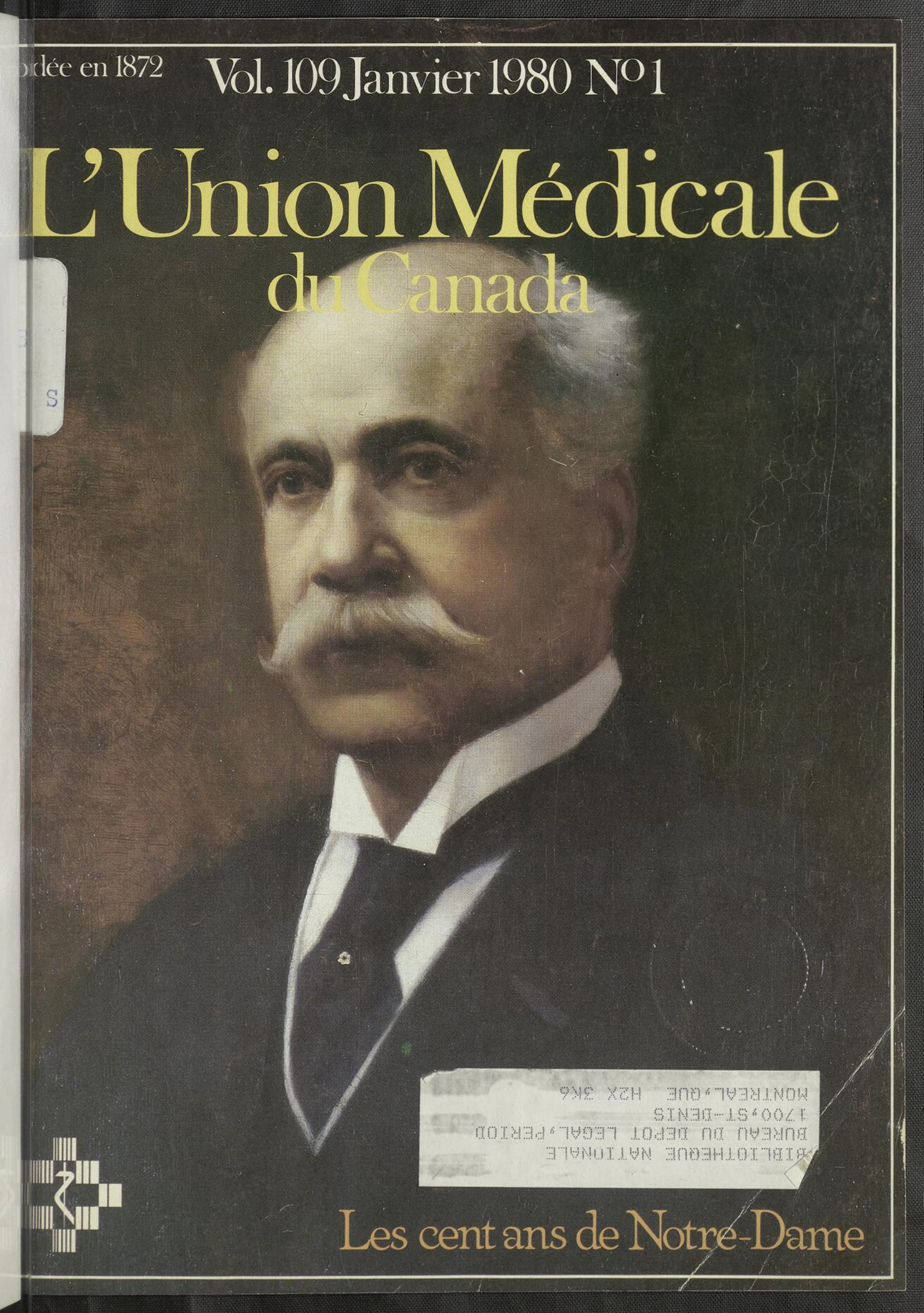
ndée en 1872 Vol. 109 Janvier 1980 No 1

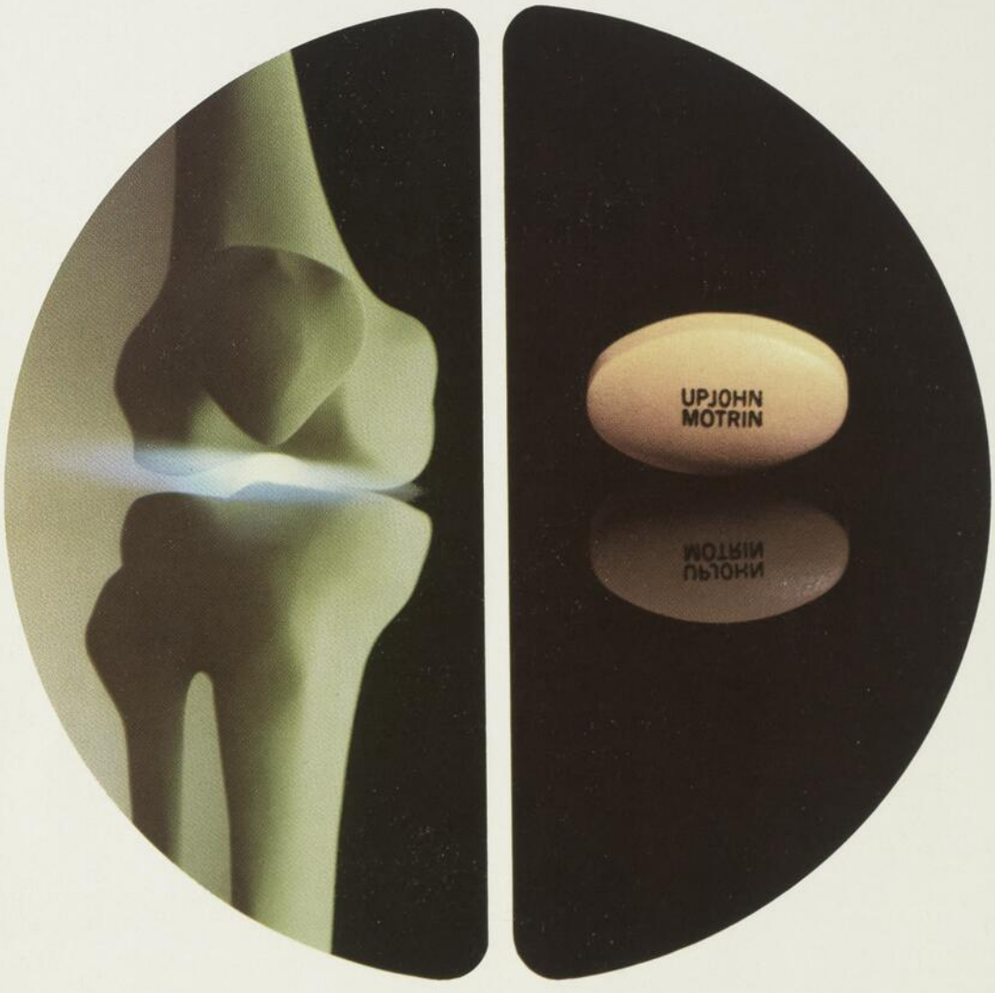
L'Union Médicale du Canada



BIBLIOTHEQUE NATIONALE
BUREAU DU DEPOT LEGAL, PERIOD
1700, ST-DENIS
MONTREAL, QUE H2X 3K6

Les cent ans de Notre-Dame

contre
la **douleur**
le premier problème
de l'arthritique



considérez
Motrin
en premier

Motrin: Maintenant en comprimés de 600 mg

Upjohn

7910 MARQUE DÉPOSÉE. MOTRIN CF 1542.1

LA COMPAGNIE UPJOHN DU CANADA / 865 YORK MILLS ROAD / DON MILLS, ONTARIO

MEMBRE ACIM
PAAB CCPP

Contre
la **douleur**
le premier problème
de l'arthritique

considérez **Motrin**
en premier

Motrin
(ibuprofène)

Mode d'action: L'ibuprofène a exercé une activité anti-inflammatoire, analgésique et antipyrétique au cours d'études sur les animaux faites dans le but précis de démontrer ces activités. L'ibuprofène n'exerce aucun effet glucocorticoïde démontrable.

L'ibuprofène est moins apte à provoquer un saignement gastro-intestinal, aux doses courantes, que l'acide acétylsalicylique.

Chez l'homme, les essais cliniques ont démontré que l'activité d'une dose quotidienne de 1200 à 1800 mg d'ibuprofène est semblable à celle d'une dose de 3600 mg d'acide acétylsalicylique.

Indications et usage clinique: L'ibuprofène est indiqué dans le traitement de l'arthrite rhumatoïde et de l'ostéo-arthrite.

Contre-indications: Ne pas utiliser l'ibuprofène chez les malades hypersensibles à ce composé, ni chez ceux avec syndrome de polypes nasaux, oedème de Quincke ou antécédents de bronchospasme causé par l'acide acétylsalicylique et d'autres agents anti-inflammatoires non stéroïdiques. (Voir MISE EN GARDE)

Ne pas utiliser l'ibuprofène au cours de la grossesse ou de l'allaitement, ni chez l'enfant, étant donné que sa sécurité n'a pas été établie dans ces cas.

Mise en garde: Des réactions anaphylactoïdes sont survenues chez des malades hypersensibles à l'acide acétylsalicylique. (Voir CONTRE-INDICATIONS)

Des cas parfois graves d'ulcération gastro-duodénale et de saignement gastro-intestinal ont été rapportés avec l'ibuprofène. L'ulcération gastro-duodénale, la perforation et le saignement gastro-intestinal grave peuvent avoir une issue fatale, et bien qu'ils aient rarement été rapportés avec l'ibuprofène, une relation de cause à effet n'a pas été établie. Durant un traitement à l'ibuprofène il importe de surveiller de près les malades avec antécédents de maladie des voies gastro-intestinales supérieures.

Précautions: Vue trouble, diminution de l'acuité visuelle, scotome, changement de la vision colorée ont été rapportés. Si un malade prenant l'ibuprofène développe ces troubles, discontinuer le traitement et faire faire un examen ophtalmologique.

Rétention aqueuse et oedème ont été signalés avec l'ibuprofène; le médicament doit donc être administré avec prudence aux patients ayant des antécédents de décompensation cardiaque ou de maladie rénale.

Comme d'autres agents anti-inflammatoires non stéroïdiques, l'ibuprofène peut inhiber l'agrégation plaquettaire, mais son effet est quantitativement moindre et d'une durée plus courte que celui de l'acide acétylsalicylique. Il a été démontré que l'ibuprofène prolonge le temps de saignement (sans toutefois dépasser les limites normales) chez les sujets normaux. Vu que cet effet peut être amplifié chez les malades souffrant d'anomalie hémostatique sous-jacente, l'ibuprofène doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'anomalies intrinsèques de coagulation et chez ceux prenant des anticoagulants.

Avertir les malades prenant l'ibuprofène de rapporter à leur médecin tout signe ou symptôme d'ulcération ou de saignement gastro-intestinal, vue trouble et autres symptômes oculaires, éruption cutanée, gain pondéral et oedème.

Lorsque l'ibuprofène doit être pris par un malade déjà soumis à une corticothérapie prolongée, et que ce traitement doit ensuite être discontinué, il importe de diminuer progressivement les corticostéroïdes pour éviter une exacerbation de la maladie et ne pas causer une insuffisance surrénale.

Chez des patients atteints de lupus érythémateux aigu disséminé, une méningite amicrobienne a été rapportée lors du traitement à l'ibuprofène. Les réactions d'hypersensibilité à l'ibuprofène comme: fièvre, éruption cutanée et anomalie de la fonction hépatique sont aussi plus fréquentes chez ces malades que chez ceux avec d'autres affections. Il faut donc administrer l'ibuprofène avec prudence aux personnes souffrant de lupus érythémateux aigu disséminé.

Interactions médicamenteuses

Anticoagulants coumariniques: Plusieurs études contrôlées de courte durée ont révélé que l'ibuprofène n'affecte pas de façon significative le temps de prothrombine ni différents autres facteurs de coagulation chez les malades prenant des anticoagulants coumariniques. Toutefois, vu que le saignement a été signalé lors de l'administration d'ibuprofène et d'autres agents anti-inflammatoires non stéroïdiques à des patients prenant des anticoagulants coumariniques, le médecin doit faire preuve de prudence lorsqu'il administre l'ibuprofène à des malades recevant des anticoagulants.

Acide acétylsalicylique (A.A.S.): Des études sur les animaux démontrent que l'acide acétylsalicylique administré avec d'autres agents anti-inflammatoires non stéroïdiques (y compris l'ibuprofène) produit une nette diminution de l'activité anti-inflammatoire et une baisse de la concentration sanguine des médicaments autres que l'A.A.S. Lors d'études de biodisponibilité, une dose unique d'A.A.S. donnée à des volontaires normaux n'a produit aucun effet sur les taux sanguins d'ibuprofène. Des études cliniques de corrélation n'ont pas été effectuées.

Réactions défavorables: Les réactions défavorables suivantes ont été constatées chez des malades traités à l'ibuprofène:

N.B.: Les réactions mentionnées sous "Rapport de causalité inconnu" sont survenues dans des circonstances où un rapport de causalité n'a pu être déterminé. Toutefois, bien que ces cas soient rares, la possibilité d'un rapport avec l'ibuprofène ne doit pas être écartée.

Tractus digestif: Les réactions défavorables les plus fréquentes avec l'ibuprofène concernent le tractus digestif.
Fréquence de 3 à 9%: Nausées, douleur épigastrique, pyrosis.
1 à 3%: Diarrhée, troubles abdominaux, nausées et vomissement, indigestion, constipation, crampes ou douleurs abdominales, réplétion des voies gastro-intestinales (ballonement, flatulence).
moins de 1%: Ulcère gastrique ou duodénal avec saignement ou perforation, hémorragie gastro-intestinale, méléna, hépatite, ictère, anomalie de la fonction hépatique (TGOS, bilirubine sérique et phosphatase alcaline).

Système nerveux central:
Fréquence de 3 à 9%: Vertige
1 à 3%: Céphalée, nervosité.
moins de 1%: Dépression, insomnie.
Rapport de causalité inconnu: Parasthésie, hallucinations, anomalies oniriques.

Peau:
Fréquence de 3 à 9%: Eruption cutanée (y compris le type maculo-papuleux)
1 à 3%: Prurit.
moins de 1%: Eruption vésiculo-bulleuse, urticaire, érythème polymorphe.
Rapport de causalité inconnu: Alopécie, syndrome de Stevens-Johnson.

Vue et ouïe:
Fréquence de 1 à 3%: Tinnitus.
moins de 1%: Amblyopie (vue trouble, diminution de l'acuité visuelle, scotome, changement de la vision colorée). Tout trouble visuel durant un traitement à l'ibuprofène nécessite un examen ophtalmologique (Voir PRÉCAUTIONS).
Rapport de causalité inconnu: Conjonctivite, diplopie, névrite optique.

Métabolisme:
Fréquence de 1 à 3%: Diminution de l'appétit, oedème, rétention aqueuse. La rétention aqueuse disparaît généralement promptement avec la cessation du traitement (Voir PRÉCAUTIONS).

Sang:
Fréquence de moins de 1%: Leucopénie et baisse du taux de l'hémoglobine et de l'hématocrite.
Rapport de causalité inconnu: Anémie hémolytique, thrombocytopénie, granulocytopénie, épisodes de saignement (purpura, épistaxis, hématurie, ménorragie).

Appareil circulatoire:
Fréquence de moins de 1%: Insuffisance cardiaque chez les malades avec fonction cardiaque marginale, pression sanguine élevée.
Rapport de causalité inconnu: Arythmie (tachycardie sinusale, bradycardie sinusale, palpitations).

Allergies:
Fréquence de moins de 1%: Anaphylaxie (Voir CONTRE-INDICATIONS).
Rapport de causalité inconnu: Fièvre, maladie sérique, syndrome de lupus érythémateux.

Système endocrinien:
Rapport de causalité inconnu: Gynécomastie, réaction hypoglycémique.

Reins: Rapport de causalité inconnu: Diminution de la clairance de créatinine, polyurie, urémie.

Symptômes et traitement du surdosage: Un enfant de 19 mois pesant 12 kg et ayant pris 2800 à 4000 mg d'ibuprofène a présenté de l'apnée et de la cyanose, et n'a réagi qu'à des stimulations douloureuses. Oxygène et liquides par voie parentérale lui ont été administrés; après 12 heures il semblait complètement remis. Deux autres enfants (de 10 kg chacun) ont pris chacun 1200 mg d'ibuprofène sans manifester d'intoxication aiguë et sans conséquences ultérieures fâcheuses. Un homme de 19 ans ayant pris 8000 mg d'ibuprofène a éprouvé du vertige, et on a observé du nystagmus. Il s'est remis sans séquelles après hydratation parentérale et trois jours de repos au lit.

En cas de surdosage aigu, vider l'estomac par vomissement ou lavage. On retrouvera toutefois peu de médicament si le délai depuis la prise a dépassé une heure. Le médicament étant acide et son excrétion se faisant dans l'urine, il est théoriquement recommandé d'administrer un alcali et de provoquer une diurèse.

Posologie et mode d'administration: La posologie quotidienne initiale pour l'adulte est de 1200 mg, à répartir en 3 ou 4 doses égales. Suivant l'effet thérapeutique, la posologie peut être diminuée ou augmentée, mais elle ne doit pas dépasser 2400 mg.

Lorsque l'effet maximal est réalisé, la posologie d'entretien doit se situer entre 800 et 1200 mg par jour.

Enfants: Vu l'absence d'expérience clinique, l'ibuprofène n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 12 ans.

Présentation: Comprimés drageifiés de 200 mg (jaunes), 300 mg (blancs), 400 mg (oranges), et 600 mg (pêche) en flacons de 100 et de 1000.

Monographie envoyée sur demande.

Upjohn 7910 MARQUE DÉPOSÉE: MOTRIN CF 1542.1

MEMBRE ACIM

LA COMPAGNIE UPJOHN DU CANADA
865 YORK MILLS ROAD
DON MILLS, ONTARIO

PAAB CCPP

Les fêtes
du centenaire
Hôpital Notre-Dame
1880-1980

L'hôpital Notre-Dame célébrera le centenaire de sa fondation tout au long de 1980. Si, à titre d'ami ou d'ancien de l'hôpital Notre-Dame, vous désirez participer à ces manifestations ou en recevoir le programme, vous nous obligeriez en nous communiquant votre nom et votre adresse à l'attention du:

Secrétariat des fêtes
du Centenaire
Hôpital Notre-Dame
1560 est, rue Sherbrooke
Suite G-1144
Montréal, Québec
H2L 4K8

Pour abréger le repos forcé



FLEXERIL*

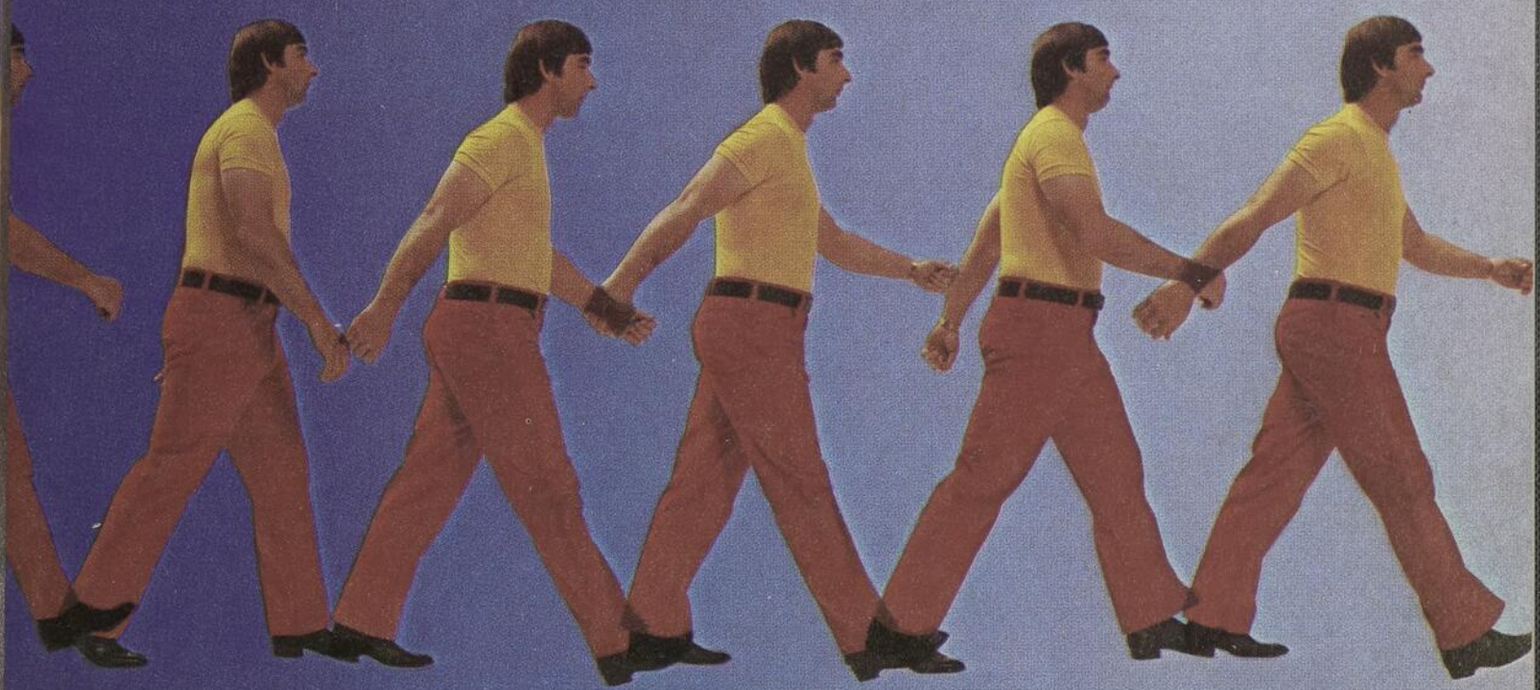
(comprimés de chlorhydrate de cyclobenzaprine)

Pour le soulagement du spasme musculaire localisé et comme mesure adjuvante au repos et à la physiothérapie

Un myorelaxant très efficace

"De fait, j'ai constaté que trois patients sur quatre bénéficiaient d'un traitement avec FLEXERIL*. Ce médicament les a soulagés de leur spasme aigu et des signes et des symptômes qui lui sont associés, soit la douleur et la sensibilité à la palpation".[1] (citation traduite)

FLEXERIL* n'est pas un analgésique. Aussi, un traitement ne visant qu'à soulager la douleur ne peut se révéler que partiellement efficace.



Un début d'action rapide

On a noté chez certains sujets une amélioration clinique dès le premier jour du traitement. L'effet de FLEXERIL* atteint souvent son maximum pendant la première semaine du traitement.

Un prompt retour aux activités normales

"Ensuite, je prescrirais du repos, l'application de chaleur pénétrante et enfin l'administration d'un myorelaxant tel que FLEXERIL*, si c'est indiqué. (...) De cette façon, je crois que les médecins arriveront à remettre sur pied leurs patients atteints de spasme musculaire dans les plus brefs délais".[1] (citation traduite)

1. Points de vue actuels sur le diagnostic et le traitement du spasme musculaire aigu localisé, Donald S. Miller, M.D., Ph.D., Chicago, Ill., 1978.

MSD | MERCK SHARP & DOHME CANADA LIMITÉE

*®Marque déposée

FLEXERIL*

MYORELAXANT

INDICATIONS

Comme mesure adjuvante au repos et à la physiothérapie pour soulager les spasmes musculaires associés aux troubles aigus et douloureux de l'appareil locomoteur.

FLEXERIL* ne devrait être administré que sur de courtes périodes (de deux à trois semaines) pour les raisons suivantes: on n'a pas encore de preuves suffisantes de son efficacité pour des traitements prolongés; en outre, les spasmes musculaires associés aux troubles aigus et douloureux de l'appareil locomoteur sont généralement de courte durée et un traitement spécifique pendant des périodes prolongées est rarement justifié.

FLEXERIL* ne s'est révélé efficace ni pour le traitement des troubles spastiques associés à une lésion cérébrale ou à une maladie de la moelle épinière, ni chez les enfants atteints d'infirmité motrice cérébrale.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La posologie habituelle de FLEXERIL* est de 10 mg, trois fois par jour, et elle peut s'échelonner entre 20 et 40 mg par jour en doses fractionnées. La posologie quotidienne ne doit pas dépasser 60 mg. FLEXERIL* n'est ni indiqué ni recommandé pendant des périodes dépassant deux ou trois semaines.

CONTRE-INDICATIONS

Dans les cas d'hypersensibilité au médicament; on ne doit pas l'administrer en même temps que des inhibiteurs de la mono-amine-oxydase ou pendant les 14 jours qui suivent le retrait de ces médicaments; pendant la période de convalescence qui suit immédiatement un infarctus du myocarde; en présence d'arythmie, de bloc cardiaque, de troubles de conduction ou d'insuffisance cardiaque; dans les cas d'hyperthyroidisme.

MISE EN GARDE

L'administration de FLEXERIL* (chlorhydrate de cyclobenzaprine) n'est pas recommandée pendant des périodes dépassant deux ou trois semaines (voir INDICATIONS).

FLEXERIL* s'apparente de près aux antidépresseurs tricycliques tels que l'amitriptyline et l'imipramine. Dans des études de courte durée effectuées pour des états autres que les spasmes musculaires associés à des troubles aigus de l'appareil locomoteur, et généralement à des doses quelque peu plus élevées que celles recommandées pour les spasmes des muscles squelettiques, on a observé certaines des réactions les plus importantes que produisent les antidépresseurs tricycliques sur le système nerveux central (voir PRÉCAUTIONS ci-dessous et RÉACTIONS DÉFAVORABLES).

Il peut y avoir interaction entre FLEXERIL* et les inhibiteurs de la mono-amine-oxydase (MAO). Des crises d'hyperthermie, des convulsions graves et des décès se sont produits chez des patients qui prenaient des antidépresseurs tricycliques et des inhibiteurs de la mono-amine-oxydase.

On a rapporté que les antidépresseurs tricycliques produisaient des arythmies, de la tachycardie sinusale, une prolongation du temps de conduction pouvant entraîner l'infarctus du myocarde et l'apoplexie.

FLEXERIL* peut potentialiser les effets de l'alcool, des barbituriques et des autres agents qui dépriment le système nerveux central.

PRÉCAUTIONS

FLEXERIL* peut altérer les facultés physiques et mentales nécessaires à l'exécution de certaines tâches qui comportent des risques, telles que l'opération d'une machine ou la conduite d'un véhicule.

En raison de son activité atropinique, FLEXERIL* doit être administré avec prudence aux malades qui ont des antécédents de rétention urinaire, à ceux qui souffrent de glaucome à angle fermé, d'une augmentation de la pression intra-oculaire et à ceux qui prennent des anticholinergiques.

Les antidépresseurs tricyliques peuvent bloquer l'action antihypertensive de la guanéthidine ou d'autres composés dont l'action est semblable.

Emploi durant la grossesse: L'innocuité de FLEXERIL* n'a pas été établie chez les femmes enceintes. Par conséquent, on ne doit pas l'administrer aux femmes en âge d'enfanter, sauf lorsque le médecin est d'avis que les avantages du traitement l'emportent sur les risques qu'il pourrait comporter pour la mère et le foetus. *Emploi chez les mères qui allaitent:* Étant donné que FLEXERIL* est excrété dans le lait de la mère, on ne doit pas l'administrer à celles qui allaitent. *Emploi en pédiatrie:* L'innocuité et l'efficacité de FLEXERIL* n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 15 ans.

RÉACTIONS DÉFAVORABLES

Réactions les plus fréquentes: somnolence (40 p.c.), sécheresse buccale (28 p.c.), étourdissement (11 p.c.). *Réactions moins fréquentes:* augmentation de la fréquence cardiaque (et plusieurs cas de tachycardie), faiblesse, fatigue, dyspepsie, nausées, paresthésie, goût désagréable, vue brouillée et insomnie. *Réactions rares:* sudation, myalgie, dyspnée, douleur abdominale, constipation, langue saburrale, tremblements, dysarthrie, euphorie, nervosité, désorientation, confusion, céphalée, rétention urinaire, affaiblissement du tonus vésical, ataxie, dépression, hallucinations et réactions d'hypersensibilité telles que éruptions cutanées, urticaire et oedème de la face et de la langue.

On donne dans la liste ci-dessous quelques autres réactions défavorables rapportées après l'administration de composés tricycliques; ces réactions n'ont pas été observées avec l'administration de FLEXERIL* dans le cadre d'études de courte durée portant sur les spasmes musculaires d'origine périphérique. Certaines de ces réactions ont été observées quand FLEXERIL* a été administré pour le traitement d'autres états, mais habituellement à des doses plus fortes. La ressemblance pharmacologique de FLEXERIL* avec les agents tricycliques incite par ailleurs à prendre en considération chacune des réactions de ces derniers pendant l'administration de FLEXERIL*.

Réactions cardio-vasculaires: Hypotension, hypertension, palpitation, infarctus du myocarde, arythmie, bloc cardiaque, apoplexie. *Réactions neuro-musculaires et réactions du système nerveux central:* État de confusion, manque de concentration, délire, hallucinations, excitation, anxiété, agitation, cauchemars, engourdissement et fourmillement des extrémités, neuropathie périphérique, incoordination, convulsions, altération des tracés de l'EEG, symptômes extrapyramidaux, tinnitus, syndrome de sécrétion anormale de l'hormone antidiurétique (ADH). *Réactions anticholinergiques:* Troubles de l'accommodation visuelle, iléus paralytique, dilatation des voies urinaires. *Réactions allergiques:* Éruptions cutanées, urticaire, photosensibilité, oedème de la face et de la langue.

Réactions hématologiques: Dépression de la moelle osseuse, y compris agranulocytose, leucopénie, éosinophilie, purpura, thrombopénie.

Réactions gastro-intestinales: Épigastralgie, vomissements, anorexie, stomatite, diarrhée, gonflement de la parotide, glossophytie. Rarement, hépatite (y compris altération de la fonction hépatique et ictère).

Réactions endocriniennes: Gonflement des testicules et gynécomastie chez l'homme, gonflement des seins et galactorrhée chez la femme. Augmentation ou diminution de la libido, élévation ou diminution de la glycémie. *Réactions diverses:* Gain ou perte de poids, pollakiurie, mydriase, ictère, alopécie.

Symptômes de sevrage: L'interruption brusque du traitement peut provoquer des nausées, des céphalées et des malaises, ce qui ne constitue pas un signe de toxicomanie.

DOCUMENTATION COMPLÈTE SUR DEMANDE

PRÉSENTATION

Ca 3358—Comprimé FLEXERIL* à 10 mg, caramel, laqué, en forme de D et portant le code MSD 931. Flacons de 100 et de 500.

O-593-JA-F

MSD MERCK SHARP & DOHME CANADA LIMITÉE
C.P. 1005, POINTE-CLAIRE, DORVAL H9R 4P8

CCPP

Politique éditoriale

Le conseil de rédaction a entériné la politique éditoriale suivante qui sera progressivement implantée au cours de 1979. Sur un total moyen de 72 pages de texte, selon un ratio de publicité ne dépassant pas 45%, 30 pages seront consacrées au matériel scientifique original, 5 pages aux articles de revue générale d'acquisitions récentes, 4 pages à la culture biologique et médicale au sens large et 28 pages à du matériel programmé. Les 5 dernières pages comporteront des nouvelles et rubriques variées.

Tout matériel appartenant aux trois premières catégories, scientifique original, acquisitions récentes et culture, sera soumis aux conditions standard de publication. Les collaborateurs dans ces catégories sont invités à se référer à la vignette: "Conditions de publication".

Le matériel programmé sera sollicité spécifiquement auprès de collaborateurs qui seraient intéressés à prendre charge d'un cycle thématique qui comprendra un nombre variable de textes courts, factuels, pratiques ou théoriques, mais orientés selon des objectifs androgogiques bien définis. Les collaborateurs seront invités à utiliser, s'ils le désirent, SONOMED comme médium associé. Chaque cycle thématique fera l'objet d'une évaluation par le conseil de rédaction au moment de sa présentation initiale de même qu'au cours de son déroulement.

Collaborateurs

Une liste de collaborateurs sera progressivement constituée dans toutes les régions et spécialités selon un processus progressif. Les collaborateurs, artisans de la revue, seront, en quelque sorte, les représentants de l'Union Médicale du Canada dans leur milieu respectif. Chaque milieu qui désire collaborer activement à la revue est invité à désigner son collaborateur local.

fondée en 1872

L'Union Médicale du Canada

Volume 109, Numéro 1 **Janvier 1980**

Équipe de rédaction

Édouard Desjardins, *rédacteur en chef émérite*
André Arsenault, *rédacteur en chef*
Marcel Cadotte, *assistant rédacteur en chef*
Michel Copti, *rédacteur associé*
Jacques Tremblay, *rédacteur associé*
Normand Pilotte, *graphiste conseil*
Gabrielle Faucher, *assistante à la rédaction*

Correspondance:
1440, rue Ste-Catherine ouest, suite 510
Montréal, H3G 2P9 - tél.: 866-2053

Répertorié dans le Current Contents / Clinical Practice.

Conseil de rédaction

Paul David, *président*
Jean-Marc Bordeleau
Monique Camerlain
Michel Dupuis
Michel Jutras
Marcel Lapointe
Bernard Lefebvre
Maurice McGregor
Yves Morin

Collaboration spéciale

Nous désirons remercier le docteur Michel Dupuis *qui a agi comme rédacteur délégué pour ce numéro.*

Édition et Impression:
Imprimerie Coopérative Harpell
1, Pacifique, Ste-Anne-de-Bellevue
H9X 1B0

membre du
ccab AMM PAAB CCPP

Publicité:
Jacques Lauzon et Associés Ltée,
50, Place Crémazie, suite 324,
Montréal, Québec H2P 2S9.
Tél.: (514) 382-8630

Jacques Lauzon & Associates Ltd.,
2 Carlton Street, suite 1420,
Toronto, Ontario M5B 1J3.
Tél.: (416) 977-9911

Dépôt légal: Bibliothèque Nationale du Québec - RADAR ISSN 0041-6959

Apresoline
l'hypotenseur "de renfort" à action unique

INDICATIONS: Hypertension artérielle de formes diverses: hypertension essentielle fixe, de forme bénigne ou maligne; hypertension liée à la glomérulo-néphrite aiguë et chronique; néphrosclérose; toxémies hypertensives de la grossesse, pré-éclampsie et éclampsie.

POSOLOGIE: Hypertension: *Voie buccale:* d'une manière générale, après la mise en route du traitement, on augmentera graduellement la posologie en ajustant la dose suivant la réponse individuelle. Si le médicament est employé seul, on commencera avec 10 mg quatre fois par jour; on pourra augmenter ensuite par paliers jusqu'à un maximum pratique de 200 mg par jour. En association avec d'autres hypotenseurs, on pourra réduire la posologie d'APRESOLINE.

Voie parentérale: en cas d'urgence, le traitement du malade hospitalisé peut être institué par voie intraveineuse ou intramusculaire. La dose habituelle dans ces cas varie entre 20 et 40 mg et on répète l'injection, si besoin est. Chez certains malades, notamment ceux qui présentent une atteinte rénale grave, il peut être nécessaire de réduire la dose. La baisse de la tension artérielle peut être amorcée dans les quelques minutes qui suivent l'injection, la baisse maximale moyenne se produisant en l'espace de 10 à 80 minutes. On peut reprendre l'administration orale d'APRESOLINE dans les 24 à 48 heures chez la plupart des malades.

Toxémie de la grossesse: a) Toxémie précoce et hypertension gravidiques: un comprimé à 10 mg per os 4 fois par jour pour commencer, en augmentant ensuite graduellement la dose jusqu'à concurrence de 400 mg par jour ou jusqu'à obtention de l'effet thérapeutique.
b) Toxémie tardive et pré-éclampsie: administrer 20 à 40 mg par voie intramusculaire ou lentement, par injection intraveineuse directe ou perfusion. Répéter l'administration si nécessaire.

EFFETS SECONDAIRES: Tachycardie, céphalées, palpitations, étourdissements, faiblesse, nausées, vomissements, hypotension de posture, engourdissement et picotements des extrémités, rougeurs, congestion nasale, larmoiement, rougeur de la conjonctive, dyspnée, symptômes d'angine, éruption cutanée, fébrilité médicamenteuse, diminution du taux de l'hémoglobine et du nombre des hématies, urticaire géante et syndrome pseudo-lupique (arthralgies) dans certains cas après l'administration durant des périodes prolongées.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI: Employer avec prudence en présence d'atteinte rénale grave et d'ischémie coronarienne ou cérébrale récente. APRESOLINE peut potentialiser les effets narcotiques des barbituriques et de l'alcool. Des cas de névrite périphérique, se traduisant par de la paresthésie avec engourdissement et picotements, ont été observés. Les observations publiées indiquent que le médicament a un effet antipyridoxinique et que si des symptômes de carence se manifestent, il est conseillé d'associer de la pyridoxine au traitement.

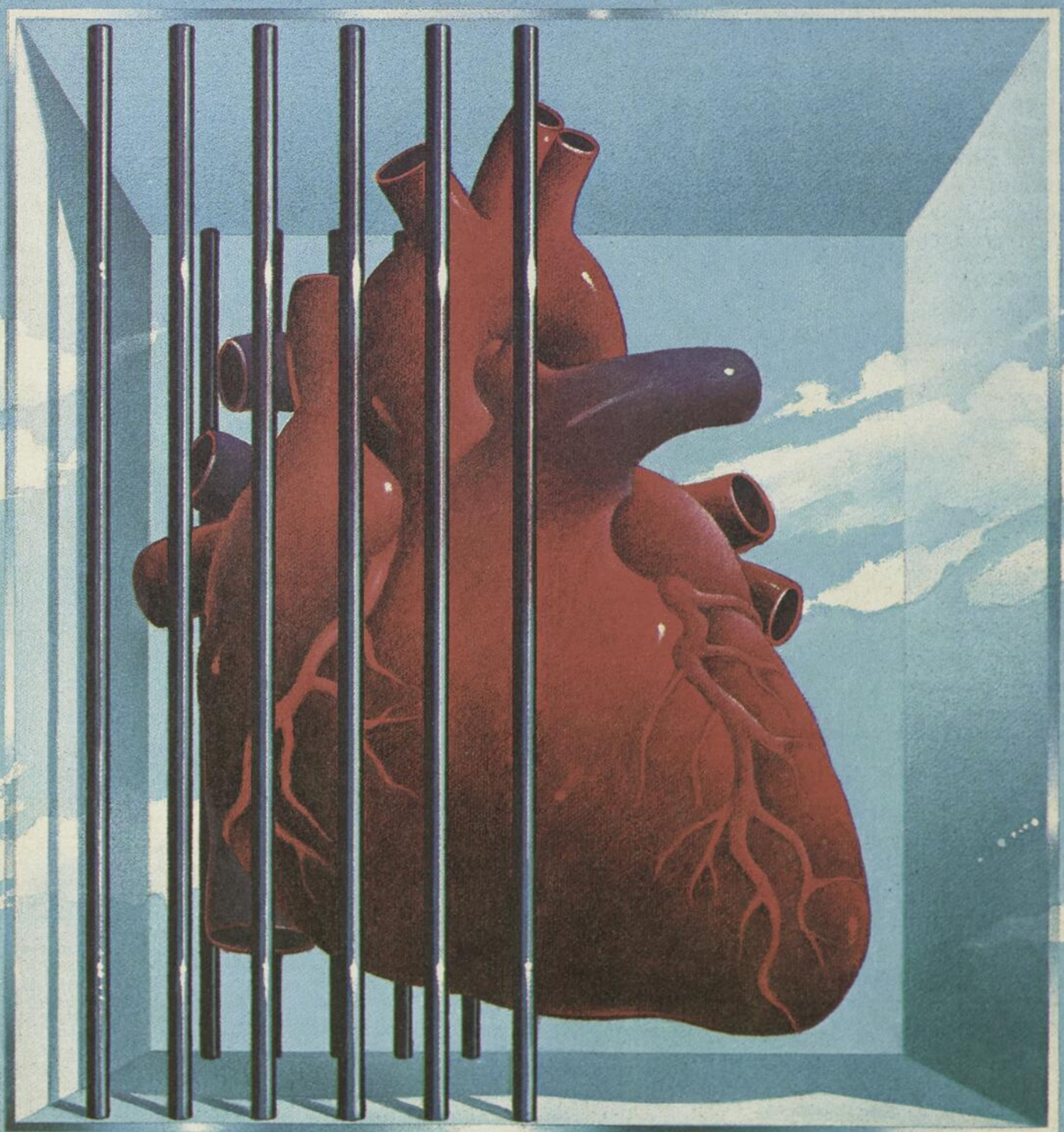
SURDOSAGE: *Symptômes:* hypotension et tachycardie.

Traitement: lavage d'estomac ou, en l'absence de coma, émétiques. En présence d'hypotension, administrer très prudemment de la norépinéphrine (par voie intraveineuse) ou de l'éphédrine afin de relever la tension artérielle sans aggraver la tachycardie. Éviter l'emploi de l'épinéphrine. Le traitement symptomatique général comprend: l'administration de liquides intraveineux, l'application de chaleur et l'élévation du pied du lit.

PRÉSENTATIONS: Toutes les formes pharmaceutiques du produit contiennent du chlorhydrate d'hydralazine. Comprimés à 10 mg (jaunes, sécables); flacons de 100. Dragées à 25 mg (bleues); flacons de 100 et 500. Dragées à 50 mg (roses); flacons de 100 et 500. Ampoules de 1 ml de solution aqueuse titrée à 20 mg; boîtes de 10.

CIBA
DORVAL, QUÉBEC C-5003

L'HYPERTENSION, UNE AFFECTION À VIE...



PAAB
CCPP

MAIS VOTRE PATIENT NE DEVRAIT PAS SE SENTIR COMME UN HYPERTENDU, À VIE.

Parce que le Visken offre d'importants avantages dont une posologie simple et des effets secondaires rares: ce qui accroît la fidélité des patients au traitement.

Dans un grand nombre de cas le traitement d'entretien peut être de 10 à 20 mg de Visken, administrés une fois par jour.

Seul le Visken possède une activité sympathomimétique intrinsèque (A.S.I.) pour une plus grande protection contre les effets secondaires.

Visken. Le bêta-bloqueur doué d'une A.S.I. Posologie simple. Effets secondaires minimes. Meilleure discipline thérapeutique. En bref, votre patient ne devrait pas se sentir comme un hypertendu, à vie.

Pr visken®
(pindolol)

ÉPROUVÉ PAR L'EXPÉRIENCE CLINIQUE MONDIALE.

SANDOZ

Monographie disponible sur demande.

