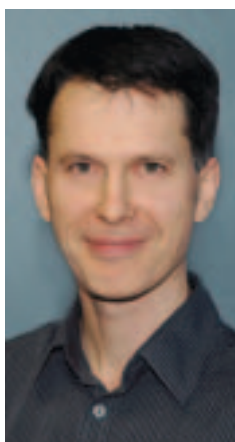


# Cancer colorectal et maladie coronarienne

## affections différentes, mêmes victimes

Photo : Emmanuèle Garnier



Dr Mickael Bouin

Les tumeurs colorectales et les maladies coronariennes ont un élément commun : leurs victimes potentielles. En effet, une étude publiée dans le *Journal of the American Medical Association* montre que les patients dont l'angiographie révèle une maladie coronarienne ont davantage de tumeurs colorectales et de lésions

du côlon à un stade avancé que le reste de la population<sup>1</sup>. S'ils présentent un syndrome métabolique ou fument, leur risque de cumuler les deux maladies grimpe de plusieurs crans.

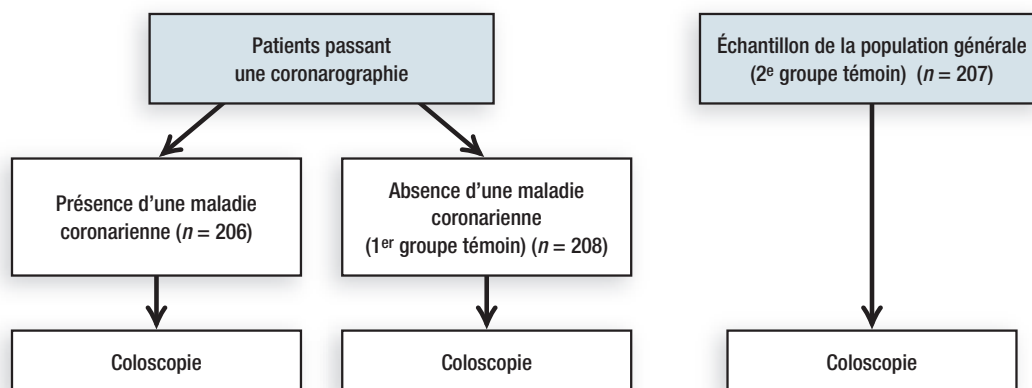
Ces données ont des implications cliniques, selon le **Dr Mickael Bouin**, gastro-entérologue au Centre hospitalier de l'Université de Montréal.

« On sait qu'il faut effectuer un dépistage du cancer du côlon dans l'ensemble de la population. Cependant, si c'est impossible, il faut au moins cibler les personnes à risque qui, selon cette nouvelle étude, pourraient comprendre les gens qui ont une maladie coronarienne et présentent un syndrome métabolique ou fument. »

Sur le plan méthodologique, l'étude est très bien faite, évalue le spécialiste, lui-même chercheur. Les auteurs, la **Dr<sup>re</sup> Annie Chan**, de l'Université de Hong Kong, et ses collaborateurs, ont invité des patients chinois qui subissaient une coronarographie à passer une coloscopie. Les chercheurs ont ainsi pu comparer un groupe de 206 patients ayant une sténose d'au moins 50 % d'une coronaire principale et un groupe de 208 sujets exempts de maladie coronarienne. Un second groupe témoin a été constitué par 207 personnes issues de la population générale qui correspondaient pour l'âge et le sexe aux patients ayant un trouble coronarien (*figure*). Aucun des participants ne devait prendre d'aspirine ou de statine, ni avoir eu une maladie du côlon ou une coloscopie au cours des dix dernières années.

1. Chan AO, Jim MH, Lam KF et coll. Prevalence of colorectal neoplasm among patients with newly diagnosed coronary artery disease. *JAMA* 2007 ; 298 : 1412-9.