Visken®
(pindolol)

GUIDE PRATIQUE D'UTILISATION

Actions

Le Visken (pindolol) n'est pas seulement un antagoniste des récepteurs bêta-adrénergiques, c'est aussi un agoniste partiel. Il est employé dans le traitement de l'hypertension.

Le mécanisme de son action antihypertensive est encore mal connu. Parmi les activités susceptibles de contribuer à cet effet, on compte:

a) une action antagoniste compétitive sur la tachycardie induite par les catécholamines qui s'exerce au niveau des sites bêta-récepteurs du coeur, diminuant ainsi le débit cardiaque.

b) la diminution de la résistance périphérique totale.

c) l'inhibition des centres vaso-moteurs.

d) l'inhibition de la libération de rénine par les reins.

Indications

Le Visken est indiqué dans le traitement de l'hypertension légère et moyenne. Le Visken est, habituellement, utilisé en association avec d'autres médicaments, particulièrement avec les diurétiques thiazidiques. Il peut, cependant, être administré seul, comme traitement initial chez les patients qui, de l'avis du médecin, doivent recevoir pour commencer un bêta-bloqueur plutôt qu'un diurétique.

L'association du Visken à un diurétique et à un vasodilatateur périphérique s'est avérée compatible et, en général, s'est montrée plus efficace que le pindolol employé seul. Une expérience limitée sur son association avec d'autres antihypertenseurs, y compris la méthyldopa, n'a pas mis en évidence d'incompatibilité entre ces produits et le Visken.

Le Visken n'est pas recommandé dans le traitement d'urgence des crises hypertensives.

Contre-indications

Le Visken ne doit pas être utilisé dans les cas suivants:

1. Bradycardie sinusale.
2. Blocs auriculo-ventriculaires du deuxième et du troisième degré.
3. Insuffisance du ventricule droit, secondaire à l'hypertension pulmonaire.
4. Insuffisance cardiaque globale (Voir Mises en garde).
5. Choc cardiogène.
6. Anesthésie à l'aide d'agents dépresseurs du myocarde, ex.: éther.
7. Bronchospasme, y compris l'asthme bronchique ou les troubles ventilatoires obstructifs graves (Voir Précautions).

Mises en garde

a) *Insuffisance cardiaque:* La prudence est de rigueur lorsqu'on administre du Visken à des patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque. En effet, la stimulation sympathique joue un rôle vital dans le maintien de l'activité cardiaque normale, et son inhibition par blocage des récepteurs bêta-adrénergiques comporte le risque de réduire davantage la contractilité myocardique et d'aggraver ainsi l'insuffisance cardiaque. Le Visken peut diminuer, sans abolir, l'action inotrope de la digitale sur le muscle cardiaque. Cependant, l'action inotrope positive de la digitale peut être diminuée par l'effet inotrope négatif du pindolol lorsque ces deux médicaments sont administrés de façon concomitante. Les effets des bêta-bloqueurs et de la digitale sur la conduction AV sont additifs. Chez les patients sans antécédents d'insuffisance cardiaque, la dépression prolongée du myocarde peut, dans certains cas, aboutir à l'insuffisance cardiaque. Il faut donc, dès les premiers signes d'insuffisance cardiaque menaçante, digitaliser suffisamment les patients et/ou leur administrer un diurétique, en surveillant leur réaction de très près. Si, en dépit d'une digitalisation suffisante et de l'administration d'un diurétique, l'insuffisance cardiaque aiguë se poursuit, le traitement au Visken doit être immédiatement interrompu.

b) *Arrêt brusque du traitement par le Visken:* Il faut prévenir les patients atteints d'angine de poitrine de ne pas arrêter brusquement leur traitement au Visken, car il a été signalé qu'une aggravation de l'angine de poitrine et un infarctus du myocarde ou des arythmies ventriculaires, peuvent se manifester chez des angineux à la suite d'une interruption brusque d'un traitement par les bêta-bloqueurs. Ces deux dernières complications peuvent apparaître avec, ou sans, aggravation préalable de l'angine de poitrine. En conséquence, lorsqu'on envisage d'arrêter le traitement au Visken chez des angineux, on doit réduire progressivement la dose, tout en respectant la fréquence des prises, sur une période de deux semaines environ, et surveiller étroitement le patient. Dans les cas plus urgents, le traitement au pindolol doit être arrêté, par paliers, et sous surveillance médicale encore plus rigoureuse.

Si l'angine de poitrines s'aggrave, ou qu'une insuffisance coronarienne aiguë apparaît, il faut reprendre le traitement sans délai et le poursuivre au moins pendant un certain temps.

c) Diverses éruptions cutanées et de la xénophtalmie ont été signalées lors de l'administration de bêta-bloqueurs, y compris le pindolol. Un syndrome grave (oculo-muco-cutané) dont les signes consistent en conjonctive sèche, éruptions psoriasiformes, otite, sérite sclérosante, s'est manifesté par utilisation chronique d'un bloqueur bêta-adrénergique (practolol). Ce syndrome n'a pas été observé avec le pindolol ni avec un autre médicament du même type. Cependant, les médecins ne doivent pas oublier la possibilité de telles réactions qui exigent l'arrêt du traitement.

d) Une bradycardie sinusale due à un reste d'activité vagale non inhibée par blocage des récepteurs β_1, peut se manifester au cours du traitement par le pindolol. Il faut dans ce cas, réduire la posologie. De telles réactions sont rares avec des agents possédant une activité agoniste partielle, comme le pindolol.

e) Chez les patients atteints de thyréotoxicose, la possibilité d'un effet nocif dû à l'administration à long terme du Visken n'a pas été évaluée de façon appropriée. Le blocage bêta peut masquer les signes cliniques de l'hyperthyroïdie ou de ses complications et donner une fausse impression d'amélioration. En conséquence, la supression brusque de pindolol peut être suivie d'une aggravation des symptômes de l'hyperthyroïdie, et même donner lieu à une crise thyroïdienne aiguë.

Précautions

a) Doit être employé avec précaution chez les patients prédisposés aux bronchospasmes non allergiques (ex.: bronchite chronique, emphysème) puisque le Visken peut inhiber la bronchodilatation provoquée par la stimulation des catécholamines endogènes et exogènes.

b) Administrer le Visken avec prudence aux patients atteints de rhinite allergique également prédisposés aux bronchospasmes.

c) La prudence est de riguer chez les patients sujets à l'hypoglycémie spontanée ou aux diabétiques (particulièrement ceux atteints de diabète labile) qui reçoivent de l'insuline ou des hypoglycémiants par voie orale. Les inhibiteurs bêta-adrénergiques sont susceptibles de cacher les signes avant-coureurs d'hypoglycémie aiguë.

d) La posologie du Visken doit être adaptée à chaque cas particulier lorsqu'il est administré en concomitance avec d'autres antihypertenseurs. (Voir Posologie et administration).

e) Surveiller de près les patients qui reçoivent des médicaments connus pour provoquer la déplétion de catécholamines telles que la réserpine ou la guanéthidine, puisque l'effet inhibiteur des récepteurs bêta-adrénergiques venant s'ajouter à celui d'autres médicaments, pourrait provoquer une diminution excessive de l'activité sympathique. Il ne faut pas associer le Visken avec les autres bêta-bloqueurs.

f) Des examens de laboratoire appropriés doivent être effectués à intervalles réguliers pendant le traitement de longue durée.

g) *Patients sous Visken et devant subir une intervention chirurgicale élective ou urgente:* Le traitement des patients soignés par des bêta-bloqueurs et devant subir une intervention chirurgicale d'urgence ou élective, est encore sujet à controverse. Bien que le blocage des récepteurs bêta-adrénergiques entrave la capacité du coeur à réagir aux stimulations d'origine bêta-adrénergique, l'arrêt brusque du traitement au Visken peut être suivi de complications graves (Voir Mises en garde).

Certains patients soumis à des bêta-adrénergiques ont été sujets à une hypotension grave et prolongée au cours de l'anesthésie. Des difficultés, lors de la relance cardiaque et le maintien des battements, ont également été signalées. Pour toutes ces raisons, chez les patients souffrant d'angine de poitrine et devant subir une intervention chirurgicale élective, le Visken devra être interrompu progressivement, selon les mêmes recommandations figurant au chapitre "Arrêt brusque du traitement" (Voir Mises en garde). Selon les données actuelles, tous les effets cliniques et physiologiques du blocage bêta-adrénergique disparaissent 48 heures après l'arrêt du médicament.

Dans le cas d'une intervention chirurgicale d'urgence: puisque le Visken est un inhibiteur compétitif des agonistes de récepteurs bêta-adrénergiques, ses effets peuvent être, au besoin, renversés par des doses suffisantes d'agonistes tels que l'isoprotérénol ou le lévartérénol.

h) *Administration au cours de la grossesse:* Puisque le Visken n'a pas été étudié dans la grossesse, il ne doit pas être administré à la femme enceinte. L'emploi de tout médicament chez la femme en période d'activité génitale exige que le médecin pèse les avantages prévus et les risques éventuels.

i) *Administration aux enfants:* Le Visken n'a pas fait l'objet de travaux chez les enfants.

Effets secondaires

Système cardio-vasculaire: De l'insuffisance cardiaque vasculaire (Voir Mises en garde) et de la bradycardie grave peuvent se manifester. Des syncopes, une sensation de tête légère et une hypotension orthostatique sont possibles. L'augmentation de l'espace PR, un bloc A.V. du 2e degré, des palpitations, des douleurs précordiales, de la froideur des extrémités, un syndrome de Raynaud, de la claudication, des bouffées de chaleur, et très rarement, de l'arythmie et de l'insuffisance coronarienne, peuvent aussi se manifester.

Système nerveux central: Insomnie, cauchemars, rêves vivaces, fatique, somnolence, faiblesse, étourdissements, vertiges, bourdonnements d'oreilles, céphalées, dépression mentale, nervosité. Rarement, les réactions suivantes ont été signalées: agressivité, troubles moteurs, confusion.

Voies gastro-intestinales: Diarrhée, constipation, flatulence, pyrosis, nausées et vomissements, douleurs abdominales et sécheresse de la bouche.

Appareil respiratoire: Dyspnée, wheezing et bronchospasme.

Réactions cutanées allergiques (Voir Mises en Garde): Exanthème, transpiration, prurit, éruption psoriasiforme.

Yeux: Prurit, brûlures, sensation de grattage, sécheresse.

Divers: Crampes musculaires, stimulation de l'appétit, gain de poids, fréquence urinaire plus élevée.

Examens de laboratoire: Les constantes cliniques suivantes ont rarement été augmentées: transaminases, phosphatases alcalines, LDH, acide urique plasmatique. Une diminution de la bilirubine est rarement observée.

Posologie et administration

Le Visken est habituellement utilisé en association à d'autres antihypertenseurs, particulièrement un diurétique thiazidique, mais peut aussi être employé seul (Voir Indications).

La posologie du Visken doit toujours être adaptée aux besoins de chaque patient, selon le schéma suivant:

Commencer le traitement au Visken par une dose de 5 mg prise le matin avec le petit déjeuner, et 5 mg avec le repas du soir, augmenter après une ou deux semaines de traitement, de 10 mg par jour, répartis en 2 prises égales.

Si au terme d'une semaine ou deux, une réaction suffisante n'est pas observée, la posologie doit être augmentée à 30 mg par jour, à raison de 15 mg administrés le matin avec le petit déjeuner et 15 mg avec le repas du soir.

Les doses supérieures à 30 mg doivent être réparties en trois prises quotidiennes.

Les patients qui réagissent de façon satisfaisante à des doses quotidiennes de 10 à 20 mg de Visken, peuvent prendre la dose totale en une seule fois, le matin avec le petit déjeuner.

La dose habituelle d'entretien est de l'ordre de 15 à 45 mg par jour, qui ne doit pas être dépassée. Toutefois, au cours de traitements de longue durée, certains patients peuvent poursuivre leur traitement d'entretien avec des doses de Visken plus faibles.

Présentation

5 mg: flacons de 100 comprimés blanchâtres, ronds, à bords biseautés, de 7 mm de diamètre, portant une rainure et les lettres LB gravées sur une face, et le nom VISKEN suivi du chiffre 5 sur l'autre.

10 mg: flacons de 100 comprimés blanchâtres, ronds, biconvexes, de 8 mm de diamètre, portant une rainure sur une face et le nom VISKEN suivi du chiffre 10 sur l'autre.

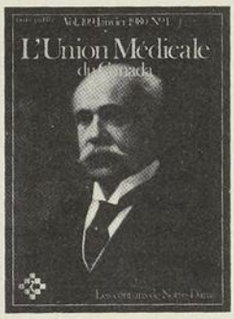
15 mg: flacons de 100 comprimés blanchâtres, ronds, à bords biseautés, de 9 mm de diamètre, portant une rainure et les lettres JU gravées sur une face, et le nom VISKEN suivi du chiffre 15 sur l'autre.

SANDOZ Sandoz (Canada) Limitée
Dorval, Québec.

Vol. 109 Janvier 1980 No 1

L'Union Médicale du Canada

Notre page couverture: Les cent ans de Notre-Dame



La page couverture est une reproduction d'un portrait du docteur Emmanuel-Persillier Lachapelle, exécuté par le peintre E. Dyonnet. Le docteur Lachapelle a été co-fondateur de l'Hôpital Notre-Dame avec Mère Julie Haineault-Deschamps et monsieur Victor Rousselot. Le lecteur pourra suivre avec plaisir les péripéties qui ont entouré la naissance de cette institution dans l'article spécial signé du docteur Pierre Audet-Lapointe et collaborateurs.

Special – Les cent ans de Notre-Dame

Avant-propos 13
Pierre Audet-Lapointe, Jean L. Perrault et Michel Dupuis

L'Hôpital Notre-Dame de Montréal 16
Pierre Audet-Lapointe, Jean L. Perrault, Lucie Deslauriers et Michel Dupuis

L'évolution de la chirurgie des mouvements involontaires et ses indications 20
Claude Bertrand

Formation médicale continue

Ventilation, cycle respiratoire et débit du centre respiratoire ($P_{0.1}$) 28
Gildo Renzi

Le rôle des neurostimulateurs dans le traitement de la douleur chronique rebelle 41
P. Molina-Negro

L'évolution du traitement des maladies vitréo-rétiniennes à l'Hôpital Notre-Dame (1960-1979) 56
Laurent Lamer, Alain Panisset et Gilles Marcil

Articles originaux

Tomodensitométrie, angiographie et gammaencéphalographie dans le traumatisme crânien 60
Jean-Louis Léger, Roger Maltais et Jacques Lamoureux

Les adénomes hypophysaires. Traitement chirurgical par voie transsphénoïdale 74
Maurice Somma, Eugenio Rasio, Hugues Beauregard et Jules Hardy

Syndrome du canal carpien : étude sur les résultats clinique et électrodiagnostique post-neurolyse carpienne 82
Richard Leclaire et Sylvie Provost

Valeur comparative de l'ultrasonographie, de la tomodensitométrie et de la lymphographie dans l'investigation des lésions ganglionnaires abdomino-pelviennes 90
Raymond Bélanger et Guy Hébert

L'astrocytome malin : évaluation 97
J.-G. Blain, J.-P. Guay et G. Derome

Concepts nouveaux

Virus herpès et cancer du col utérin 103
René Simard, Allégria Kessous, Viviane Bibor-Hardy, Martha Suh, Pierre Audet-Lapointe, André Cormier et René Vauclair

Mécanisme de l'ovulation au niveau du follicule 110
André Lanthier et V.V. Patwardhan

Documents et réflexions

Le mourir : une maladie ? 115
Yves Quenneville

Le pharmacien d'industrie au Québec 119
Jean-Paul Marsan

Hors-série

Comment réaliser une bonne étude épidémiologique
Partie I. Préparation d'une étude 133
Partie II. Exécution sur le terrain, rédaction du rapport, évaluation du travail accompli 145
Milos Janicek et Robert Cléroux

Tribune éditoriale

Le centenaire de l'Hôpital Notre-Dame 157
Pierre Bois

Feuilles volantes

Nouvelle politique éditoriale 130

La fièvre qui faillit tuer Mme T.C. et son foetus 131
Pierre Viens

Sonomed 139

Correspondance

Association des Pharmaciens des Etablissements de Santé 129

Erratum – article de Gilles Delage et collaborateurs 158

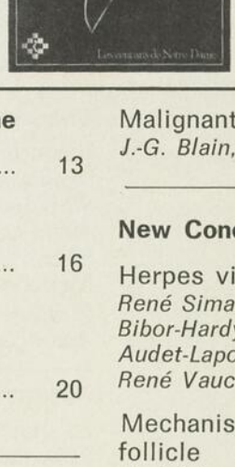
Activités scientifiques

Hôpital Notre-Dame 153

Vol. 109 Janvier 1980 No 1

L'Union Médicale du Canada

Our Front Cover: The Centennial of l'Hôpital Notre-Dame



Portrait of Doctor Emmanuel-Persillier Lachapelle, done by E. Dyonnet. Doctor Lachapelle has been co-founder of l'Hôpital Notre-Dame, along with Mother Julie Haineault-Deschamps and Mr. Victor Rousselot. The reader is invited to follow the peripeties that surrounded its foundation as reported by Doctor Pierre Audet-Lapointe et al.

Special – The Centennial of l'Hôpital Notre-Dame

Foreword 13
Pierre Audet-Lapointe, Jean L. Perrault and Michel Dupuis

L'Hôpital Notre-Dame of Montreal 16
Pierre Audet-Lapointe, Jean L. Perrault, Lucie Deslauriers and Michel Dupuis

Evolution and indications for surgery of involuntary movements 20
Claude Bertrand

Continuing Medical Education

Ventilation respiratory cycle and output of the respiratory center ($P_{0.1}$) 28
Gildo Renzi

The role of neurostimulators in the treatment of chronic obstinate pain 41
P. Molina-Negro

A 20 year retrospect on the diagnosis and treatment of vitreo-retinal disease 56
Laurent Lamer, Alain Panisset and Gilles Marcil

Original Articles

C.A.T., angiography and gammaencephalography in head trauma 60
Jean-Louis Léger, Roger Maltais and Jacques Lamoureux

Pituitary adenomas. Treatment by transsphenoidal surgery 74
Maurice Somma, Eugenio Rasio, Hugues Beauregard and Jules Hardy

Carpal tunnel syndrome : clinical and electrodiagnostical results following surgery 82
Richard Leclaire and Sylvie Provost

Abdominopelvic lymph nodes : lymphography, ultrasound or computed tomography ? 90
Raymond Bélanger and Guy Hébert

Malignant astrocytoma, an overview 97
J.-G. Blain, J.-P. Guay and G. Derome

New Concepts

Herpes virus and cancer of the cervix 103
René Simard, Allégria Kessous, Viviane Bibor-Hardy, Martha Suh, Pierre Audet-Lapointe, André Cormier and René Vauclair

Mechanism of ovulation at the level of the follicle 110
André Lanthier and V. V. Patwardhan

Facts and Thoughts

Is dying an illness ? 115
Yves Quenneville

The pharmacist in industry in Quebec 119
Jean-Paul Marsan

Hors-série

How to realize a good epidemiological study
Part I. How to prepare a study 133

Part II. Collection of data, writing of the report, assessment of results 145
Milos Janicek and Robert Cléroux

Editorial

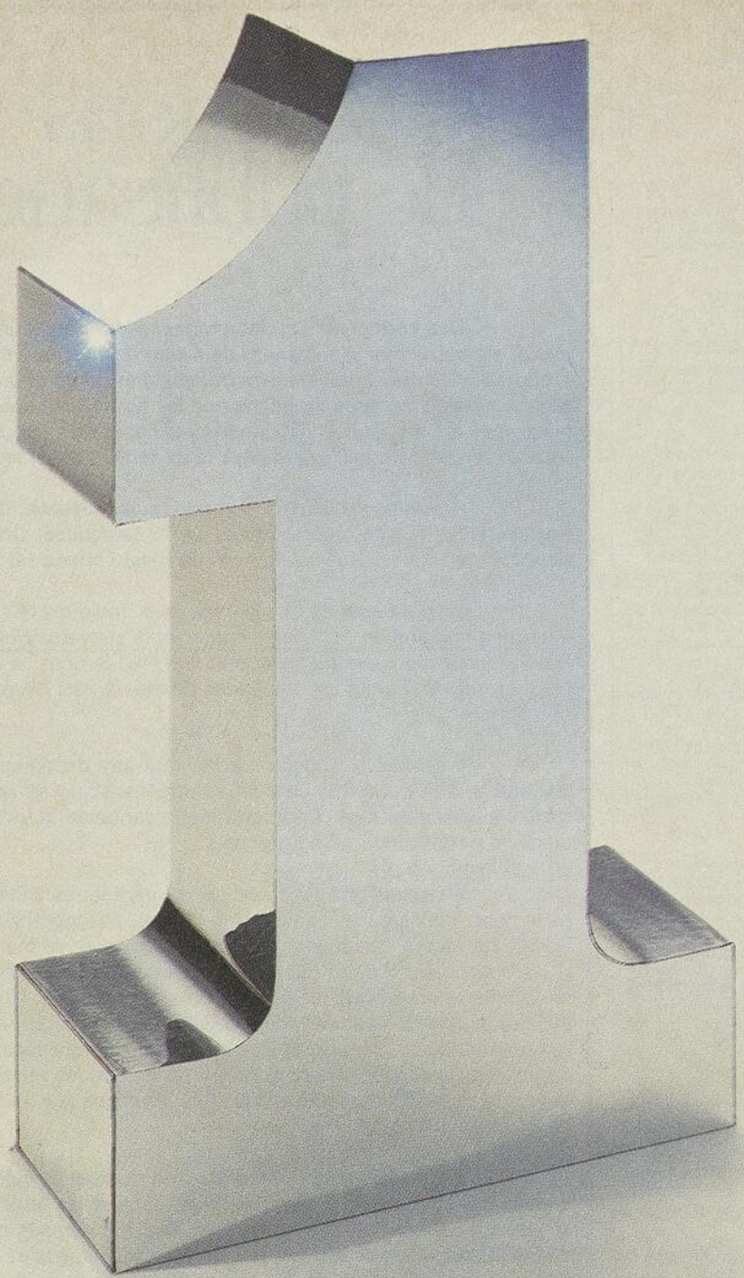
The centennial of l'Hôpital Notre-Dame 157
Pierre Bois

Loose Leaves

A fresh idea 130

Mrs. T. C. comes back from Haiti 131
Pierre Viens

Sonomed 139



N'est pas numéro un qui veut!

LOMOTIL est efficace
Dans la diarrhée, LOMOTIL s'attaque à la zone problème. Ainsi, l'hypermotilité est inhibée par l'action directe qu'exerce LOMOTIL sur l'intestin.
Le soulagement symptomatique se manifeste généralement en moins d'une heure.[1]

Vous pouvez vous fier à LOMOTIL
Les médecins canadiens prescrivent LOMOTIL depuis près de vingt ans... avec d'excellents résultats.

Économique
LOMOTIL est peu coûteux, à comparer aux autres antidiarrhéiques.

Posologie commode
Adultes: 2 comprimés LOMOTIL 3 ou 4 fois par jour.
Enfants:
9-12 ans
1 c. à thé de LOMOTIL liquide q.i.d.
6- 8 ans
1 c. à thé de LOMOTIL liquide t.i.d.
2- 5 ans
1 c. à thé de LOMOTIL liquide b.i.d.

L'emploi du LOMOTIL n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 2 ans.

L'antidiarrhéique d'ordonnance N° 1 au Canada.

®Lomotil®
(HCl de diphénoxylate)

SEARLE

Renseignements thérapeutiques page 12

®Lomotil®

(HCl de diphénoxylate) Antidiarrhéique

INDICATIONS

Traitement adjuvant de la diarrhée.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité connue; ictère; dans le traitement de la diarrhée associée à l'entérocolite pseudo-membraneuse, pouvant survenir pendant un traitement avec des antibiotiques tels que la clindamycine ou la lincomycine, ou jusqu'à plusieurs semaines plus tard.

MISE EN GARDE

GARDER HORS DE LA PORTÉE DES ENFANTS, CAR UN SURDOSAGE ACCIDENTEL PEUT ENTRAÎNER UNE DÉPRESSION RESPIRATOIRE GRAVE, VOIRE MÊME MORTELLE. PAS RECOMMANDÉ POUR LES ENFANTS DE MOINS DE DEUX ANS.

Emploi au cours de la grossesse: Évaluer les bienfaits escomptés par rapport aux risques encourus par la mère et l'enfant. Le diphénoxylate est excrété dans le lait maternel.

PRÉCAUTIONS

Administrer avec très grande circonspection aux patients souffrant de cirrhose, d'affection hépatique avancée ou si les épreuves de la fonction hépatique sont anormales. Le diphénoxylate peut potentialiser l'action des barbituriques, des tranquillisants et de l'alcool. Administrer avec prudence aux patients qui prennent des médicaments pouvant créer l'accoutumance et aux personnes susceptibles de devenir toxicomanes. L'emploi concomitant du Lomotil et des inhibiteurs de la monoamine-oxydase peut théoriquement provoquer une crise hypertensive. Les patients souffrant de colite ulcéreuse aiguë devraient être suivis de près et on doit cesser immédiatement l'administration du Lomotil s'il y a distension abdominale ou si d'autres symptômes défavorables se manifestent. Administrer avec très grande prudence aux jeunes enfants car leur réaction respective au médicament varie. La déshydratation peut faire varier davantage la réaction au Lomotil et prédisposer à une intoxication tardive au diphénoxylate. L'inhibition du péristaltisme due au médicament peut provoquer une rétention de liquide dans le côlon, ce qui pourrait avoir pour effet d'aggraver davantage la déshydratation et le déséquilibre électrolytique. En présence de déshydratation ou de déséquilibre électrolytique graves, cesser l'administration du Lomotil jusqu'à ce qu'un traitement correctif ait été institué.

EFFETS SECONDAIRES

Le plus fréquent est la nausée. On a également signalé les symptômes suivants: somnolence, coma, léthargie, sédation, dépression respiratoire, étourdissements, vomissements, anorexie, prurit, éruption cutanée, urticaire géante, oedème angioneurotique, agitation, insomnie, ballonnement et crampes abdominales, iléus paralytique, mégacôlon toxique, et en de rares occasions, engourdissement des extrémités, maux de tête, vision trouble, enflure des gencives, euphorie, dépression et malaises généralisés.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Consulter la monographie du produit.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Adultes: la dose d'attaque habituelle est de 5 mg de diphénoxylate (2 comprimés) 3 ou 4 fois par jour. (20 mg/24 heures en doses fractionnées est la posologie maximale recommandée.) On doit diminuer la dose dès que le contrôle initial des symptômes a été réalisé. La dose d'entretien peut être aussi peu que le 1/4 de la dose du traitement initial.

Enfants: NE PAS EMPLOYER CHEZ LES ENFANTS DE MOINS DE DEUX ANS.

La dose d'attaque recommandée de Lomotil liquide, déterminée en fonction du poids de l'enfant, s'établit comme suit:

0.3 à 0.4 mg/kg **par jour** en doses fractionnées.

Pour plus de commodité, on peut déterminer la posologie approximative (pour des enfants de poids moyen) à l'aide du tableau suivant:

ÂGE ET DOSE QUOTIDIENNE TOTALE	
2 à 5 ans	5 mL deux fois par jour
6 à 8 ans	5 mL trois fois par jour
9 à 12 ans	5 mL quatre fois par jour

On doit diminuer la dose dès que le contrôle initial des symptômes a été réalisé.

Ces horaires pédiatriques se rapprochent le plus possible d'une recommandation posologique moyenne qui devrait être modifiée selon l'état nutritif global et le degré de déshydratation de chaque enfant. En règle générale, on ne doit pas dépasser les doses recommandées.

FORMES POSOLOGIQUES

Comprimés: 2.5 mg HCl de diphénoxylate, en flacons de 250 et 1000.

Liquide: 2.5 mg HCl/5 mL de diphénoxylate, en flacons de 100 mL et de 500 mL.

Monographie envoyée aux professionnels de la santé, sur demande.

Référence:

1. Hock, C.W., J. Med. Assn. Ga. **50**:485-88, (1961)

SEARLE

Searle Pharmaceutiques
Division de G. D. Searle & Cie du Canada, Ltée
Oakville, Ontario L6H 1M5

PAAB
CCPP

Conditions de publication

Les manuscrits, dactylographiés à double interligne sur un seul côté du papier avec une marge minimum de 4 cm, doivent être soumis en deux exemplaires. L'original et la copie doivent être complets et comprendre le texte, les légendes, les tableaux, les références de même que les figures qui doivent être imprimées sur papier glacé. Les articles doivent être inédits et complétés par un **résumé** d'au plus 150 mots rédigé en français et en anglais sur deux feuilles séparées.

Auteurs et titres: Sur une feuille séparée, donner un titre en français et en anglais qui comporte chacun moins de 75 caractères. On peut ajouter un sous-titre d'au plus 150 caractères. Suivent le nom de (des) l'auteur (s) et son (leurs) prénom (s).

Bas de page: Sur la page titre, indiquez (A) un court texte (350 espaces) indiquant l'origine de l'article et l'organisme subventionnant; (B) un renvoi donnant l'affiliation institutionnelle de chaque auteur; (C) le nom, la qualification et l'adresse de l'auteur principal à qui les demandes de tirés à part devront être envoyées; (D) la clé des abréviations.

Tableaux: Chaque tableau doit être dactylographié à double interlige, un par feuille, être numéroté en chiffres romains et porter une courte légende suffisamment explicite permettant une interprétation instantanée qui n'oblige pas le lecteur à se référer au texte pour comprendre l'essentiel.

Illustrations: Les dessins et graphiques doivent être dessinés professionnellement, tracés à l'encre noire (de Chine), photographiés et imprimés sur papier glacé. Le lettrage devra être assez grand pour demeurer visible une fois réduit soit sur 5.5 cm (13 picas) ou sur 8.4 cm (20 picas) en largeur. Chaque illustration doir porter, au verso, sur étiquette pré-encollée, (A) le numéro de la figure, (B) le nom de l'auteur et (C) une indication pour le haut de la figure. Les microphotographies devraient porter un marqueur interne. Les photographies de patients seront masquées à moins d'être accompagnées d'un consentement écrit permettant de les rendre tel quel. Les explications devront être dactylographiées à double interligne sur une feuille à part et être précédées de leur numéro correspondant.

Bibliographie: Les références doivent être numérotées par ordre de citation. Celles apparaissant dans les illustrations et les tableaux recevront un numéro séquentiel suivant l'endroit où ceux-ci sont mentionnés dans le texte. La bibliographie doit être rédigée selon les normes de l'Index Medicus et se limiter aux plus importantes. Par exemple: Lévesque, H. P., Sylvestre, J., Dusseault, R. G. et coll.: La tomographie axiale assistée d'ordinateurs dans l'évaluation des glandes surrénales. Union Méd. Canada, 107: 1063-1069, 1978.

Frais de publication: L'Union Médicale du Canada assume les frais de deux (2) illustrations (clichés ou tableaux) pour chaque article; tout supplément est aux frais de l'auteur. La rédaction se réserve le droit de charger aux auteurs les frais de correction d'épreuves. Les tirés à part sont aux frais de l'auteur et doivent être commandés sur le papillon qui accompagne les épreuves.

Comité de lecture: L'acceptation ou le refus des manuscrits relèvent du Conseil de rédaction et de son Comité de lecture. Aucun changement important ne sera fait sans le consentement de l'auteur.

Support graphique: L'Union Médicale peut apporter un support graphique aux auteurs qui n'ont pas de facilités à leur disposition dans leur milieu respectif. Le cas échéant, l'auteur devra s'entendre directement avec le rédacteur en chef.

Responsabilités: Tout article publié dans L'Union Médicale du Canada demeure la responsabilité de ses auteurs et ne doit pas être considéré comme engageant la politique générale de L'Union Médicale du Canada.

L'Abonnement: est de cinquante dollars par année (U.S.A. 60$; autres, 65$) Les membres actifs en règle de l'Association des médecins de langue française du Canada sont considérés comme abonnés. Tarif étudiant: 15$.

Les cent ans de Notre-Dame

Pierre Audet-Lapointe,
Jean L. Perrault,
Michel Dupuis,
respectivement président, secrétaire et directeur des activités du Comité du Centenaire

Pour marquer le Centenaire de leur institution, les médecins de l'Hôpital Notre-Dame ont décidé d'accroître de façon particulière leur participation aux activités scientifiques de l'année 1980.

Ainsi, ils ont assumé la responsabilité d'un nombre record de journées de cours dans le cadre du Service de l'Education Médicale Continue de l'Université de Montréal. De plus, ils ont organisé plusieurs symposia de portée internationale, soit par les professeurs invités, soit par la clientèle visée.

Ils prendront également part au Congrès 1980 de l'Association des Médecins de Langue Française du Canada, en organisant 2 journées de cours sur une mise à jour dans les différents domaines de la médecine et de la chirurgie.

Une autre initiative très importante est celle de la préparation d'une série de 40 conférences de vulgarisation médicale à l'intention du grand public.

Et enfin, nous avons cru que la publication d'un numéro spécial de l'Union Médicale du Canada, suivie d'une collaboration mensuelle régulière pour le reste de l'année, pourrait nous donner l'occasion de faire le point sur les travaux scientifiques qui ont jalonné l'histoire de Notre-Dame ou qui sont actuellement en cours.

Nous remercions tous ceux qui ont accepté de participer à l'une ou l'autre de ces activités scientifiques, de même que l'Association des Médecins de Langue Française du Canada qui nous offre l'hospitalité de l'Union Médicale du Canada.



surtout pour l'asthmatique tout particulièrement le matin

Le soleil levant constitue un spectacle à vous couper le souffle par sa beauté, bien que sporadiquement vécu par la plupart d'entre nous. Toutefois, cette expérience du souffle coupé ne se répète que trop souvent pour de très nombreux asthmatiques. Le malade souffrant d'un syndrome respiratoire à paroxysme nocturne ou matinal, le "morning dipper", bénéficie rarement d'une nuit complète de sommeil ou d'un début de matinée libre de dyspnée. Un bronchodilatateur, de longue durée d'action, administré au coucher, devrait occuper une place prépondérante dans le traitement de ce malade.

Une bouffée au coucher avec l'**inhalateur Berotec®**

peut aider l'asthmatique incommodé par un syndrome respiratoire matinal, à jouir à nouveau d'une agréable expérience, celle d'une nuit complète de sommeil réparateur.



Berotec®

bromhydrate de fénotérol

GUIDE THÉRAPEUTIQUE

INDICATIONS

Soulagement symptomatique de l'asthme bronchique et des affections dans lesquelles un bronchospasme réversible constitue une complication telle la bronchite chronique ou l'emphysème.

CONTRE-INDICATIONS

Comme d'autres amines sympathicomimétiques, Berotec est contre-indiqué aux malades souffrant de tachyarythmie ou reconnus sensibles aux amines sympathicomimétiques.

Les β-bloquants, tel le propranolol, entravent l'activité de Berotec, leur emploi concomitant est donc contre-indiqué.

MISE EN GARDE

Administrer avec prudence et sous surveillance étroite aux malades souffrant de thyrotoxicose, d'arythmies cardiaques et de sténose aortique hypertrophique sous-valvulaire idiopathique, lorsqu'une augmentation éventuelle du gradient de pression entre le ventricule gauche et l'aorte pourrait résulter en une surcharge accrue au ventricule gauche.

Administration au cours de la grossesse

L'innocuité de Berotec chez la femme enceinte n'a pas été déterminée.

Usage pédiatrique

A ce jour, nous possédons très peu de données permettant d'établir l'innocuité et l'efficacité de Berotec chez les enfants.

PRÉCAUTIONS À PRENDRE

Administration prudente aux malades souffrant d'asthme ou d'emphysème, atteints également d'hypertension systémique, de troubles coronariens, d'insuffisance cardiaque congestive aiguë et récidivante, de diabète sucré, de glaucome ou d'hyperthyroïdie. Berotec doit également être administré avec précaution lorqu'il est associé à d'autres amines sympathicomimétiques ou à des inhibiteurs de la MAO.

Comme pour tous les autres sympathicomimétiques administrés en aérosol, lorsqu'*une dose auparavant efficace* s'avère insuffisante, il s'agit généralement d'une détérioration de la condition de l'asthmatique. Le cas échéant, il faut avertir le malade de consulter immédiatement son médecin et de n'excéder en aucun cas les doses recommandées d'aérosol. Une résistance paradoxale grave des voies aériennes a parfois été signalée chez quelques malades après inhalations répétées et excessives de sympathicomimétiques; des décès ont été rapportés, mais leur cause exacte n'est pas connue.

EFFETS SECONDAIRES

Berotec inhalateur

Aux doses thérapeutiques (1 à 2 bouffées), on a parfois signalé les effets nuisibles suivants: tremblement, surexcitation, palpitations, étourdissement, céphalée, nausée, vertige et faiblesse. D'autres rares réactions sont: malaises épigastriques, vomissements, sudation, nervosité, goût désagréable, fatigue, sensations de fourmillement et de picotement dans les membres et agitation.

Berotec comprimés

Aux doses thérapeutiques (2,5 mg b.i.d. à 5 mg t.i.d.), les effets secondaires rapportés comportent surtout du tremblement et de la nervosité. Les autres effets indésirables sont par ordre décroissant de fréquence: palpitations, céphalée, nausées, tachycardie, insomnie et crampes musculaires. En de rares cas, on observe les effets suivants: irritabilité, faiblesse, douleurs gastriques, angoisse, étourdissement, exanthème, fatigue, vomissements, toux, engourdissement des mains et des jambes, xérostomie.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT D'UN SURDOSAGE

Voir, "Effets secondaires"; ils sont ceux provoqués par une stimulation excessive des récepteurs β-adrénergiques. En cas d'intoxication, l'emploi d'un β-bloquant peut être envisagé.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Berotec inhalateur

Une dose unique de 1 ou 2 inhalations (0,2 à 0,4 mg) supprime habituellement le bronchospasme. Cette posologie peut être répétée au besoin 4 fois par jour au maximum; cependant un intervalle d'au moins 4 heures doit être maintenu entre chaque dose. Ne pas dépasser la dose de 8 inhalations par jour. (voir: Précautions à prendre).

Berotec Comprimés

La dose initiale recommandée est de 2,5 mg b.i.d. Lorsqu'un effet thérapeutique plus intense est requis, la posologie peut être augmentée jusqu'à 5 mg t.i.d. (administrée à intervalle d'au moins 6 heures). La dose unitaire maximale est de 5 mg. Il ne faut pas excéder la dose de 15 mg par jour.

PRÉSENTATION

Berotec inhalateur

Chaque abaissement de cartouche libère 0,2 mg de Berotec, sous forme de poudre micronisée. L'inhalateur renferme 200 doses de 0,2 mg.

Berotec comprimés à 2,5 mg

Ronds, blancs, plats et à rebords biseautés portant sur une face le symbole ▲ et de l'autre, l'inscription O1B de chaque côté de la rainure.

En flacons ambrés de 100 et de 500 comprimés.

Pour de plus amples renseignements, veuillez consulter la monographie Berotec ou le délégué médical Boehringer Ingelheim.

Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée
977 Century Drive
Burlington, Ont. L7L 5J8

PAAB
CCPP

B-441F-79

L'Hôpital Notre-Dame de Montréal

Pierre Audet-Lapointe[1], Jean L. Perrault[2], Lucie Deslauriers[3], Michel Dupuis[4]

Résumé

La fondation de l'Hôpital Notre-Dame date de 1880 et elle est intimement liée à l'extraordinaire querelle universitaire qui opposa vivement Québec et Montréal de 1876 à 1891. Au-delà des réactions passionnées que suscita cette lutte de pouvoir, il convient de discerner le rôle des fondateurs de l'Hôpital et de suivre l'évolution de leur oeuvre au cours du premier siècle de son existence.

Les fondateurs

Au risque de sembler usurper à l'église catholique l'un de ses enseignements fondamentaux et d'utiliser un vocabulaire quelque peu désuet, il faut reconnaître que la fondation de l'Hôpital Notre-Dame est le fruit d'une oeuvre de foi, d'espérance et de charité.

Visionnaire et homme de combat, le secrétaire de la nouvelle faculté de médecine de l'Université Laval à Montréal, le docteur Emmanuel Persillier Lachapelle, comprend en effet rapidement que l'imbroglio Québec-Montréal ne pourra se dénouer dans les structures académiques et hospitalières de l'époque et que, de toute façon, l'Hôtel-Dieu de Montréal avec ses 230 lits et le Montreal General Hospital avec ses 200 lits regorgent de malades et doivent refuser à un nombre sans cesse croissant de malades l'accueil indispensable: le docteur Lachapelle nourrit donc les plus grands espoirs lorsqu'il se fixe le double objectif d'assurer l'enseignement universitaire de la médecine dans la langue française et dans la religion catholique à Montréal aux étudiants de la succursale de l'Université Laval de Québec et de combler les lacunes hospitalières d'une ville grandissante d'environ 150,000 habitants.

Monsieur Victor Rousselot, prêtre de Saint-Sulpice et curé de la paroisse Notre-Dame, professe sa foi dans le projet et assure le docteur Lachapelle de son support moral et financier: il met tout en oeuvre pour soulager ses miséreux et, à l'aide de dons personnels, il réunit les fonds nécessaires pour acheter un immeuble désaffecté du Champ-de-Mars, l'ancien Hôtel Donegana, dans le but d'y loger le futur Hôpital Notre-Dame.

Sous l'impulsion et la direction de mère Julie Haineault-Deschamps, les Soeurs Grises de Montréal entreprennent l'une de leurs oeuvres de charité les plus admirables en acceptant, pour la première fois de leur histoire, de prendre charge de la réfection et de la gestion quotidienne d'un hôpital qui n'appartient pas à leur communauté et d'y assurer tous les soins infirmiers ainsi que la préparation des médicaments.

Le 26 juillet 1880, l'Hôpital Notre-Dame ouvre ses portes et accueille son premier malade: le docteur Emmanuel Persillier Lachapelle, monsieur Victor Rousselot et mère Julie Haineault-Deschamps ignorent sans doute dans leur joie qu'ils écrivent une page importante de l'histoire de la médecine au Canada en associant la profession médicale et le clergé dans une oeuvre commune qui est appelée à un brillant avenir.

L'hôpital

Le premier hôpital porte la marque des Soeurs Grises tant il est propre, sobre et accueillant: le rez-de-chaussée compte une salle d'attente et un dispensaire pour les malades externes plus une salle de consultation pour les malades hospitalisés; aux trois étages supérieurs, on dénombre 25 lits le jour de l'inauguration et 50 moins de six mois plus tard.

Le 30 juin 1881, la législature provinciale confirme l'existence légale de l'Hôpital Notre-Dame mais, à une époque où les octrois gouvernementaux sont pratiquement inexistants, l'institution doit trouver ses propres moyens de financement. Hommes d'affaires et "dames patronnesses" rivalisent d'ingéniosité pour apporter les fonds et les fournitures

1) M.D., F.R.C.S. (C), Professeur titulaire, département d'obstétrique-Gynécologie, Hôpital Notre-Dame et Université de Montréal. Président du Comité du Centenaire de l'Hôpital Notre-Dame.

2) M.D., F.R.C.P. (C), Professeur adjoint, département de médecine, Hôpital Notre-Dame etUniversité de Montréal. Secrétaire-trésorier du Comité du Centenaire de l'Hôpital Notre-Dame.

3) Etudiante en maîtrise en Histoire, département d'Histoire, Université de Montréal. Boursière de la Fondation Notre-Dame.

4) M.D., F.R.C.P. (C), Professeur titulaire, département de médecine, Hôpital Notre-Dame et Université de Montréal. Directeur Scientifique du Comité du Centenaire de l'Hôpital Notre-Dame.

nécessaires à tous les moments cruciaux du développement de l'hôpital: ainsi, à l'instar du curé Rousselot, les financiers organisent des souscriptions dans les différents quartiers de la ville, dans les institutions publiques et dans les grandes industries; de leur côté, les "dames patronnesses" se portent responsables de l'ameublement, de la lingerie et de l'approvisionnement de l'hôpital en nourriture.

L'hôpital progresse rapidement et annexe à l'immeuble original différents édifices et propriétés mais, moins de 20 ans après son ouverture, il est confronté à un double problème: l'exiguïté des locaux qui limite l'admission des malades et le vieillissement des bâtiments qui nécessite des investissements de plus en plus considérables. Au tournant du siècle, Notre-Dame est déjà à la recherche d'un nouveau départ.

En 1901, Sir Rodolphe Forget offre généreusement un terrain d'une valeur de $30,000. pour la construction d'un nouvel édifice rue Sherbrooke, face au Parc Lafontaine; quelques mois avant sa mort, le 21 octobre 1918, le généreux mécène lègue à l'Hôpital Notre-Dame un don en argent de $100,000. Alors qu'en 1909 une souscription publique avait permis à l'Hôpital Notre-Dame de survivre malgré une dette considérable qu'avait engendré l'ouverture en 1905 de son pavillon pour malades contagieux, l'Hôpital Saint-Paul, la générosité de Sir Rodolphe lui permet d'entretenir dès la fin de la première guerre mondiale, les plus grands espoirs.

Ainsi, en 1922, le "nouveau Notre-Dame" ouvre ses portes au public rue Sherbrooke: avec ses 280 lits et ses 7 dispensaires, l'hôpital répond enfin à la demande et couvre toutes les spécialités.

Au fil des années, grâce de nouveau à la générosité du public, le pavillon Deschamps atteint sa forme définitive (1924) le pavillon Mailloux agrandit considérablement l'école des infirmières (1960) et le pavillon Lachapelle ouvre ses portes (1960). En 1968, enfin, une conciergerie avoisinante est achetée et annexée au campus hospitalier sous le nom de "Pavillon Louis-Charles Simard" puisque sa vocation s'inscrit avant tout dans la lutte que mène Notre-Dame contre le cancer.

Les soins

L'Hôpital Notre-Dame est donc fondé pour assurer l'enseignement universitaire de la médecine dans la langue française et dans la religion catholique à Montréal et pour répondre à un besoin de soins sans cesse croissant dans une métropole en plein essor. La réalité du premier jour confirme toutefois la règle du siècle à venir: les soins priment sur l'enseignement. En effet, le premier geste de Notre-Dame est "d'admettre d'urgence" un malheureux qui vient d'être écrasé par un "char" comme le rapportent les chroniques de l'époque que tiennent minutieusement les Soeurs Grises.

Un siècle plus tard, les soins aux malades constituent toujours l'activité la plus accaparante de l'Hôpital Notre-Dame: en 1978, près de 65,000 dossiers sont ouverts à l'urgence, plus de 375,000 visites sont enregistrées dans les cliniques externes et quelque 24,000 malades sont hébergés dans les mille lits de l'hôpital.

Les soins ainsi générés répondent à un besoin réel d'un quartier quelque peu défavorisé de la métropole et constituent les assises indispensables à tout enseignement.

L'enseignement

Grâce à la fondation de Notre-Dame, l'enseignement universitaire de la médecine se donne enfin en français à Montréal. Signe des temps sans doute, Notre-Dame devient rapidement le plus grand hôpital d'enseignement d'expression française au Canada tant par le nombre de postes qu'il offre aux étudiants en médecine, aux externes, aux internes et aux résidents, par le nombre de médecins qui se partagent les charges d'enseignement, par le nombre de spécialités pour lesquelles il est agréé que par le nombre de malades qui collaborent volontiers à l'enseignement à l'occasion des soins qu'ils reçoivent. Mais avant tout, Notre-Dame a formé des milliers de médecins québécois compétents et dévoués, et ouvert grandes ses portes à des centaines d'internes et de résidents venus de tous les continents.

Plus est, quasi dès le départ, soit en 1898, Notre-Dame double ses responsabilités en confiant à Mère Elodie Mailloux, s.g.m., la charge de fonder dans ses murs la première école canadienne-française d'enseignement des soins infirmiers: même en s'adaptant sans cesse aux besoins changeants de la société, l'école demeure chef de file et s'enorgueillit aujourd'hui de recevoir en stage les infirmières et auxiliaires de dix instituts affiliés et de retrouver ses diplômées aux quatre coins du Québec et dans plusieurs provinces canadiennes.

Enfin, Notre-Dame collabore de façon très étroite depuis près d'un quart de siècle à la formation de dentistes, pharmaciens, travailleurs sociaux, techniciens de laboratoire, administrateurs d'hôpitaux, thérapeutes, diététistes, archivistes médicales, biophysiciens, biochimistes, psychologues, orthoptistes, orthophonistes et audiologistes qui, aujourd'hui, sont partie intégrante de tout centre hospitalier voué aux soins, à l'enseignement et à la recherche.

La recherche

En plus de répondre à sa double mission avec compétence et dévouement, Notre-Dame doit constamment lutter pour survivre: bien qu'il soit vite devenu évident que la qualité des soins et de l'enseignement est intimement liée à la recherche, Notre-Dame doit attendre la fin de la deuxième guerre mondiale avant de pouvoir offrir à cette discipline la place qui lui revient.

Ainsi, l'Institut du Cancer de Montréal ouvre ses portes en 1947 à l'Hôpital Notre-Dame et, en plus de poursuivre ses propres destinées, stimule toutes les spécialités médicales et para-médicales à intégrer des chercheurs dans leurs cadres et à soutenir leurs travaux.

Quinze ans plus tard, soit en 1962, le fonds de recherche de l'Hôpital Notre-Dame est créé et, en 1972, il est remplacé par la Fondation Notre-Dame qui contrôle aujourd'hui des actifs de l'ordre de $1,374,801. et distribue annuellement environ $150,000. en bourse de recherche.

Les effectifs

Au cours de sa première année d'existence, l'Hôpital Notre-Dame accueille quelque 1,900 malades dans ses dispensaires et en héberge près de 800 dans ses cinquante lits. Près d'un siècle plus tard, soit en 1978, 440,000 visiteurs se présentent à ses cliniques externes et 24,000 malades occupent ses quelque 1,000 lits. Le budget et les effectifs subissent donc quelques modifications.

Ainsi, les états financiers pour l'année finissant le 31 juillet 1882 rapportent des recettes de $11,579.53, et des dépenses de $12,874.19. En 1979, le budget d'opération est de l'ordre de $63,000,000.

En 1880, deux résidents vivent en permanence à l'hôpital, quatre médecins visitent régulièrement les dispensaires et les salles et quatorze Soeurs Grises assurent la gestion quotidienne et l'administration des soins infirmiers; un siècle plus tard, 200 internes et résidents sont en formation dans 30 spécialités différentes et assurent, à l'année longue, l'infrastructure des soins hospitaliers tandis que 250 médecins et dentistes offrent des soins spécialisés et se partagent les tâches d'enseignement. Tous ces soins et tout cet enseignement ne pourraient toutefois se dispenser s'ils ne reposaient sur ces immenses assises humaines que constituent les 400 para-médicaux, les 850 infirmières et les 2,300 employés de soutien de l'hôpital.

Puisque, au surplus la plupart des professeurs sont représentés parmi les 250 cadres que regroupe l'administration hospitalière, il est raisonable de conclure que Notre-Dame constitue l'un des échantillons les plus représentatifs de la société au sein de laquelle il évolue depuis 100 ans.

Un siècle dont nous sommes fiers

Les circonstances historiques qui ont présidé à la fondation de l'Hôpital Notre-Dame sont uniques: elles conjuguent les efforts des éléments les plus prestigieux et les plus puissants de la société québécoise, le clergé et la profession médicale, pour permettre enfin, en 1880, "l'enseignement universitaire de la médecine dans la langue française et dans la religion catholique à Montréal".

Depuis un siècle, Notre-Dame se voue sans relâche et sans lassitude à cette mission sans oublier de toujours donner priorité aux malades qui l'honorent de leur confiance.

Cette confiance populaire doit être considérée comme un témoignage spontané de gratitude pour la qualité des soins, de l'enseignement et de la recherche que Notre-Dame met au service du Québec et du Canada depuis un siècle.

Sinemet*

AGENT ANTIPARKINSONIEN

Parmi les réactions défavorables les plus courantes de SINEMET*, on signale des mouvements involontaires anormaux et, moins fréquemment, des changements d'humeur. Ces effets secondaires peuvent habituellement être diminués en réduisant la posologie.

INDICATIONS:
Traitement du syndrome parkinsonien à l'exception du parkinsonisme d'origine médicamenteuse.

CONTRE-INDICATIONS:
Quand l'administration d'une amine sympathomimétique est contre-indiquée. Avec les inhibiteurs de la mono-amine-oxydase: il faut interrompre l'administration de ces derniers deux semaines avant d'entreprendre un traitement au moyen de SINEMET*; en présence de maladies non compensées de nature cardio-vasculaire, endocrinienne, hématologique, hépatique, pulmonaire ou rénale, de glaucome à angle fermé et chez ceux qui présentent des lésions cutanées douteuses non diagnostiquées ou des antécédents de mélanome.

MISE EN GARDE:
Quand SINEMET* est administré à des malades qui recevaient déjà de la lévodopa seule, cette dernière doit être interrompue au moins 12 heures avant l'administration de SINEMET* et être administrée selon une posologie qui correspond à 20 p.c. environ de la posologie antérieure de lévodopa.

SINEMET* n'est pas recommandé pour le traitement des réactions extra-pyramidales d'origine médicamenteuse; il est contre-indiqué pour le traitement des tremblements intentionnels et de la chorée de Huntington.

Pendant un traitement combiné, les mouvements involontaires anormaux dus aux effets de la lévodopa sur le système nerveux central peuvent se présenter plus tôt et à des doses plus faibles et le phénomène du commutateur peut se produire plus tôt.

Observer attentivement tous les malades afin de déceler chez eux tout changement de l'état psychique, tout signe de dépression avec tendance au suicide et tout autre changement important de comportement.

Surveiller la fonction cardiaque à l'aide d'un moniteur pendant la période initiale de réglage de la posologie chez les patients qui présentent des arythmies.

Il y a possibilité d'hémorragie dans la partie supérieure du tube digestif chez les malades qui ont des antécédents d'ulcère gastro-duodénal.

L'innocuité de SINEMET* *pour les jeunes de moins de 18 ans* n'est pas encore établie.

Grossesse et lactation: L'administration de SINEMET* chez les femmes en âge d'enfanter exige que l'on soupèse les avantages du produit en regard des risques dans l'éventualité d'une grossesse. Son effet sur la grossesse et la lactation est inconnu.

PRÉCAUTIONS:
Précautions générales: On recommande de procéder à des évaluations périodiques de la fonction hépatique, hématopoïétique, cardio-vasculaire et rénale pendant un traitement prolongé. User de prudence chez les patients qui ont déjà souffert de convulsions. *Activité physique:* Les malades dont l'état de santé s'améliore pendant un traitement avec SINEMET* devraient augmenter leur activité physique avec prudence et de façon graduelle en tenant compte des autres problèmes d'ordre médical. *Glaucome:* En présence de glaucome à angle ouvert, administrer SINEMET* avec beaucoup de précautions et à condition que la pression intra-oculaire soit bien stabilisée et qu'une surveillance médicale soit exercée pendant le traitement. *Pendant un traitement antihypertensif:* Comme de l'hypotension orthostatique symptomatique a été rapportée à l'occasion, les malades recevant des antihypertenseurs en même temps que SINEMET* doivent faire l'objet d'une surveillance attentive afin que l'on puisse relever tout changement du rythme cardiaque ou de la tension artérielle. Il peut être nécessaire de modifier la posologie des antihypertenseurs au cours du traitement avec SINEMET*. *Avec des médicaments psychoactifs:* Si l'administration simultanée de produits psychoactifs est jugée nécessaire, administrer ces derniers avec beaucoup de prudence et surveiller attentivement les malades afin de déceler chez eux toute réaction défavorable inhabituelle. *Avec une anesthésie:* Interrompre SINEMET* la nuit précédant l'intervention chirurgicale et reprendre le traitement dès que le malade peut recevoir ses médicaments par voie orale.

REACTIONS DÉFAVORABLES:
Les plus courantes: *Mouvements involontaires anormaux:* ils sont habituellement amoindris par une réduction de la posologie: mouvements choréiformes, mouvements dystoniques et autres mouvements involontaires anormaux. Les petites contractions musculaires et le blépharospasme sont les signes précoces d'une posologie excessive.

Réactions graves: Oscillations de la capacité fonctionnelle, variations diurnes, oscillations indépendantes sous forme d'akinésie et de dyskinésie stéréotypée, crises akinétiques soudaines reliées à la dyskinésie, akinésie paradoxale (blocage akinétique hypotonique) et phénomène du commutateur. Troubles psychiatriques, idéation paranoïde, épisodes de psychose, dépression avec ou sans tendance au suicide et démence. Administrée régulièrement à des malades souffrant de dépression bipolaire, la lévodopa peut provoquer de l'hypomanie. Des convulsions se sont présentées rarement (la relation de cause à effet n'est pas établie). Arythmies cardiaques et palpitations, épisodes d'hypotension orthostatique, anorexie, nausées, vomissements et étourdissements. **Autres réactions défavorables qui peuvent se présenter:** *Troubles psychiatriques:* augmentation de la libido et grave comportement antisocial, euphorie, léthargie, sédation, stimulation, fatigue, malaise, confusion, insomnie, cauchemars, hallucinations et délire, agitation et anxiété. *Troubles neurologiques:* Ataxie, sensation de malaise, instabilité posturale, céphalée, tremblements accrus des mains, épisodes d'akinésie, akinésie paradoxale, augmentation de la fréquence et de la durée des oscillations de la capacité fonctionnelle, torticolis, trismus, raideur de la bouche, des lèvres ou de la langue, crise oculogyre, faiblesse, engourdissement, bruxisme, priapisme. *Troubles gastro-intestinaux:* constipation, diarrhée, gêne et douleur épigastriques et abdominales, flatulence, éructation, hoquet, ptyalisme, difficulté à avaler, goût amer, sécheresse de la bouche, ulcère duodénal, saignement gastro-intestinal, glossodynie. *Troubles cardio-vasculaires:* arythmies, hypotension, changements non spécifiques de l'électrocardiogramme, bouffées de chaleur, phlébite. *Troubles hématologiques:* anémie hémolytique, leucopénie, agranulocytose. *Troubles dermatologiques:* sudation, oedème, perte des cheveux, pâleur, éruption, odeur désagréable, sueurs foncées. *Troubles de l'appareil locomoteur:* lombalgie, spasme musculaire et clonisme, douleur musculo-squelettique. *Troubles respiratoires:* sensation d'oppression dans la poitrine, toux, enrouement, rythme respiratoire bizarre, écoulement post-nasal. *Troubles génito-urinaires:* fréquence urinaire, rétention, incontinence, hématurie, urine foncée, nocturie. On a rapporté un cas de néphrite interstitielle. *Troubles des sens:* vision brouillée, diplopie, pupilles dilatées, déclenchement du syndrome de Horner latent. *Troubles divers:* bouffées de chaleur, perte ou gain de poids.

Pendant l'administration de lévodopa seule, on a rapporté certaines anomalies dans les épreuves de laboratoire; ces anomalies peuvent aussi survenir pendant l'administration de SINEMET*; élévation du taux d'urée sanguine des SGOT, SGPT, de la LDH, de la bilirubine, de la phosphatase alcaline ou de l'iodémie protéique; réduction occasionnelle des leucocytes, de l'hémoglobine et de l'hématocrite; élévation de l'acide urique relevée au moyen de la colorimétrie. On a rapporté la positivité de l'épreuve de Coombs pendant l'administration de SINEMET* et de la lévodopa seule. L'anémie hémolytique s'est cependant très rarement manifestée.

RÉSUMÉ POSOLOGIQUE:
Afin de réduire la fréquence des réactions défavorables et d'obtenir les meilleurs résultats, un traitement au moyen de SINEMET* doit être adapté à chaque cas particulier et son administration doit constamment répondre aux besoins du malade et être appropriée à son degré de tolérance. Du fait qu'il s'agit d'une association médicamenteuse, l'indice thérapeutique de SINEMET* est plus étroit que celui de la lévodopa seule. En effet, la puissance du produit par milligramme est plus élevée. C'est pourquoi les ajustements de doses doivent se faire petit à petit et les limites posologiques recommandées ne doivent pas être dépassées. Toute manifestation de mouvements involontaires doit être considérée comme un signe de toxicité provoquée par une trop forte dose de lévodopa; on réduira la posologie en conséquence. Le traitement doit donc viser à procurer au malade un maximum de soulagement et à éviter la survenue de dyskinésie.

Amorce de traitement chez les malades n'ayant pas déjà reçu de la lévodopa.
Au début, administrer ½ comprimé une ou deux fois par jour, augmenter de ½ comprimé tous les trois jours, si nécessaire. La dose optimale est de 3 à 5 comprimés par jour, administrés en 4 à 6 prises.

Amorce du traitement chez les malades ayant déjà reçu de la lévodopa.
Interrompre l'administration de la lévodopa seule au moins 12 heures avant d'amorcer le traitement au moyen de SINEMET;* puis, administrer 20 p.c. environ de la posologie quotidienne préalable de lévodopa en 4 à 6 prises.

POUR OBTENIR DES RENSEIGNEMENTS DÉTAILLÉS, NOTAMMENT SUR LA POSOLOGIE ET LE MODE D'EMPLOI, SE REPORTER À LA MONOGRAPHIE DU PRODUIT OFFERTE SUR DEMANDE.

PRÉSENTATION
Ca 8804 Le comprimé SINEMET* 250 est bleu tacheté, ovale, biconvexe, sécable et porte l'inscription MSD 654. Il renferme 25 mg de carbidopa et 250 mg de lévodopa. Flacons de 100 et de 500.

*®Marque déposée

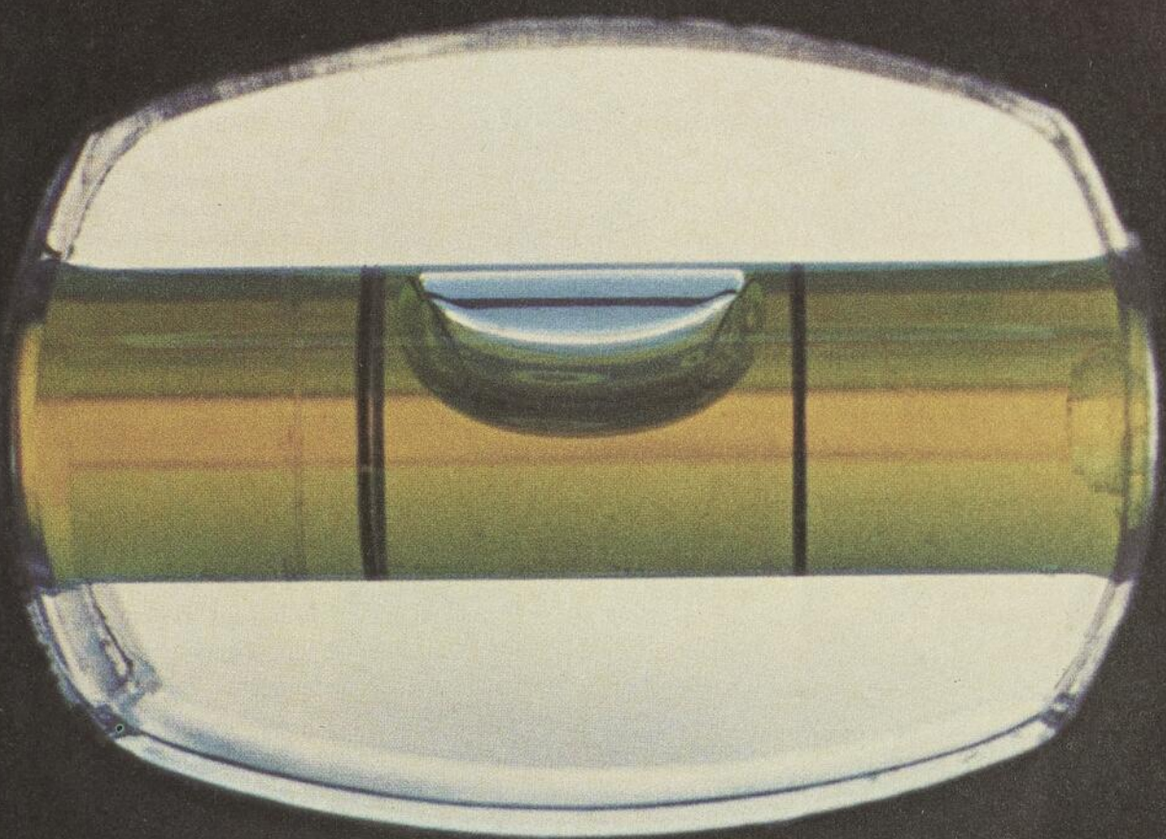
PAAB
CCPP

SNM-9-475-JA-F

MSD | MERCK SHARP & DOHME CANADA LIMITÉE
C.P. 1005, POINTE-CLAIRE, DORVAL H9R 4P8

Sinemet*

(association de lévodopa et de carbidopa)



Contribue à rétablir l'équilibre entre la dopamine et l'acétylcholine chez le parkinsonien en augmentant la quantité de dopamine disponible au niveau du cerveau

Chez la plupart des malades,

SINEMET* permet de maîtriser les principaux symptômes de la maladie de Parkinson, notamment la rigidité et la bradykinésie, et de réduire, voire éliminer, les effets secondaires périphériques attribuables à la lévodopa. Ainsi, SINEMET* permet au parkinsonien de mener une vie plus productive.

SINEMET* permet aussi d'obtenir une réponse plus rapidement. La posologie optimale peut habituellement être atteinte en 2 ou 3 semaines.

Pour rétablir l'équilibre chez le parkinsonien

*®Marque déposée

MSD MERCK SHARP & DOHME CANADA LIMITÉE

L'évolution de la chirurgie des mouvements involontaires et ses indications

Claude Bertrand[1]

Résumé

Les connaissances et l'expérience acquises depuis 30 ans ont permis de préciser les indications chirurgicales pour les mouvements involontaires et de minimiser les risques.

Quelque 2,000 cas de chirurgie stéréotaxique ont été faits. Nous avons pu définir certaines cibles comme celle du tremblement et localiser les voies cortico-bulbaires qu'il faut éviter; le danger de complication est de 2%. Cette chirurgie du système nerveux central s'adresse particulièrement aux tremblements incontrôlables, qu'il s'agisse du tremblement d'attitude, du tremblement intentionnel de la sclérose en plaques, de la composante choréique des mouvements choréathétosiques ou de tremblement parkinsonien. Elle est également indiquée dans certaines formes rebelles de rigidité parkinsonienne, d'hypertonie athétoïde violente ou de dystonie diffuse et progressive.

Dans certains cas il faut ajouter une chirurgie périphérique sous forme de neurotomie ou de ramicectomie. Pour les dystonies mieux localisées, comme la plupart des torticolis, la dénervation périphérique suffit, soit le plus souvent celle du sterno-cleido-mastoïdien d'un côté avec ramicectomie pour le groupe musculaire cervical postérieur du côté opposé.

Pour ces diverses indications la chirurgie produit un soulagement des symptômes pour lesquels elle est pratiquée dans plus de 80% des cas.

La période de croissance du service de neurochirurgie de l'hôpital Notre-Dame, au cours des 30 dernières années, a coïncidé avec l'essor de la chirurgie des mouvements involontaires; les membres de notre équipe, particulièrement S. N. Martinez, P. Molina-Negro, J. Hardy et moi ainsi que plusieurs de nos collaborateurs, ont été intimement mêlés à cette activité. Sans refaire l'historique de cette chirurgie, déjà mentionné en diverses occasions,[1,2,3], il peut être utile, pour mieux comprendre la raison d'être de l'approche que nous préconisons actuellement, de retracer quelques-unes des modifications survenues dans nos indications et nos méthodes de traitement après avoir pratiqué près de 2,000 interventions stéréotaxiques.

Avant l'ère de la stéréotaxie

Pendant les années '40, la correction des mouvements involontaires se faisait surtout par dénervation périphérique, par exemple la rhizotomie des premières racines cervicales antérieures pour le torticolis, d'abord préconisée par Foerster[4] et codifiée par McKenzie[5] de Toronto. La chirurgie du système nerveux central était limitée, surtout que Bucy[6], dont l'opinion a toujours été respectée, soutenait alors que le tremblement et les autres mouvements involontaires ne pouvaient être supprimés sans toucher la voie efférente finale commune. Même en 1959, au cours d'un symposium tenu à Montréal sur la maladie de Parkinson, alors que nous venions de supprimer le tremblement d'un parkinsonien par une lésion pallidale bien éloignée des fibres cortico-spinales motrices, le professeur Bucy disait simplement: "Bon, c'est peut-être possible". C'est à R. Myers[7] qu'appartient le mérite d'avoir préconisé dès 1942 la suppression d'autres structures, telles que les fibres pallidales, sans fonction motrice primaire, mais il s'agissait d'opérations vraiment extensives chez des patients handicapés. Tel que publié,[8] l'exérèse du bras antérieur de la capsule interne de l'un de nos patients, en 1950, ne produisit qu'une amélioration partielle des mouvements choréathétosiques du côté opposé mais il en est résulté une disparition quasi totale de ses crises épileptiformes. La chirurgie de l'épilepsie, particulièrement de l'épilepsie partielle continue,[8,9,10] devait bénéficier de cette expérience alors que par un juste retour des choses, la chirurgie des mouvements involontaires allait emprunter certaines de ses techniques, telle que la stimulation, à la chirurgie de l'épilepsie. Plus récemment à la suite des travaux de Talairach, les docteurs Bouvier et St.-

1) C.C., M.D., F.R.C.S. (C), Professeur titulaire de clinique (chirurgie) Université de Montréal, Chef Emérite du service de neurochirurgie, Hôpital Notre-Dame.

Hilaire[11] organisaient à Notre-Dame l'investigation stéréotaxique des foyers épileptogènes.

Au début des années '50, alors que Speigel et Wycis[12] avaient déjà amorcé l'usage de méthodes stéréotaxiques chez l'humain et Fénelon[13] avait démontré l'effet bénéfique des lésions de l'anse lenticulaire sur le tremblement parkinsonien, nous avons pratiqué nos premières lésions de cette région sous contrôle radiologique avec un leucotome de Moniz. Ce leucotome a été affiné et modifié dans notre service[14,15] pour en augmenter la sécurité: en particulier, la lame tranchante a été remplacée par un fil mousse. Sous cette forme le leucotome est encore en usage dans un grand nombre de centres de stéréotaxie, malgré son aspect un peu rudimentaire devant les moyens de destruction physique qui existent actuellement. Jusqu'ici c'est le seul instrument qui permette de bien délimiter la forme et l'étendue de la lésion dans les quatre quadrants autour d'un axe central. Son usage a été décrit initialement dans l'Union Médicale en 1954.[14]

Repérage stéréotaxique

Dans la mesure où la cible devenait de mieux en mieux définie, il était évident que, pour atteindre une zone limitée à la base du cerveau, un téléguidage précis à l'aide d'un appareil stéréotaxique s'imposait. Les appareils de Speigel et Wycis,[12] de Leksell[16] et de Riechert[17] existaient déjà mais leur mise en place et la prise des diverses coordonnées demandaient beaucoup de temps ce qui était pénible pour le patient tout en rendant difficile une coopération soutenue de sa part. Un appareil à fixation solide mais rapide, surtout qui faisait usage du rayon central pour obtenir des mensurations extra-crâniennes précises et directes, a été réalisé.[10,18,19,20,21,22,23]

Pour éviter le parallaxe, un prisme quadrillé a été ajouté, ce qui permet une visée préliminaire avant de regarder l'image télévisée ou les radiographies. Le principe du rayon central ou de la téléradiographie est maintenant reconnu et l'appareil beaucoup plus raffiné et téléguidé que nous employons actuellement incorpore encore les cibles de repérage, même s'il est l'aboutissant de toute une série de modifications (Fig. 1). L'un de ces modèles a déjà été présenté dans l'Union Médicale.[21]

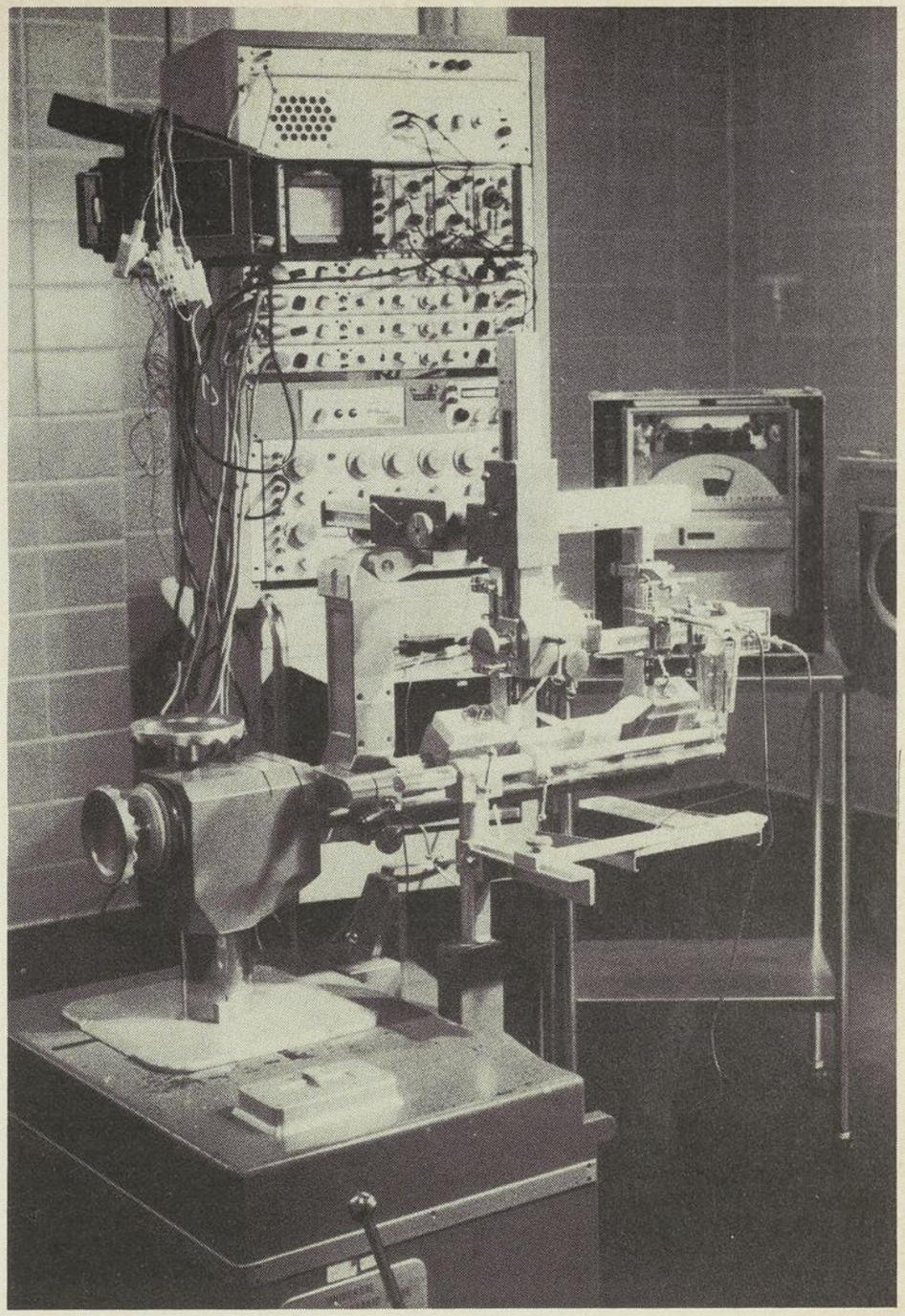


Fig. 1 — Photo prise pendant une intervention à la salle de stéréotaxie de l'Hôpital Notre-Dame. La tête du malade est fixée dans le cadre de l'appareil téléguidé. On aperçoit à l'arrière plan l'appareillage pour l'enregistrement et la stimulation.

Stimulation

Dès les débuts de cette chirurgie, une électrode de profondeur à triple contact a été utilisée en stimulation unipolaire permettant de répérer les structures avoisinantes, particulirement les voies motrices, sensitives et les voies cortico-bulbaires. Nous avons participé à la localisation de ces diverses structures, particulièrement au niveau de la capsule interne et du mésencéphale[19,24,25,26,27,28,29] supérieur. Il est maintenant reconnu que les fibres motrices cortico-spinales classiques passent très en arrière et latéralement dans le tiers postérieur du bras postérieur de la capsule interne, assez loin des cibles usuelles pallidales et même thalamiques. Par contre, nous avons démontré que les fibres cortico-bulbaires et les fibres spinales attenantes qui sont importantes à éviter pour ne pas produire de dysarthrie ou d'hypertonie avec ralentissement des mouvements contralatéraux, se situent dans un plan coronal qui passe par le centre de la ligue intercommissurale, c'est-à-dire vers le milieu du bras postérieur de la capsule interne, tout contre le thalamus.[30,31,32] Actuellement, c'est à peu près la seule complication dont il faut se

méfier en chirurgie stéréotaxique, surtout lors du deuxième temps des interventions bilatérales. Elle peut survenir dans 2% des cas, même lorsqu'on emploie les précautions nécessaires tels que la stimulation et l'enregistrement en plus d'une localisation précise et de lésions restreintes dans leur portion externe. Elle est de plus en plus rare à mesure que les lésions sont centrées sur un point plus postéro-médian. Cette complication a été beaucoup plus élevée dans d'autres séries où les lésions employées étaient plus grandes et faites sans contrôles physiologiques. Ici encore le leucotome a l'avantage de permettre une lésion réversible dans une orientation définie.

Microélectrodes

L'enregistrement avec microélectrodes (plus exactement des électrodes fines ayant environ 20 μ de diamètre à la pointe) a d'abord été employé en stéréotaxie humaine par Albe-Fessard[33] et coll. et Hardy[34] l'a adapté à notre technique; Molina en a précisé les données dans notre approche verticale parasagittale.[1,3] En plus de permettre d'identifier certaines structures thalamiques et même des zones trémorogéniques, la microélectrode sert à délimiter les bords du thalamus et à déterminer la distance qui sépare le thalamus du corps de Luys, de sorte que nous n'avons à déplorer aucun cas d'hémiballisme dans cette série. Grâce à ces divers contrôles physiologiques, nous avons pu établir quelle était la zone sous-thalamique responsable de l'arrêt du tremblement.[35] Dans une étude statistique de nos trajectoires, Velasco[36] en a précisé les limites en faisant usage d'un système de mesures proportionnelles (Fig. 2).

Indications

Les indications varient non seulement d'après l'expérience acquise mais aussi d'après les autres méthodes thérapeutiques qui sont disponibles, particulièrement du côté médical. C'est une évolution constante mais dont les données se précisent de plus en plus.[37] En effet, pendant cette période le traitement médical de la maladie de Parkinson et de certaines autres affections telle que la maladie de Wilson, avançait à grands pas grâce aux recherches de Barbeau,[38] de Cotzias[39] et de Hornykiewicz.[40] Pour la maladie de Parkinson, l'usage combiné de levodopa et de carbidopa demeure la médication la plus efficace en général. Les indications de la chirurgie stéréotaxique pour le Parkinson sont devenues plus restreintes mais par ailleurs plus précises. D'autre part, dans d'autres domaines comme le tremblement d'attitude ou le torticolis, les espoirs qu'avaient engendré certains médicaments, comme le propranolol pour le tremblement d'attitude, n'ont pas été réalisés, alors que la chirurgie est devenue de plus en plus efficace dans le torticolis et les autres dystonies tardives.[31,32] Nous avons combiné des lésions stéréotaxiques unilatérales à des dénervations périphériques étant donné le danger accru de léser les fibres cortico-bulbaires lors de lésions bilatérales.[37,41] Plus récemment, il est devenu évident que la dénervation périphérique était suffisante dans bon nombre de cas de torticolis ainsi que l'avait indiqué le blocage temporaire des nerfs ou des rameaux des muscles impliqués dans les mouvements anormaux. Si l'approche latérale des rameaux postérieurs de la région cervicale est une technique originale, nous avons découvert que l'idée de pratiquer des ramicectomies pour le torticolis avait déjà été suggéré par Weir Mitchell à Keen en 1891.[42]

parfois inexistants. Il apparaît ordinairement de façon imperceptible au cours de l'adolescence et il progresse très lentement: il peut être précipité par un choc émotionnel. La chirurgie est indiquée seulement lorsque le tremblement est assez important pour nuire aux activités quotidiennes du malade puisqu'il ne s'accompagne d'aucun autre déficit moteur. Cette maladie est assez répandue puisque c'est actuellement l'indication la plus fréquente de la chirurgie stéréotaxique d'autant plus que le traitement médical à moyen ou à long terme est assez décevant.

La cible thalamique est la même que pour le tremblement parkinsonien. Les résultats sont très satisfaisants et l'on peut prévoir un soulagement total dans 75%, et très important dans 90% des cas.[43,44] A l'occasion, le malade se plaindra d'une légère diminution temporaire de la dextérité ou d'une fatigabilité accrue du membre inférieur mais l'hypotonie initiale est vite compensée puisque plusieurs des patients opérés ont des fonctions qui demandent beaucoup d'agilité. On fait rarement

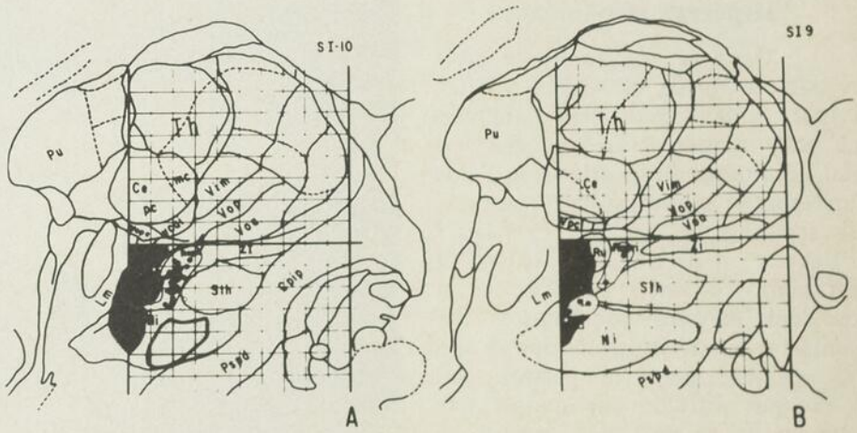
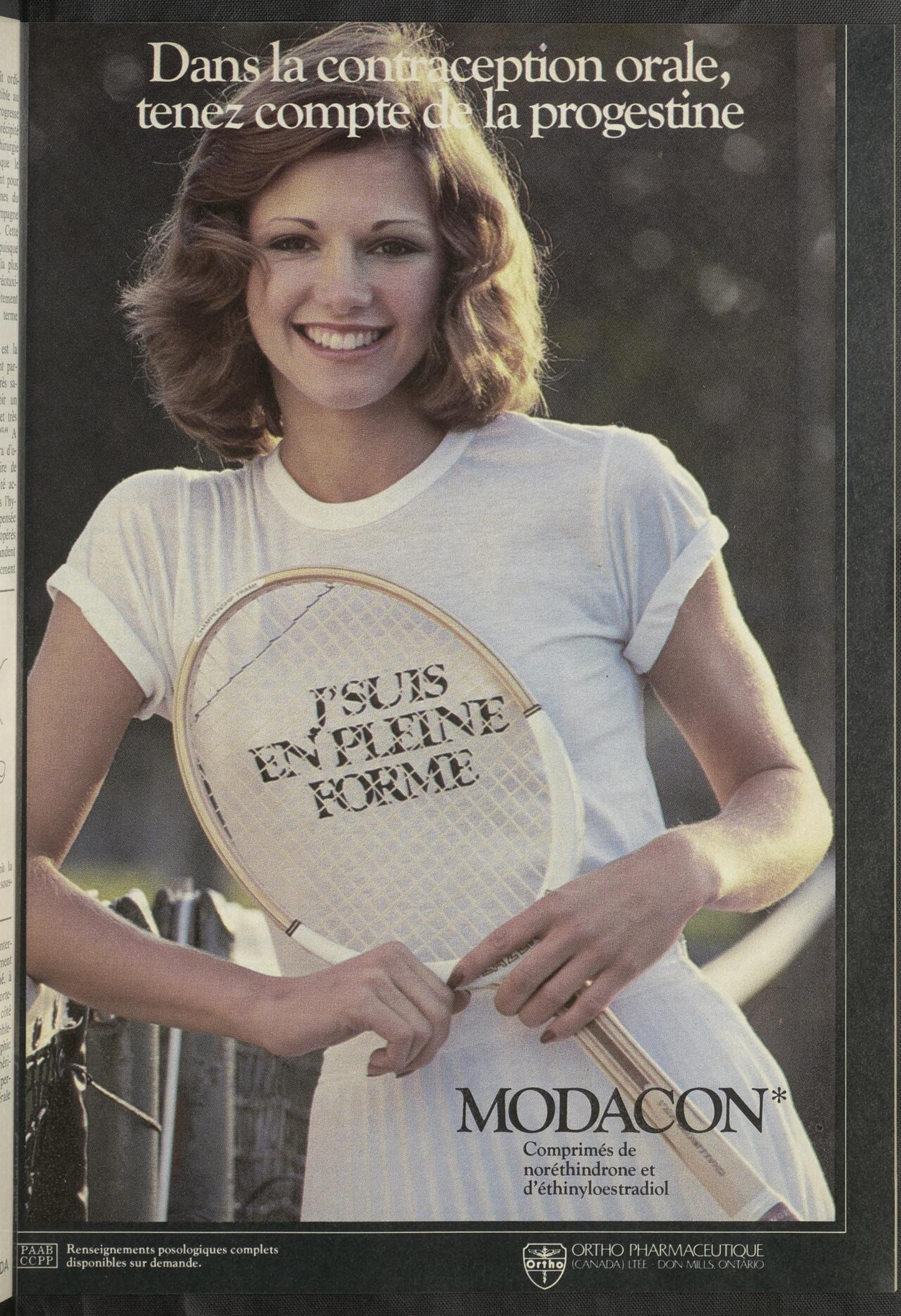


Fig. 2 — Reproduction sur coupes parasagittales des points (cercles noirs) où la simple introduction de l'électrode a fait cesser le tremblement dans la zone sous-thalamique prélemniscale, en avant des zones motrice et sensitive.