Figure. Déroulement de l'étude



**Tableau. Résultats de l'étude**

	Patients avec maladie coronarienne	Patients sans maladie coronarienne	Échantillon de la population générale	P*
Tumeurs colorectales	34,0 %	18,8 %	20,8 %	< 0,001
Lésions avancées	18,4 %	8,7 %	5,8 %	< 0,001
Cancer	4,4 %	0,5 %	1,4 %	0,02

\*Comparaison entre le groupe avec maladie coronarienne et les deux groupes témoins fusionnés.

### Une prévalence élevée de lésions à un stade avancé

La comparaison des trois groupes de patients révèle un lien entre les affections coronariennes et colorectales. Ainsi, 34 % des sujets cardiaques présentaient des tumeurs colorectales contre 18,8 % des patients sans sténose et 20,8 % des représentants de la population générale (tableau). Après la correction des données pour l'âge et le sexe, l'association entre les tumeurs colorectales et les maladies coronariennes était très forte (rapport de cotes (*odds ratio*) : 1,88 ;  $P = 0,002$ ).

La présence d'une maladie coronarienne était associée non seulement à des tumeurs, mais aussi à des lésions du côlon à un stade avancé qui comprenaient des cancers et des adénomes ayant une composante villeuse, un degré élevé de dysplasie ou atteignant plus de un centimètre. La prévalence de ces tumeurs plus inquiétantes s'élevait à 18,4 % chez les patients ayant une maladie coronarienne, à 8,7 % chez les participants sans cette affection et à 5,8 % dans l'échantillon de la population générale. Le lien entre les lésions colorectales d'un degré avancé et les maladies coronariennes restait très important après la correction des données pour l'âge et le sexe (rapport de cotes : 2,51 ;  $P = 0,001$ ).

Et qu'en est-il uniquement des cancers ? Chez les patients présentant une sténose coronarienne,

**Rapport de cotes (*Odds ratio*) : rapport de la cote de l'exposition chez les cas sur la cote de l'exposition chez les témoins.**

Beaucage C, Bonnier Viger Y. Épidémiologie appliquée : une initiation à la lecture critique de la littérature en sciences de la santé. Montréal : Gaétan Morin ; 1996. p. 540.

4,4 % en étaient atteints. Par comparaison, dans le groupe sans problème coronarien, seul 0,5 % des sujets avaient une tumeur maligne.

Le lien entre la présence de lésions du côlon à un stade avancé et une maladie coronarienne était particulièrement important dans deux sous-groupes : les

sujets qui avaient un syndrome métabolique (rapport de cotes : 5,99 ;  $P = 0,02$ ) et ceux qui fumaient ou avaient fumé (rapport de cotes : 4,74 ;  $P = 0,02$ ). Sur le plan clinique, ces données sont importantes : elles mettent en lumière des facteurs de risque modifiables.

« L'un des intérêts de cette étude est de faire ressortir des facteurs de risque que l'on peut repérer avant que n'apparaisse le cancer, précise le D<sup>r</sup> Bouin. Il ne serait pas nécessaire d'attendre l'apparition d'une coronaropathie pour faire le dépistage. Il est d'ailleurs plus compliqué d'effectuer une coloscopie chez un patient cardiaque, parce qu'il doit cesser de prendre de l'aspirine ou du Plavix avant de subir des polypectomies », indique le D<sup>r</sup> Bouin.

La forte prévalence de lésions du côlon à un stade avancé chez les patients affectés d'une maladie coronarienne est particulièrement frappante. Elle s'élève à 18,4 % alors qu'elle est de 12,5 % dans la population générale de Hong Kong et de 10,5 % dans celle des États-Unis. Le cancer colorectal est, par ailleurs, le deuxième en importance dans le monde. On estime qu'une personne sur 20 en sera atteinte.