Que le traitement soit médical ou chirurgical, la physiothérapie est essentielle pour obtenir le maximum de mobilité dans la plupart des cas de mouvements involontaires, sauf certains cas de tremblement d'attitude. Les succès obtenus sont attribuables pour une bonne part à l'excellent travail de l'équipe de médecine physique de l'Hôpital Notre-Dame.

Tremblement d'attitude

Le tremblement d'attitude est souvent appelé tremblement essentiel ou tremblement familial, même si les antécédents familiaux sont des lésions des deux côtés. L'intervention vise à corriger le tremblement du côté où il est le plus marqué, à moins que le patient ne désire fortement un soulagement pour le côté dominant. Lorsqu'il y a un tremblement de la tête, l'électromyographie combinée à des blocages périphériques, comme pour le torticolis, permet d'établir si une lésion unilatérale peut aider le patient.



PAAB CCPP Renseignements posologiques complets disponibles sur demande.

Ortho ORTHO PHARMACEUTIQUE (CANADA) LTÉE · DON MILLS, ONTARIO

Tremblement intentionnel de la sclérose en plaques

Bien que le tremblement intentionnel de la sclérose en plaques s'accompagne d'une hypotonie musculaire importante, à cause des lésions cérébelleuses, la thalamotomie donne ordinairement d'excellents résultats et améliore la situation du patient surtout si sa tête et son corps sont agités par le tremblement. Cependant, à cause des lésions déjà existantes, elle ne doit en général être faite que d'un seul côté et il est important d'avertir le patient que les autres symptômes de la sclérose en plaques n'en seront pas améliorés. La plupart de ces patients réclament l'intervention de l'autre côté mais il ne faut la faire que si l'agitation du patient justifie le risque d'une seconde intervention.

Torticolis spasmodique et autres dystonies

Si la dystonie musculaire progressive de l'enfance est assez rare dans notre milieu, les dystonies tardives, particulièrement le torticolis spasmodique ne le sont pas. Dans la plupart de celles-ci, il existe une histoire familiale ou personnelle de torticolis ou plus fréquemment de tremblement d'attitude. D'ailleurs, chez le macaque, la lésion derrière la substance noire qui produit un tremblement expérimental est tout près de celle qui peut donner le torticolis. Alors que les dystonies plus extensives ont un caractère progressif, l'évolution du torticolis s'arrête ordinairement après 2 ou 3 ans.

La rhizotomie antérieure de C1, C2, C3 d'un côté et de C1, C2, C3 et C4 de l'autre, combinée à une dénervation du sterno-cleido-mastoïdien, a été longtemps le traitement chirurgical préconisé. En plus de nécessiter une laminectomie assez extensive de la colonne cervicale, il y a le désavantage que la dénervation des muscles intéressés est limitée vers le bas par les racines du phrénique; de plus, plusieurs muscles qui aident à la posture normale du cou, sont également privés de leur innervation. La thalamotomie pratiquée du côté opposé à celui vers lequel se produit la rotation de la tête peut donner de bons résultats mais ces résultats sont parfois incomplets; c'est pourquoi nous avons ajouté la dénervation périphérique des muscles chez qui persiste une contraction anarchique. De plus, afin de savoir avec plus de précision quel muscle devait être paralysé, le blocage local a été combiné à l'électromyographie, ce qui permet d'apprécier quel sera le résultat éventuel de la chirurgie. Nous avons pu constater qu'une dénervation périphérique pouvait suffire dans la plupart des cas de torticolis à condition de prendre tous les muscles intéressés. L'avulsion de C1 et la ramicectomie postérieure a l'avantage de ne pas nécessiter de laminectomie et de permettre de dénerver les muscles de la nuque jusqu'à C7 si nécessaire, puisque les rameaux postérieurs innervent seulement les muscles de cette région. La thalamotomie est donc maintenant réservée aux dystonies plus diffuses et l'on y ajoute une dénervation périphérique s'il y a lieu. Dans les cas plus graves, suivant les indications de l'électromyographie pendant l'intervention stéréotaxique, une pallidotomie peut être ajoutée à la thalamotomie.[30,31,32,37,41]

La plupart des cas venant d'autres centres neurologiques présentent des dystonies plus importantes, ce qui influe l'orientation chirurgicale. Tout de même, parmi les 30 derniers cas, 10 n'ont subi qu'une dénervation périphérique dont 5 avec un excellent résultat et 5 avec une amélioration sensible, c'est-à-dire qu'il reste encore quelques contractions musculaires mais insuffisantes pour justifier une chirurgie stéréotaxique. La thalamotomie avec ou sans pallidotomie a été utilisée dans 20 cas, souvent avec une dénervation périphérique. 3 patients n'ont pas éprouvé de changement très appréciable à leur état, 6 ont eu un excellent résultat et 11 patients une amélioration très appréciable bien qu'il se soit agi de dystonies très déformantes. 1 de ces patients présente toutefois un ralentissement de type corticobulbaire mais il est encore capable de pratiquer des sports compétitifs (Tableau I).

La choréathétose

Les indications de la chirurgie stéréotaxique dans la choréathétose sont très limitées puisque ces patients présentent ordinairement un déficit moteur et des manifestations corticobulbaires avec dysarthrie et lenteur des mouvements volontaires. Elle est utile surtout lorsque l'élément choréique est important. Là aussi elle devrait être unilatérale. Dans tous les cas il est essentiel de bien se rendre compte de la faiblesse des mouvements volontaires qui est souvent masquée par l'hypertonie du patient, afin de mieux préciser quel sera le résultat éventuel. Quand les mouvements de torsion sont très forts et surtout s'ils sont douloureux, une lésion unilatérale combinée à une dénervation périphérique peut aider considérablement le patient, surtout si le cou est impliqué.

Spasticité

Les lésions stéréotaxiques ne donnent pas de résultat appréciable dans la spasticité. Par contre, une section partielle des voies afférentes au niveau des racines sensitives, préconisée par Gros[45] et ses collaborateurs et pratiquée dans notre service par le docteur Ouaknine, aide considérablement le confort et même la fonction des patients, particulièrement dans les cas de spasticité irréductible des membres inférieurs comme dans la maladie de Little.

Maladie de Parkinson

Maintenant que le traitement médical et la physiothérapie pour la maladie de Parkinson sont plus efficaces, la chirurgie est réservée à certaines manifestations qui répondent peu au traitement médical ou à

Tableau 1

Chirurgie stéréotaxique unilatérale et/ou dénervation périphérique dans 30 cas consécutifs de Dystonie

Interventions Chirurgicales		Résultats
20 interventions stéréotaxiques	10 sans dénervation périphérique	4 excellents 4 satisfaisants 2 légères améliorations
	10 avec dénervation périphérique en plus	2 excellents 7 satisfaisants 1 légère amélioration
10 neurotomies et/ou ramicectomies sans intervention stéréotaxique		5 excellents 5 satisfaisants

Excellent: pas de symptômes appréciables
Satisfaisant: légères contractions résiduelles mais fonction normale.

certains patients chez qui le traitement médical est inefficace ou mal toléré. En pratique, la thalmotomie est employée surtout dans les cas où le tremblement est assez violent pour incommoder le patient. On l'emploie aussi à l'occasion lorsque la rigidité ne cède pas et que le patient a peu d'akinésie car la chirurgie n'agit pas de façon appréciable sur l'akinésie. Au niveau du membre inférieur, il ne faut pas supprimer la rigidité si le patient souffre de troubles de l'équilibre et qu'elle aide au maintien de la posture. Par contre, au niveau du membre supérieur la suppression de la rigidité facilite les mouvements alternés et les mouvements fins des doigts. Pour le tremblement et la rigidité, le pourcentage de succès est supérieur à 80%[1].

Summary

With the k owledge and experience of the last 30 years, it has been possible to define the surgical indications in the treatment of involuntary movements and to minimize the risks involved.

Some 2,000 stereotactic procedures have been performed at Hôpital Notre-Dame. Some targets such as the one for the relief of tremor have been well defined and the site of the cortico-bulbar fibers, which must be avoided, has been determined; the risk of complications is 2%. Surgery within the central nervous system is indicated mostly for severe forms of tremor, whether tremor of attitude, intention tremor in multiple sclerosis, choreiform movements in choreathetosis or parkinsonian tremor. It is helpful in certain forms of parkinsonian rigidity not responsive to medical therapy, in severe hypertonic manifestations of athetosis or of progressive dystonias.

In many cases, it is combined with peripheral surgery, either neurotomy or ramicectomy. In localized dystonias as in most forms of spasmodic torticollis, only peripheral denervation is required, most often denervation of the sterno-cleido-mastoid muscle on one side and ramicectomy for the opposite posterior cervical group of muscles.

In these various indications surgery alleviates symptoms in more than 80% of cases.

Bibliographie

1. Bertrand, C., Martinez, S.N., Hardy J. Molina-Negro, P., Velasco, F.: Stereotactic surgery for parkinsonism. Microelectrode recording, stimulation and oriented sections with a leucotome. Progr. Neurol. Surg., 5: 79-122, 1973.
2. Bertrand, Claude: The evolution of ideas on the treatment of extrapyramidal diseases. Can. J. Occup. Ther., 24: No. 2, 45-50, (juin) 1957.
3. Molina-Negro, P.: Neurology of Brain Functional Disorders. In T. Rasmussen and R. Marino Jr. (eds)., Functional Neurosurg., pp. 25-44, New York, Raven Press, 1979.
4. Foerster, O.: Operative Behandlung des Torticollis spasticus: Resektion des N. Accessorius und der oberen vorderen Cervikalwurzeln, Zentralbl. f. Chir., 1: 402; 2: 1106, 1920.
5. McKenzie, K.G.: The surgical treatment of spasmodic torticollis. Clin. Neurosurg., 2: 37, 1955.
6. Bucy, P.C.: Is there a pyramid tract? Brain, 80: 376-392, 1957.
7. Meyers, R.: Surgical interruption of the pallidofugal fibers, New York J. Med., 42: 317-325, 1942.
8. Jelsma, R., Bertrand, C., Martinez, S.N., Molina-Negro, P.: Steretotactic treatment of frontal-lobe and centrencephalic epilepsy. J. Neurosurg., 39: No. 1 42-51, (juillet) 1973.
9. Bertrand, C., Martinez, S.N., Hardy, J.: Stereotactic procedures in the treatment of certain specific forms of epilepsy. (M. Velasco-Suarez, ed.), Mexico, pp. 114-120, 1966.
10. Bertrand, C., Martinez, S.N. Hardy, J.: Localisation des fonctions lors de la chirurgie stéréotaxique par une voie d'abord frontale parasagittale. Neuro-Chir., 10: 389-396, 1964.
11. Bouvier, G., Saint-Hilaire, J.M., Vézina, J.L., Béique, R., Picard, R.: La chirurgie fonctionnelle de l'épilepsie. Union Méd. Canada, 105: 1483-1485, (oct.) 1976.
12. Speigel, E.A. et Wycis, H.T.: In Stereoencephalotomy, Part I, Methods and stereotaxic atlas of the human brain, 2v., New York Grüne and Stratton, 1952.
13. Fenelon, F.: Essais de traitement neurochirurgical du syndrome parkinsonien par intervention directe sur les voies extrapyramidales immédiatement sous-striopallidales (anse lenticulaire). Rev. Neurol., 82: 449, 1950.
14. Bertrand, Claude: Une nouvelle modification technique pour la chirurgie des mouvements involontaires. Union Méd. Canada, 84: 150-154, 1955.
15. Bertrand, Claude: A pneumotaxic technique for producing localized cerebral lesions. J. Neurosurg., 15: 251-264, 1958.
16. Leksell, L.: A stereotaxic apparatus for intracranial neurosurgery. Acta Chirg. Scand., 99: 229, 1949.
17. Riechert, T., and Mundinger, F.: Beschreibung und Andwendung eines Zielgerates für stereotaktische Hirnoperationen. II Model. Acta Neurochirur. Supp. III, pp. 308-337, 1955.
18. Bertrand, C. et Martinez, S.N.: Pneumotaxic localization, recording, stimulation and section of basal brain structures in dyskinesia. Neurol., 8: 783-786, 1958.
19. Bertrand, Claude, Martinez, N., Poirier, Louis, Gauthier, Claude.: Experimental studies and surgical treatment of extra-pyramidal diseases. Charles C. Thomas, Springfield, Ill. pp. 299-316, 1958.
20. Bertrand, C., and Martinez, N.: An apparatus and technique for surgery of dyskinesias. Neurochirurgia, 2: 35-46, 1959.
21. Bertrand, Claude, Martinez, N., Poirier, Louis, Gauthier, Claude: Une méthode de traitement chirurgical de la maladie de Parkinson. Union Méd. Canada, 89: 297-299, (mars) 1960.
22. Bertrand, C., Martinez, N., Gauthier, C.: Surgical treatment of parkinsonism. The use of a pneumotaxic guide with recording and stimulation. Can. Med. Ass. J., 82: 921-923, 1960.
23. Bertrand, C. et Martinez, N.: Traitement des dyskinésies. Lésion minime à centrage pneumotaxique. Montréal Méd., 9: 49-53, 1960.
24. Bertrand, C., Martinez, S.N.: Basal ganglia versus cortico-spinal tract lesions; their relative importance in the relief of tremor and rigidity. Rev. Can. Biol., 20: 365-375, 1961.
25. Bertrand, C. et Martinez, N.: Localization of lesions, mostly with regard to tremor and rigidity. 1st Int. Symp., Stereoencephalotomy, Philadelphia 1961. Confin. Neurol., 22: 274-282, 1962.
26. Bertrand, C., Martinez, N., Hardy, J.: Electrophysiological studies of the human thalamus and adjoining structures. J. Neurosurg. Psychiat., London, 26: 1552, 1963.
27. Bertrand, Claude: Functional localization with monopolar stimulation. J. Neurosurg., Part II, pp. 403-409, January 1966.
28. Bertrand, Claude: Martinez, S.N., Robert, Françoise, Bouvier, Guy, Mathieu, J.P.: L'origine des fibres cortico-spinales motrices: A propos d'un cas de quadriplégie flasque par lésion corticale bilatérale. Rev. Can. Biol., Suppl. 31: 263-271, 1972.
29. Martinez, N., Bertrand, C., Botana-Lopez, C.: Motor fiber distribution within the cerebral peduncle. Confin. Neurol., 29: 117-122, 1967.
30. Bertrand, C.: The treatment of spasmodic torticollis with particular reference to thalamotomy. In Current Controversies in Neurosurgery, T.P. Morley Ed.) Saunders Co., Philadelphia, London, Toronto, pp. 455-459, 1976.
31. Bertrand, C.: Torticollis revisited. First William Cone Memorial Lecture, MNI Montreal, September 16, 1978.
32. Bertrand, C., Molina-Negro, P. & Martinez, S.N.: Stereotactic targets for dystonias and dyskinesias and their relationship to cortico-bulbar fibers. Ad. in Neurol. (L.J. Poirier, T.L. Sourkes and P.J. Bédard, eds.) Vol. 24, Raven Press, N.Y. 1979.
33. Albe-Fessard, D., Arfel, G., Guiot, G., Hardy, J., Vourc'h, G., Herzog, E., et Aleonard, P.: Identification

► p. 27

Dans l'arthrite









amorcer le traitement avec...

entrophen*-10

(650 mg d'a.a.s.)
(comprimés d'acide acétylsalicylique, USP)
à enrobage entéro-soluble au POLYMÈRE 37*

- ☐ Pour soulager la douleur et réduire l'inflammation
- ☐ Pour améliorer la mobilité des articulations
- ☐ Pour protéger l'estomac contre l'irritation gastrique



Lorsque la douleur et l'inflammation exigent un plus grand soulagement

poursuivre le traitement avec...

entrophen*-15

(975 mg d'a.a.s.)

- ☐ Un soulagement plus marqué est possible avec le même nombre de comprimés par jour.
- ☐ Comparativement aux dérivés de l'acide propionique ENTROPHEN*-15 reste économique.

Une progression logique

Frosst
CHARLES E. FROSST ET CIE
C.P. 1005, POINTE-CLAIRE
DORVAL, QUÉBEC H9R 4P8

* *Marque déposée

et délimitation précise de certaines structures sous-corticales de l'homme par l'électrophysiologie. C. R. Acad. Scie. 253, 2412.
34. Hardy, J., Bertrand, C., Martinez, N.: Activités cellulaires thalamiques liées au tremblement parkinsonien. Neuro-chir. Paris, 10: No. 5, 449-452, 1964.
35. Bertrand, C., Hardy, J., Molina-Negro, P., Martinez, S.N.: Optimum physiological target for the arrest of tremor. 3rd Symposium on Park. Diseases, 251-259, 1969.
36. Velasco, F., Molina-Negro, P., Bertrand, C., Hardy, J.: Further definition of the sub-thalamic target for the arrest of tremor. J. Neurosurg., 36: No. 2, 184-191, 1972.
37. Bertrand, C.: Stereotactic and peripheral surgery for the control of movements disorders. In Volume on 'Movement Disorders', MTP Press Ltd., England. Sous presse.
38. Barbeau, A.: Biochimie et traitement de la maladie de Parkinson. Union Méd. Canada, 90: 1000, 1961.
39. Cotzias, G.C., Papavasilio, P.S., Van Woert, M.H., & Sakamoto, A.: Melanogenesis and extra-pyramidal disease. Fred. Proc., 23: 713, 1964.
40. Hornykiewicz, O.: Dopamine (3-hydroxytyramine) and brain function. Pharmac. Rev., 18: 925, 1966.
41. Bertrand, C., Molina-Negro, P., Martinez, S.N.: Combined stereotactic and peripheral surgical approach for spasmodic torticollis. Appl. Neurophysiol., 41: 122-133, 1978.
42. Keen, W.W.: A new operation for spasmodic wry neck. Namely, division or exsection of the nerves supplying the posterior rotator muscles of the head. Ann. Surg., 13: 44-47, 1891.
43. Bertrand, C., Hardy, J., Molina-Negro, P., Martinez, S.N.: Tremor of attitude: A physiopathological study. Confin. Neurol., 31: No. 1-2, 37-41, 1969.
44. Hardy, J. Molina-Negro, P., Bertrand, C., Martinez, S.N.: Le tremblement essentiel d'attitude. Etude physiopathologique. Union Méd. Canada, 99: 31, (mars) 1970.
45. Gros, C. Ouaknine, G., Vlahovitch, B. et Frèrebeau, Ph.: La radicotomie sélective postérieure dans le traitement neuro-chirurgical de l'hypertonie pyramidale. Neuro-chir., Paris, 13: No. 4, 505-518, 1967.

entrophen*

AGENT ANTI-INFLAMMATOIRE ET ANALGÉSIQUE

Les comprimés ENTROPHEN* renferment de l'acide acétylsalicylique enrobé de POLYMÈRE 37*, un enrobage entéro-soluble de qualité supérieure. Le POLYMÈRE 37* est efficace pour empêcher la libération de l'acide acétylsalicylique dans l'estomac tout en lui permettant de se dissoudre dans la partie supérieure de l'intestin grêle et d'être absorbé dans le duodénum.

INDICATIONS: ENTROPHEN* est principalement indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de l'ostéoarthrite, de la spondylarthrite ankylosante et pour le soulagement symptomatique du rhumatisme articulaire aigu. ENTROPHEN* est indiqué lorsque l'intolérance gastrique à l'acide acétylsalicylique est un problème. Étant donné leur enrobage au POLYMÈRE 37*, les comprimés ENTROPHEN* sont plus utiles pour les états chroniques telle l'arthrite que pour un soulagement rapide de la douleur.

POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI *Effet analgésique et antipyrétique:* 650 mg, 4 à 6 fois par jour au besoin. *Effet anti-inflammatoire:* La méthode habituelle qui permet d'obtenir une salicylémie anti-inflammatoire efficace de 20 à 25 mg p.c. consiste à déterminer la posologie en amorçant le traitement au moyen de 2,6 à 3,9 grammes par jour compte tenu de la taille, de l'âge et du sexe du patient. S'il y a lieu, on ajuste graduellement la posologie en l'augmentant de 0,65 gramme par jour jusqu'à ce qu'il se produise des symptômes de salicylisme, par exemple des symptômes auditifs.

Alors, on réduit la posologie de 0,65 gramme par jour jusqu'à disparition de ces symptômes et on maintient ce régime aussi longtemps que cela s'avère nécessaire. Chez les adultes, la dose moyenne à laquelle le tinnitus se manifeste est de 4,5 grammes par jour, mais elle peut s'échelonner entre 2,6 et 6 grammes par jour. Une administration intermittente est inefficace. On considère qu'un régime posologique continu de 0,65 gramme, quatre fois par jour, constitue la dose minimale chez les adultes.

L'administration d'ENTROPHEN* doit se faire en quatre prises quotidiennes. Afin que le soulagement se prolonge pendant la nuit et jusqu'au petit matin, la dernière prise doit avoir lieu au coucher.

Quand la posologie d'entretien est atteinte, il peut être utile d'administrer ENTROPHEN*-15 pour encourager le malade à collaborer à son traitement.

Dans un tel traitement, l'idéal serait de surveiller la salicylothérapie par des évaluations périodiques de la salicylémie. Toutefois, si cette méthode s'avère peu pratique, on peut accepter la manifestation de symptômes auditifs sous forme de tinnitus ou de surdité comme indice que l'on a atteint la dose maximale tolérable. Chez les enfants, on administre habituellement une dose quotidienne d'acide acétylsalicylique de 50 à 100 mg par kilo de poids et on surveille les niveaux sériques jusqu'à ce qu'ils atteignent une concentration d'environ 30 mg pour cent.

Rhumatisme articulaire aigu: On recommande une dose quotidienne totale de 100 mg par kilo de poids, administrée en doses fractionnées afin de soulager la douleur, le gonflement et la fièvre.

CONTRE-INDICATIONS: Allergie aux ingrédients et ulcère gastro-duodénal évolutif.

MISE EN GARDE: Il faut être prudent quand on administre ENTROPHEN* de pair avec un anticoagulant, car l'acide acétylsalicylique peut déprimer la concentration plasmatique en prothrombine. De fortes doses de salicylates peuvent intensifier les effets des hypoglycémiants de la catégorie des sulphonylurées. De fortes doses de salicylates peuvent produire des effets hypoglycémiants et modifier les besoins d'insuline chez les diabétiques. Bien que de fortes doses de salicylates puissent produire des effets uricosuriques, de plus petites doses peuvent déprimer l'élimination de l'acide urique, réduisant de ce fait les effets uricosuriques du probénécide, de la sulfinpyrazone et de la phénylbutazone.

De nos jours, l'acide acétylsalicylique est l'une des causes les plus fréquentes d'intoxication accidentelle chez les bébés et les enfants en bas âge. Aussi doit-on conserver les comprimés ENTROPHEN* hors de la portée de tous les enfants.

PRÉCAUTIONS: On doit administrer avec prudence les préparations qui renferment des salicylates aux personnes qui souffrent d'asthme, d'allergies ou qui ont des antécédents d'ulcération gastro-intestinale ainsi qu'à celles qui ont des tendances aux saignements ou qui souffrent d'hypoprothrombinémie ou d'une anémie significative. Les salicylates peuvent causer des modifications dans les tests de la fonction thyroïdienne. L'excrétion de sodium que produit la spironolactone peut décroître en présence de salicylates. On a rapporté de rares cas d'hépatite aiguë chez des sujets atteints de lupus érythémateux disséminé et de polyarthrite rhumatoïde juvénile avec une salicylémie dépassant 25 mg/100 mL. Les patients se sont rétablis dès le retrait du médicament.

RÉACTIONS DÉFAVORABLES: Réactions gastro-intestinales: nausée, vomissements, diarrhée, saignements gastro-intestinaux et ulcération. Réactions auditives: tinnitus, vertige, surdité. Réactions hématologiques: leucopénie, thrombocytopénie, purpura. Réactions allergiques et dermatologiques: urticaire, oedème angioneurotique, prurit, éruptions cutanées diverses, asthme et anaphylaxie. Réactions diverses: hépatite toxique aiguë réversible, confusion mentale, somnolence, sudation et soif.

DOCUMENTATION COMPLÈTE SUR DEMANDE

PRÉSENTATION

Les comprimés ENTROPHEN* renferment de l'acide acétylsalicylique, USP, enrobé de POLYMÈRE 37*. Ils portent l'inscription FROSST d'un côté et leur numéro de code de l'autre. Ils sont présentés comme suit:

No 472 — Le comprimé ENTROPHEN*-15 (975 mg) est ovale, de couleur jaune pâle. Flacons de 100.

No 470 — Le comprimé ENTROPHEN*-10 (650 mg) est ovale, de couleur orange. Flacons de 100, 500 et 1 000.

No 438 — Le comprimé ENTROPHEN*-5 (325 mg) est rond, de couleur brune. Flacons de 100, 500 et 1 000.

PAAB CCPP MEMBRE ACIM

Frosst
CHARLES E. FROSST ET CIE
C.P. 1005, POINTE-CLAIRE
DORVAL, QUÉBEC H9R 4P8

*® Marque déposée

ETPN-9-390-JA-F

Ventilation, cycle respiratoire et débit du centre respiratoire ($P_{0.1}$)

Gildo Renzi[1]

Résumé

Nous avons présenté un nouveau secteur clinique dans notre laboratoire d'exploration fonctionnelle respiratoire qui nous permet non seulement de préciser le cycle respiratoire dans plusieurs maladies mais aussi de mesurer la force des muscles respiratoires et le débit du centre respiratoire.

Nous avons brièvement décrit les méthodes que nous utilisons. Les valeurs normales de notre laboratoire sont ensuite présentées de même qu'une définition des principales données. Plusieurs applications cliniques sont présentées chez les patients dyspnéiques et dans les maladies restrictives pulmonaires avec description d'un cycle respiratoire typique. L'effet des corticostéroïdes et l'oxygénothérapie dans les maladies interstitielles sont étudiés. De plus, nous avons trouvé certaines applications cliniques dans les pneumonies et les maladies obstructives pulmonaires se présentant avec de l'insuffisance respiratoire et dans les maladies neuro-musculaires de la cage thoracique.

Le but de l'article est de décrire un nouveau secteur d'intérêt clinique au Laboratoire d'Exploration Fonctionnelle Respiratoire, qui porte spécialement sur la ventilation et l'activité du centre respiratoire.

La ventilation-minute se définit comme étant la quantité d'air expirée par minute et peut être facilement mesurée par un spiromètre. Le tableau I démontre d'une façon standard la mesure des paramètres ventilatoires dans notre laboratoire. A noter les symboles: volume courant (V_T), fréquence respiratoire (f), ventilation-minute (VE), espace-mort physiologique (V_D), rapport V_D/V_T, ventilation alvéolaire ($\dot{V}A$), équivalent ventilatoire (VEQ), production CO_2 ($\dot{V}co_2$), consommation d'oxygène ($\dot{V}o_2$) et quotient respiratoire (RQ).

L'air courant et la fréquence définissent le pattern ventilatoire du patient. Classiquement, le patient souffrant de fibrose pulmonaire respire avec un air courant normal ou bas et une fréquence accélérée tandis que le patient souffrant de maladie obstructive pulmonaire sans modification importante des chémorécepteurs et mécanorécepteurs respire avec un air courant augmenté et une fréquence normale ou abaissée. Le tout est dû à l'effet de la fréquence respiratoire sur le travail respiratoire.

Tableau I

La mesure des paramètres ventilatoires standard.

III - VENTILATION		REPOS	
		Observé	Prédit
VOL. COURANT	(V_T)	L	
FRÉQUENCE RESP.	(f)	RPM	±
VENTILATION-MIN.	($\dot{V}E$)	L/MIN	±
VD/VT	(V_D/V_T)	%	
ESPACE-MORT PHYS.	(V_D)	L	
VENT. ALVÉOLAIRE	($\dot{V}A$)	L/MIN	
ÉQUIV. VENT.	($\dot{V}EQ$)	L	
PRODUCTION CO_2	($\dot{V}_{CO_2}$)	L/MIN	
CONSOMMATION O_2	($\dot{V}_{O_2}$)	L/MIN	±
QUOTIENT RESP.	(RQ)		0.8

Pour une ventilation alvéolaire particulière, le patient respirera avec le plus d'économie possible[1] pour avoir le maximum d'énergie possible et peut-être pour minimiser la fatigue musculaire. Le V_D/V_T nous permet d'évaluer la distribution de la venti-

1) M.D., F.R.C.P. (C), F.C.C.P. directeur, Laboratoire d'Exploration Fonctionnelle Respiratoire, Hôpital Notre-Dame; Membre actif, Service de Pneumologie, Département de Médecine, Hôpital Notre-Dame; Professeur Agrégé de Clinique, Faculté de Médecine, Université de Montréal.

lation perfusion et la ventilation alvéolaire nous permet d'établir s'il existe ou non de l'hypoventilation alvéolaire (hypercapnie) ou de l'hyperventilation alvéolaire (hypocapnie). Malgré que ce système demeure encore utile, il ne nous permet pas de mesurer le débit du centre respiratoire et de détailler le cycle respiratoire.

Avant de décrire le nouveau secteur, il y aurait lieu de faire un rappel sur le contrôle de la respiration. Le contrôle de la respiration est assez complexe et nous n'allons que décrire brièvement les principaux réflexes.

Le contrôle du système ventilatoire contient plusieurs éléments et liaisons nécessaires pour produire une ventilation alvéolaire adéquate.

I. Les senseurs ou afférents ou récepteurs qui sont principalement de deux types:

a) mécanorécepteurs,
b) chémorécepteurs.

a) **Mécanorécepteurs:**

I. Réflexe Hering-Breuer: c'est le réflexe d'inflation et d'étirement médié par le vague. C'est un réflexe surtout d'inhibition car l'in- des muscles inspiratoires. Ces récepteurs sont probablement localisés dans les bronches ou bronchioles.
flation du poumon diminue l'activité

II. Réflexe de déflation: il cause l'inhibition des muscles expiratoires et initie l'activité inspiratoire. Dans les maladies comme le pneumothorax, la congestion pulmonaire, le poumon répond par de l'hyperventilation. On attribue ceci à des récepteurs de déflation localisés dans le poumon et la réponse est bloquée par une vagotomie bilatérale.

III. Réflexe naissant dans l'arbre trachéo-bronchique (réflexe de toux ou irritant): en réponse à l'irritation, les mécanorécepteurs dans les régions sous-épithéliales des voies aériennes produisent de la toux, de l'hyperpnée et peuvent en plus produire de la bronchoconstriction de même que de l'hypertension artérielle systémique.

IV. Les réflexes J ou juxta-pulmono-capillaires se situent dans la paroi des capillaires pulmonaires et l'activation est effectuée par distortion des parois alvéolaires, de l'oedème pulmonaire, une embolie pulmonaire et une maladie restrictive pulmonaire. La réponse est celle d'hyperpnée et d'hyperventilation.

V. Le pool respiratoire moto neural: les récepteurs dans les muscles et les articulations peuvent influencer la respiration par voie somatique. Les plus importants sont dans les muscles inspiratoires où le mécanisme neural qui ajuste la tension développée dans les muscles semble dépendre d'un équilibre entre les alpha-neurones moteurs qui les innervent et les gamma-neurones moteurs qui contrôlent les fibres intrafuseaux dans les muscles fusiformes.

b) **Chémorécepteurs:**

I. Le stimulus chimique direct qui active les régions chémosensitives centrales semble être une augmentation de la concentration des ions H^+ dans le liquide extra-cellulaire. De plus, la stimulation des chémorécepteurs aortiques et carotidiens est principalement due à une baisse du PO_2 et résulte dans l'augmentation de l'air courant, de la fréquence et de la ventilation alvéolaire.

II. Le centre respiratoire : plusieurs neurones situés dans le bulbe, la protubérance et la moelle épinière. Les neurones inspiratoires du bulbe étant situés dans la partie postéro-latérale et les neurones expiratoires surtout dans la partie interne.

III. Système d'effecteurs ou efférents: ce système est composé des muscles de la cage thoracique, accessoires et abdominaux, du diaphragme et des liens neurologiques à ces éléments efférents. Le débit neuromoteur agira sur les muscles pour produire l'air courant et la ventilation nécessaire. Cette activité peut être déterminée non seulement par la mesure de la pression d'occlusion à la bouche ($P_{0.1}$)[2] mais aussi par mesure de l'activité du nerf phrénique[3] et l'électromyographie des muscles intercostaux[4].

Mesures cliniques du contrôle de la ventilation

Une augmentation de la tension en CO_2 est la plus puissante de toutes les influences chimiques connues sur la ventilation, et classiquement, a servi depuis des années à déterminer la réponse ventilatoire au stimulus CO_2 et à l'évaluation du centre respiratoire. Ceci est affecté par plusieurs facteurs tels le travail respiratoire, la modification de la compliance, l'obstruction bronchique et le débit des nerfs vagues. Une diminution de la réponse ventilatoire au stimulus CO_2 ne manifeste pas nécessairement une diminution de l'activité du centre respiratoire. On peut faire la même remarque pour les autres méthodes de mesure de contrôle de la ventilation telles que l'hypoxie, l'acidose, etc . . .

La pression d'occlusion à la bouche ($P_{0.1}$) et générée par les muscles inspiratoires à capacité résiduelle fonctionnelle contre une voie aérienne obstruée dans la position couchée[2], a été proposée comme une alternative utile à évaluer les muscles inspiratoires et le débit du centre respiratoire. Tel débit n'est pas influencé par les charges respiratoires et/ou les réflexes neuraux et peut être représentatif de l'action de tous les muscles inspiratoires et de l'activité du centre respiratoire. La pression d'occlusion à la bouche ($P_{0.1}$) est facile à mesurer et ne nécessite pas particulièrement un équipement ni personnel hautement spécialisé. En plus, la mesure $P_{0.1}$ peut servir d'index utile dans la dysfonction des muscles inspiratoires car il y aura diminution à ce moment du $P_{0.1}$ pour le même degré d'activation électrique du diaphragme et des muscles intercostaux.

Matériels et méthodes

Quatre paramètres sont mesurés continuellement en position couchée chez le patient:

1. le flot est enregistré par un pneumotachographe de type Fleisch.

2. le volume est intégré par l'intégrateur de volume.

3. la pression à la bouche est mesurée continuellement et la pression d'occlusion est obtenue à l'aide d'une valve d'occlusion à la bouche. Cette valve d'occlusion hydraulique silencieuse est placée dans la ligne inspiratoire et permet l'occlusion par un contrôle éloigné et la réouverture de cette valve environ 300 millisecondes après le début de l'inspiration. Le patient est muni d'écouteurs et reçoit la musique de son choix pour se divertir. L'espace-mort de l'appareil est de 80cc environ.

4. le CO_2 expiratoire ainsi que le plateau alvéolaire seront suivis continuellement avec le capnographe de type Godart.

L'étau stable s'établit ordinairement en-dedans de 10 à 15 minutes et, une fois obtenu, une série de cycles respiratoires de même que 10 à 15 occlusions sont faites, espacées sur 20 minutes.

La figure 1 démontre un cycle respiratoire typique obtenu chez un patient souffrant de fibrose pulmonaire interstitielle d'Hamman-Rich.

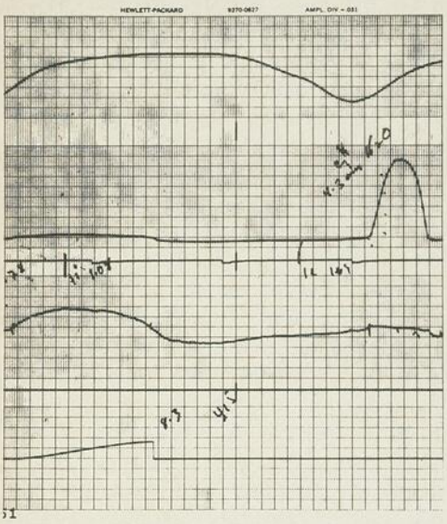


Fig. 1

Notez de haut en bas:

- le plateau alvéolaire en CO_2 qui précède l'occlusion;
- la pression d'occlusion faite à capacité résiduelle fonctionnelle 100 millisecondes après le début de l'inspiration et mesurant ici 4.3 cmH_2O;
- le flot expiratoire précédant l'occlusion et l'absence du flot pendant l'occlusion;
- le volume inspiré précédant l'occlusion.

Le tableau no II démontre les normaux établis dans notre laboratoire. Il s'agit de 24 individus normaux dont l'âge moyen est de 38 ans. Le SD indique une déviation standard. Notez les symboles et les valeurs correspondantes:

L'impédance indique l'efficacité du circuit et est une mesure de la transformation de la pression en débit inspiratoire.

Le débit du centre respiratoire nous permet alors d'évaluer la dyspnée et de tenter de préciser son origine. L'origine peut être centrale ou périphérique.

a) **Centrale:**

L'origine de la dyspnée peut être alors par déficit des afférents, une abolition des réflexes chimiques ou mécaniques et une perte de la sensibilité du centre respiratoire. Ces conditions sont plutôt rares et peuvent être congénitales tels que le syndrome d'hypoventilation central congénital chez l'enfant[5] ou acquis par traumatisme, processus infectieux[6], accident vasculaire et idiopathique[7,8] où il y a déficit dans les régulateurs chémorécepteurs et mécanorécepteurs de la ventilation.

Tableau II

Laboratoire d'exploration fonctionnelle respiratoire ventilation cycle respiratoire + débit du centre respiratoire

	Prédit	SD	Observé
V_E (L)	7.59	± 1.43	
V_T (L)	.500	.08	
F (min)	15.38	2.73	
Ti (sec)	1.6	.24	
Te (sec)	2.41	.58	
TToT (sec)	4.01	.69	
TiTToT %	.39	.7	
VT/Ti (Vi)	.32	.06	
VT/Te (Ve)	.21	± .05	
PO. 1 (cm H2O)	1.37	.39	
PO.1 1/VT/Ti	4.43	1.41	
VT/VC	.13	± 0.2	
PO2			
PCO2			

24 normaux Hôpital Notre-Dame (âge moyen 38 ans)

Commentaires:

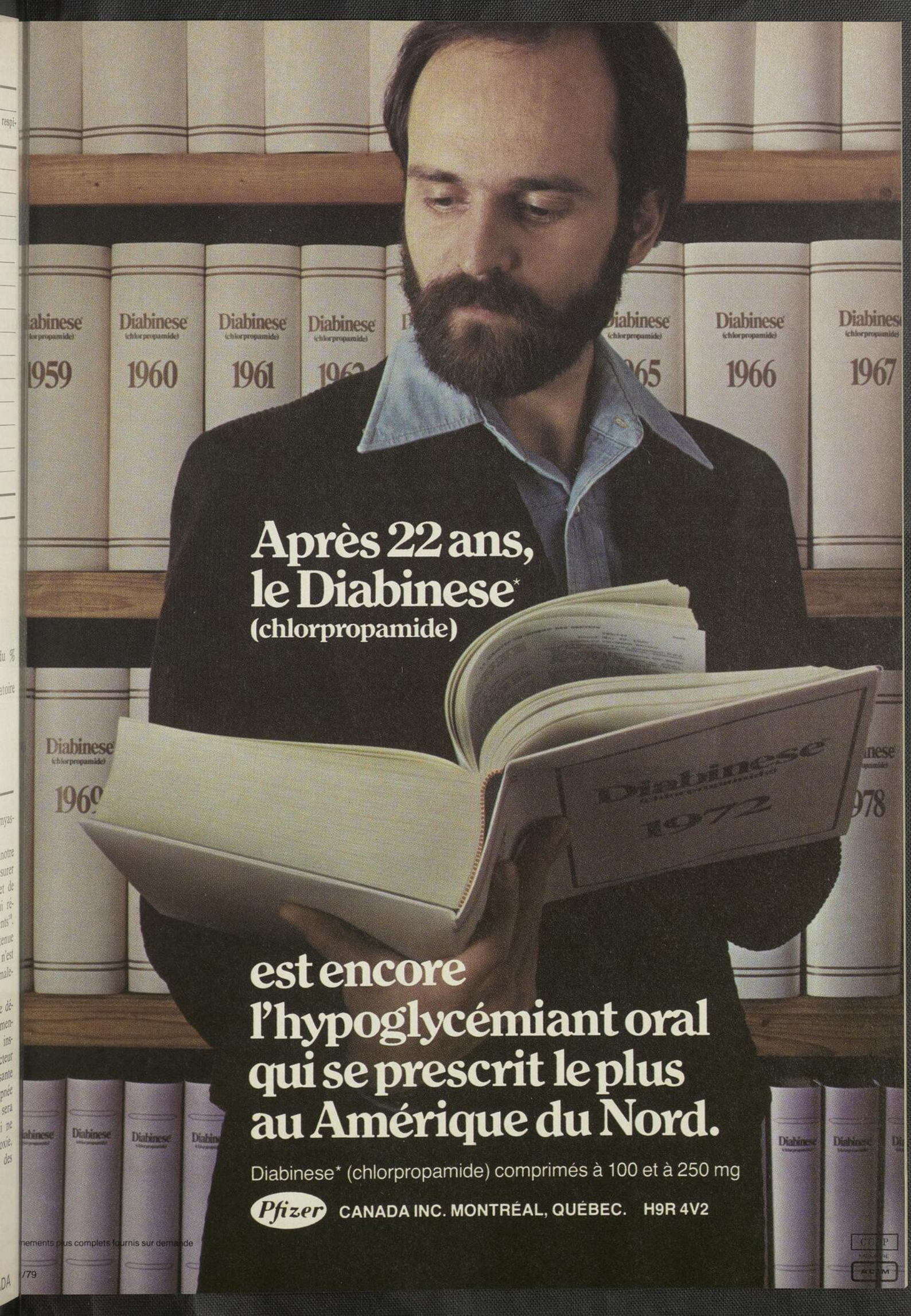
- VE = ventilation-minute,
- V_T = volume courant,
- f = fréquence minute,
- T_I = temps inspiratoire en seconde,
- T_E = temps expiratoire en seconde,
- T_{TOT} = temps total en seconde,
- T_I/T_{TOT} = (rapport temps inspiratoire/temps total) index du % du temps que les muscles sont activés,
- V_T/T_I = flot inspiratoire moyen qui reflète la "drive" inspiratoire centrale,
- V_T/T_E = flot expiratoire moyen,
- $P_{O\cdot I}$ = pression d'occlusion en centimètre d'eau,
- $P_{O\cdot I}/V_T/T_I$ = impédance,
- V_T/V_C = rapport air courant / capacité vitale.

b) **Périphérique:**

La plupart des dyspnées sont dues à un défaut des effecteurs mécaniques, les muscles respiratoires qui n'accomplissent pas le travail ventilatoire demandé. Ceci peut être dû à des problèmes obstructifs (asthme, bronchite, emphysème), restrictifs (fibrose, lésions interstitielles pulmonaires) ou un mélange de ces deux entités. En plus[9], il peut exister un défaut dans l'effecteur mécanique lui-même comme dans les maladies de la cage thoracique (scoliose, obésité, fibrothorax, thoracoplastie, spondylite ankylosante, etc...) et les troubles neuro-musculaires de la cage thoracique (post-poliomyélite, sclérose latérale amyotrophique, dystrophie musculaire, traumatisme de la colonne vertébrale, sclérose en plaque, myasthénie grave, etc . . .).

Le nouveau secteur de notre laboratoire nous permet de mesurer le débit du centre respiratoire et de détailler le cycle respiratoire qui résulte des différents stimuli afférents[10]. Une nouvelle information est obtenue à savoir si le centre respiratoire n'est pas assez, trop ou stimulé normalement.

La dyspnée peut alors se définir tentativement par une augmentation des stimuli neuro-moteurs inspiratoires et l'incapacité de l'effecteur de produire la réponse satisfaisante pendant cette période. La dyspnée disparaîtra lorsque l'équilibre sera établi et persistera si les stimuli ne sont pas corrigés telles que l'hypoxie, l'hypercapnie et la modification des mécanorécepteurs.


Diabinese (chlorpropamide) 1959
Diabinese (chlorpropamide) 1960
Diabinese (chlorpropamide) 1961
Diabinese (chlorpropamide) 1966
Diabinese (chlorpropamide) 1967
Diabinese (chlorpropamide) 1972
Après 22 ans,
le Diabinese*
(chlorpropamide)
est encore
l'hypoglycémiant oral
qui se prescrit le plus
au Amérique du Nord.
Diabinese* (chlorpropamide) comprimés à 100 et à 250 mg
Pfizer CANADA INC. MONTRÉAL, QUÉBEC. H9R 4V2

Utilités cliniques

1. Dyspnée en général:

Cette étude nous permet de dire si le patient respire selon un cycle respiratoire normal au repos et si le centre respiratoire fonctionne normalement ou si le centre est hypo ou hyperstimulé par les effecteurs mécaniques ou chimiques. Cette étude peut être faite au repos. Un cycle respiratoire normal au repos demanderait très probablement chez un patient souffrant de dyspnée d'effort un cycle respiratoire à l'exercice.

2. Pattern restritif:

Ceci peut être démontré spécifiquement et graphiquement dans la figure 2 qui compare le cycle respiratoire chez 10 patients fibrotiques et 9 normaux appareillés au point de vue âge, sexe et taille. Notez que l'air courant est identique mais que le T_I, T_E et T_{TOT} sont diminués chez les fibrotiques. Le rapport T_I/T_{TOT} est maintenu harmonieusement pendant tout le cycle. Le $P_{0.1}$ est augmenté chez les fibrotiques ($P < 0.01$).

En résumé, les fibrotiques ont un air courant normal ou bas et une augmentation de la fréquence respiratoire par une diminution du T_{TOT}. Ceci amène une ventilation-minute augmentée. En plus, il a été démontré qu'il existe une corrélation entre le $P_{0.1}$ et le T_I, le T_{TOT}, la capacité vitale et l'air constant[11]. Ceci est important chez les fibrotiques car à mesure que l'élastance augmente ou que la compliance diminue (le poumon devient plus rigide) le $P_{0.1}$ ou débit neuro-moteur inspiratoire (débit du centre respiratoire) augmente[12].

Le mécanisme le plus responsable de l'augmentation du débit du centre respiratoire secondaire à cette charge élastique chronique semble être les mécanorécepteurs des muscles fusiformes de la cage thoracique, le tout se faisant par voie somatique. Ces résultats suggèrent que la fibrose pulmonaire émet un débit neuro-moteur augmenté et proportionnel à la charge élastique chronique mais qui maintient le flot inspiratoire en-dedans des limites de la normale. Ce débit est plus élevé dans les fibroses pulmonaires idiopathiques que dans la sarcoïdose, les propriétés élastiques étant plus altérées dans la la première maladie[13].

Ce nouveau secteur nous permet aussi d'évaluer le rôle du traitement dans les maladies interstitielles pulmonaires telles que les corticostéroïdes, l'oxygénothérapie, etc... et ceci est démontré dans la figure 3 chez une patiente étudiée avant et après corticostéroïdes et notez qu'il y a une amélioration significative dans le cycle respiratoire et une modification du débit du centre respiratoire après corticostéroïdes. Une autre patiente souffrant de fibrose interstitielle pulmonaire d'Hamman-Rich ne s'est pas améliorée après stéroïdes (figure 4).

En plus, on peut observer l'effet de l'administration d'oxygène dans la fibrose interstitielle pulmonaire d'Hamman-Rich (PaO_2 initialé 55 mmHg et corrigé après oxygène 85 mmHg) et notons que le cycle respiratoire ne change pas (figure 5) mais que la patiente se sent partiellement soulagée de sa dyspnée vu la diminution du $P_{0.1}$ (stimuli neuromoteur inspiratoire) secondaire à la correction de l'hypoxémie.

3. Les pneumonies:

Les processus infectieux parenchymateux pulmonaires demeurent très fréquents. Dans les pneumonies, on trouve une baisse de la capacité vitale et de la capacité résiduelle fonctionnelle avec modification de la compliance pulmonaire avec ou sans hypoxémie[14]. Ceci semble être responsable de la tachypnée.

Cliniquement, nous notons souvent que le degré de dyspnée ne semble pas être en rapport avec l'extension du processus radiologique. Il est très intéressant de savoir si la fonction respiratoire revient à la normale au moment de la guérison radiologique. Il est dit classiquement que les pneumonies guérissent ad integrum et ceci semble être vrai dans un bon pourcentage des cas (ex. figure 6) mais la figure 7 démontre

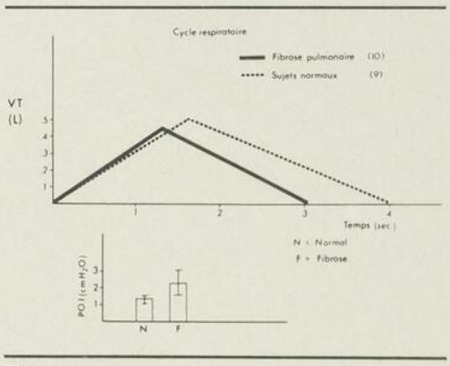


Fig. 2

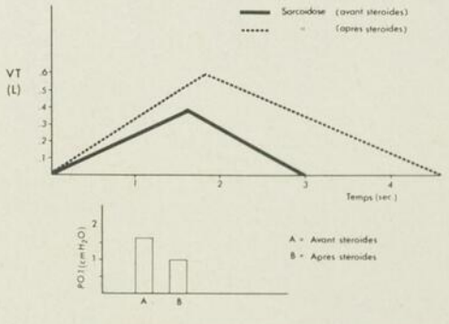


Fig. 3

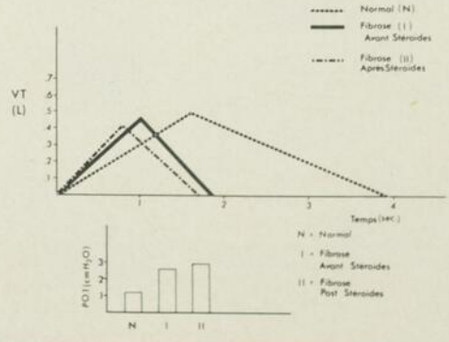


Fig. 4

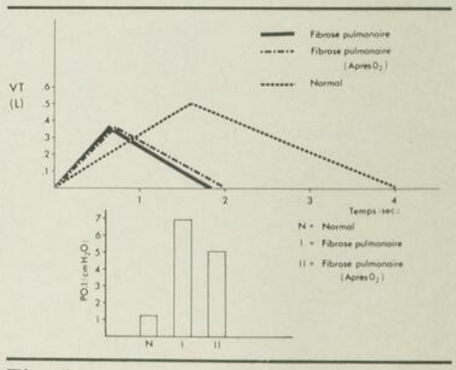


Fig. 5

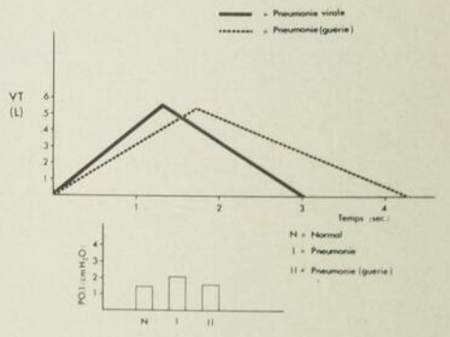
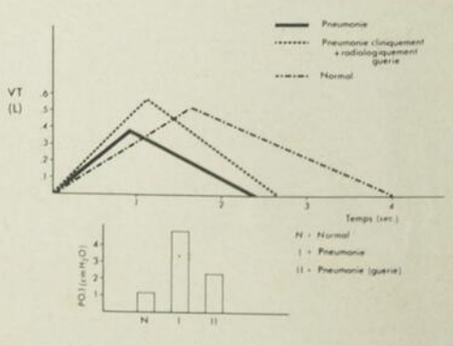


Fig. 6



Dia. 7

► p 37

Dans le traitement de l'hypertension

Ayerst possède la bonne combinaison

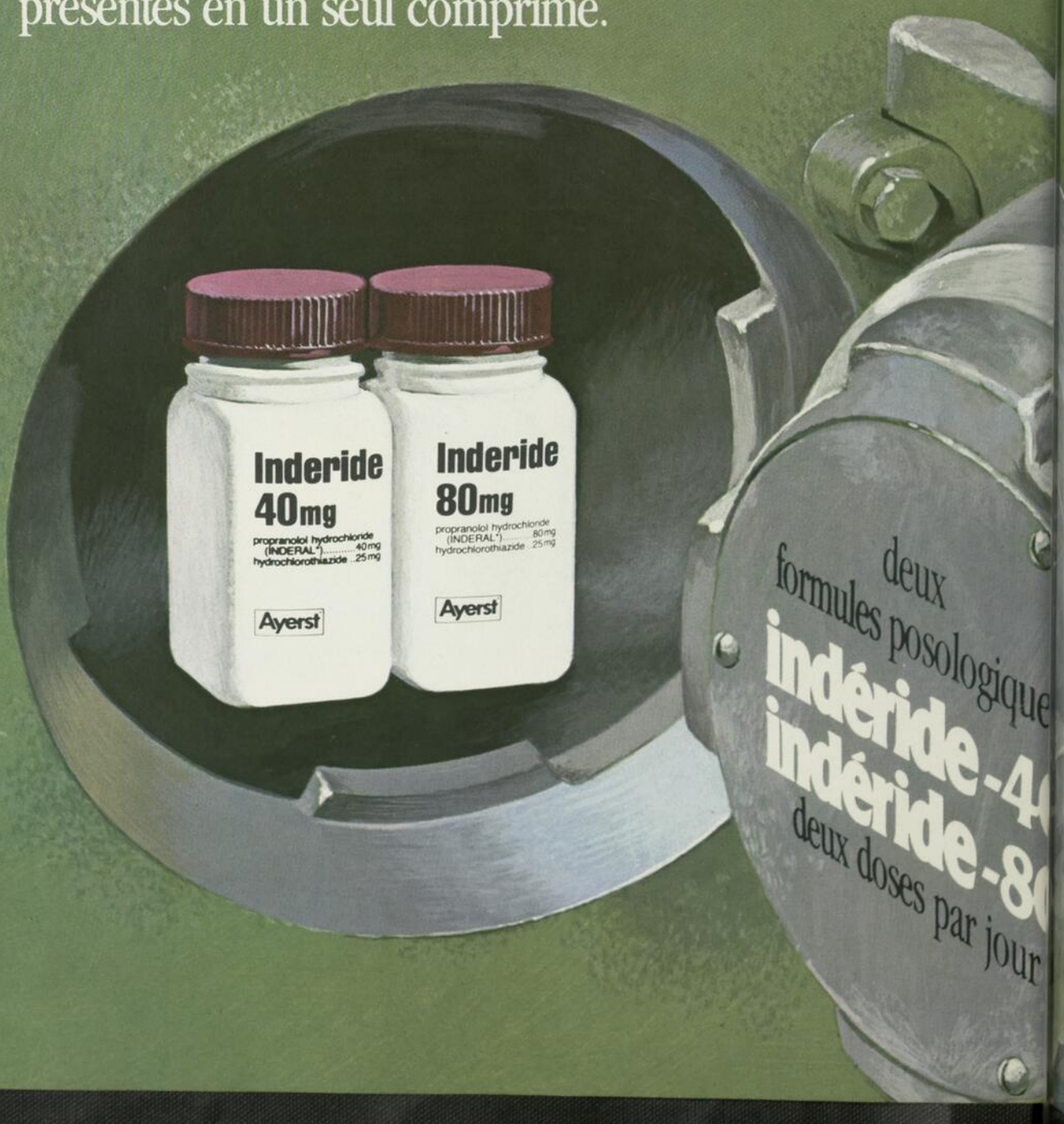


Contre l'hypertension

Ayerst présente

indéride*

le bêta-bloquant le plus souvent prescrit, Indéral* (propranolol) et le diurétique le plus souvent prescrit (l'hydrochlorothiazide), maintenant présentés en un seul comprimé.



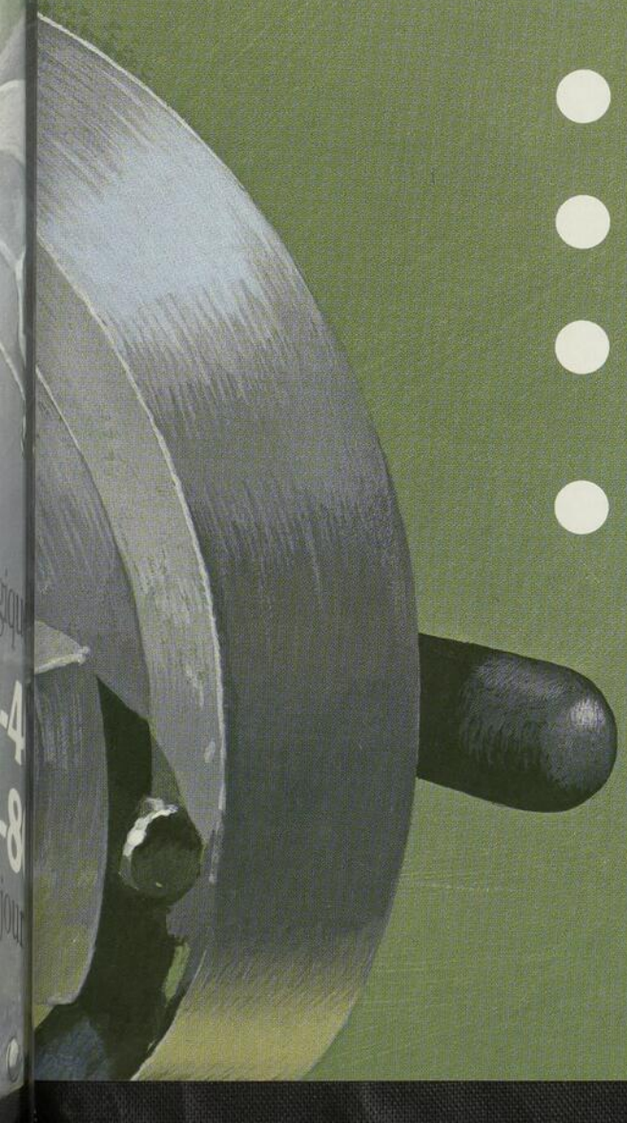
Dans le traitement de l'hypertension d'intensité moyenne ou grave, le médecin et le malade accueillent favorablement une thérapeutique à plusieurs médicaments.

«L'hypertension de quelque gravité n'est que rarement traitée efficacement avec un seul médicament. L'usage de deux ou plusieurs agents en combinaison mène ordinairement à une meilleure stabilisation de l'hypertension, à l'usage de plus faibles doses de chaque médicament et à une fréquence moindre d'effets secondaires.»[1]

1. DRUG TREATMENT. Édité par Graeme S. Avery. Adis Press, Sydney Publishing Sciences Group Inc., 1976, page 487.

«Pour être efficace, le régime médical doit être aussi simple que possible. Moins il comportera de comprimés et de prises, plus apte sera le malade à l'observer.»[2]

2. Bourne, Henry R., "Unrecognized Therapeutic Measures, Including Placebo", CLINICAL PHARMACOLOGY, Édité par Melmon, Kenneth L. et Howard F. Morrelli, Macmillan Publishing Co., Inc. 1972, page 557.



- **efficacité…**
  combinaison de deux médicaments ordinairement complémentaires dans le traitement de l'hypertension
- **simplicité…**
  un nombre moindre de comprimés
- **observance…**
  collaboration du malade grâce aux deux prises par jour
- **économie…**
  une seule ordonnance au lieu de deux
- **sécurité…**
  le propranolol et l'hydrochlorothiazide—deux agents d'efficacité établie à l'usage simultané
- **commodité…**
  deux concentrations

indéride*

la bonne combinaison

Données essentielles

indéride

(chlorhydrate de propranolol/
hydrochlorothiazide)
Comprimés de 40/25 et 80/25 mg
Antihypertenseur

INDICATIONS: Cette combinaison n'est pas indiquée en thérapeutique d'attaque de l'hypertension. Dans l'hypertension, en effet, la posologie doit être individualisée. Il est préférable d'ajuster séparément la posologie des agents antihypertenseurs. Cependant lorsque la concentration des éléments de la combinaison correspond aux exigences optimales médicamenteuses pour le sujet, elle s'avère plus commode que l'administration séparée. Chaque fois qu'un ajustement s'impose, il est préférable de reprendre les deux médicaments. La thérapeutique de l'hypertension n'est pas statique mais elle doit être réévaluée selon l'état de chaque malade. INDÉRIDE est indiqué en thérapeutique d'entretien chez les hypertendus dont l'état exige une posologie de propranolol et d'hydrochlorothiazide et un rapport des deux substances tel qu'il existe dans INDÉRIDE. **CONTRE-INDICATIONS: 1.** broncho-spasme ou asthme. **2.** rhinite allergique au cours de la saison pollinique. **3.** bradycardie sinusale et bloc cardiaque du second ou du troisième degré. **4.** choc cardiogène. **5.** défaillance du ventricule droit secondaire à l'hypertension pulmonaire. **6.** insuffisance cardiaque (voir la MISE EN GARDE). **7.** antécédents d'hypersensibilité au propranolol, aux thiazides ou à d'autres dérivés des sulfamides. **8.** anurie. **MISE EN GARDE: Insuffisance cardiaque:** La stimulation sympathique demeure un élément vital de la fonction circulatoire en présence d'insuffisance cardiaque; en conséquence, l'inhibition par blocage bêta-adrénergique est un risque puisque celui-ci peut accentuer la dépression de la contractilité myocardique et précipiter un arrêt cardiaque. Le propranolol agit de façon sélective sans abolir l'action inotrope de la digitale sur le muscle cardiaque. Chez les sujets qui reçoivent de la digitale, l'action inotrope positive de cette substance peut réduire l'effet négatif du propranolol. Les effets du propranolol et de la digitale s'additionnent dans la dépression de la conduction auriculo-ventriculaire. **En l'absence d'antécédents d'insuffisance cardiaque**, le maintien de la dépression du myocarde risque, chez certains sujets, de mener à la défaillance cardiaque. Dans de rares cas, ce phénomène s'est produit à l'administration du propranolol. En conséquence, au premier symptôme d'insuffisance cardiaque on doit administrer de la digitale et observer la réponse du sujet. Si l'insuffisance cardiaque persiste, en dépit de la digitalisation, on doit interrompre INDÉRIDE immédiatement et administrer un diurétique seul. **Interruption brusque d'Indéride en présence d'angine de poitrine:** On a rapporté des incidents d'exacerbation graves de l'angine de poitrine et la survenue d'infarctus du myocarde chez certains angineux lors d'interruption brusque du propranolol. Par conséquent, lorsqu'on envisage le retrait d'INDÉRIDE, on doit interrompre le médicament et administrer immédiatement du propranolol et un diurétique séparément afin que la posologie du propranolol puisse être diminuée graduellement pendant au moins deux semaines. Maintenir la même posologie du diurétique. Observer strictement le malade. Maintenir la même fréquence des prises des deux agents. Dans les situations très urgentes, réduire les doses de propranolol en paliers, en quatre jours et sous stricte observation. Si l'angine de poitrine s'aggrave, ou que survient une insuffisance coronaire aiguë, on doit reprendre le traitement au propranolol promptement, au moins temporairement. De plus, les sujets atteints d'angine de poitrine doivent être avertis du danger de l'interruption brusque d'INDÉRIDE. **Syndrome oculomucocutané:** Diverses formes d'érythème et un xérosis conjonctival ont été rapportés chez les sujets traités aux bêta-bloqueurs y compris le propranolol. Un syndrome oculomucocutané grave dont les signes comportent une conjonctivite sèche et un érythème pseudo-psoriasique, une otite et une sérosite sclérosante a été rapporté à l'usage au long cours d'un agent bêta-bloqueur mais non avec le propranolol; cependant, les médecins doivent être au fait de la possibilité qu'il se produise et, le cas échéant, interrompre le traitement avec INDÉRIDE. **En présence de thyrotoxicose,** les effets nocifs pouvant survenir suite à l'administration au long cours du propranolol n'ont pas encore été évalués à fond. On doit considérer particulièrement le risque que le propranolol précipite une insuffisance cardiaque. De plus, le propranolol peut masquer les signes cliniques d'une hyperthyroïdie naissante ou en évolution ou les complications qui en résultent et donner une fausse impression d'amélioration. En conséquence, l'interruption brusque d'INDÉRIDE peut entrainer l'exacerbation des symptômes d'hyperthyroïdie, y compris une crise aiguë thyroïdienne. C'est là un autre cas où on doit réduire les prises graduellement par l'administration des deux composants séparément. INDÉRIDE ne fausse pas les résultats des épreuves de la fonction thyroïdienne. **Chirurgie urgente ou non:** Le cas des angineux traités avec des bêta-bloqueurs et qui subissent une chirurgie urgente ou non porte à la controverse puisque le blocage gêne la faculté du coeur de répondre à la stimulation réflexe transmise par voie adrénergique, mais en revanche, l'arrêt brusque du propranolol peut entraîner de graves complications (voir MISE EN GARDE—cessation brusque). Un certain nombre de malades, traités par les agents bloqueurs des récepteurs adrénergiques bêta, ont fait une hypotension grave et prolongée en cours d'anesthésie. On a aussi éprouvé parfois de la difficulté à faire rétablir et à conserver les contractions du coeur. Pour ces raisons, chez les angineux qui subissent une intervention chirurgicale non urgente, on doit interrompre graduellement le traitement avec INDÉRIDE. Voir plus haut. "Interruption brusque d'Indéride." Les effets cliniques et physiologiques du bête-blocage disparaissent dans les 48 heures après le retrait du médicament. En cas d'urgence chirurgicale, les effets du propranolol sont susceptibles d'être renversés, si nécessaire, par des doses suffisantes de substances agonistes telles que l'isoprotérénol ou le lévartérénol. L'anesthésie avec des agents qui maintiennent la contractilité cardiaque par libération des catécholamines, (comme l'éther) doit être évitée chez les sujets traités avec INDÉRIDE. **Chez les personnes sujettes aux bronchospasmes d'origine non allergique** (la bronchite chronique, l'emphysème, la bronchiectasie par exemple), on doit administrer INDÉRIDE avec circonspection puisqu'il risque d'empêcher la dilatation bronchique produite par la stimulation des récepteurs bêta-adrénergiques et par les catécholamines endogènes et exogènes. **Dans le diabète et l'hypoglycémie**, INDÉRIDE, peut masquer les signes prémonitoires et les symptômes de l'hypoglycémie aiguë (changement de fréquence du pouls et de la tension artérielle). Il est particulièrement important de tenir compte de cet effet en présence de diabète instable. Les crises d'hypoglycémie peuvent s'accompagner d'une élévation subite de tension artérielle. **En présence d'insuffisance rénale**. INDÉRIDE doit être utilisé avec circonspection puisque le thiazide de la formule risque de précipiter ou d'aggraver l'azotémie. Dans ces cas, des effets cumulatifs du thiazide peuvent aussi se manifester. Chez les sujets dont la fonction hépatique est lésée ou qui souffrent d'une affection hépatique en évolution, on doit procéder avec circonspection puisque des altérations de l'équilibre liquidien et électrolytique risquent de précipiter un coma hépatique. **Lupus érythémateux généralisé:** La possibilité de l'activation ou de l'exacerbation d'un lupus érythémateux par les thiazides a été rapportée. **Grossesse et allaitement:** La sécurité d'INDÉRIDE chez la femme enceinte n'a pas été établie. Dans l'administration pendant la grossesse ou chez les femmes fécondes, on doit peser les risques possibles pour la mère et le fœtus et les avantages thérapeutiques qu'on attend du traitement. Les thiazides apparaissent dans le lait maternel. Si l'administration d'INDÉRIDE est essentielle, la mère doit abandonner l'allaitement. **Chez les enfants:** On manque d'expérience clinique avec INDÉRIDE. **PRÉCAUTIONS:** Le ralentissement du coeur par suite de l'activité vagale non opposée est relativement fréquent chez les sujets traités au propranolol; cependant, à l'occasion une bradycardie grave se produit et elle peut causer des vertiges, des lipothymies ou de l'hypotension orthostatique. Les malades dont la réserve cardiaque est limitée doivent être surveillés pour dépister les manifestations de bradycardie excessive. S'ils deviennent symptomatiques, la dose d'INDÉRIDE doit être diminuée ou, au besoin, le traitement doit être interrompu. S'il paraît impératif de corriger la bradycardie, on doit recourir à l'atropine ou à l'isoprotérénol intraveineux. L'association d'INDÉRIDE et d'un vasodilatateur périphérique produit une baisse plus marquée de la tension artérielle qu'une ou l'autre des substances isolément. Le même taux de tension artérielle peut être obtenu en administrant chaque médicament en prises plus faibles que celles qui sont ordinairement recommandées. Il faut donc surveiller le malade de près jusqu'à stabilisation de sa tension. Si le malade reçoit de la réserpine ou de la guanethidine qui épuisent ses catécholamines on doit le garder en observation si on administre INDÉRIDE simultanément. Le blocage additionnel des catécholamines peut produire une réduction excessive du tonus sympathique au repos. On doit surveiller attentivement tout signe de déséquilibre hydrique et électrolytique, tels que l'hyponatrémie, l'alcalose hypochlorémique et l'hypokaliémie. La détermination des électrolytes dans le sérum et dans l'urine est importante et on doit la faire à intervalles rapprochés, particulièrement si le malade vomit abondamment ou s'il reçoit des liquides par voie parentérale. On doit avertir le malade de surveiller l'apport électrolytique de son régime alimentaire. En présence d'alcalose hypochlorémique ou d'hyponatrémie, il faut prendre les mesures qui s'imposent. Le chlorothiazide peut entraîner l'hypokaliémie. Surtout dans les cas de diurèse rapide, de cirrhose grave ou de traitement concomitant aux stéroïdes ou à l'ACTH de même que dans les cas d'absorption insuffisante d'électrolytes. L'hypokaliémie peut sensibiliser ou augmenter exagérement la réponse du coeur aux effets de la digitale. On peut éviter ou traiter l'hypokaliémie au moyen d'aliments riches en potassium ou, au besoin, par l'administration de chlorure de potassium. Les déficits en chlorure sont généralement peu accusés et ne requièrent pas de traitement spécifique sauf dans des circonstances extraordinaires (affection hépatique ou rénale). Durant la saison chaude, un syndrome d'hyponatrémie peut survenir chez les malades oedémateux; le traitement approprié est la restriction hydrique et non l'administration de sel, sauf dans les rares cas où l'hyponatrémie met la vie en danger. En cas de carence en sel, la thérapeutique substitutive est la mesure de choix. Les thiazides peuvent augmenter la sensibilité à la tubocurarine. L'effet antihypertensif du médicament peut augmenter chez les sujets qui ont subi une sympathectomie. La réponse des artères à la norépinéphrine peut diminuer mais non suffisamment pour nuire à l'efficacité thérapeutique de l'agent presseur. L'hypotension orthostatique risque de se produire et elle peut être potentialisée par l'alcool, les barbituriques ou les narcotiques. Les thiazides peuvent diminuer les niveaux de l'iode protéinique sans signes de perturbation de la fonction thyroïdienne. L'excrétion du calcium est diminuée. On a observé, chez quelques sujets en thérapeutique prolongée à la thiazide, de l'hypercalcémie et de l'hypophosphatémie. Les complications communes de l'hyperparathyroïdie, telles que la lithiase rénale, la résorption osseuse et l'ulcère gastro-intestinal n'ont pas été rapportés. Interrompre l'administration des thiazides avant de procéder à l'examen de la fonction parathyroïdienne. On doit user de circonspection chez les sujets atteints d'hyperuricémie ou ayant des antécédents de goutte puisque le diurétique risque de précipiter une attaque de cette affection. Les besoins en insuline des diabétiques peuvent être augmentés, diminués ou inchangés et le diabète sucré latent peut se manifester. Les diurétiques accentuent les effets cardiotoxiques (les modifications électrocardiographiques par exemple) et neurotoxiques (par exemple, l'ataxie, la confusion et la désorientation mentales) du lithium et aussi, ces médicaments ne doivent-ils pas être administrés concurremment. Dans les rares cas ou ces médicaments doivent être administrés ensemble, il faut observer les malades de près pour découvrir les symptômes de toxicité du lithium. **RÉACTIONS INDÉSIRABLES: Système cardiovasculaire:** L'insuffisance cardiaque (voir sous Mise en garde); les effets secondaires du ralentissement du débit cardiaque qui peuvent comprendre: la syncope, les vertiges, les étourdissements, la diminution de la perfusion rénale et plus rarement, de l'hypotension orthostatique; l'aggravation du bloc auriculo-ventriculaire et l'hypotension; la paresthésie, une bradycardie grave, la claudication et la froideur des extrémités; le syndrome de Raynaud, la dyspnée, les palpitations, la pré-cordialgie. L'hypotension peut être potentialisée par l'alcool, les barbituriques et les narcotiques. **Système nerveux central:** Étourdissements, léthargie, faiblesse, somnolence, céphalées, insomnie, fatigue, anorexie, angoisse, dépression mentale, manque de concentration, amnésie (réversible) et catatonie, cauchemars accompagnés ou non d'insomnie, hallucinations, paresthésie, incoordination, xanthopsie. **Voies gastro-intestinales:** Nausées, vomissements, gêne épigastrique, anorexie, ballonnement, diarrhée, constipation, irritation gastrique, ictère (intra-hépatique, cholestatique), pancréatite, sialadénite. **Voies respiratoires:** Bronchospasmes, laryngospasmes, gêne respiratoire (Voir sous Contre-indications et Mise en garde). **Peau et phanères:** Erythème, aggravation de lésions acnéiformes faciales, lésions psoriasiques exfoliatrices. **Hypersensibilisation:** Purpura photosensibilité, érythème, urticaire, angéite nécrosante pharyngite, fièvre (avec ou sans douleur et angine), détresse respiratoire, y compris la pneumonie, réactions anaphylactiques. **Hématologiques:** Leucopénie, thrombocytopénie, agranulocytose, anémie aplasique. **Autres:** Diminution ou perte de libido, alopécie (réversible), diminution ou perte de l'ouie, acouphène, spasmes musculaires, troubles visuels, perte de vision, conjonctivite, rétention urinaire associée à des poussées répétées de tachycardie, suffusion de la figure. **Résultats des épreuves de laboratoire cliniques:** Ont été rapportés: de l'urémie dans la défaillance cardiaque avancée, une élévation des taux de transaminase sérique, de phosphatase alcaline, de lactate déhydrogénase et d'acide urique. **SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DE L'INTOXICATION:** Le chlorhydrate de propranolol de la formule peut causer la bradycardie, l'hypotension, le bronchospasme et l'insuffisance cardiaque aiguë. L'hydrochlorothiazide de la formule peut produire une diurèse excessive accompagnée de déficit électrolytique et de déshydratation. Si l'on a administré aussi de la digitale, l'hypokaliémie peut accentuer les anomalies myocardiques (telles que les arythmies cardiaques). L'hydrochlorothiazide peut précipiter un coma hépatique chez les cirrhotiques, potentialiser les autres agents antihypertensifs et diminuer la réponse à la norépinéphrine. **Traitement:** Il n'existe pas d'antidote spécifique. Dans les cas où l'on sait ou que l'on croit que l'ingestion est très récente, un lavage gastrique ou l'administration d'un émétique peuvent réduire l'absorption de la substance, si l'incident est relativement tardif, il peut être approprié de provoquer l'excrétion urinaire par l'administration d'infusions. **Bradycardie:** Administrer de l'atropine en paliers de 0.6 mg. En l'absence de réponse au blocage vagal, donner de l'isoprotérénol en procédant avec circonspection. **Insuffisance cardiaque:** Administrer de la digitale et des diurétiques. **Hypotension:** Donner des vasopresseurs, par exemple, du lévartérénol ou de l'épinéphrine (il semblerait que l'épinéphrine soit le traitement de choix). **Bronchospasme:** Traiter avec l'isoprotérénol et l'aminophylline. **Stupeur ou coma:** Thérapeutique d'appoint selon le tableau clinique. **Perturbations gastro-intestinales:** Bien qu'elles soient ordinairement de courte durée elles appellent un traitement symptomatique. **Anomalies des taux d'azote uréique du sang et d'électrolytes sériques:** Observer les taux d'électrolytes sériques et la fonction rénale, instaurer les mesures d'appoint requises individuellement pour assurer l'hydratation, l'équilibre électrolytique, la respiration et la fonction cardiovasculaire-rénale. **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION:** La posologie peut être fixée individuellement en déterminant séparement les prises nécessaires de chaque composé. Lorsque la formule d'INDÉRIDE procure les doses déterminées, il peut servir au traitement d'entretien. Un ou deux comprimés d'INDÉRIDE deux fois par jour correspondent à l'administration de 320 mg de propranolol et 100 mg d'hydrochlorothiazide. Lorsque les doses du propranolol doivent être supérieures à celles du produit combiné, on ne doit pas utiliser celui-ci puisque les prises d'hydrochlorothiazide seraient alors excessives. Au besoin, un autre antihypertenseur peut être ajouté petit à petit, en commençant par la moitié de la dose d'attaque habituellement recommandée pour éviter une chute brutale de la tension artérielle. Au cours du traitement d'entretien, s'il est nécessaire de procéder à un ajustement de la posologie, il faut utiliser les deux médicaments séparément.

Comprimés: PRÉSENTATION

N^{O} 3474 Le comprimé INDÉRIDE-40 renferme:
chlorhydrate de propranolol.....40 mg
hydrochlorothiazide.....25 mg
Conditionnement: flacons de 100

N^{O} 3476 Le comprimé INDÉRIDE-80 renferme:
chlorhydrate de propranolol.....80 mg
hydrochlorothiazide.....25 mg
Conditionnement: flacons de 100

indéride
la bonne combinaison

CCPP
MEMBRE
ACIM

*marque déposée

2563

LABORATOIRES AYERST
Division de Ayerst, McKenna & Harrison Inc.
Montréal, Canada

Il n'y a pas de substitut pour la qualité

Ayerst

un cas de pneumonie dont la guérison clinique et radiologique fut assez complète mais qui démontre encore un cycle et un débit du centre respiratoire anormal signifiant que les propriétés élastiques et les réflexes afférents ne sont pas complètement revenus à la normale.

4. Les maladies obstructives:

Classiquement, les patients souffrant de maladie obstructive pulmonaire avec chémorécepteurs normaux (PO_2, PCO_2) respirent avec un air courant augmenté et une fréquence basse, tout ceci pour maintenir au minimum l'énergie nécessaire pour le travail respiratoire. En plus, il est possible qu'un mécanisme soit établi pour minimiser la fatigue musculaire qui aboutira à l'insuffisance respiratoire.

Au point de vue physiopathologique, il est important dans la maladie obstructive pulmonaire de différencier les patients avec ou sans hypercapnie. Il a été démontré[15] que le débit du centre respiratoire était augmenté dans les deux groupes. Les patients hypercapnéiques (type B) diffèrent des eucapnéiques (type A) car le T_I étant court, il diminue le V_T et la ventilation alvéolaire, augmente le rapport V_D/V_T et amène une rétention de dioxyde de carbone.

Ce nouveau secteur nous permet alors dans la maladie obstructive pulmonaire d'évaluer si l'origine de l'insuffisance respiratoire est centrale ou périphérique. Ceci peut être important chez les gens qui présentent une insuffisance respiratoire à répétition à savoir si le centre respiratoire répond aux stimuli des afférents. L'exemple de ceci est démontré dans la figure 8 où cette patiente présente un cycle respiratoire de type A avec une bonne réponse du centre respiratoire et des muscles inspiratoires, le $P_{0.1}$ étant au-dessus de la normale.

La figure 9 démontre un cas un peu similaire. Il s'agit d'un syndrome Pickwickien présentant une hypoxémie sévère, une hypercapnie et des épisodes intermittents d'insuffisance respiratoire aiguë nécessitant intubation. L'étude du cycle respiratoire et du débit du centre respiratoire a démontré que ce patient a un type B de maladie obstructive pulmonaire avec quand même une bonne réponse du centre respiratoire tel que démontré par le $P_{0.1}$ augmenté. Ceci semble indiquer que l'insuffisance respiratoire est plutôt d'origine périphérique que centrale.

Troubles neuro-musculaires de la cage thoracique

Nous avons trouvé notre nouveau secteur utile dans l'investigation de ces maladies et surtout dans la myasthénie grave non seulement au point de vue diagnostique mais aussi dans l'évaluation du traitement. Le cycle respiratoire et le $P_{0.1}$ (mesure de la force de contraction musculaire inspiratoire) sont utiles. En plus, la mesure de la pression maximale à la bouche, inspiratoire et expiratoire (Pm_{max}) avec ou sans hyperventilation, avant et après thérapie démontre un intérêt particulier dans cette maladie. Ces pressions peuvent être représentatives de la force globale maximale de tous les muscles inspiratoires et expiratoires.

La figure 10 démontre le cycle respiratoire et le $P_{0.1}$ dans un cas de myasthénie grave avant et après mestinon. Notez que le cycle respiratoire est similaire mais la mesure de la force de contraction des muscles inspiratoires à respiration spontanée ($P_{0.1}$) est diminuée et est améliorée après traitement ($P < 0.01$) mais demeure en bas de la normale. Notez dans la même figure que les pressions maximales inspiratoires et expiratoires sont abaissées avant et surtout après hyperventilation. Il y a une amélioration dans les Pm_{max} après mestinon signifiant d'une façon objective une correction partielle de la faiblesse des muscles inspiratoires et expiratoires après traitement. Ces données nous permettent de vérifier si les muscles respiratoires sont atteints par la myasthénie et la réponse thérapeutique, médicale ou chirurgicale (thymectomie).

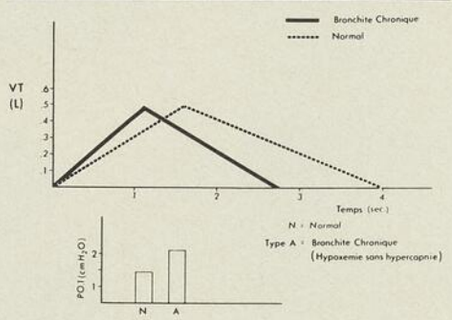


Fig. 8

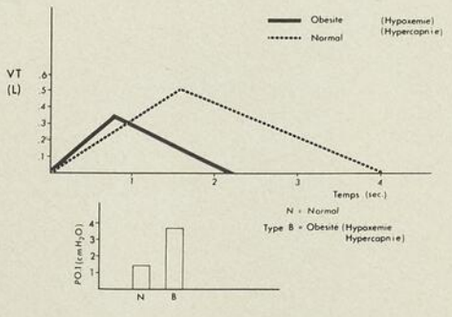


Fig. 9

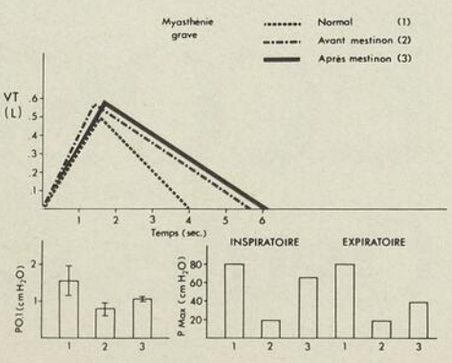


Fig. 10

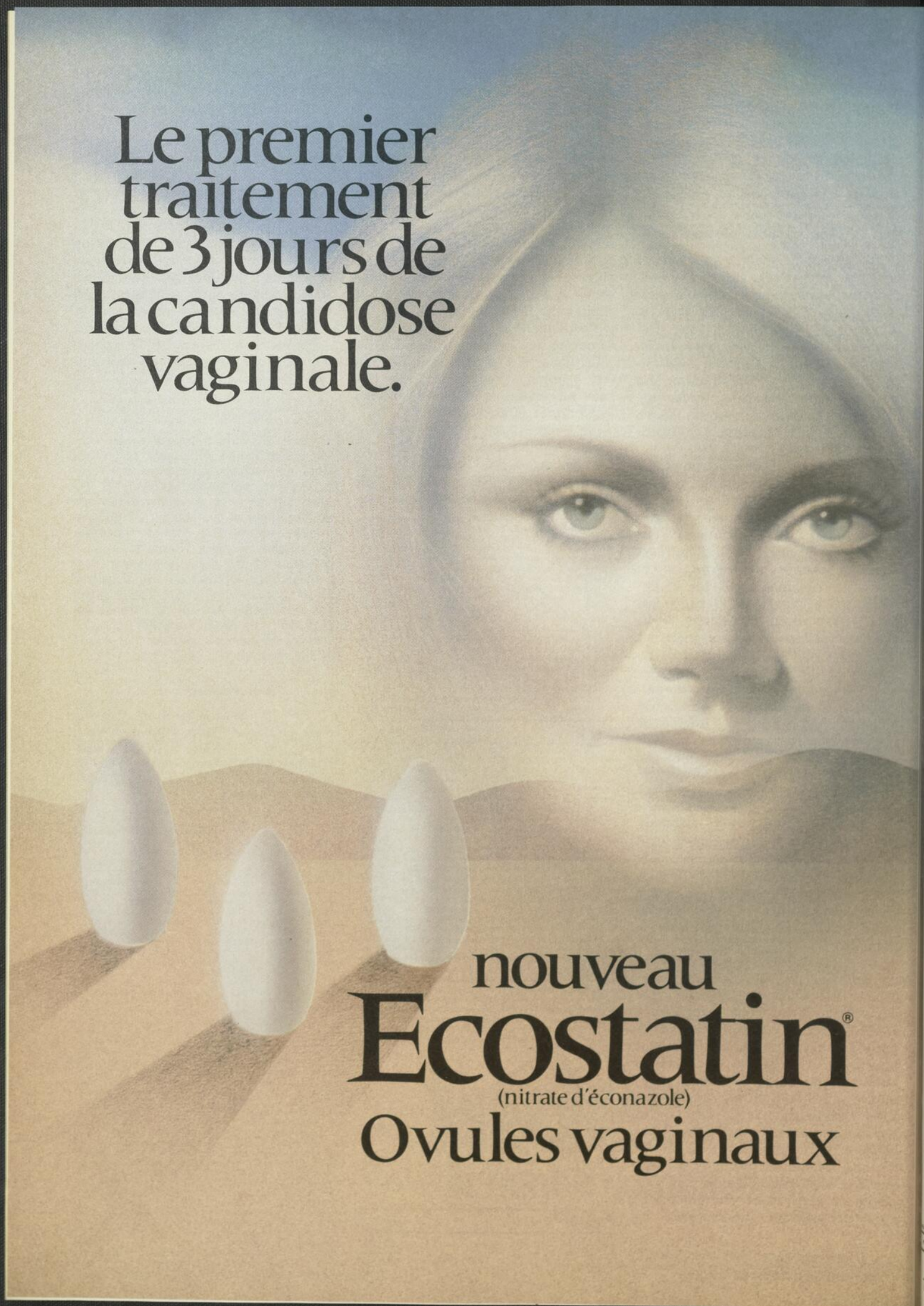
Summary

We have presented a new clinical sector in the pulmonary physiology laboratory which permits us not only to describe the respiratory cycle in diseases but also the function of the respiratory muscles and output of the respiratory center. The normal values for 24 subjects are then shown as well as definition of the main parameters. Several clinical applications are discussed as in dyspnea, interstitial lung diseases and pneumonia as well as chronic obstructive lung with respiratory insufficiency and neuro muscular pathologies of the chest wall.