### Une explication possible : l'inflammation

La D<sup>re</sup> Chan et ses collaborateurs ne semblent pas avoir été surpris des résultats obtenus. « Le cancer colorectal et les maladies coronariennes ont les mêmes facteurs de risque environnementaux : le diabète, le tabagisme, l'hyperlipidémie, le mode de vie sédentaire, l'alimentation riche en gras et à faible teneur en fibres, l'obésité et l'hypertension », indiquent-ils.

Mais pour les gastro-entérologues, la forte

association entre les deux maladies est une découverte. Leurs lignes directrices ne les y avaient pas préparés. « Les facteurs de risque des maladies coronariennes sont bien connus. Toutefois, ceux que l'on utilise pour dépister le cancer colorectal sont différents. Ils comprennent surtout l'âge, les antécédents familiaux de cancer et les antécédents personnels de polypes et de cancer », explique le D<sup>r</sup> Bouin.

Par quel mécanisme les mêmes facteurs de risque affectent-ils à la fois le côlon et les coronaires ? Probablement par l'inflammation, avancent les chercheurs. On sait qu'il s'agit d'un élément clé de la pathogenèse de l'athérosclérose. Dans le domaine colorectal, des liens entre l'inflammation et les tumeurs malignes sont également connus : les patients qui souffrent d'une maladie inflammatoire de l'intestin, par exemple, sont plus sujets aux cancers colorectaux.

Par ailleurs, les résultats d'une étude faite sur une population chinoise s'appliquent-ils à des personnes de race blanche ? « Ces données sont suffisamment fortes pour que l'on puisse supposer que le même phénomène se produit chez nous. En adoptant notre mode de vie, les Chinois sont devenus victimes des mêmes maladies que nous », précise le gastro-entérologue. À Hong Kong, d'ailleurs, la prévalence du cancer colorectal et des maladies coronariennes est semblable à celle des pays occidentaux.

« L'idéal serait de refaire l'étude en Amérique du Nord ou en Europe », estime le D<sup>r</sup> Bouin. Mais il faudrait également une seconde recherche. « On doit s'assurer que le dépistage des lésions colorectales réduit le taux de mortalité des patients. Il serait inutile de faire une coloscopie aux patients s'ils meurent précocement d'une maladie coronarienne ou d'une autre complication liée à leurs facteurs de risque. »

Pour l'instant, il est donc prématuré de recommander un dépistage systématique de tous les patients ayant une maladie coronarienne en ciblant davantage ceux qui fument ou ont un syndrome métabolique. Cependant, les données chinoises incitent à porter une attention particulière à ces personnes plus susceptibles de présenter des lésions colorectales. 📖

## Complications cardiovasculaires

### les dangers d'un taux de cholestérol HDL trop bas

Il est maintenant clair qu'un taux de cholestérol HDL trop bas est un important facteur de risque de complications cardiovasculaires chez les patients sous statine. Et ce, même lorsque la concentration sanguine de cholestérol LDL est inférieure à 1,8 mmol/l<sup>1</sup>, selon une étude publiée dans le *New England Journal of Medicine*.



D<sup>r</sup> Philippe L.-L'Allier

Photo: Techniques audiovisuelles - Institut de Cardiologie de Montréal.

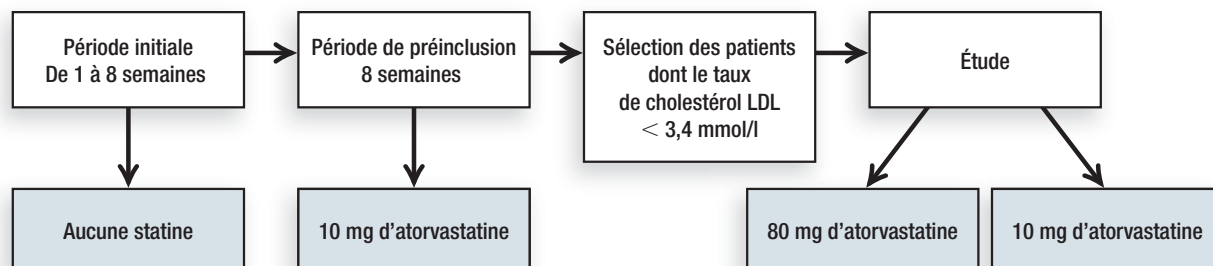
« Ce sont des données extrêmement importantes, estime le D<sup>r</sup> Philippe L.-L'Allier, cardiologue et directeur de l'unité coronarienne de l'Institut de Cardiologie de Montréal. Elles montrent qu'une fois que l'on a réussi à réduire le taux de cholestérol LDL à un niveau très faible, le taux de cholestérol HDL demeure un facteur qui permet de stratifier le risque résiduel. Il s'agit vraisemblablement d'une cible de traitement des plus importantes. »

Les auteurs de l'étude, le D<sup>r</sup> Philip Barter, d'Australie, et ses collaborateurs d'autres pays, se sont servis des données de l'essai clinique TNT (*Treating to New Targets*) pour étudier le lien entre la fréquence de problèmes cardiovasculaires graves et le taux de cholestérol HDL dans une population de patients à risque prenant des statines. Financée par Pfizer, l'étude porte sur 9770 sujets de 35 à 75 ans présentant une maladie coronarienne évidente : antécédents d'infarctus du myocarde, de revascularisation coronarienne ou d'angor avec une preuve objective d'athérosclérose coronarienne.

Après une période de préinclusion sans statine,

1. Barter P, Gotto AM, La Rosa JC et coll. HDL Cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2007 ; 357 : 1301-10.

Figure 1. Déroulement de l'étude



les sujets de l'étude TNT avaient pris, pendant huit semaines, 10 mg d'atorvastatine par jour (figure 1). Ceux dont le taux de cholestérol LDL avait été réduit à moins de 3,4 mmol/l ont été distribués au hasard en deux groupes : un premier a continué à prendre 10 mg d'atorvastatine et le second a reçu une dose de 80 mg par jour. Le critère d'évaluation principal était l'apparition d'une complication cardiovasculaire importante : décès dû à une maladie coronarienne, infarctus du myocarde non mortel, arrêt cardiaque suivi d'une réanimation ou d'accident vasculaire cérébral fatal ou non.

Quelle a été l'importance du taux de cholestérol HDL ? Les participants dont la concentration se situait dans le quintile le plus élevé ont eu 25 % moins de problèmes cardiovasculaires importants que ceux du dernier quintile. Le taux de complications graves passait de 9,5 % dans le quintile le plus bas à 7,1 % dans le plus haut (intervalle de confiance : 0,60 – 0,95) (figure 2a).

Un taux élevé de cholestérol HDL avait un effet protecteur même lorsque la concentration de cholestérol LDL était très faible. Ainsi, chez les 2661 patients dont le taux de cholestérol LDL était inférieur à 1,8 mmol/l, le risque de trouble cardiovasculaire important était de 39 % moins élevé dans le quartile ayant le taux le plus élevé de cholestérol HDL que dans le moins élevé (intervalle de confiance : 0,38 – 0,97).

On peut en fait s'attendre à une diminution de 1,1 % du risque de complications cardiovasculaires graves pour une hausse de 0,026 mmol/l du taux de cholestérol HDL au troisième mois ( $P = 0,003$ ). Ces données confirment celles d'autres essais cliniques. L'analyse des résultats de quatre grandes

études avait montré que chaque augmentation de 0,03 mmol/l du taux de cholestérol HDL était associée à une réduction de 2 % à 3 % du risque de maladie coronarienne ultérieure.