Remerciements

Je tiens à remercier sincèrement Messieurs Claude Pouliot et Yvon Matte du Laboratoire d'Exploration Fonctionnelle Respiratoire de l'hôpital Notre-Dame de leur excellente collaboration technique.

Bibliographie p. 40


Le premier traitement de 3 jours de la candidose vaginale.
nouveau
Ecostatin®
(nitrate d'éconazole)
Ovules vaginaux

Traitement anticandidal aussi simple que 1, 2, 3.

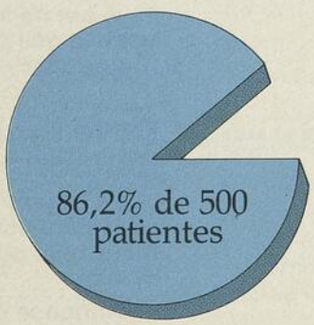
1. Commodité exceptionnelle. Le régime posologique d'Ecostatin—un ovule vaginal au coucher pour trois soirs consécutifs—fournit aux patientes une commodité qu'elles ne trouvent avec aucun autre traitement anticandidal.

2. Encourage l'achèvement du traitement. La durée plus courte de traitement encourage les patientes à le compléter et améliore les chances de succès.

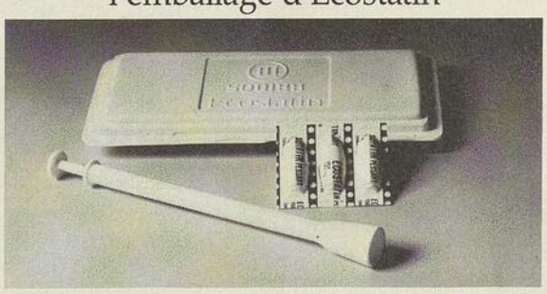
3. Taux de guérison excellente. Dans une étude multicentrique chez des femmes atteintes de candidose vaginale, 86,2% ont été guéries après seulement 3 jours de traitement avec l'Ecostatin.[1]

[1]Données classées à l'Institut de Recherches Médicales Squibb.

Taux élevé de guérison mycologique en 3 jours



Une cure complète de 3 jours dans l'emballage d'Ecostatin



Cet emballage contient trois ovules vaginaux d'Ecostatin et un applicateur à emplois multiples.

OVULES VAGINAUX ECOSTATIN
(Nitrate d'éconazole)

CLASSIFICATION THERAPEUTIQUE
Substance antifongique

DESCRIPTION: Le nitrate d'éconazole est une poudre fine, blanche à blanchâtre, soluble dans le méthanol et légèrement soluble dans l'éthanol, l'isopropanol, l'acétone, le benzène et le cyclohexane.

COMPOSITION: Les ovules vaginaux ECOSTATIN sont des ovules de couleur crème-blanchâtre à jaunâtre en forme ovale, chaque ovule contenant 150 mg de nitrate d'éconazole, formulé dans un excipient de triglycérides synthétiques d'huile de noix de coco.

EFFET: Le nitrate d'éconazole exerce un large spectre d'activité fongistatique *in vitro* contre les espèces du genre *Candida*. L'activité fongicide contre le *Candida albicans* a également été démontrée. Des études *in vitro* suggèrent que l'activité antifongique démontrée par le nitrate d'éconazole contre les espèces de *Candida* est principalement due à des altérations de la structure interne ou de la perméabilité de la membrane cellulaire du champignon.

INDICATION: Les ovules vaginaux d'ECOSTATIN sont indiqués pour le traitement local de la candidiase (moniliase) vulvovaginale.

CONTRE-INDICATION: Hypersensibilité au nitrate d'éconazole.

PRÉCAUTIONS: Si l'irritation marquée ou la sensibilisation surviennent après l'usage intravaginal, cesser le traitement à l'ECOSTATIN.

La candidiase rebelle peut être un symptôme du diabète non-décelé. Des études appropriées de l'urine et du sang peuvent être indiquées chez les patientes réfractaires au traitement.

Durant la période de traitement il peut être préférable d'aviser la patiente d'éviter les relations sexuelles ou, alternativement, de recommander l'emploi d'un condom.

Le nitrate d'éconazole étant absorbé en petites quantités du vagin humain, il ne devrait être employé durant le premier trimestre de la grossesse que si le médecin le considère essentiel pour le bien-être de la patiente.

Les patientes enceintes doivent être avisées d'user de prudence dans l'emploi de l'applicateur vaginal.

EFFETS NOCIFS: L'ECOSTATIN peut occasionnellement causer une démangeaison, une sensation de brûlure ou d'autres signes d'irritation locale. Ces effets nocifs sont habituellement temporaires; ils sont rarement suffisamment sévères pour nécessiter l'arrêt du traitement.

SYMPTOMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE: Non connus.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION: Pour la vulvovaginite à Candida, la dose recommandée est d'un ovule inséré à l'heure du coucher pour 3 jours consécutifs. L'ovule doit être inséré haut dans la vagin au moyen de l'applicateur. La patiente devrait être couchée sur le dos durant l'insertion de l'ovule.

Il est important de poursuivre le traitement durant la menstruation. L'administration doit être poursuivie pour la période complète de 3 jours même si les signes et les symptômes de la maladie disparaissent.

Bien qu'un traitement de 3 jours soit habituellement suffisant, il peut être occasionnellement nécessaire d'entreprendre un deuxième traitement.

FORME POSOLOGIQUE: ECOSTATIN est fourni en paquets contenant un applicateur réutilisable et 3 ovules, chaque ovule contenant 150 mg de nitrate d'éconazole.

ENTREPOSAGE: Garder à la température de la pièce (15°-30°C).

Monographie du produit disponible sur demande.

SQUIBB

Qualité Squibb—le Principe inestimable

PAAB
CCPP

MEMBRE ACIM

E.R. SQUIBB & SONS LTD.
2365 COTE DE LIESSE, MONTREAL, QUE.

ECO/DA/79/2

Bibliographie

1. Otis, A.B., Fenn, W.O. et Rahn, H.: Mechanics of breathing in man. J. Appl. Physiol., 2: 592, 1950.
2. Whitelaw, W., Derenne, J. Ph., Milic-Emili, J.: Occlusion pressure as a measure of respiratory center output in conscious man. Resp. Physiol., 23: 181, 1975.
3. Lopata, Melvin, Evanich, Myron J., Lourenco, Ruy V.: Relationship between mouth occlusion pressure and electrical activity of the diaphragm: effects of flow-resistive loading. Amer. Rev. Resp. Dis., 116: 449, 1977.
4. Lopata, Melvin, Wvanich, Myron J., Onal, Ergun, Zubillaga, Gabriel, Lourenco, Ruy V. Air occlusion pressure and respiratory nerve and muscle activity in studies of respiratory control. Chest, 73: 2 Suppl. 285, 1978.
5. Custer, Jr., Kelly, D.H., Shannon, D.C.: Pathophysiology of chemoreceptor function in congenital central hypoventilation syndrome (CCHS). Amer. Rev. Resp. Dis., 119: 4 Suppl. 266, 1979.
6. Plum, F., Swanson, A.G.: Abnormalities in central regulation of respiration in acute and convalescent poliomyelitis. Arch. Neurol, 80: 267, 1958.
7. Fishman, A.P., Goldring, R.M., Turino, G.M.: General alveolar hypoventilation: a syndrome of respiratory and cardiac failure in patients with normal lungs. Quart, J. Med., 35: 261, 1966.
8. Rohrer, F.: Die regulation der almung. Schweiz Med. Wochenschr., 4: 73, 1921.
9. Bergofsky, Edward H.: Respiratory failure in disorders of the thoracic cage. Amer. Rev. Resp. Dis., 119: 4, 644, 1979.
10. Renzi, G.: Drive and timing of the respiratory cycle as a function of age in normals (Soumis Chest 1979).
11. Renzi, G., Milic-Emili, J., Grassino, A.: Drive and timing of the respiratory cycle in pulmonary interstitial fibrosis. Proceedings of the 8th international congress on sarcoidosis. Cardiff Wales, 27: Sept. 1978.
12. Renzi, G., Milic-Emili, J., Grassino, A.: Control of breathing in patients with interstitial pulmonary fibrosis. Amer. Rev. Resp. Dis., 117: 4 Suppl. 384, 1978.
13. Renzi, G.: Drive and timing of the respiratory cycle in sarcoidosis and idiopathic pulmonary fibrosis. Amer. Rev. Resp. Dis., 119: 4 Suppl. 351, 1979.
14. Colp, C.R., Park, S.S., William MH Jr.: Pulmonary function studies in pneumonia. Amer. Rev. Resp. Dis., 85: 808, 1962.
15. Grassino, A., Sorli, J., Lorange, G., Milic-Emili, J.: Respiratory drive and timing in chronic obstructive pulmonary disease. Chest, 73: 290 Suppl. 1978.

BOURSES

de l'Enseignement supérieur (1980-1981)

Un candidat sur trois obtient une bourse*

Maîtrise

600 bourses de 4 000$: toutes disciplines y compris les sciences de l'administration
(Concours **B-1**).

Doctorat

500 bourses de 6 000$
(Concours **B-2**).

Recherches postdoctorales

20 bourses de 9 000$
(Concours **B-3**).

«Jeunes Administrateurs»

L'équivalent de 50 bourses de 8 000$.

- maîtrise en administration des affaires ou doctorat en administration à plein temps, bourse de 8 000$
  (Concours **A-3**);
- études à temps partiel:
  — maîtrise: 265$ le crédit;
  — baccalauréat: 265$ le crédit;
  (Concours **A-6**).

Transport

5 bourses de maîtrise d'une valeur de 6 000$
(Concours **A-4**).

Échanges «Québec-Ontario»

Pour études au niveau de la maîtrise, du doctorat ou recherches postdoctorales; 10 bourses de 6 000$, 8 000$ ou 12 000$
(Concours **C-1**).

Arts

30 bourses d'études et de perfectionnement d'un montant maximum de 6 000$

Ces bourses s'adressent aux artistes qui ont terminé leur formation de base **qui ne sont pas considérés comme des professionnels**
(Concours **B-4**).

Date limite d'inscription:

Le 31 janvier 1980 pour les nouvelles demandes et le 1er mars 1980 pour les renouvellements.

Annonce des résultats des concours: vers le 15 mai 1980.

On peut obtenir un formulaire de demande de bourse en s'adressant à:

- Direction générale de l'enseignement supérieur, Ministère de l'Éducation, 1035, rue de la Chevrotière, Québec G1R 5A5
  Tél.: (418) 643-3862

ou

- Service aux étudiants des universités du Québec
- Directions régionales du ministère de l'Éducation du Québec
- Délégations et bureaux du Québec à l'étranger.

*Moyenne approximative des deux dernières années.

Gouvernement du Québec
Ministère de l'Éducation
Direction générale de l'enseignement supérieur

"et ceux qui possèdent une plus vaste expérience de ce poisson affirment que s'il vient à tomber vivant sur la plage, ceux qui versent de l'eau sur lui ressentent un engourdissement qui saisit leurs mains et amortit leur sensation". Plutarque, Moralia (siècle I)

Le rôle des neurostimulateurs dans le traitement de la douleur chronique rebelle

P. Molina-Negro [1]

Résumé

Au cours des dix dernières années, nous avons assisté à la ressuscitation de l'électrothérapie dans les traitements de la douleur et particulièrement dans les cas de la douleur chronique rebelle où elle constitue probablement l'élément de choix. Il semble nécessaire aujourd'hui de réaliser une approche rationnelle fondée sur nos connaissances actuelles concernant les mécanismes de la douleur et de la production de l'analgésie. En particulier, un diagnostic précis de chaque type de douleur présent chez le même individu s'impose, à l'aide d'une approche multidisciplinaire telle que conçue par les cliniques de la douleur. Seules les indications concernant les stimulations transcutanées sont bien établies grâce au nombre relativement important de patients traités jusqu'à présent. La stimulation épidurale et la stimulation profonde cérébrale sont des techniques encore en expérimentation qui doivent être appliquées seulement dans des centres ultra-spécialisés, avec toute la rigueur scientifique, avant de tirer des conclusions hâtives qui pourraient aboutir à un nouvel enterrement de l'électrothérapie.

L'emploi du courant électrique dans le traitement de la douleur constitue une méthode plusieurs fois millénaire. En effet, dans les tombeaux du fameux architecte Ti à Sakkara qui datent de la cinquième dynastie (2750 av. J.C.), une scène de pêche représente le malaptérure du Nil (Malopterurus electricus) (fig. 1). Cependant, la première référence écrite au malaptérure n'apparaît que beaucoup plus tard et comme le remarque Kellaway[11], il est intéressant de souligner que cette référence est faite par un médecin, Hippocrate. Dans le deuxième livre du traité On Regimen qui traite de la valeur diététique de plusieurs animaux et plantes, décrit parmi dix-huit sortes de poissons, la torpille électrique (torpedo marmorata) dont le nom grec, $\nu\alpha\rho\kappa\eta$ (narke), sert de racine au terme actuel narcose. D'autre part, le nom actuel du poisson torpille dérive du latin **torpere** et la parenté avec le mot torpeur ne fait aucun doute. Il est indiscutablement dû à l'effet que la décharge du poisson provoquait, que cette dénomination fut employée. Les références à l'action analgésique de la décharge provoquée par le poisson électrique sont très nombreuses au premier siècle de notre ère. Plutarque, écrivain grec né à Chéronée vers le milieu du premier siècle et qui avait voyagé en Egypte et demeuré longtemps à Rome, fournit l'une des premières descriptions de l'effet analgésique de la décharge électrique de la torpille[15]. Précisément à Rome, un contemporain de Plutarque, Scribonius Largus, médecin personnel de l'Empereur Claudius, fournit la première description scientifique pour ainsi dire de la décharge électrique de la torpille qu'il employait pour le traitement des céphalées rebelles et de la goutte. Dans son livre Compositiones Medicae, il décrit ainsi l'effet de la torpille: "for any type of gout, a live black torpedo should, when the pain begins, be placed under the feet. The patient must stand on a moist shore washed by the sea and he should stay like this until his whole foot and leg up to the knee is numb. This takes away present pain and prevents pain from coming on if it has not already arisen. In this way, Anteros, a freedman of Tiberius was cured[22]". L'emploi de poissons électriques dans le traitement de différentes sortes de douleurs a continué de façon non interrompue en Europe jusqu'en 1850[11].

L'emploi de l'électricité produite artificiellement commence vers la moitié du XVIIe siècle lorsque Von Guericke construisit le premier appareil électrostatique. Cependant,

1) M.D., Ph.D., Département de Chirurgie, Université de Montréal. Clinique de la douleur, Hôpital Notre-Dame.

Demandes de tirés à part:
P. Molina-Negro
1560, Sherbrooke est
Montréal, Québec
H2L 4M1

la quantité d'énergie fournie par ses appareils était très discrète et l'emploi de poissons électriques comme principale source d'électricité a continué bien après cette date. L'invention de la bouteille de Leyden en 1745 représente un avancement majeur étant donné que cet appareil pouvait accumuler l'énergie afin de provoquer une décharge beaucoup plus grande que celle du premier appareil électrostatique. En 1786, Galvani découvre que c'est grâce à un potentiel électrique que les muscles de la grenouille se contractent en contact avec les nerfs. L'expérience de Galvani, qui a donné le nom au courant galvanique, inspira Volta qui, dans son livre "Letters on Animal Electricity" décrit les conducteurs d'électricité en les divisant en deux types, métallique et liquide. En 1799, il construit la pile voltaïque qui permit pour la première fois de stimuler les nerfs et les muscles avec des courants dynamiques dont on pouvait changer les paramètres.

Dans l'histoire de l'électrothérapie, la figure de Duchêne de Boulogne occupe une des toutes premières places. En effet, son livre "De l'électrisation localisée et de son application à la physiologie, à la pathologie et à la thérapeutique" publié en 1855 [5], constitue un manuel d'une valeur inestimable encore de nos jours dans l'électrodiagnostic, l'étude de la fonction des muscles et l'électrothérapie. Il est le premier à distinguer et décrire d'une façon bien précise l'électricité statique obtenue par frottement, l'électricité de contact ou galvanique et l'électricité d'induction obtenue avec une pile. Il fournit une description détaillée du traitement de certaines formes de paralysie périphérique ainsi que des douleurs névralgiques et articulaires à l'aide d'un courant induit fourni par une pile de Volta modifiée. Il fît même construire différentes sortes d'électrodes d'applications diverses.

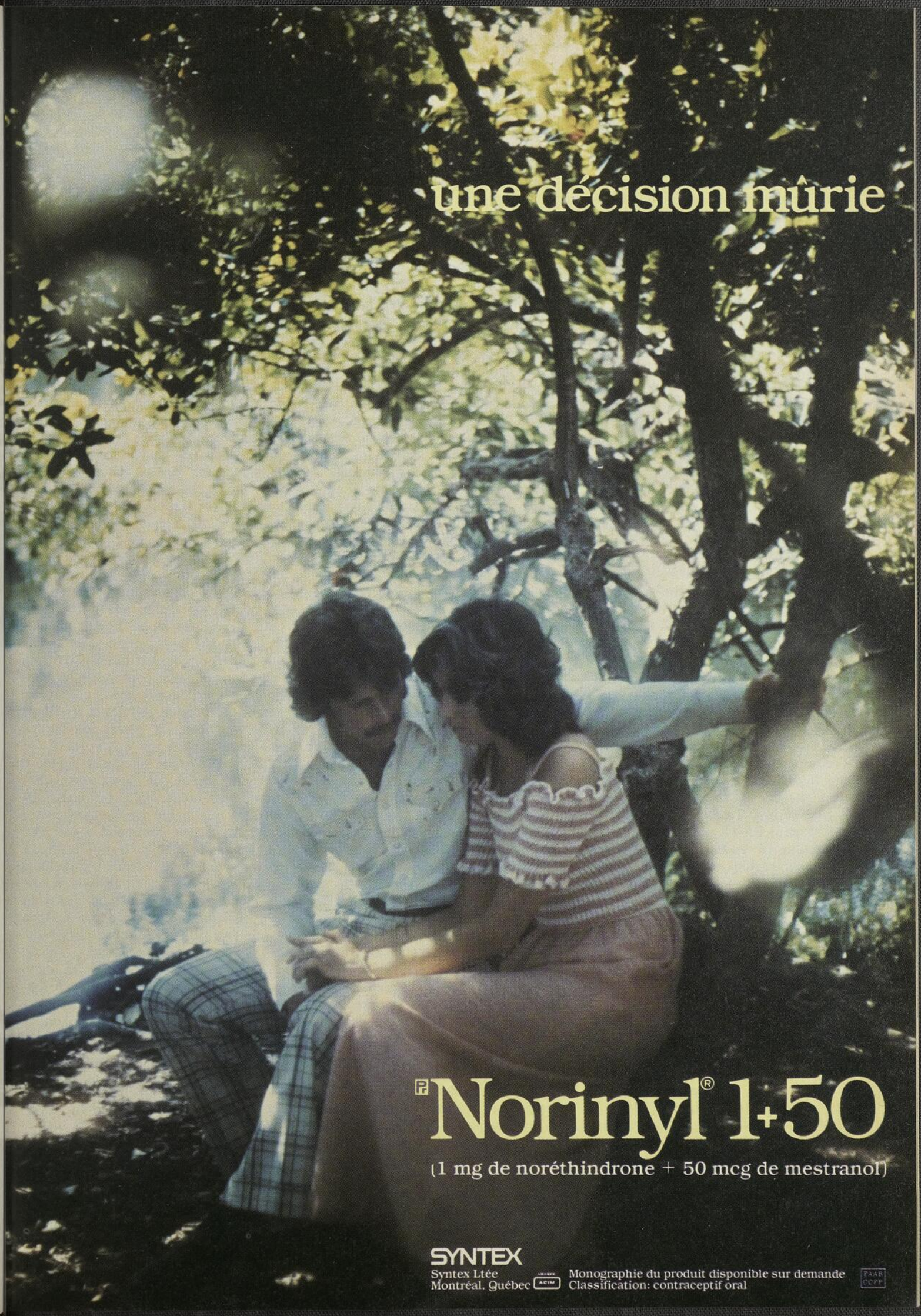
Vers la moitié du XVIIIe siècle, l'électrothérapie commence à être employée couramment dans le traitement du mal de dents. Selon Bernard[1], c'est à Steiglehner que l'on doit la première description technique détaillée de l'électro-analgésie dans l'odontologie, en 1785.

Tout au long du XIX siècle, l'intérêt dans l'électrothérapie employée en médecine diminue progressivement jusqu'à pratiquement un abandon complet au début du XXe siècle. Par contre, l'électro-analgésie se développe rapidement dans les mains des dentistes qui ont été longtemps à l'avant-garde des études sur l'analgésie. C'est ainsi qu'un dentiste, Horace Wells, décrit pour la première fois en 1844 l'anesthésie générale.

En 1965, lorsque Melzack et Wall publièrent leur désormais célèbre théorie sur la douleur[15], l'électrothérapie était limitée au domaine de l'odontologie et la physiothérapie. Ainsi, lorsque Wall et Sweet [28] ont publié en 1967 comme résultats immédiats de l'application de la nouvelle théorie, la suppression de la douleur chez une patiente par la stimulation des nerfs périphériques responsables du territoire douloureux, l'électrothérapie fut redécouverte par la médecine. Elle fut même rebaptisée avec le nom de neurostimulation et, lorsque la technologie électronique moderne s'aperçut de l'importance de cette "découverte", elle mit tout son poids au développement de certains appareils portables à batterie, que les patients peuvent employer eux-mêmes au besoin et qui sont devenus les instruments principaux dans le traitement de la douleur chronique. Dix ans plus tard, après le premier appareil de stimulation transcutané portable, c'est par centaines de milliers que ces appareils sont employés en Amérique du Nord et en Europe. Différents modèles ont été développés pour les stimulations transcutanées, avec des électrodes implantées au niveau des nerfs [25], au niveau des cordons postérieurs [23] et au niveau de la substance grise périépendymaire [20].



Fig. 1 — Scène de pêche dans un tombeau égyptien vers l'année 2750 avant Jésus-Christ montrant au centre la malaptérure du Nil.


une décision mûrie
Pr Norinyl® 1+50
(1 mg de noréthindrone + 50 mcg de mestranol)
SYNTEX
Syntex Ltée
Montréal, Québec
Monographie du produit disponible sur demande
Classification: contraceptif oral

Il serait injuste de finir ce bref aperçu historique de l'électrothérapie sans mentionner que de façon tout à fait indépendante, il s'est développé en Chine, comme une partie de l'anesthésie par acupuncture, une nouvelle technique d'électro-acupuncture qui semble augmenter l'efficacité dans le contrôle de la douleur par rapport à la méthode d'acupuncture classique [18].

Bases physiopathologiques de l'effet analgésique de l'électrothérapie

Il est un fait d'observation commune que des courants de différentes intensités peuvent provoquer des effets très variés allant d'une sensation d'engourdissement modérée jusqu'à une contraction tétanique douloureuse. Ceci fut toujours interprété comme étant le résultat de l'implication par le courant électrique d'un nombre croissant de fibres dont le seuil d'excitabilité varie. Ce n'est cependant qu'en 1927 que Gasser et Erlanger [6] emploient l'oscillographie afin de démontrer le caractère complexe du potentiel évoqué par la stimulation d'un nerf mixte avec un choc électrique. Ils font ainsi la démonstration d'un rapport entre le diamètre des fibres et leur vitesse de conduction. Ceci les amena à classifier les fibres afférentes dans trois groupes appelés respectivement A, B et C en raison de leur diamètre décroissant. Les groupes de fibres de plus grand calibre A myélinisées sont sub-divisées en quatre groupes appelés alpha (12 à 22 microns), beta (8 à 14 microns), gamma (5 à 10 microns) et delta (1 à 6 microns). Le groupe de fibres B correspond à des fibres sympathiques et le groupe C aux fibres non myélinisées.

Afin d'obtenir la deuxième composante delta du potentiel d'action, il faut augmenter l'intensité du stimulus au-delà du seuil de la douleur, ce qui prouve que les fibres myélinisées de plus petit calibre sont responsables de la conduction des impulsions douloureuses [9]. Les composantes alpha et beta sont uniquement en rapport à une sensation du toucher alors que la composante gamma décrite initialement fut ultérieurement écartée comme étant le résultat d'un simple artefact. Il faut signaler que la douleur provoquée par une stimulation nécessaire pour obtenir la composante delta est une douleur qui apparaît immédiatement en rapport à un stimulus. Les neurophysiologistes étaient intrigués par la douleur lente décrite déjà par Goldscheider lui-même et qui l'avait amené à postuler l'accumulation progressive des stimuli ("central summation") plutôt que l'augmentation des stimuli périphériques comme responsables de la douleur et qui est employé comme argument par la plupart des partisans de la théorie des "patterns" [24]. A partir de 1960, Collins et coll.[2,3] ont réalisé des expériences destinées à établir la relation entre la stimulation, le type de sensation et le diamètre des fibres dans les nerfs périphériques. Ces expériences sont réalisées chez des patients au niveau du nerf sural avant la pratique d'une cordotomie antéro-latérale. Avec le plus bas seuil, on obtient un potentiel de courte latence qui augmente progressivement d'intensité sans qu'il y ait des changements de la latence. Les composantes alpha et beta sont comprises en-dedans de ce potentiel qui résulte de la stimulation des fibres dont la vitesse de conduction varie entre 80 et 85 mètres par seconde. Le seuil électrique varie entre 0.02 à 0.04 volts avec une durée des impulsions de 0.5 millisecondes. Avec ces valeurs au seuil, la stimulation est perçue comme un toucher ou une variante du toucher. En aucun temps, la stimulation n'a été douloureuse. Lorsque l'on augmente le voltage afin d'ôter la composante C, il faut réaliser une stimulation répétitive de plus de 3 par seconde afin que le patient sente une douleur. Cette douleur n'apparaît cependant qu'après une période de 2 à 4 secondes après l'application des stimuli. La douleur est tellement intolérable au-delà de quelques secondes de stimulation que les patients souvent refusent de se soumettre à un deuxième stimulus. Ces expériences ont aussi confirmé l'hypothèse avancée déjà par Head [8] qui affirmait que la localisation spatiale des sensations est une propriété spécifique des fibres myélinisées qui cheminent dans le cordon postérieur et qui sont responsables de la sensibilité dite épicritique. En effet, les patients étaient incapables de localiser de façon précise les stimuli même s'ils ressentaient une douleur intolérable. Ils étaient au plus capables de dire que le stimulus était aux membres inférieurs ou au membre inférieur droit ou gauche mais sans pouvoir préciser un segment précis. La conclusion inévitable est que les fibres myélinisées lorsqu'elles sont stimulées à une intensité seuil, provoquent des sensations non douloureuses. Les stimulations au seuil des fibres myélinisées de plus petit calibre (groupe delta) donnent lieu à l'apparition de douleurs instantanées. En troisième lieu, la sitmulation des fibres non myélinisées même au seuil provoque la douleur lente. Comme quatrième et dernière conclusion, les stimulations des fibres myélinisées s'accompagnent d'une localisation spatiale alors que celles des fibres non myélinisées donnent une sensation de douleur diffuse.

Les expériences de Head [8,21] démontrant qu'il existe un effet inhibiteur entre les fibres de gros ou de petit calibre et que les résultats de la stimulation d'un nerf mixte varieront en raison de l'application de l'un ou des groupes de fibres, représentent un argument de grande valeur à l'encontre d'une théorie de la spécificité des sensations telles que décrites par Frey [26,27]. D'autre part, elles sont aussi un obstacle majeur pour l'acceptation d'une théorie pure des "patterns" telle que défendue par Goldscheider [7], dans laquelle le seul déterminant de la sensation douloureuse serait l'intensité des stimuli et la somation centrale. Les expériences de Head [8] ainsi que celles de Collins[3] prouvent qu'il existe une fonction spécifique de différentes fibres avec des stimulations physiologiques tout en laissant la porte ouverte à une interaction entre les fibres de différents diamètres. Peut-être la principale erreur que l'on peut commettre en parlant de sensations est de confondre le phénomène électrique qui a lieu au niveau des fibres de cellules et les fibres nerveuses avec la perception de ce phénomène.

Il n'existe pas chez l'humain à l'état normal de sensations purement douloureuses. Le message sensitif tel que perçu par la conscience est complexe et comme il a été bien décrit par Melzack et Wall[15], le niveau d'excitabilité des centres supérieurs ainsi que l'expérience de la vie passée de l'individu peuvent conditionner une variation importante du seuil de la douleur qui explique la subjectivité de la souffrance humaine.

Tous les faits que l'on a exposés jusqu'à date font référence fondamentalement au phénomène élémentaire de la réception et de la transmission des messages sensitifs. Il existe cependant un autre aspect du problème et c'est celui de l'interprétation du message sensitif au niveau de la conscience. Il est bien connu que pendant le combat et ces formes de jeux de guerre que constituent les sports, le seuil de la douleur peut être élevé jusqu'à un tel point que l'individu peut être tout à fait insensible à des traumatismes qui seraient insupportables dans des conditions normales. La peur d'avoir mal ou

l'anticipation de la douleur fait diminuer de façon dramatique le seuil douloureux. Un autre exemple qui montre la capacité que le cerveau possède pour inhibter la douleur est celui de certains fakirs et sorciers qui sont capables de marcher sur des pointes aiguës ou sur du charbon ardent sans ressentir aucune douleur et ce qui est le plus surprenant, sans avoir de saignement ou de brûlure. Ces cas bien documentés prouvent qu'en certaines circonstances, on peut supprimer complètement la réaction à un stimulus douloureux. Le mécanisme de cette action analgésique endogène commença à être reconnu en 1975 lorsque Huges[10] réussit à isoler une substance dans le cerveau dont l'action est semblable aux opiacées et dont l'effet est supprimé par un antagoniste de la morphine, la naloxone. Cette découverte fournit l'explication à l'analgésie obtenue par la stimulation électrique décrite dans les travaux de Reynold[19] et Liebeskind[3]. C'est fort probablement à travers ce mécanisme que peut être expliqué le fait dit placebo de plusieurs produits chimiques ainsi que d'autres moyens physiques et psychiques de traitements de la douleur.

L'explication classique d'un effet de suggestion qui serait valable uniquement dans de "vraies" douleurs ne résiste pas à l'expérience réalisée, à savoir que le naloxone, antagoniste des endorphines, inhibe l'effet placebo.

Si l'on tient compte de toutes les données que l'on a énumérées plus haut, il est possible de réduire à trois mécanismes principaux l'effet analgésique du courant électrique.

Le bloc électrique

Il est fort probable que l'action thérapeutique des poissons électriques soit due à un effet de bloc de la transmission des impulsions sensitives de toutes sortes, y compris la douleur, dû à la création d'une période réfractaire prolongée. Il est possible aussi que cet effet de bloc réalisé par des courants électriques de forte intensité, ou par des chocs de courant continu de brève durée, puisse être efficace dans certains cas de douleur chronique dû à la suppression de certains circuits réverbérants qui ont pu se former à la faveur de stimuli nociceptifs répétitifs ou pathologiques à différents niveaux du système nerveux central depuis la corne postérieure jusqu'aux niveaux les plus élevés[14].

L'inhibition sélective de la transmission des impulsions douloureuses par la stimulation des fibres myélinisées constitue le mécanisme idéal dans le traitement de la douleur et il doit être toujours recherché. Cet effet peut aussi être obtenu choisissant les paramètres de stimulation adéquats, au niveau de la peau, du lemnisque médian et de la capsule interne. Il est surprenant en effet de constater que les deux systèmes de transmission des impulsions douloureuses, un à travers les fibres myélinisées de conduction rapide, appelé communément système de projection néospinothalamique, et un autre de conduction lente, à travers des fibres non myélinisées avec de multiples contacts synaptiques, connu sous la dénomination de paléospinothalamique suivent un cours approximativement parallèle depuis la moelle épinière jusqu'au thalamus. C'est uniquement à ce niveau que les deux systèmes projettent à différentes parties du cortex cérébral. Le premier, néospinothalamique, projetant essentiellement au niveau du cortex pariétal afin de participer avec son apport d'impulsions de douleurs rapides à l'intégration de la sensation douloureuse ou de la douleur-sensation dans le schéma corporel. Le deuxième, paléospinothalamique, se projetant essentiellement au système limbique et concrètement à la circonvolution hippocampique et au lobe orbitofrontal où il agit comme le combustible qui alimente la souffrance ou la peur de souffrir.

Analgésie humorale

Il existe certaines zones spécifiques du cerveau tels la substance grise péri-aqueductale et le noyau postérieur du raphe, où les stimulations provoquent une sécrétion abondante d'endorphines. Cependant, il est possible que quelque soit l'endroit où on applique les courants électriques, une certaine stimulation des centres sécréteurs ait lieu. En effet, chez les patients avec un stimulateur épidural, un effet analgésique peut apparaître immédiatement après le début de la stimulation. Cependant, le patient accuse une chute dramatique de la douleur environ dix à quinze minutes après le début de la stimulation. Dans le cas où le courant électrique au niveau de la corne postérieure agirait uniquement à travers l'effet inhibiteur des fibres de gros calibre cheminant dans les cordons postérieurs sur les fibres peu ou pas myélinisées, on devrait s'attendre à un effet analgésique presqu'immédiat tel que l'on obtient lorsque l'on stimule dans le trajet périphérique d'un nerf mixte.

Effet placebo

L'application d'un courant électrique, indépendamment du type de courant employé et de la place où on l'applique, peut être à l'origine d'un puissant effet placebo. Le succès retentissant des poissons électriques dans l'ancien temps, de la bouteille de Leyden au XVIIIe siècle et des neurostimulateurs de nos jours, dans la guérison de nombreuses maladies jusque-là incurables doit être certainement rattaché à un effet placebo. Cependant avec toute la prudence que la recherche d'un tel effet doit entraîner, il n'en demeure pas moins que, dans la mesure où les douleurs sont totalement ou partiellement d'origine psychique, la suggestion exercée par le courant électrique pourrait renverser certains mécanismes de projection ou de persistance de la douleur et amener une diminution appréciable de celle-ci.

Le choix plus ou moins intentionnel de chacun de ces mécanismes d'action de l'électricité doit être fait d'une façon rationnelle tenant compte des causes de la douleur, de son mécanisme de production et des caractéristiques de la personnalité dans chaque patient en particulier.

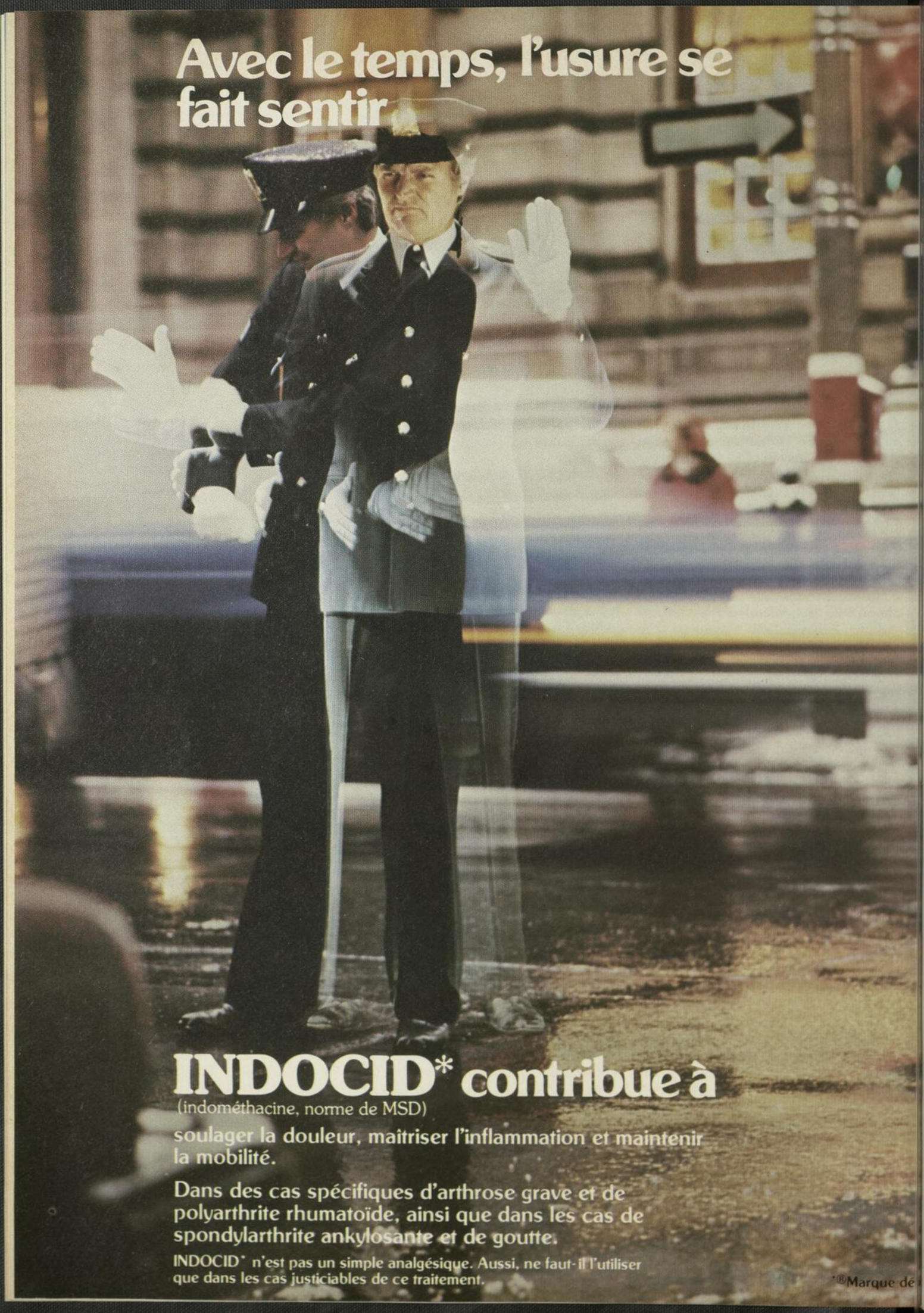
Technologie moderne de l'électrothérapie

Suite à la publication de Melzack et Wall de la théorie de la porte, qui fournissait une explication possible pour expliquer certaines douleurs pathologiques et surtout la chronicité de la douleur, la possibilité de traitement de ce type de douleur par l'électrothérapie commença à se dessiner rapidement.

Les appareils de stimulation actuels connus génériquement sous le nom de Neurostimulateurs sont nés avec un but spécifique de fournir une stimulation des fibres myélinisées de gros calibre. D'autre part, ils ont été conçus afin d'être employés de façon prolongée. Finalement, l'emploi très précoce des électrodes de stimulation à demeure au niveau de la colonne dans l'espace sous-arachnoïdien, intradural ou sous-dural postérieur de la moelle, conditionna le développement d'une technologie permettant l'obtention de sources de courant capables de fournir le maximum de rendement avec peu de dommage tissulaire.

Tout d'abord, il faut éliminer complètement le courant continu, quelque soit la modalité d'emploi. Le courant continu est en effet nuisible pour les tissus après une très brève

► p. 48


Avec le temps, l'usure se fait sentir
INDOCID* contribue à
(indométhacine, norme de MSD)
soulager la douleur, maîtriser l'inflammation et maintenir la mobilité.
Dans des cas spécifiques d'arthrose grave et de polyarthrite rhumatoïde, ainsi que dans les cas de spondylarthrite ankylosante et de goutte.
INDOCID* n'est pas un simple analgésique. Aussi, ne faut-il l'utiliser que dans les cas justiciables de ce traitement.
*®Marque dé

INDOCID*

Anti-inflammatoire/analgésique



Indications
INDOCID* (indométhacine, norme de MSD) s'est révélé efficace dans le traitement symptomatique de *cas spécifiques de polyarthrite rhumatoïde, de spondylite (rhumatoïde) ankylosante, de goutte, de cas spécifiques d'ostéo-arthrite grave (y compris l'arthropathie dégénérative de la hanche). INDOCID* devrait être utilisé dans les cas d'ostéo-arthrite grave qui ne réagissent pas à un traitement* avec d'autres médicaments tels que les salicylates. Dans ces affections, INDOCID* peut à l'occasion remplacer d'autres agents couramment utilisés tels que les corticostéroïdes, les salicylates, la colchicine et les composés du type de la phénylbutazone.