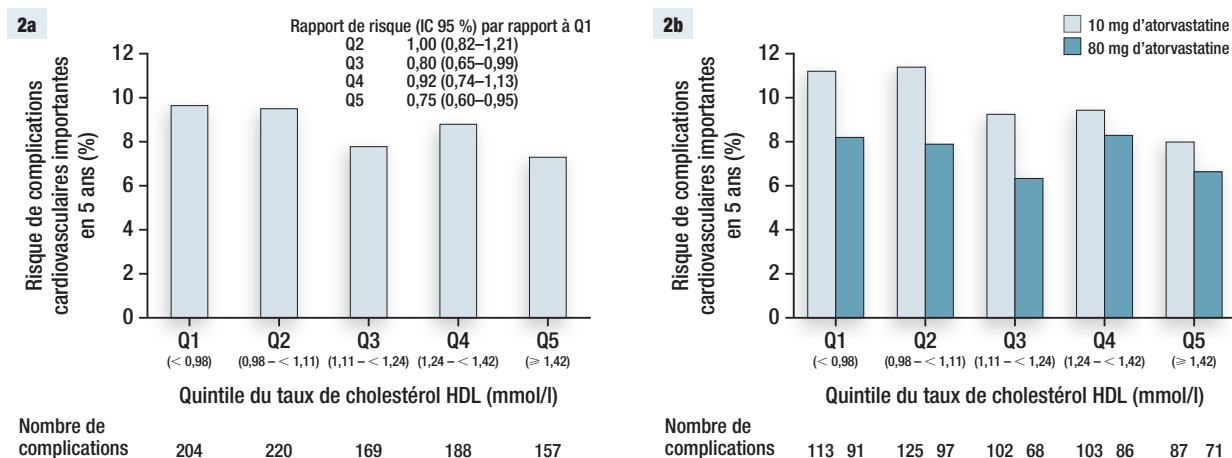
La forte dose d'atorvastatine a, par ailleurs, protégé les patients de l'étude TNT. L'incidence des problèmes cardiovasculaires graves était beaucoup plus basse dans le groupe prenant 80 mg d'atorvastatine que dans celui recevant 10 mg par jour dans tous les quintiles. Cependant, dans les deux groupes de traitement, la fréquence des troubles cardiovasculaires importants diminuait avec l'accroissement du taux de cholestérol HDL (figure 2b).

« Dans cette analyse *post hoc* des données de l'étude TNT, le taux de cholestérol HDL était un facteur prédictif significatif des accidents cardiovasculaires importants dans toute la cohorte de l'étude, même une fois que tous les facteurs de risque de base avaient été pris en compte, dont le taux de cholestérol LDL », ont conclu les auteurs.

### Répercussions cliniques

Quelles sont les répercussions cliniques de ces résultats ? Actuellement, il existe peu de moyens de hausser le taux de cholestérol HDL. « La première étape chez les patients dont la concentration est faible est une approche non pharmacologique. Il faut leur recommander de faire de l'activité physique, de cesser de fumer et d'avoir une alimentation méditerranéenne riche en oméga-3 », prône le D<sup>r</sup> L.-L'Allier. L'efficacité de ces interventions, qui varie d'une personne à l'autre, dépend en partie de l'intensité des mesures. « Le taux de cholestérol HDL des personnes qui

**Figure 2. Analyse multivariée de la relation entre le taux de cholestérol HDL au troisième mois et le risque de complications cardiovasculaires graves**



Le graphique A montre les résultats de tous les patients. Le quintile 1 constitue le groupe de référence. Le risque ajusté pour une période de cinq ans correspond au risque d'apparition d'un premier trouble cardiovasculaire important auquel on s'attend pour une cohorte présentant les caractéristiques suivantes : taux de femmes, 19,0 % ; âge moyen, 61 ans ; taux d'anciens fumeurs, 63,2 % ; taux de fumeurs actuels, 13,4 % ; indice de masse corporelle, 28,5 ; pression systolique moyenne, 130,7 mm Hg ; diabète, 15 % ; antécédents d'infarctus du myocarde, 58,3 % ; maladies cardiovasculaires, 5,2 % ; hypertension (pression sanguine systolique > 140 mm Hg ou patient recevant un traitement antihypertenseur), 54,1 % ; glycémie à jeun moyenne, 6 mmol/l ; taux de cholestérol LDL moyen au troisième mois, 2,2 mmol/l ; taux de triglycérides moyen au troisième mois, 1,6 mmol/l.