Posologie pour adultes
Polyarthrite rhumatoïde chronique et spondylite (rhumatoïde) ankylosante: Amorcer le traitement à raison de 25 mg b.i.d. ou t.i.d. Si la réaction est insuffisante, ajouter 25 mg par jour *chaque semaine,* jusqu'à ce que le résultat soit satisfaisant ou jusqu'à une posologie de 150 à 200 mg par jour.
Polyarthrite rhumatoïde aigue et crises aigues de polyarthrite rhumatoïde chronique: Débuter par 25 mg b.i.d. ou t.i.d. Si le résultat est insuffisant, ajouter à la dose quotidienne 25 mg *par jour* jusqu'à ce que le résultat soit satisfaisant ou jusqu'à une posologie globale de 150 à 200 mg par jour. Les doses d'entretien de corticostéroïdes peuvent souvent être réduites graduellement de 25 à 50 pour cent et l'on peut même les supprimer après plusieurs semaines ou plusieurs mois chez certains malades.
Ostéo-arthrite grave et arthropathie dégénérative de la hanche: Commencer le traitement à raison de 25 mg b.i.d. ou t.i.d. Si le résultat est insuffisant, augmenter la dose quotidienne de 25 mg à intervalles d'environ *une semaine* jusqu'à ce que le résultat soit satisfaisant ou jusqu'à une posologie globale de 150 à 200 mg par jour.
Goutte aigue: Administrer 50 mg t.i.d. jusqu'à la disparition de tous les signes et symptômes.

Suppositoires INDOCID*
Donner 100 à 200 mg par jour. On peut insérer un suppositoire au coucher et un autre le lendemain matin, si nécessaire. On peut aussi administrer les suppositoires et les gélules simultanément. Dans ce cas, insérer un suppositoire à 100 mg le soir au coucher, suivi, le lendemain matin, de gélules à 25 mg, au besoin. Ne pas dépasser une posologie globale de 150 à 200 mg d'indométhacine par jour (gélules et suppositoires).

À noter: Dans les cas chroniques, il est important de commencer le traitement par une faible posologie et de l'augmenter graduellement pour obtenir les meilleurs résultats tout en minimisant les effets secondaires. Toujours administrer INDOCID* avec des aliments, immédiatement après les repas ou avec un antiacide afin de réduire l'irritation gastrique.
Comme pour tout médicament, on devrait utiliser la dose efficace la plus faible possible pour chaque malade en particulier.

Contre-indications
Ulcère gastro-duodénal en évolution, gastrite, entérite régionale, colite ulcéreuse, diverticulite, et lorsque l'anamnèse révèle des lésions gastro-intestinales récurrentes. Également contre-indiqué chez les malades allergiques à l'acide acétylsalicylique ou à l'indométhacine. La sécurité d'emploi de l'indométhacine durant la grossesse ou la période d'allaitement n'a pas été établie.
Les suppositoires d'indométhacine sont contre-indiqués chez les sujets ayant des antécédents de saignements rectaux récents ou de rectite.

NE DOIT PAS ÊTRE ADMINISTRÉ AUX ENFANTS

Mise en garde
Les malades qui éprouvent des vertiges, des étourdissements ou de l'apathie durant leur traitement à l'indométhacine doivent être prévenus du danger de conduire des véhicules-moteurs, de manoeuvrer des machines, de monter aux échelles, etc. On doit l'administrer avec prudence aux malades souffrant de troubles psychiques, d'épilepsie ou de parkinsonisme.

Précautions
L'indométhacine doit être utilisée avec précaution en raison des réactions gastro-intestinales éventuelles; la fréquence de ces réactions peut être réduite en administrant le médicament immédiatement après les repas, avec des aliments ou des antiacides. En présence de tels symptômes, le danger d'un traitement continu à l'indométhacine doit être évalué en regard des bienfaits possibles pour chaque malade en particulier.
Il faut administrer les suppositoires d'indométhacine avec prudence aux malades qui présentent une pathologie anale ou rectale. Cesser le traitement si des saignements gastro-intestinaux surviennent. On a rapporté des cas d'ulcère gastrique ainsi que des hémorragies et des perforations chez des sujets ayant des antécédents d'ulcères gastriques (voir sous la rubrique: CONTRE-INDICATIONS) ou recevant simultanément des stéroïdes et des salicylates. Chez certains malades, l'anamnèse n'avait pas révélé d'ulcère et, d'autre part, ils ne recevaient pas d'autres médicaments. A la suite d'un saignement gastro-intestinal, certains malades peuvent accuser de l'anémie et, pour cette raison, on recommande qu'ils se soumettent périodiquement à des examens hématologiques appropriés. La céphalée peut survenir habituellement au début du traitement. Le cesser si la céphalée persiste malgré la diminution de la posologie. L'indométhacine possède en commun avec d'autres médicaments anti-inflammatoires, analgésiques et antipyrétiques le pouvoir de masquer les signes et les symptômes qui accompagnent généralement une maladie infectieuse. Le médecin doit penser à cette éventualité afin de ne pas trop retarder le traitement approprié de l'infection. On doit employer l'indométhacine avec prudence en présence d'infections déjà maîtrisées. Lorsque le traitement est prolongé, des examens ophtalmologiques effectués à intervalles réguliers sont souhaitables (voir "Réactions ophtalmiques"). Étant donné que la possibilité des réactions défavorables semble augmenter avec l'âge, on devrait employer l'indométhacine chez les personnes âgées avec une prudence accrue. Comme pour tout autre médicament, surveiller étroitement le malade afin de déceler toute manifestation d'idiosyncrasie.

Réactions défavorables
Système nerveux central: réactions le plus souvent observées: céphalée (généralement plus marquée le matin), vertiges et étourdissements. Réactions rarement observées: confusion mentale, syncope, somnolence, convulsions, coma, neuropathie périphérique, dépression pouvant être grave, et autres troubles psychiques, telle la dépersonnalisation. La gravité de ces effets peut parfois nécessiter l'abandon du traitement mais rarement l'hospitalisation.
Réactions gastro-intestinales: elles comprennent le plus fréquemment: nausées, anorexie, vomissements, gêne épigastrique, douleur abdominale, diarrhée. On a aussi rapporté: ulcération simple ou multiple de l'oesophage, de l'estomac, du duodénum ou de l'intestin grêle entraînant parfois la perforation et l'hémorragie. Quelques décès ont été signalés ainsi que des hémorragies sans ulcération évidente et des douleurs abdominales accrues chez les malades souffrant de colite ulcéreuse. On a soupçonné l'indométhacine de déclencher les symptômes de colite ulcéreuse ou d'iléite régionale, mais la relation de cause à effet n'a pas été prouvée. On a rapporté de rares cas d'ulcération intestinale suivie de sténose et d'obstruction. Réactions les moins fréquentes: stomatite ulcéreuse, saignement de l'anse sigmoïde ou d'un diverticule, perforation de lésions sigmoïdes pré-existantes (d'un diverticule ou carcinome). Après l'usage de suppositoires d'indométhacine, on a quelquefois signalé du prurit anal, du ténesme, de l'irritation de la muqueuse rectale, et rarement des saignements rectaux. Chez plusieurs malades, la rectoscopie n'a cependant révélé aucun changement significatif de la muqueuse rectale. *Réactions hépatiques:* hépatite toxique et ictère d'étiologie incertaine comprenant des cas graves et parfois mortels. *Réactions cardio-vasculaires et rénales:* l'œdème, l'élévation de la tension artérielle et l'hématurie surviennent rarement. *Réactions dermatologiques et idiosyncrasiques:* réactions peu fréquentes: prurit, urticaire, œdème angio-neurotique, angéite, érythème noueux, éruptions cutanées, chute des cheveux et angoisse respiratoire aigue, une baisse rapide de la tension artérielle ressemblant à un état de choc, dyspnée soudaine et asthme. *Réactions hématologiques:* réactions peu fréquentes: leucopénie, purpura et thrombocytopénie. Réactions rares: agranulocytose, anémie hémolytique, dépression de la moelle osseuse comprenant de l'anémie aplastique, mais une relation précise avec l'emploi du médicament n'a pas été établie, anémie secondaire à une hémorragie gastro-intestinale occulte ou évidente. Il est recommandé d'effectuer périodiquement des numérations globulaires (y compris des numérations plaquettaires) chez les malades soumis à un traitement prolongé. Si des signes ou symptômes des réactions ci-dessus mentionnées apparaissent, interrompre l'emploi du médicament et instituer des examens hématologiques appropriés. *Réactions auditives:* tinnitus peu fréquent; surdité, rarement. *Réactions ophtalmiques:* on a observé des troubles rétiniens (y compris ceux de la tache jaune) et des dépôts cornéens. Il y a eu régression de certaines de ces conditions après l'arrêt du traitement. Parfois, vision brouillée, douleurs orbitaires et périorbitaires. *Réactions secondaires diverses:* saignement vaginal, hyperglycémie, glycosurie, neuropathie périphérique et épistaxis surviennent rarement.

DOCUMENTATION COMPLÈTE SUR DEMANDE

Présentation
Ca 8662—Gélules INDOCID*, dosées à 25 mg chacune, bleues et blanches, opaques, portant le sigle MSD et le degré de concentration. Flacons de 100 et de 1 000.
Ca 8663—Gélules INDOCID*, dosées à 50 mg chacune, bleues et blanches, opaques, portant le sigle MSD et le degré de concentration. Flacons de 100 et de 500.
Ca 8711—Suppositoires INDOCID*, dosés à 100 mg chacun. Ils sont blancs, opaques. Boîtes de 12 et de 30.

PAAB
CCPP

IDC-0-595-JA-F

MSD | MERCK SHARP & DOHME CANADA LIMITÉE
C.P. 1005, POINTE-CLAIRE, DORVAL H9R 4P8

échéance et il est impossible qu'on l'emploie de façon répétée.

Tous les neurostimulateurs actuellement disponibles emploient des courants de type alternatif avec des ondes biphasiques. Les caractéristiques varient de l'un à l'autre mais on peut les grouper dans deux sous-groupes principaux: le premier emploie un courant proprement biphasique dont l'élément principal positif est celui qui exerce l'effet analgésique proprement dit. La composante négative est destinée uniquement à annuler l'effet d'électrolyse provoquée par la première partie de l'onde. A ce groupe, appartiennent tous les neurostimulateurs des compagnies Medtronic, Stimteck et Med General. A ce groupe appartient aussi le neurostimulateur fabriqué par la République de Chine qui est employé par la plupart des acupuncteurs pour l'électro-acupuncture. Le deuxième sous-groupe constitué emploie des ondes monophasiques alternées. Ce type d'onde est employé actuellement par les neurostimulateurs fabriqués par la compagnie Avery ainsi que dans un prototype de recherche fabriqué par la compagnie Neurotronic, que nous employons dans notre laboratoire.

Tous les différents modèles de neurostimualteurs permettent une variation de différents paramètres du courant dans des limites assez larges, mais le choix des paramètres se fait en général d'une façon purement empirique. C'est le niveau de tolérance du patient et l'efficacité actuelle pour diminuer la douleur qui dominent ce choix. Il n'existe pas de travaux cliniques dans lesquels une rationalisation sur les différents éléments qui peuvent influencer l'effet analgésique du courant électrique a été analysé.

Nous avons entrepris une étude concernant les effets cliniques des différentes caractéristiques des ondes employées chez l'individu normal et sur les différentes sortes de douleur. L'instrument employé pour cette étude a été le stimulateur Grass (modèle S-88) à courant constant et double canal couplé de façon à fournir une onde monophasique alternée dont on peut varier à volonté tous les paramètres concernant chacune des ondes ainsi que la distance entre celles-ci. L'effet du courant chez l'individu normal a été étudié par l'auteur sur lui-même ainsi que sur d'autres volontaires.

Au départ il est essentiel d'employer une source de courant et non de voltage. Les variations de la résistance tissulaire de l'individu et même chez ce même individu d'un moment à l'autre en raison de la température de la peau, le degré de transpiration, peuvent modifier considérablement le rendement du courant. Avec un stimulateur à courant constant, ces variations sont minimes.

Nous avons analysé d'abord les variations de l'effet selon que l'on emploie une onde monophasique, une onde monophasique qui est suivie immédiatement par une onde symétrique en opposition de phase, et une onde monophasique alternée dont la distance entre les deux composantes est éloignée progressivement. L'onde optimale est l'onde monophasique positive suivie immédiatement avec une onde asymétrique négative.

Avec ce type d'onde, on a procédé en continuation à des variations de la durée des impulsions. A partir de 50 microsecondes et jusqu'à 200 microsecondes de durée, on peut obtenir très facilement un seuil de sensation et différents types qualitatifs de sensation sans atteindre le seuil de la douleur. A continuation, on a procédé à l'évaluation de la fréquence. En bas de 15 ou 20 cycles par seconde, on peut distinguer parfaitement chacune des impulsions. Le seuil des sensations et le seuil de la douleur sont atteints d'une façon facile et toujours identique chez le même individu au même point. A partir de 20 cycles par seconde avec des stimulations au seuil de la sensation, on perçoit une vibration qui se transforme rapidement à partir de 40 ou 50 cycles par seconde dans une sensation de pression pour devenir à partir de 60 cycles par seconde et jusqu'à 100 une sensation d'engourdissement. On a choisi deux types de fréquence standard, une à 3 cycles par seconde et l'autre à 60 cycles par seconde afin de varier le reste des paramètres.

Avec une stimulation à basse fréquence de 3 cycles par seconde et des impulsions d'une durée de 125 milisecondes, le seuil de la sensation est atteint de façon assez constante, environ 3 à 5 milliampères. Le seuil de la douleur apparaît entre 10 et 15 milliampères.

Avec une stimulation à 60 cycles par seconde et les impulsions d'une durée de 125 millisecondes pour chacune des composantes, le seuil de la sensation est atteint à peu près au même niveau que pour la basse fréquence ou parfois légèrement en bas et une sensation de vibration, pression et engourdissement se suivent rapidement à partir de 8 à 10 milliampères. A partir de 10 milliampères jusqu'à 15 environ, il existe une contraction musculaire qui s'accompagne d'une forte sensation de pression mais qui n'est pas douloureuse. Lorsqu'on stimule au niveau du seuil des sensations, que ce soit à basse ou à haute fréquence, lorsque la durée des impulsions dépasse 200 microsecondes et, de façon constante, au-delà de 250 microsecondes, le seuil de la douleur est atteint rapidement. A haute fréquence, une augmentation de 2 milliampères au-delà du seuil de la sensation suffit à provoquer une douleur insupportable. Contrairement lorsqu'on demeure dans les limites de 125 millisecondes de durée par impulsion et que l'on est au seuil de la sensation, une augmentation de la fréquence au-delà de 100 ne provoque pas de différence qualitative de la sensation mais tout simplement un abaissement modéré du seuil de la douleur ou du seuil de la sensation.

En résumé, l'onde idéale pour la stimulation trans-cutanée et vraisemblablement aussi pour la stimulation avec des électrodes à demeure doit posséder les caractéristiques suivantes:

- — une source de courant constant capable de fournir un minimum de 25 mlA par canal.
- — une durée des impulsions variable entre 50 et 200 mictosecondes pour chacune des composantes lors qu'on emploie une onde monophasique alternée.
- — une fréquence de stimulation variable entre 1 et 100 cycles par seconde.

Avec un stimulateur capable de fournir ces paramètres de stimulation, des essais minutieux doivent être faits dans chaque patient en prenant note soigneusement des paramètres afin d'établir ou d'essayer d'établir une corrélation entre les paramètres de stimulation et l'effet analgésique dans les différentes sortes de douleurs.

Efficacité des neurostimulateurs dans différentes sortes de douleurs chroniques rebelles

Avant de décrire l'effet de la stimulation électrique dans différentes sortes de douleurs chroniques rebelles, il nous est apparu nécessaire d'établir une classification de la douleur chronique rebelle. La classification qui apparaît dans le tableau I constitue une tentative de systématisation relativement complète, basée sur l'étude de plus de mille cas de douleur chronique étudiés et traités au cours des dix dernières années.

Syndromes douloureux musculo-aponeurotiques

Le terme employé constitue une traduction directe de "myofacial pain syndrom" des anglosaxons. Peut être serait-il plus logique d'appeler ce groupe douleur chronique d'origine musculo-squelettique. La douleur dans ce groupe est le résultat de l'irritation des terminaisons nerveuses au niveau des articulations, des aponévroses et/ou des muscles attachés à l'articulation en question. Le point de départ le plus souvent est une dysfunction articulaire. Des réactions inflammatoires chroniques du muscle en état de spasme décrites en général sous le nom de myosite traumatique apparaissent comme conséquence d'une contraction anormale et soutenue d'un muscle ou d'une partie des fibres dans un muscle. Dans certains cas, ces points de myosite peuvent présenter un procès d'ossification dont l'origine est probablement le changement circulatoire conséquence des réactions neuro-végétatives locales. Plusieurs douleurs telles des cervicalgies, dorsalgies et lombalgies d'origine professionnelle par défaut de posture imputable à la pratique de certains métiers, entrent dans cette catégorie. Finalement, les entorses musculo-ligamentaires post-traumatiques, mal traitées dans la période aiguë. sont à l'origine d'un pourcentage très considérable des douleurs chroniques rebelles particulièrement fréquentes dans les maladies professionnelles appartenant à la catégorie des accidents de travail. Plusieurs cas d'épaule, genou ou coude douloureux appartiennent aussi à cette même catégorie. Il s'agit globalement d'un groupe de patients où la douleur peut être sur-déterminée par des facteurs d'ordre psychologique ou socio-économique.

Dans notre expérience, ce groupe considéré globalement, constitue 60% des douleurs chroniques rebelles qui visitent notre clinique de la douleur. C'est précisément dans ce groupe que l'électrothérapie trouve son principal champ d'application. Un test diagnostique rapide avec un neurostimulateur trans-cutané avec des électrodes appliquées à la place où siège la douleur montre une réduction de celle-ci de plus de 50% dans environ 75% des cas. Dans 25% des cas, il y a une disparition totale de la douleur qui cependant récidivera après une période plus ou moins prolongée. Dépendant de la chronicité de la douleur et de l'importance de la dysfonction musculo-squelettique subjacente, l'emploi d'un neurostimulateur trans-cutané pour une période de temps plus ou moins prolongée s'avère un instrument thérapeutique indispensable. Le neuro-stimulateur cependant ne joue qu'un rôle de co-adjuvant avec d'autres mesures de traitement telles la physio et l'ergothérapie, des mesures de réadaptation sociale et occasionnellement des médicaments.

Tableau I

Classification étiopathogénique des douleurs chroniques

I—Organiques

1—Périphériques

1—Syndrome douloureux musculo-aponévrotique
- — Céphalée d'origine cervicale
- — Dysfonction douloureuse temporo-mandibulaire
- — Cervico-dorsalgie
- — Douleurs thoraciques
- — Lombalgies
- — Spasmes douloureux des extrémités

2—Douleurs néurales
- — Causalgie
- — Névralgies faciales "primaires" (V, VII, IX et X nerfs crâniens)
- — Radiculalgies d'origine discale
- — Névralgies post-herpétiques
- — Névralgies toxico-métaboliques
- — Névralgies par étranglement (entrapment)
- — Névralgies néoplasiques
- — Moignon douloureux chez les amputés

3—Douleurs vasculaires
- — Migraines et autres céphalées vasculaires
- — Sympatalgies faciales
- — Douleurs ischémiques des extrémités

4—Douleurs viscérales
- — Thoraciques
- — Abdominales

2—Centrales

1— Anesthésie douloureuse
2— Douleurs dans le tabes dorsalis
3— Membre fantôme douloureux
4— Syndrome thalamique
5— Douleurs chez les paraplégiques

II—Psychiques

1— Douleurs régionales psychogéniques
2— Douleurs chez les hystériques
3— Exagération psychogénique des douleurs organiques
4— "Malingering"

Dans ce même groupe de patients, il faut lamenter fréquemment des facteurs iatrogènes qui aggravent la douleur primitive. Il faut mentionner avant tout l'emploi des analgésiques qui, en principe, sont contre-indiqués de façon universelle et absolue dans tous les cas de douleur chronique rebelle à l'exception de cas dont l'expectation de vie est de quelques mois. Lorsque le patient a développé une accoutumance aux analgésiques, il existe une surdétermination de la douleur qui est à l'origine de l'échec de toute tentative de traitement. Il faut donc commencer par une suppression des narcotiques parallèlement à l'application d'autres mesures de traitement, ce qui demande la contribution d'un psychothérapeute expérimenté.

Le deuxième problème iatrogène consiste en des opérations chirurgicales dans lesquelles, une technique opératoire déficiente est souvent parallèle à un jugement diagnostique erroné. Les complications découlant d'une chirurgie inopportune peuvent dépasser de beaucoup l'importance du problème initial visé par l'intervention.

Pendant la stimulation, la palpation des muscles auparavant impossible, devient pratiquement indolore sous l'effet du stimulateur. Dans les cas de douleur chronique qui s'accompagnent de réaction de myosite locale, il est indiqué d'augmenter progressivement l'intensité jusqu'au seuil de la contraction musculaire.

Dans les cas de la stimulation épidurale chronique, les paramètres sont essentiellement les mêmes avec la seule différence d'une diminution marquée de l'intensité des courants nécessaires pour obtenir le même effet. Par ailleurs, il n'existe évidemment pas de réaction de contraction musculaire lorsqu'on augmente l'intensité des stimuli mais simplement l'apparition d'une brûlure qui

devient une confirmation de la vieille théorie d'Aristote qui voulait que la douleur ne soit que l'exagération d'une des sensations proprement dites. L'effet placebo qui peut avoir été obtenu dans certains patients particulièrement suggestionnables avec une seule séance doit être soigneusement distingué d'un véritable effet thérapeutique par des applications successives et bien contrôlées d'un neurostimulateur avant de décider quel est le rôle que celui-ci jouera à long terme dans un cas particulier.

L'application d'un neurostimulateur immédiatement avant la séance de physio et ergothérapie peut s'avérer précieuse étant donné que le courant électrique peut supprimer certains réflexes locaux qui rendent très douloureuse ou impossible la manipulation musculo-squelettique.

Douleurs d'origine neurale

Ce deuxième groupe suit en importance numérique celui que l'on vient de décrire. Il constitue dans notre casuistique 16% du total des cas. Les douleurs chroniques d'origine neurale sont la conséquence par ordre de fréquence, soit d'une lésion de type irritatif mécanique, d'un traumatisme spontané, d'un geste chirurgical maladroit, inopportun ou les deux à la fois, d'une inflammation virale et moins souvent bactérienne ou d'un procès toxico-métabolique. Les douleurs d'origine neurale sont souvent mélangées à d'autres douleurs d'origine musculo-aponeurotique. Il est important dans ce cas d'en faire la distinction. En effet, certaines mesures thérapeutiques sont très efficaces pour le premier alors que tout à fait inefficaces pour le deuxième. En parlant spécifiquement de la stimulation, la place de stimulation et les paramètres varient selon que la douleur soit d'origine neurale ou musculo-squelettique. A la tête des douleurs d'origine neurale, sinon par sa fréquence du moins par les caractéristiques et l'intensité de la douleur, vient la **causalgie.** Statistiquement, la presque totalité des cas de causalgie décrits dans la littérature, sont la conséquence de blessures par projectiles qui traversent des tissus au voisinage d'un nerf mixte ou sensitif provoquant des altérations histologiques minimes mais des troubles fonctionnels impressionnants qui sont à l'origine de cette douleur considérée par beaucoup comme la plus forte. Il existe cependant un groupe de patients souffrant d'un syndrome causalgique dont la cause est un traumatisme du plexus neural péri-artériel des grandes artères provoqué soit par un traumatisme spontané ou soit par des manoeuvres de dissection lors de cautérisation d'une artère pour la pratique d'une angiographie ou pendant la chirurgie vasculaire. Dans ce cas, les douleurs commencent immédiatement sur la table d'opération, si le patient n'est pas anesthésié, ou immédiatement au réveil en cas d'anesthésie générale. Toutes les caractéristiques du syndrome causalgique sont présentes dans ce groupe de cas. La sympathectomie constitue le traitement idéal lorsque appliqué précocement dans les cas de la causalgie. Lorsque la sympathectomie n'a pas été faite précocement ou lorsqu'il y a une récidive de la douleur après celle-ci, elle devient une indication de choix pour le neuro-stimulateur. En effet, un des types de douleur dans lequel la désinhibition comme mécanisme de production est clairement prouvé est précisément la causalgie. Par voie de conséquence, les stimulations des fibres myélinisées de gros calibre dans le territoire où siège la douleur amènent souvent une rémission durable de celle-ci. Dans des cas de causalgie post-traumatique, nous avons pu constater un fait assez impressionnant. En effet, un membre mi-paralysé devient tout à fait fonctionnel lorsque la douleur est enlevée. L'immobilisation et l'ankylose qui en découle sont la cause primaire du déficit moteur. Par définition en effet, dans le syndrome causalgique, la lésion du nerf n'est que partielle. Une lésion complète du nerf peut provoquer un tableau d'anesthésie douloureuse mais pas le syndrome causalgique.

Le deuxième groupe en ordre de fréquence est constitué par les **radiculalgies d'origine discale** et par les traitements chirurgicaux de celles-ci qui amènent l'apparition d'un tableau d'arachnoïdite adhésive ou pachyméningite. Etant donné que les douleurs d'origine radiculaire sont souvent associées à la douleur lombaire d'origine musculo-squelettique, il est important d'en faire la distinction. La douleur musculo-squelettique lombaire est traitée par stimulation trans-cutanée localement alors que la douleur radiculaire doit être traitée par une stimulation neurale, soit dans le trajet du nerf responsable de l'innervation du territoire où la douleur se projette, soit au niveau des cordons postérieurs.

Dans le groupe de **névralgie post-herpétique,** faciale ou thoracique, il faut distinguer les cas où il y a une absence marquée de la sensibilité du toucher avec un phénomène d'hyperpathie prononcée de ces autres cas où une conservation partielle de la sensibilité du toucher est présente. En général, dans le deuxième groupe, des paresthésies spontanées ou des dysesthésies non douloureuses sont présentes. Le premier groupe constitue un défi à toutes mesures thérapeutiques. En effet, les drogues du type de la diphénylhydentoire ou le carbamezapide sont inefficaces. La stimulation trans-cutanée par règle générale échoue aussi. Par contre, dans les cas où il existe une conservation partielle de la sensibilité du toucher témoignant d'une intégrité partielle, du moins, des fibres myéliniques la stimulation trans-cutanée amène une rémission complète de la douleur dont la durée peut varier d'un cas à l'autre mais qui permet l'emploi permanent d'un neurostimulateur comme traitement de choix. Les cas de névralgie post-herpétique avec perte quasi totale de la sensibilité entrent dans le cadre de l'anesthésie douloureuse et par conséquent, il s'agit de douleurs d'origine centrale.

Les **névralgies faciales primaires** et particulièrement les tics douloureux faciaux du nerf trijumeau constituent un défi pour le traitement avec l'électrothérapie. En effet, théoriquement, les stimulations dans le trajet du nerf devraient être efficaces mais en pratique, seulement 10 à 15% des cas montrent des rémissions valables. Les paramètres de stimulation nécessaires sont la stimulation à basse fréquence avec durée des impulsions très courte aux alentours de 100 mcs et intensités au seuil de la sensation. Parfois, l'alternance de basse fréquence avec des périodes de courte durée de haute fréquence avec les mêmes paramètres peut provoquer un effet d'anesthésie cutanée avec réduction de la douleur.

Les **neuropathies toxico-métaboliques**, les **névralgies par étranglement des nerfs** et les **moignons douloureux** sont très efficacement traités par la neuro-stimulation trans-cutanée. Cependant, dans les deux premières catégories, un traitement étiologique doit être recherché lorsque possible et lorsqu'il est indiqué.

Douleurs d'origine vasculaire

Malgré que la **migraine** constituait avec la goutte, l'indication de choix de l'électrothérapie dans la description du premier siècle de Scriborius Largus, il est surprenant l'absence de référence au traitement avec l'électrothérapie des céphalées vascu-

C'EST UNE BONNE CHOSE D'AVOIR LE CHOIX



- Un remède antitussif familial éprouvé
- Il contient guaïfénésine pour rendre les expectorations plus efficaces
- Sa saveur de menthe est unique en son genre
- Remède antitussif non narcotique, extrêmement efficace, au dextrométhorphane HBr
- Soulage la congestion nasale et l'écoulement post-nasal grâce à sa formule Triaminic éprouvée

- La plus récente addition à la gamme Anca
- Sans expectorant
- Agréablement aromatisé à la cerise-framboise
- Remède antitussif non narcotique, extrêmement efficace, au dextrométhorphane HBr
- Soulage la congestion nasale et l'écoulement post-nasal grâce à sa formule Triaminic éprouvée

laires et notamment la migraine. Nous avons fait l'application systématique d'un neurostimulateur dans le territoire vasculaire où siège la douleur en plein accès de migraine dans une vingtaine de cas. Dans la migraine véritable, une diminution marquée de l'intensité de la douleur où l'avortement de l'accès de migraine est, réussit dans près de la moitié des cas. Etant donné l'association fréquente des douleurs d'origine tensionelle associées à des accès de migraine véritable, il est nécessaire parfois d'effectuer simultanément les stimulations trans-cutanées dans les points où la douleur musculaire est localisée. Si cette rémission de l'accès se répète plusieurs fois, les patients peuvent réussir à se maintenir définitivement libres d'accès de migraine en appliquant le neurostimulateur dès que le premier symptôme de l'accès apparaît. Nous n'avons pas d'explication valable pour les cas d'échec.

Dans les **douleurs d'origine ischémique** au niveau des membres, le traitement avec un neurostimulateur appliqué dans le trajet de l'un des nerfs responsables de l'innervation du territoire affecté est rapidement efficace. Il est évident cependant que le traitement étiologique lorsqu'il est possible est celui qui doit être cherché avant tout.

Nous n'avons pas d'expérience des traitements avec neurostimulateur dans des accès de douleur soi-disant sympathalgie faciale, entité pour le moins complexe.

Douleurs d'origine viscérale

La stimulation trans-cutanée est tout à fait inefficace dans les douleurs d'origine viscérale. Nous avons un seul cas d'implantation d'une électrode épidurale dans une douleur d'origine viscérale thoracique où l'électrode épidurale située au niveau dorsal haute a amené une rémission partielle des douleurs. Le temps écoulé depuis l'implantation d'une électrode ne nous permet pas de tirer aucune conclusion définitive.

Douleurs d'origine centrale

Dans les deux cas de **tabes dorsalis,** l'application d'un neurostimulateur trans-cutané a amené un contrôle adéquat des douleurs fulgurantes. Dans un des cas, l'implantation du stimulateur épidural a amené une cessation de plusieurs mois de la douleur avec une stimulation intermittente à tous les trois ou quatre jours. Ultérieurement, une réaction d'intolérance au récepteur implanté a motivé la fin de la stimulation épidurale et les douleurs ont demeuré tout à fait sous contrôle avec une médication de type anxiolitique.

Parmi sept cas de **syndrome thalamique**[4] où la situation percutanée a été tentée, seulement un cas où les douleurs prédominaient fortement au membre inféireur, ce qui est inhabituel, a bénéficié à long terme d'une stimulation trans-cutanée.

L'anesthésie douloureuse et les **membres fantômes douloureux** sont tout à fait réfractaires au traitement avec un stimulateur trans-cutané ou à la stimulation épidurale.

Le rapport le plus récent de la littérature[16] fait état d'un échec de la situation trans-cutanée ou de la fabrication épidurale dans les cas d'**anesthésie douloureuse** ou de **membre fantôme douloureux** et d'un succès modéré dans environ 25 à 30% des cas avec un stimulation cérébrale profonde. Le nombre restreint de cas et le temps relativement court écoulé depuis l'application de cette technique ne permet pas de tirer des conclusions définitives.

Douleurs d'origine psychique

Excepté dans les cas de douleur organique avec une exagération psychogénique, qui appartiennent à ce groupe, la neurostimulation n'est pas indiquée dans le reste des cas. C'est la psychothérapie avec l'adjoint éventuel des drogues psychotropes qui est indiquée dans le traitement de ce groupe de douleur. Evidemment, on peut obtenir un effet placebo, avec l'application d'un neurostimulateur mais il s'agit d'une solution exclusivement utile à court terme.

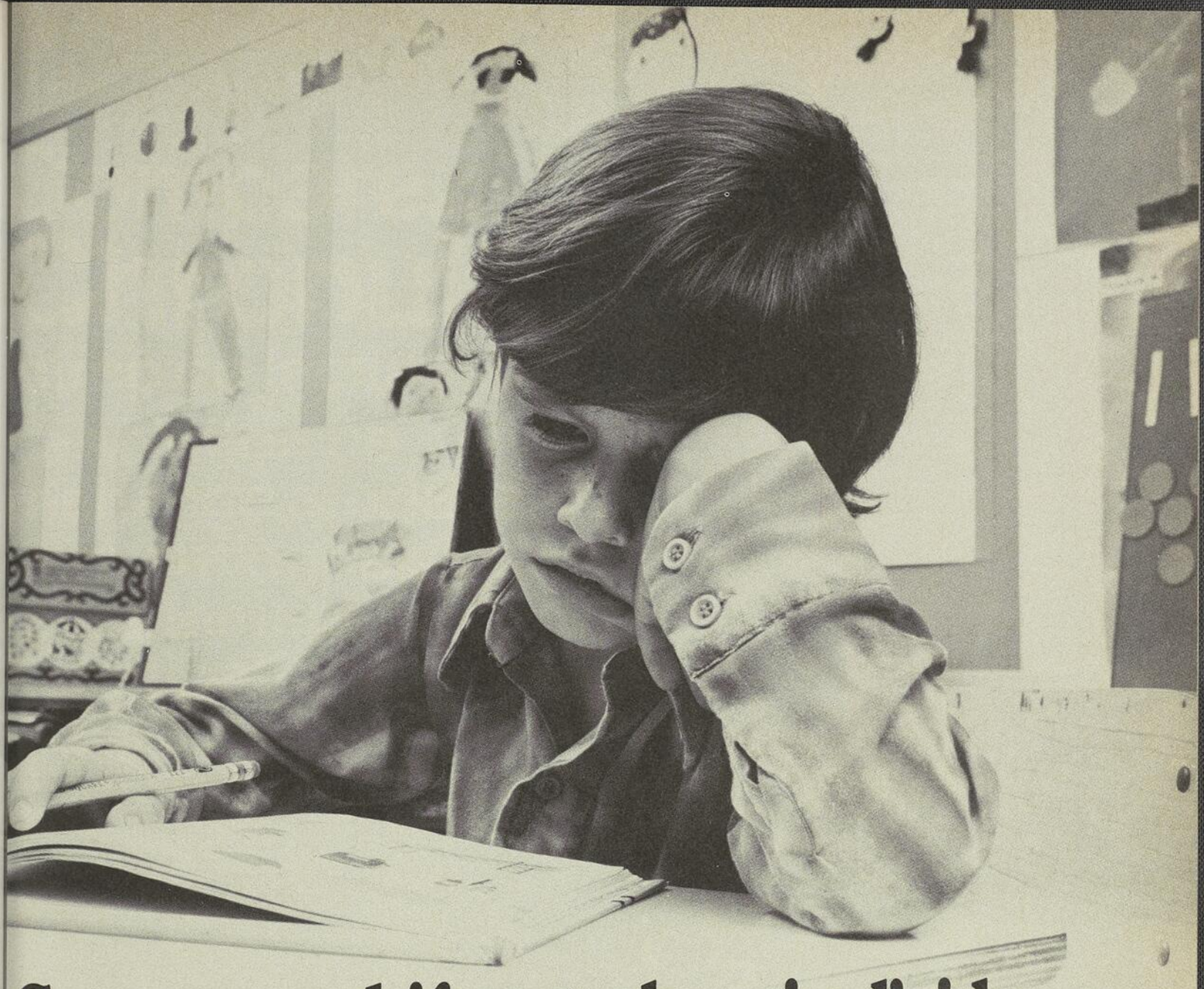
Summary

Following the publication by Melzack and Wall of the gate theory on pain, electric analgesia has been re-introduced as an important method of treatment in chronic rebel pain. It has also been re-baptized with the name of neurostimulation. The first encouraging reports have been repeatedly confirmed by an impressive amount of publications. It appears nevertheless that a purely empirical approach prevails in most cases. Based upon the observation of more than a thousand cases of chronic rebel pain and in personal experiences concerning the electroanalgesia a rational approach is proposed. In the first place, a precise diagnosis of each type of pain must be done. In order to facilitate such a diagnosis, a classification of chronic pain based upon the etiology and pathophysiology is also proposed. Only a multidisciplinary approach by a pain clinic will usually permit the precise diagnosis and the application of the appropriate measures of treatment. At the present time only the indications of transcutaneous neurostimulation seem to be well established. Epidural and intracerebral stimulations are still at an experimental stage and they must only be applied in selective ultra-specialized centers under strict scientific control. Uncontrolled applications and unproved hurried conclusions could result in a new burial of electrotherapy.

Remerciements

L'auteur remercie la collaboration technique de Monsieur André Leduc, physicien, du Service de Physique Biomédical, du Docteur S.N. Martinez, du Service de Neurochirurgie de l'Hôpital Notre-Dame qui est responsable de l'implantation d'électrodes auxquelles on fait référence dans le texte. Il remercie aussi la collaboration de Mlle Céline Ouimet et de Mme Claudette Voet dans la recherche bibliographique et la transcription dactylographique.

Bibliographie page 54



Son nez enchifrené a besoin d'aide mais les antihistaminiques le rendent somnolent.

SUDAFED ne renferme pas d'antihistaminiques, mais dégage le nez et la tête enchifrenés sans rendre les jeunes enfants somnolents.

SUDAFED décongestionne les voies nasales, les trompes d'Eustache et les sinus paranasaux.

SUDAFED* sirop/comprimés
(chlorhydrate de pseudoéphédrine)

Renseignements thérapeutiques page 138

*Nom déposé

CENT ANNÉES WELLCOME

Division médicale Wellcome
Burroughs Wellcome Inc.
LaSalle, Qué.

Bibliographie

1. Bernard, P.: Appareillage pour courant continu ondulé. Thèse, "L'Ionophorèse". Lyon, chap. V, 1929.

2. Collins, W.F., Randt, C.T. et Nulsen, F.E.: Relation of peripheral nerve fiber size and sensation in man. AMA Arch. Neurol. 3: 381-385, 1960.

3. Collins, W.F., Nulsen, F.E. et Shealy, C.N.: Electrophysiological studies of peripheral and central pathways conduction pain. In Henry Ford Hospital Symposium Pain. Boston. Little Brown and Co., 37-45, 1966.

4. Dejerine, J. et Roussy, G.: Le Syndrome Thalamique. Rev. Neurol., 12: 1-12, 1906.

5. Duchenne De Boulogne: De l'électrisation localisée et de son application à la physiologie, à la pathologie et à la thérapeutique. J.B. Baillière, Paris, 1855.

6. Gasser, H.S. et Erlanger, J.: The sale played by size of the constituent fibers of a nerve trunk in determining the form of its action potential wave. Amer. J. Physiol., 80: 522, 1927.

7. Goldscheider, A.: Neve Tatsachen über die Haut-sinnesnerven. Pflug. Arch. Ges. Physiol. Suppl. 1, 1-110, 1855.

8. Head, H.: Studies in Neurology. 2 vol. Oxford University Press, London, 1920.

9. Heinbecker, P., Bishop, C.H. et O'Leary, J. (1933). Pain and touch fibers in peripheral nerves. Arch. Neurol. Phychiat. 29: 771-789, 1933.

10. Hughes, J.: Isolation of an endogenous compound from the brain with pharmacological properties similar to morphine. Brain Rescarch. 88: 295-308, 1975.

11. Kellaway, P.: The part played by electrical fish in the early history of bioelectricity and electrotherapy. Bull. Hist. Med., 20: 112-137, 1946.

12. Levine, J.D., Gordon, N.E. et Fields, H.L.: Evidence that the analgesic effect of placebo is mediated by endorphine. Second world congress on pain. Montreal, August-September, 1978.

13. Liebeskind, J.E. Guibaud, G., Benson, J. et Olivers, J.L.: Analgesia from electrical stimulation of the periaqueductal gray matter in the cat. Behavioral observations and inhibitory effects. Brain res., 50: 441-446, 1973.

14. Livingstone, W.K. Pain Mechanisms. Mac Millan, New York, 1943.

15. Melzack, R., Wall, P.D.; Pain mechanisms. A new theory. Science, 150: 971-979, 1965.

16. Meyerson, B.: Target points and results of analgesic D.B.S. Résumé of the 3rd European Workshop on electrical stimulation. Mogene, March 30-31, 1979.

17. Plutarque (S.I.). Moralia (cité par Kellaway).

18. The Principles and Practical use of Acupuncture. Anesthesia medicine and Health Publishing Co., Hong Kong, p. 325, 1974.

19. Reynold, D.V. Surgery in the rat during electrical analgesia induced by focal brain stimulation. Science, 164: 444-445, 1969.

20. Richardson, D.E. et Akil H.: Pain reduction by electrical stimulation in man: long terms results of periventricular gray self stimulation. Com. Medtr. 77, 1973.

21. River's, W.H.R. et Head, H. A human experiment in nerve division. Brain, 31: 323-450, 1908.

22. Scribonius, Largus. Compositiones Medicae. Frambottus, Padua, Chap. 11 et 162, 1655.

23. Shealy, C.N., Mortimer, J.T., Reswick, J. Electrical inhibition of pain by stimulation of the dorsal column: Preliminary clinical reports. Anesth. Analg., 46: 489-491, 1967.

24. Sinclair, D.C., Weddell, G. et Zander, E.: The relationship of cutaneous sensibility to neuro-histology in the Human pinna. J. Anat., 86: 402-411, 1952.

25. Sweet, W.H. et Wepsic, J.G.: Treatment of chronic pain by stimulation of fibers of primary afferent neuron. Trans. Amer. Neurol. Ass., 93: 103-105, 1968.

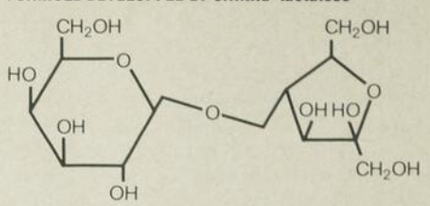
26. Von Frey, M.: Beitrage zur physiologie des Schmerzsinns. Berlin Sachs. Ges. Wiss. Math. Phys. K1., 46: 185-196, 283-296, 1894.

27. Von Frey, M. Versuche über schmerzerregende. Reize, Z. Biol., 76: 1-24, 1922.

28. Wall, P.D. et Sweet, W.H.: Temporary abolition of pain in man. Science, 155: 108-109, 1967.

Chronulac™
(sirop de lactulose)

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE laxatif
FORMULE DÉVELOPPÉE ET CHIMIE lactulose



Formule moléculaire: $C_{12}H_{22}O_{11}$ **Masse moléculaire:** 342.30
Appellation chimique: 4-O-ß-D-galactopyranosyl-D-fructofuranose
Description: Un sirop contenant 10 g de lactulose par 15 ml.