Le graphique B montre les résultats des groupes prenant respectivement 10 mg et 80 mg d'atorvastatine. Au troisième mois, le taux de cholestérol LDL était de 2,6 mmol/l et le taux de triglycérides de 1,7 mmol/l dans le groupe recevant 10 mg d'atorvastatine. Dans le groupe prenant 80 mg d'atorvastatine, le taux de cholestérol LDL s'élevait à 1,9 mmol/l et le taux de triglycérides à 1,4 mmol/l au troisième mois.

1. Barter P et coll. HDL Cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2007 ; 357 : 1301-10. ©2007 Massachusetts Medical Society. Tous droits réservés.

s'entraînent beaucoup et qui ont une alimentation très saine peut augmenter de plus de 50 % . »

Quand le changement de mode de vie ne suffit pas, il reste les traitements pharmacologiques. Aucun médicament n'est cependant indiqué pour accroître la concentration sanguine de cholestérol HDL.

« Chez les patients dont le taux de cholestérol HDL est très faible et qui souffrent de complications cardiovasculaires récurrentes ou présentent un grand risque d'en avoir, on peut considérer la prescription de niacine. Ce médicament augmente légèrement le taux de cholestérol HDL. »

L'emploi de la niacine pour cette indication est encore considéré comme expérimental par une majorité de cardiologues, prévient le D<sup>r</sup> L.-L'Allier. Pour l'instant, seules quelques petites études ont montré que la niacine pouvait être bénéfique. « Il faut que des essais cliniques de grande

envergure prouvent que ce médicament réduit le taux complications cardiovasculaires chez les patients sous statine. » Et les fibrates ? « Ils n'ont pas la cote actuellement. Des études cliniques récentes où ils ont été utilisés en association avec les statines ont donné des résultats neutres malgré l'effet de ces produits sur le taux de cholestérol HDL. »

La recherche apporte cependant de l'espoir. Les molécules de la classe des inhibiteurs de la CETP (*Cholesterol Ester Transfer Protein*) ont la capacité de doubler la concentration sanguine de cholestérol HDL et de permettre d'atteindre des taux de cholestérol HDL supérieurs à ceux de cholestérol LDL. L'injection de molécules HDL par voie intraveineuse, traitement auquel travaillent des chercheurs de l'Institut de Cardiologie de Montréal, constitue une autre avenue intéressante. 🌟

# Une affiche pour enseigner la prise de la pression artérielle

Francine Fiore



Dr Denis Drouin

Afin d'aider les professionnels de la santé à mieux enseigner aux patients à prendre leur pression artérielle, un médecin et une infirmière ont conçu une affiche qui montre les étapes à suivre et, surtout, la position à adopter. Ainsi, le patient doit être assis, ne pas parler, avoir le dos appuyé, le bras à la hauteur du cœur et les pieds sur le sol.

L'outil a été conçu par le Dr Denis Drouin, omnipraticien et directeur adjoint du Centre de développement professionnel continu de la Faculté de médecine de

l'Université Laval, et par M<sup>me</sup> Lyne Cloutier, infirmière, docteure en sciences cliniques et professeure au Département des sciences infirmières de l'Université du Québec à Trois-Rivières. Tous deux font partie du comité de mise en œuvre des recommandations du Programme éducatif canadien sur l'hypertension.




M<sup>me</sup> Lyne Cloutier

Cette affiche est destinée aux patients, mais également aux professionnels de la santé. Dans le cadre de son doctorat, M<sup>me</sup> Cloutier a effectué des travaux de recherche qui ont révélé certaines lacunes au cours de la prise de la pression artérielle par les infirmières. « Souvent, elles utilisent des techniques non conformes aux recommandations des experts canadiens », explique-t-elle. Selon le Dr Drouin, ce serait pire du côté des médecins. « L'erreur la plus fréquente est la mauvaise position du patient, soit le dos non appuyé, les jambes pendantes ou croisées, le bras à la mauvaise hauteur, etc. La position du patient est fondamentale, car elle peut modifier la pression artérielle, entraîner une surestimation des données et, par conséquent, donner lieu à un traitement médical erroné et même non indiqué », souligne le médecin.

Les auteurs de l'outil recommandent aux professionnels de la santé non seulement d'employer leur affiche pour enseigner au patient l'automesure de la pression, mais aussi de remettre à ce dernier un aide-mémoire qu'ils ont conçu et qui a le format d'une carte postale.

L'affiche et l'aide-mémoire existent en français et en anglais. On peut se les procurer en s'adressant à la Fondation des maladies du cœur du Québec à Montréal et aux représentants de la société Boehringer Ingelheim qui en commandite la distribution. Les personnes intéressées peuvent se procurer un bon de commande au [www.hypertension.qc.ca](http://www.hypertension.qc.ca).

Fondation des maladies du cœur du Québec : 514 871-8038. 



(Suite à la page 144) >>>>

## Mise en garde

### Alertec et graves réactions indésirables

L'Alertec (modafinil), indiqué dans le traitement de l'hypersomnolence, a été associé à l'apparition de graves éruptions cutanées, de réactions d'hypersensibilité importantes et de symptômes psychiatriques. Le médicament est prescrit aux patients atteints de narcolepsie, du syndrome d'apnée ou d'hypopnée obstructive du sommeil et de troubles du sommeil des travailleurs de nuit.

L'Alertec peut causer des réactions cutanées potentiellement mortelles ainsi que d'autres réactions d'hypersensibilité graves. On a signalé des érythrodermies bulleuses avec épidermolyse, des syndromes de Stevens-Johnson et des éruptions d'origine médicamenteuse accompagnées d'une éosinophilie et de symptômes généraux. Un des cas s'est d'ailleurs produit au Canada. L'Alertec a, en outre, été associé à des œdèmes de Quincke, à des réactions anaphylactiques et à des réactions d'hypersensibilité touchant plusieurs organes.

« Les médecins doivent dire à leurs patients de cesser immédiatement de prendre le modafinil et de communiquer avec eux s'ils présentent une éruption cutanée ou tout signe ou symptôme évocateur d'un œdème de Quincke ou d'anaphylaxie », recommande le fabricant, Shire Canada. Les éruptions que provoque le modafinil peuvent rester bénignes, mais il est impossible de prédire avec certitude celles qui deviendront graves. La prudence est donc nécessaire.

Le modafinil peut également causer des symptômes psychiatriques. Des cas de manie, de délire, d'hallucinations et d'idées suicidaires ont ainsi été signalés après la commercialisation du médicament. De nombreux patients touchés avaient cependant des antécédents de troubles psychiatriques. « Il faut envisager l'éventuelle apparition ou exacerbation des symptômes psychiatriques chez les patients traités par le modafinil. Si de tels symptômes se manifestent en association avec l'administration du modafinil, l'arrêt du traitement doit être envisagé », indique la société pharmaceutique.

Tant les réactions cutanées et allergiques que les symptômes psychiatriques ont été signalés non seulement chez des adultes, mais aussi chez des enfants. Chez ces derniers, toutefois, l'emploi du modafinil n'est pas approuvé, rappelle Shire Canada.

Par ailleurs, il est recommandé de ne pas prescrire l'Alertec aux patients ayant des antécédents d'hypertrophie du ventricule gauche ou qui ont présenté des manifestations cliniquement significatives de prolapsus valvulaire mitral lié à l'emploi d'un stimulant du système nerveux central. Ces manifestations peuvent inclure des modifications ischémiques à l'électrocardiogramme, des douleurs thoraciques ou des arythmies. « Si de tels symptômes apparaissent, une évaluation cardiaque est à considérer », précise Shire Canada. ☞