ACTIONS: Le lactulose est mal absorbé par les voies gastro-intestinales et aucune enzyme capable d'effectuer l'hydrolyse de ce disaccharide n'existe dans les tissus gastro-intestinaux chez l'être humain. Par conséquent, les doses de lactulose administrées par voie orale atteignent le côlon pratiquement inchangées. Dans le côlon, le lactulose se désagrège, sous l'action des bactéries du côlon, en acide lactique (et en d'autres acides carboxyliques à chaîne courte). On pense que l'augmentation de la pression osmotique et l'acidification de certaines parties du contenu du côlon qui en résultent sont responsables de l'augmentation du volume et de la fréquence des selles que l'on observe pendant l'administration de lactulose.
INDICATIONS ET EMPLOI CLINIQUE: Pour le soulagement de la constipation chez les patients souffrant de constipation chronique. Les études cliniques contrôlées ont démontré que la thérapie au sirop de lactulose cause, chez les patients qui ont des antécédents de constipation chronique, une augmentation significative du nombre de selles par jour et du nombre de jours au cours desquels il se produit des selles.[1-7]
CONTRE-INDICATIONS: Etant donné que le sirop de lactulose contient du galactose (moins de 2.2 g/15 ml), il est contre-indiqué pour les patients chez lesquels un régime à faible teneur en galactose est exigé.
AVERTISSEMENT: Emploi pendant la grossesse: Les études sur la reproduction chez les rats et les expériences tératologiques chez les souris et les rats n'ont pas révélé d'effets significatifs du lactulose sur la conception, la gestation, le nombre de petits par portée ni sur l'incidence de malformations. Cependant, avant d'administrer du lactulose aux femmes enceintes ou à celles qui peuvent le devenir, il faut évaluer les avantages potentiels par rapport aux risques potentiels.
PRÉCAUTIONS: Le sirop de lactulose contient du galactose (moins de 2.2 g/15 ml) et du lactose (moins de 1.2 g/15 ml) et il doit être administré avec précaution aux diabétiques.
RÉACTIONS ADVERSES: La dose initiale peut provoquer de la flatulence et des crampes intestinales, habituellement passagères. Une dose excessive peut entraîner de la diarrhée. On a signalé des cas de nausées.
SYMPTÔMES DE SURDOSAGE ET TRAITEMENT: On peut enrayer la diarrhée et les crampes intestinales en réduisant la dose.
PHARMACOLOGIE: Les données expérimentales indiquent qu'il ne se produit pas d'absorption significative du lactulose dans l'intestin grêle et qu'il est essentiellement inchangé lorsqu'il atteint le côlon. Là, il est métabolisé par les bactéries, avec formation d'acides de masse moléculaire peu élevée, qui acidifient le contenu du côlon.
En incubation avec des extraits de muqueuse de l'intestion grêle, le lactulose n'a pas été hydrolysé au cours d'une période de 24 heures et n'a pas inhibé l'action de ces extraits sur le lactose. En cas d'administration par voie orale et rectale chez l'homme et chez les animaux, seules des quantités minimes de lactulose ont atteint le sang, et la plus grande partie de ce lactulose a été excrétée intacte par les urines dans les 24 heures. On a estimé le taux d'absorption à 2% ou moins.
L'acidification du contenu du côlon qui suit l'administration du lactulose se traduit par la rétention de l'ammoniaque dans le côlon sous forme d'ion d'ammonium.[8] Lorsque le contenu du côlon est plus acide que le sang, on s'attendrait à ce que l'ammoniaque passe du sang dans le côlon pour former l'ion d'ammonium.[8,9] En plus de cette action, le lactulose a également un effet laxatif, ce qui élimine l'ammoniaque accumulée du côlon.[10]
TOXICOLOGIE: Les études à court terme suivant l'administration de lactulose par voie orale à plusieurs espèces d'animaux de laboratoire ont révélé un faible degré de toxicité. La DL_{50} obtenue chez diverses espèces s'échelonnait entre 30 et 48.8 ml/kg.
L'administration à long terme de lactulose par voie orale à des rats (2-40 ml/kg pendant 3 mois; 5-15% du régime alimentaire pendant 2 ans), à des babouins (4-20 ml/kg pendant 6 mois) et à des porcs (10 ou 15% du régime alimentaire pendant 4 à 24 semaines), et à des chiens (4 et 12 ml/kg/jour pendant 2 ans) ne s'est pas traduite par des anomalies significatives, sauf la diarrhée.
Chez l'homme, on ne connaît pas d'effets toxiques à ce disaccharide pratiquement non absorbé. On n'a découvert aucune preuve d'altérations des valeurs hématologiques ni de la chimie du sang qui seraient causées par cette drogue.
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION: La posologie habituelle est de 1 à 2 c. à soupe (de 15 à 30 ml contenant de 10 à 20 g de lactulose) chaque jour, selon le besoin.
FORMES POSOLOGIQUES: Bouteilles de 250 ml contenant 167 g de lactulose. Bouteilles de 2.27 L contenant 1513 g de lactulose.

BIBLIOGRAPHIE

1. Losner, I.: Lactulose: a clinical study in a chronically constipated geriatric population. Clin. Med. 76:24-25, 28-29, 1969.
2. Wesselius-DeCasparis, A., Braadbaart, S., Bergh-Bohlken, G.E. v.d., et Mimica, M.: Treatment of chronic constipation with lactulose syrup: results of a double-blind study. Gut 9:84-86, 1968.
3. Bush, R.T.: Lactulose: an ideal laxation for children. New Zeal. Med. J. 71:364-365, 1970.
4. Eustathios, K.G.: The treatment of chronic constipation by lactulose. Galenos 11:411-419, 1969.
5. Guio, C.H. et Alonso, C.R.: Clinical trial with the laxative Duphalac. Rev. Clin. Espan. 106:145-150, 1967.
6. Watson J.S. et Ebert, W.R.: Lactulose: a new bowel regulator. Clin. Med. 76:24-26, 1969.
7. Partilla, H.: The use of lactulose in chronic obstipation (communiqué préliminaire). Wien. Med. Wschr. 30:557-558, 1969.
8. Castell, D.O. et Moore, E.W.: Ammonia absorption from the human colon: The role of nonionic diffusion. Gastroenterology 60:33-42, 1971.
9. Summerskill, W.H.J., Aoyagi, T., et Evans, W.B.: Ammonia in the upper gastrointestinal tract of man: Quantitations and relationships. Gut 7:497-501, 1966.
10. Elkington, S.G., Floch, M.H., et Conn, H.O.: Lactulose in the treatment of chronic portal-systemic encephalopathy. A double-blind trial. New Eng. J. Med. 281:408-412, 1969.



Renseignements sur le produit - Le 27 juin 1977
Renseignements sur la prescription disponibles sur demande.

Merrell
THE WM. S. MERRELL COMPANY
Division de Richardson-Merrell (Canada) Ltd.
Weston, Ontario. M9L 1R9

ACIM PAAB CCPP APMB BAPPP

Comparez Chronulac™ (sirop de lactulose) La solution de rechange aux laxatifs conventionnels dans le traitement de la constipation chronique.

Chronulac™ (sirop de lactulose)

Lorsque vous commencez un traitement de la constipation chronique, comparez le mode d'action unique en son genre de Chronulac à celui des laxatifs conventionnels.

Pris par voie orale, Chronulac atteint le côlon pratiquement inchangé. Dans ce dernier, le lactulose est décomposé en acides carboxyliques à chaîne courte. Ces acides organiques se traduisent par une augmentation de la pression osmotique qui cause probablement une augmentation du volume et de la fréquence des selles.

Mais ce mode d'action unique en son genre n'est pas le seul facteur distinctif de Chronulac.

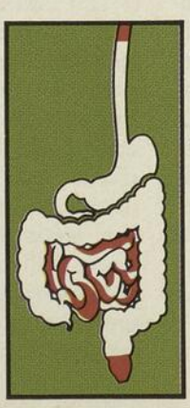
Chronulac est aussi non systémique et très agréable au goût.

Chronulac. Faites-en votre solution de rechange aux laxatifs conventionnels dans le traitement de la constipation chronique.

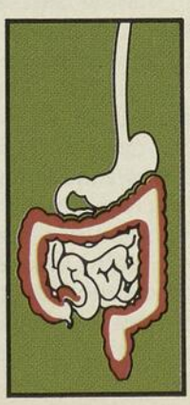
Merrell



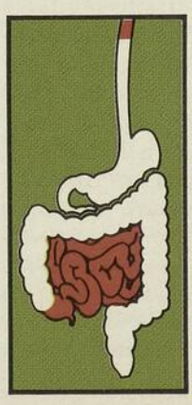
Cathartiques du type stimulant et salin
- certains peuvent causer de l'accoutumance
- certains peuvent causer la mélanose du côlon
- certains peuvent causer des réactions allergiques, par exemple les réactions aux drogues combinées



Emollients
- peuvent gêner l'absorption des vitamines liposolubles
- ont causé des cas de pneumonie lipidique



Laxatifs détergents
- certains peuvent causer des changements dans le mouvement de l'eau et des électrolytes
- certains peuvent augmenter l'hépatoxicité des drogues, comme on le voit avec les émollients des selles aux sulfosuccinates



Laxatifs de masse ou à fort résidu
- peuvent être désagréables au goût pour certains patients
- peuvent causer une obstruction interne ou un fécalome si on ne les prend pas avec suffisamment d'eau
- certains doivent être pris avec précaution en cas de régime à teneur restreinte en sel

L'évolution du traitement des maladies vitréo-rétiniennes à l'hôpital Notre-Dame (1960-1979)[(1)]

Laurent Lamer, Alain Panisset, Gilles Marcil

Résumé

Cet article brosse rapidement l'évolution historique du diagnostic et du traitement des maladies vitréo-rétiniennes à l'hôpital Notre-Dame. Il décrit brièvement les 2 principales pathologies qui y sont traitées : le décollement de la rétine et la rétinopathie diabétique.

Les vingt dernières années ont marqué une époque de transformation importante dans l'évaluation et le traitement des maladies du vitré et de la rétine dans le département d'ophtalmologie de notre institution. L'arrivée d'un nouveau chef de Service * en 1959, ne devait pas tarder à se faire sentir tant sur le plan de l'organisation générale que sur le plan humain. Il fallait davantage d'hommes qualifiés et surtout, comme c'était l'avenir, des hommes formés dans des sous-spécialités: rétine, glaucome, strabisme, neuro-ophtalmologie, cornée et même recherche[1]. La décade 1960-1970 fut fertile en nouvelles acquisitions tant humaines que matérielles particulièrement dans la section vitréo-rétinienne.

Il serait difficile sinon impossible, à l'intérieur de quelques lignes, d'énumérer ou classifier ces maladies. On peut toutefois définir une maladie vitréo-rétinienne comme étant une atteinte à l'intégrité visuelle résultant d'une modification anatomique ou physiopathologique des structures suivantes: choroïde, épithélium pigmentaire, rétine et vitré.

Qu'elles soient héréditaires (persistance du canal de cloquet), congénitales (fibro-plastie rétro-lenticulaire), traumatiques (perforation accidentelle), inflammatoires (chorio-rétinite de toute sorte), métaboliques (diabète, hypertension, etc,) dégénératives (décollement de la rétine, Wagner, Marfan, Ehlers-Danlos et nous en passons), ces maladies causent des pertes visuelles plus ou moins importantes suivant les individus. Certaines d'entre elles (la dégénérescence maculaire et la rétinopathie diabétique) comptent parmi les premières causes de cécité au Canada.

Pour faire face à un tel défi il nous fallait d'abord former d'excellents ophtalmologistes et en second lieu les équiper d'un matériel adéquat. L'enthousiasme des arrivants ne tarda pas à se faire sentir. Dès 1965, l'hôpital Notre-Dame se dotait du premier laser à rubis pour le traitement des maladies rétiniennes [2]. Nous étions le premier hôpital du Canada à accéder à une technologie de fine pointe 6 ans seulement après la découvete du laser par Maiman [3]. Encore aujourd'hui, 15 ans plus tard, nos lasers (rubis et argon) demeurent le principal instrument pour le traitement chirurgical de la rétinopathie diabétique comme il sera décrit plus loin.

Mais cette acquisition ne devait pas s'arrêter là: en 1966 le Service d'ophtalmologie achetait le premier appareil à ultra-son pour l'investigation de la cavité vitréenne [4]. Encore une fois, nous ouvrions la voie dans le domaine de l'investigation par des sons à haute fréquence jusque-là utilisés seulement pour les Sonar. Ce qui aujourd'hui semble une instrumentation de routine, rendait à ce moment certains de nos collègues sinon sceptiques, du moins songeurs. Mais les années qui suivirent confirmaient la justesse de nos vues.

Nous ne pouvions pas toujours être les pionniers mais nous gardions un oeil vigilant. Vers 1968 nous accédions à l'étude angiographique de la circulation rétinienne encore une fois grâce à l'obtention d'équipement sophistiqué et dispendieux. Dès lors, nous étions en mesure de procéder à une investigation complète du système vitréo-rétinien et partant de le traiter avec le plus grand succès. De fait, il ne nous manquait que l'électro-physiologie, depuis lors acquise. Dès les années 60 nous avions attaqué la chirurgie du décollement de la rétine. Nous étions dorénavant en mesure de traiter nos patients à l'intérieur de nos murs au lieu de les envoyer à l'étranger ou d'assister, sans espoir, à la perte d'un oeil que seule la chirurgie hautement spécialisée pouvait réussir à sauver.

L'angiographie vint ajouter une compréhension nouvelle des maladies maculaires et rétiniennes. En plus de révéler les secrets de ces maladies, elle nous facilitait et facilite encore le traitement de certaines d'entre elles. Ainsi donc sur le plan investigation et traitement, notre section rétine (maladies vitréo-rétiniennes) compte une excellente équipe chirurgicale, un équipement moderne, une clinique de la rétinopathie diabétique et une clinique des maladies

1) Département d'ophtalmologie, Hôpital Notre-Dame.

* Le docteur Roland Cloutier.

rétiniennes chirurgicales et médicales. Depuis quelques années, nous avons abordé la vitrectomie c'est-à-dire cette technique chirurgicale toute récente qui consiste à remplacer l'humeur vitrée lorsque celle-ci est opacifiée par une maladie quelconque.

Mais il demeure encore que les 2 principaux défis actuels sont le décollement de la rétine et la rétinopathie diabétique.

Le décollement de la rétine

Quelle est donc cette maladie? Pourquoi est-il important de la traiter et de la considérer comme une urgence? Qui sont ceux que cette maladie frappe le plus souvent et quels signes ou symptômes éprouvent-t-ils?

Rappelons brièvement quelques notions d'embryologie, d'anatomie et de physiologie. Embryologiquement, souvenons-nous que l'oeil est un dérivé du neuro-ectoderme cérébral. Il s'agit de deux expansions antérieures du neuro-ectoderme donnant formation aux tissus nerveux de l'oeil, soit la rétine et le nerf optique. De ceci, on peut comprendre facilement que comme le cerveau, la rétine ne peut vivre sans source d'oxygénation ni nutrition suffisante.

Sur le plan physiologique, la rétine a le rôle de récepteur visuel, lequel enregistre des messages pour les acheminer au cerveau. Pour vivre, la rétine dépend de trois sources importantes d'apport en oxygène et en nutrition: a) la choroïde qui n'est ni plus ni moins qu'un treillis de lacs sanguins sur lesquels elle se couche: b) l'épithélium pigmentaire qui, lui, est la source de l'énergie chimique utilisée par les cônes et les bâtonnets pour l'élaboration du processus visuel.

c) la vasularisation même de la rétine au sein de ces différentes couches.

Le bon fonctionnement de la rétine dépend de son intégrité propre et aussi de l'intégrité des tissus avoisinants dont elle est l'esclave sur le plan nutritionnel, soit la choroïde et l'épithélium pigmentaire. Une fois la rétine séparée ou éloignée de son contact intime avec l'épithélium pigmentaire et la choroïde, elle se trouve privée d'oxygénation et des éléments nutritifs indispensables à son fonctionnement. Elle perd donc de sa vitalité petit à petit et s'atrophie pour laisser en apparence parfois un oeil très beau mais sans vision.

Cette brève description anatomique et physiologique a pour but de démontrer l'urgence et le strict devoir qu'il y a de traiter un décollement de rétine si l'on veut éviter la cécité. Ceci est vrai pour la rétine en général et encore plus vrai pour la macula qui, elle, est le siège de la vision centrale (acuité de précision). C'est la macula qui voit le détail et la finesse. Lorsque la rétine périphérique, seule, est décollée, l'oeil voit au centre mais perd du champ visuel correspondant à la zone de rétine décollée.

La cause de ce processus est la plupart du temps une déchirure au sein même de la rétine. L'espace entre la rétine et l'épithélium pigmentaire se comble alors du liquide vitréen.

L'incidence de cette lésion dans la population normale, se situe approximativement à 0.03% [6]. Ce taux de fréquence grimpe rapidement, cependant, dans une population sélectionnée tels les malades opérés pour extraction de cataracte. En effet, chez les aphaques, le taux d'incidence est de 1 à 3%, dont la moitié environ développe leur décollement dans la première année après l'ablation de la cataracte. Un point important à se rappeler est l'incidence élevée de la bilatéralité de la maladie, soit 15% [6]. Il est donc très important, que le deuxième oeil soit toujours bien examiné et traité prophylactiquement si nécessaire. Quels sont maintenant les sujets susceptibles de développer un décollement de rétine?

Voilà par ordre, trois groupes de gens dont le premier est de loin le plus fréquemment atteint: les myopes, les aphaques et les victimes de traumatisme.

Plusieurs se demandent comment le décollement de rétine se déclenche, comme on peut s'en rendre compte ou encore comment est-il possible de le prévenir?

Le décollement de la rétine, n'est pas simplement une maladie de la rétine seule, mais bien une maladie complexe de l'ensemble vitréo-rétino-choroïdien. En effet, dans la plupart des cas de décollement de la rétine, la cause est une maladie du vitré. Resituons le vitré au sein de l'oeil. L'oeil est fait comme un oeuf si on peut s'exprimer ainsi, et le centre de cet oeil est une cavité dite vitréenne. Cette cavité n'est pas un vide, mais bien un espace rempli d'une substance gélatineuse, semi-solide appelée "vitré". Le vitré en sa périphérie est beaucoup plus fibrilaire et adhérent en certains points à la rétine.

Avec les années ou encore chez les myopes par exemple, le vitré dégénère et devient de plus en plus liquide amenant ainsi une chute de son enveloppe périphérique que l'on appelle "hyaloïde". Par manque de support, en tombant, soit par gravité ou encore par suite de traumatisme, cette hyaloïde tire sur la rétine où elle est adhérente et peut alors provoquer une déchirure de cette dernière.

Cette déchirure rétinienne peut maintenant demeurer asymptomatique ou conduire à un décollement rétinien. Si le liquide du vitré se crée un passage par la déchirure et réussit à décoller la rétine sur une certaine surface, voilà la condition réalisée dont nous traitons depuis le début, soit le décollement de la rétine. Ce décollement est dit regmatogène, parce que secondaire à une déchirure rétinienne. Pour faire encore comprendre la symptomatologie qu'un malade peut présenter, il faut se remémorer la suite des événements de toute la maladie vitréo-rétinienne.

La dégénérescence ou la liquéfaction du vitré s'accompagne de troubles ressentis par le malade, comme la vision de points noirs mobiles dans l'oeil. Le décollement de l'hyaloïde, "enveloppe du vitré", est ressenti comme étant une mouche volante ou encore une araignée à plusieurs pattes. Celle-ci ne nuit en rien à la vision en général, mais elle est légèrement inquiétante pour le malade. D'autres, cependant, ne s'en aperçoivent même pas. Si la maladie continue ou si le vitré, par un site d'adhérence rétinienne, tire un peu trop sur la rétine, le malade est aussitôt victime de "flashs lumineux brusques" et répétés à intervalle variable. Il ne s'agit pas de "flashs" multiples et très brillants sous forme d'ondes comme c'est le cas pour les migraines ophtalmiques. Au moment de l'apparition de "flashs lumineux" et de visions de mouches noires, le patient consulte, et nous pouvons découvrir chez lui à l'examen, soit des lésions prédisposantes, une déchirure rétinienne ou encore un léger décollement de la rétine. A ce stade, le malade se trouve au début de la maladie, et il nous est possible de le traiter simplement, sans hospitalisation soit par cryopexie ou photocoagulation.

Si le soulèvement rétinien devient plus étendu, le malade alors se plaint de vision trouble sur les côtés ou de perte du champ visuel périphérique ou de vision ombragée ou de rideau etc. Plus l'étendue du décollement est grande, plus la perte du champ visuel est grande. Lorsque la macula, ce point vulnérable de

l'oeil se décolle, le malade alors ne voit plus; il ne voit que des mouvements vagues de la main ou encore que la lumière.

Que faire alors et avec quel empressement ?

De multiples techniques chirurgicales furent mises de l'avant pour le traitement du décollement de la rétine. Il n'y a pas lieu de décrire ces différentes techniques chirurgicales ou encore de comparer leur efficacité.

Contentons-nous de donner les principes de base nécessaire à l'obtention de bons résultats anatomiques et fonctionnels.

Pour réussir la chirurgie du décollement de la rétine, il faut d'abord bien découvrir la ou les déchirures rétiniennes par l'examen, deuxièmement, bien fermer la ou les déchirures rétiniennes par chirurgie, troisièmement, provoquer une nouvelle adhérence solide entre l'épithélium pigmentaire et la rétine, une fois celle-ci retournée à sa place à l'aide de techniques chirurgicales variables.

La rétine étant à vrai dire une portion du cerveau elle est très vulnérable; il faut donc la traiter avec la même délicatesse et le même empressement que l'on traiterait le cerveau lui-même. Un décollement de la rétine récent est aussi urgent à opérer que l'évacuation d'un hématome cérébral si l'on veut sauver la vision centrale du malade.

Rappelons-nous que la rétine décollée se voit privée de nutrition et d'oxygénation, ce qui la conduit à une atrophie et à un arrêt fonctionnel rapidement. Ajoutons qu'une macula décollée depuis plus de deux semaines a déjà atteint un certain degré de détérioration irréversible, malgré un succès chirurgical.

L'urgence chirurgicale d'un décollement de la rétine s'avère donc évidente et elle le devient encore plus, si l'on considère la fréquence de la bilatéralité de cette maladie.

Nous pouvons et à juste titre conclure que plus un patient est opéré précocement après l'apparition d'un décollement de rétine, plus il a de chances de récupérer une vision adéquate dans cet oeil.

Voilà pour le décollement de la rétine. Mais il existe aussi une maladie que la longévité accrue des diabétiques a fait surgir: la rétinopathie diabétique.

Le traitement de la rétinopathie diabétique

La clinique des maladies de la rétine du département d'ophtalmologie de l'Hôpital Notre-Dame a joué un rôle de pionnier dans le traitement de la rétinopathie diabétique grâce à la collaboration du service de Neurochirurgie. Au cours des deux dernières décades nous avons ainsi participé à l'évolution de cette maladie rétinienne qui est encore la deuxième cause de la cécité. Entre 1960 et 1970, à la suite des travaux de Poulsen, l'hypophysectomie fut le traitement de choix pour la rétinopathie diabétique. Grâce aux travaux de Hardy, l'implantation d'yttrium radioactif, puis de l'hypophysectomie par voie transphénoïdale furent des modalités de traitement qui apportèrent des résultats reconnus.

Vers la fin des années 60, la photocoagulation rétinienne devint la technique de choix pour le traitement de la rétinopathie diabétique. Nous avons entrepris l'utilisation systémique de cette modalité de traitement en 1972, alors que nous avons pu disposer d'un laser à argon qui nous permettait de coaguler sélectivement les lésions vasculaires de la rétine sous contrôle microscopique. Actuellement, notre clinique de rétinopathie diabétique traite plus de 200 malades par année.

La chirurgie du vitré

Longtemps considérée comme une zone anatomique inaccessible à la chirurgie, le corps vitré est souvent le site d'opacifications secondaires à des processus traumatiques, inflammatoires, infectieux ou hémorragiques. Ces opacifications rendent la rétine invisible et causent la cécité. Dans les semaines où les mois qui suivent l'opacification du vitré, des processus de cicatrisation s'installent et des membranes se forment dans le vitré, causant des tractions qui peuvent décoller la rétine. Les phénomènes n'étant peu ou pas visibles par ophtalmoscopie, l'ultrasonographie oculaire est devenue un outil extrêmement précieux pour leur étude et elle permet facilement de localiser les caillots et les membranes à l'intérieur de l'espace vitréen de même que la situation anatomique de la rétine.

Grâce à un généreux don de la Fondation Notre-Dame, la clinique de la Rétine de l'hôpital Notre-Dame put disposer en 1974 de l'appareillage nécessaire à l'ultrasonographie oculaire et la chirurgie du vitré pouvait maintenant être envisagée.

En 1971, une équipe dirigée par le Docteur Machemer de l'Université de Miami (E.-U.) a mis au point une technique chirurgicale et l'appareillage nécessaire à l'approche chirurgicale du vitré [5]. L'appareil en question permet la dissection et l'aspiration des membres et des caillots sous contrôle microscopique et avec éclairage endoscopique.

Dès 1975, nous avions à notre disposition un appareil à vitrectomie et nous procédions à l'expérimentation de la technique en laboratoire. Au début de 1976, la technique chirurgicale nous semble assez familière pour passer à l'application clinique.

La vitrectomie nous permet maintenant d'offrir une certaine récupération visuelle à de nombreux malades atteints de rétinopathie diabétique. Elle est souvent aussi indiquée à la suite d'accidents vasculaires hémorragiques intra-oculaires: certaines formes de décollements de la rétine par traumatismes perforants du globe ou par pénétration de corps étrangers de même que des infections intra-oculaires post-opératoires ont aussi bénéficié de cette nouvelle technique.

Summary

This paper describes the history of the diagnosis and treatment of the vitreo-retinal disease in Notre-Dame Hospital since 1960. A special emphasis is made on the retinal detachment and the diabetic retinopathy which still remain the most frequently treated pathologies.

Bibliographie

1. Ministère de la santé, projet 604-7-453, 1965-1966.
   Myopie progressive pathologique : étiologie et traitement chirurgical actuel. (L. Lamer)
2. Lamer, Laurent: Le laser en ophtalmologie. Union Méd. Canada, 95: 1294 (nov.) 1966.
3. Schawlow, A.L.: Lasers Science, 149: 13 juillet 1965.
4. Lamer, Laurent. L'ultrasonographie diagnostique en ophtalmologie. Union Méd. Canada, 96: 841 (juillet) 1967.
5. Machemer, R. Parel, J.M. et Buettner, H.: Vitrectomy: a pars plana approach. Trans. Amer. Acad. Ophthal. Otolaryng., 75: 813-820, 1971.
6. Hilton, George F., McLean, Edward B., Norton Edward D. Retinal Detachment (A,A0, 1979) P. 14-15.

A CONSERVER À LA PORTÉE DES PARENTS.



ASPIRIN*, Format pour Enfants.
Depuis plus de 25 ans, l'Aspirin* a contribué à rassurer les parents.

ASPIRIN* Format pour Enfants
Marque de comprimés d'acide acétylsalicylique U.S.P., 1¼ Grain.
Analgésique/Antipyrétique/Anti-inflammatoire.
Renseignements complets de prescription sur demande.
*Marque déposée

Sterling Drug Ltd., Aurora, Ontario, L4G 3H6

PAAB
CCPP

Tomodensitométrie, angiographie et gammaencéphalographie dans le traumatisme crânien

Jean-Louis Léger[1], Roger Maltais, Jacques Lamoureux

Résumé

Deux cent six cas de traumatismes crâniens examinés en tomodensitométrie ont été révisés. Quatre-vingt-quinze de ces cas ont en plus bénéficié de l'angiographie cérébrale et/ou de gammaencéphalographie. La comparaison des renseignements utiles fournis par ces techniques radiologiques nous convainc que la tomodensitométrie est la première méthode à employer dans la recherche des complications intracrâniennes. La gamme plus étendue des lésions intracérébrales qu'elle peut révéler rapidement et sans inconvénient pour le malade est la raison majeure qui la fait passer au premier rang.

Les hématomes extra-cérébraux sont également de son ressort quoiqu'il faille parfois utiliser l'angiographie pour démontrer les lésions vasculaires qu'elle ne peut découvrir. La gammaencéphalographie garde encore sa place dans la recherche de l'hématome sous-dural chronique ou de l'hygroma sous-dural.

La tomodensitométrie ou tomographie assistée par ordinateur a complètement révolutionné en quelques années la pratique de la neuroradiologie. En particulier, dans les lésions traumatiques crânio-faciales, l'utilisation de la ventriculographie a disparu. La pneumoencéphalographie n'est plus qu'un examen de troisième ligne alors que les indications de l'angiographie cérébrale ont considérablement diminué. Il ne reste plus à cette dernière que la recherche des lésions vasculaires alors que depuis Moniz, elle avait servi systématiquement à la recherche des lésions intra ou extra-cérébrales de toute nature et à l'établissement de leur diagnostic différentiel.

L'auteur senior de ce travail, ayant contribué avec Claude Bertrand à populariser l'emploi de l'angiographie cérébrale au Canada dès le début des années 1950, et s'étant particulièrement appliqué à répandre l'usage de cette technique dans les traumatismes crâniens[1], nous avons cru bon puiser à même cette expérience pour évaluer les mérites comparatifs de la tomodensitométrie dans les traumatismes crânio-faciaux par rapport aux autres méthodes d'angiographie cérébrale et de gammaencéphalographie.

Nous parlons aujourd'hui de traumatismes crânio-faciaux parce que la tomodensitométrie s'est révélée très utile dans l'appréciation des dommages aux os de la face et de la base du crâne, tout en démontrant d'une façon beaucoup plus directe qu'auparavant les dommages à l'encéphale.

1) Jean-Louis Léger, M.D., Département de Radiologie, Hôpital Notre-Dame, 1560 est, rue Sherbrooke, Montréal, Qué., H2L 4M1.

Matériel

Nous avons étudié 206 cas consécutifs de traumatisme crânio-facial soumis à la tomodensitométrie de juillet 1977 à avril 1979, à l'Hôpital Notre-Dame. 164 patients étaient des hommes et 43% des victimes avaient moins de trente ans.

Le dénombrement des lésions traumatiques intra-crâniennes ou faciales diagnostiquées par la tomodensitométrie dans 131 cas positifs donne les résultats suivants (Tableau I).

Dans 17 cas, les traumatismes ont causé des lésions multiples associées à la lésion principale.

68 blessés ont eu plus d'un examen tomodensitométrique pour suivre l'évolution de leurs lésions après intervention chirurgicale ou simple traitement conservateur.

Tableau I

Lésions traumatiques intracrâniennes révélées par tomodensitométrie dans 131 cas ou 63.5%

Lésions extracérébrales		Lésions intracérébrales	
Hématome sous-dural	36	Contusions	38
Hématome épidural	12	Hématome intracérébral	7
Hygroma	10	Hémorragie intraventriculaire	3
Hémorragie sous-arachnoïdienne	2	Plaie par balle	4
Trauma de l'oeil dont 1 corps étranger	6	Atrophie cérébrale	14
		Hydrocéphalie dont 1 cas de sténose de l'aqueduc	6

17 traumas ont causé des lésions multiples

Le Tableau II montre combien d'examens tomodensitométriques ont été accompagnés d'angiographie cérébrale et/ou de gammaencéphalographie. N'ayant pu procéder selon un protocole très rigoureux, nous avons observé une certaine variation dans le temps écoulé entre le traumatisme et le moment de l'examen (Tableau III).

La gammaencéphalographie a été utilisée très rarement dans les premières vingt-quatre heures après l'accident.

20 malades ont été examinés plus d'un an après leur traumatisme. Il s'agissait évidemment dans ces cas de rechercher la traduction radiologique de séquelles neurologiques éloignées. Cependant, lorsque plusieurs examens ont été utilisés, l'on peut dire à toutes fins utiles, qu'ils étaient contemporains.

Afin de comparer aussi objectivement que possible les trois techniques en cause, nous avons dû limiter notre étude aux 95 malades soumis à la fois à la tomodensitométrie, à l'angiographie et/ou à la gammaencéphalographie, avant toute intervention chirurgicale. Sont exclus églalement les blessés qui n'auraient pas eu de tomodensitométrie tout en ayant subi une artériographie et/ou une gammaencéphalographie.

La fréquence des angiographies a été plus élevée dans les premiers mois mais elle a progressivement diminué, soit parce que notre expérience tomodensitométrique nous a permis plus d'assurance, soit parce que l'appareil est devenu plus disponible pour les cas d'urgence.

Comparer les résultats de diverses méthodes amène nécessairement à déclarer quelle méthode est supérieure, plus avantageuse par rapport à une autre. Nous avons pour cela choisi d'évaluer les méthodes d'après l'importance des renseignements utiles que chacune d'elles apportent et d'aborder la question selon les critères suivants: présence ou non de lésions nouvelles ou pré-existantes, précision de la localisation intra ou extra cérébrale, Evaluation du volume réel de la lésion et de l'oedème réactionnel péri-lésionnel, proximité de la lésion par rapport à des structures fonctionnelles importantes, révélation de complications: association de lésion intra ou extra cérébrale, étendue, nature oedémateuse ou hémorragique des contusions, atteinte cérébelleuse, engagement temporal, dilatation ventriculaire, inondation ventriculaire, oedème cérébral diffus, bilatéralité, multiplicité des lésions; fracture des cavités orbitaires et de la base du crâne, état des vaisseaux, anomalies vasculaires associées: faux anévrismes, fistule carotido-caverneuse ou autre, décollement du sinus longitudinal supérieur; sûreté de la détermination de la lésion en cause.

Tableau II

Répartition des examens

Nombre d'examens		%
Tomodensitométries	206	100%
Angiographies cérébrales	76	36.8%
Gammaencéphalographies	62	30%

Tableau III

Temps écoulé après le traumatisme

Moins d'une semaine	120	58.3%
Moins d'un mois	34	
Moins d'un an	27	
Plus d'un an	20	
Inconnu	5	
	206	

Tableau IV

Tomodensitométrie et Angiographie cérébrale Résultats comparatifs — 42 cas

1. Résultats identiques: (incluant 9 cas négatifs)	15 cas
2. Tomodensitométrie supérieure*	20 cas
3. Angiographie supérieure*	7 cas

*: Supérieure signifie que l'examen a fourni des renseignements utiles plus nombreux.

Tableau V

Tomodensitométrie et Gammaencéphalographie Résultats comparatifs— 31 cas

1. Résultats identiques (incluant 15 cas négatifs)	16 cas
2. Tomodensitométrie supérieure	14 cas
3. Gammaencéphalographie supérieure	1 cas

Tableau VI

Tomodensitométrie, Angiographie cérébrale et Gammaencéphalographie Résultats comparatifs — 22 Cas

1. Résultats identiques (incluant 7 cas négatifs)	8 cas
2. Tomodensitométrie supérieure	8 cas
3. Angiographie supérieure	6 cas

Tableau VII

Conditions dans lesquelles la Tomodensitométrie s'avère supérieure

Contusions cérébrales	15
Hématome intra-cérébral	4
Hydrocéphalie	4
Hématome épi-dural	3
Hémorragie intra-ventriculaire	2
Hygroma sous-dural	2
Atrophie cérébrale	2
Autres	10
	42 fois/95

Résultats comparatifs

La comparaison de la tomodensitométrie, de l'angiographie cérébrale et de la gammaencéphalographie est illustrée dans les trois tableaux suivants (Tableaux IV, V, VI).

L'examen des tableaux montre bien la très grande prépondérance de la tomodensitométrie par rapport aux autres méthodes. Cependant, il est intéressant de constater que chacune des trois méthodes s'accorde à toutes fins pratiques complètement dans les cas négatifs.

En effet, des résultats identiques ont été obtenus dans 39 cas sur les 95 malades chez qui des résultats comparatifs ont pu être établis et 80% de ces malades ont présenté des résultats négatifs.

Dans les cas positifs, la tomodensitométrie s'est avérée une méthode supérieure dans 42 cas sur 95, chez des malades atteints des lésions suivantes: (Tableau VII).

Par ailleurs, l'angiographie a montré des résultats supérieurs 13 fois dans les 64 cas où elle a été associée à la tomodensitométrie. Le tableau suivant indique les circonstances au cours desquelles les bénéfices de l'angiographie ont été jugés les meilleurs (Tableau VIII).

Sur le nombre total de 53 cas soumis à la gammaencéphalographie, celle-ci n'a donné de résultats prépondérants que dans le seul cas d'un malade agité. Deux gammas faussement positives et une angiographie faussement positive ont été portées au crédit de la tomodensitométrie.

Tableau VIII

Conditions dans lesquelles l'Angiographie s'avère supérieure

Hématome épidural	6
Faux anévrysme	1
Lésion de l'artère vertébrale	1
Lésion de la carotide	1
Hygrome bilatéral	1
Autres *	3
	13 fois/64

* L'angiographie cérébrale a donné des résultats utiles à la conduite du traitement chez 3 malades agités pour lesquels la tomodensitométrie n'a pu fournir de documents satisfaisants.

Les lésions extracérébrales

L'hématome sous-dural

Des 36 hématomes sous-duraux de notre série, 10 hyperdenses ou aigus, 8 isodenses ou sub-aigus et 9 hypodenses ou chroniques. Trois ont été diagnostiqués à l'angiographie seulement parce que l'agitation des malades n'a pas permis de réussir une tomodensitométrie lisible. Six autres ont été étudiés en post-opératoire seulement.

L'hématome sous-dural se présente comme une collection périphérique en croissant, dense ou non, très étendue, parce que non limitée par une membrane du moins dans les premiers jours (Fig. I). L'hémorragie récente ou le sang frais extravasé donne une image dense à la tomodensitométrie à cause de la protéine concentrée dans l'hémoglobine[2]. Après une semaine, la densité s'atténue et la lésion devient isodense et même hypodense après trois semaines[3].

L'hématome dense est facile à déceler mais les lésions moins récentes risquent de se confondre avec la densité du parenchyme cérébral.

L'on peut alors interpréter un déplacement ventriculaire dans une lésion unilatérale comme une lésion cérébrale. L'usage de la perfusion d'une substance de contraste peut alors aider au diagnostic en permettant de délimiter soit une membrane hyperhémiée, soit la zone contuse au voisinage de la lésion, parce que le traumatisme a causé une rupture de la barrière hémoencéphalique[4].

L'angiographie est aussi efficace que la tomodensitométrie pour démontrer les hématomes sous-duraux ou chroniques. Les images angiographiques de ces hématomes sous-duraux sont devenues des images classiques après avoir fait l'objet de discussions nombreuses dans la littérature radiologique[1,5] (Fig. 2)

La tomodensitométrie est cependant moins susceptible de causer des lésions artérielles traumatiques ou des réactions secondaires par irritation de l'intima au contact de la substance de contraste.

La faiblesse de la tomodensitométrie dans les hématomes sous-duraux s'explique par l'impossibilité d'immobiliser convenablement le malade agité, et il est heureux que les appareils plus récents permettent maintenant soit une meilleure immobilisation du malade, soit une réduction significative du temps de prise des clichés. La capacité de l'angiographie cérébrale et de la gammaencéphalographie de montrer des images en vue coronale n'est pas à négliger car ces méthodes montrent ainsi l'extension de ces collections vers le vertex, là où précisément la tomodensitométrie est assez faible. De même l'étendue d'un hématome ne saurait être appréciée qu'après étude systématique de toutes et chacune des coupes tomodensitométriques.

Le diagnostic d'hématome sous-dural chronique peut être établi aussi bien par l'angiographie cérébrale, la gammaencéphalographie que la tomodensitométrie avec perfusion de produit de contraste. Cependant de tous les états d'origine traumatique que l'on puisse évaluer, c'est l'hématome sous-dural chronique que la gammaencéphalographie peut identifier avec le plus de certitude et pour lequel, si d'autres paramètres ne sont pas recherchés par la neurochirurgie, cet examen peut être utilisé seul. (Fig. 3)

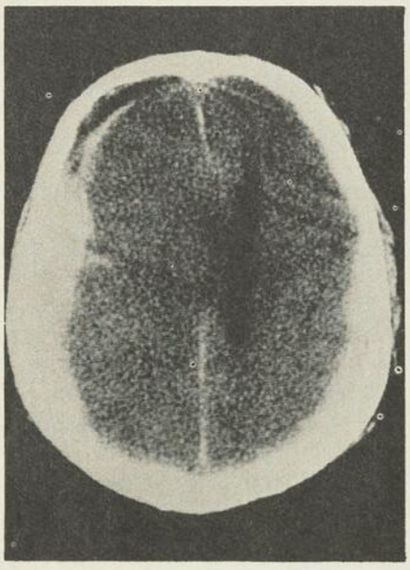


Fig. 1 — **Hématome sous-dural** (tomo)
Image dense périphérique en croissant avec refoulement des ventricules.

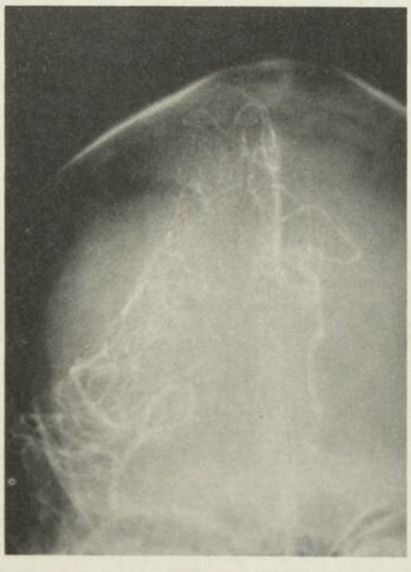


Fig. 2 — **Hématome sous-dural** (angio)
Refoulement vasculaire périphérique avec vide extracérébral et refoulement de la cérébrale ant.

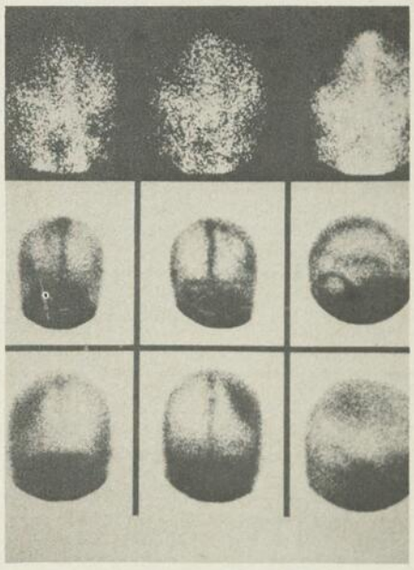


Fig. 3 — **Hématome sous-dural chronique** (gamma)
Lésion d'aspect lenticulaire avasculaire, bordée par des veines refoulées et captant la substance radio-active tardivement.

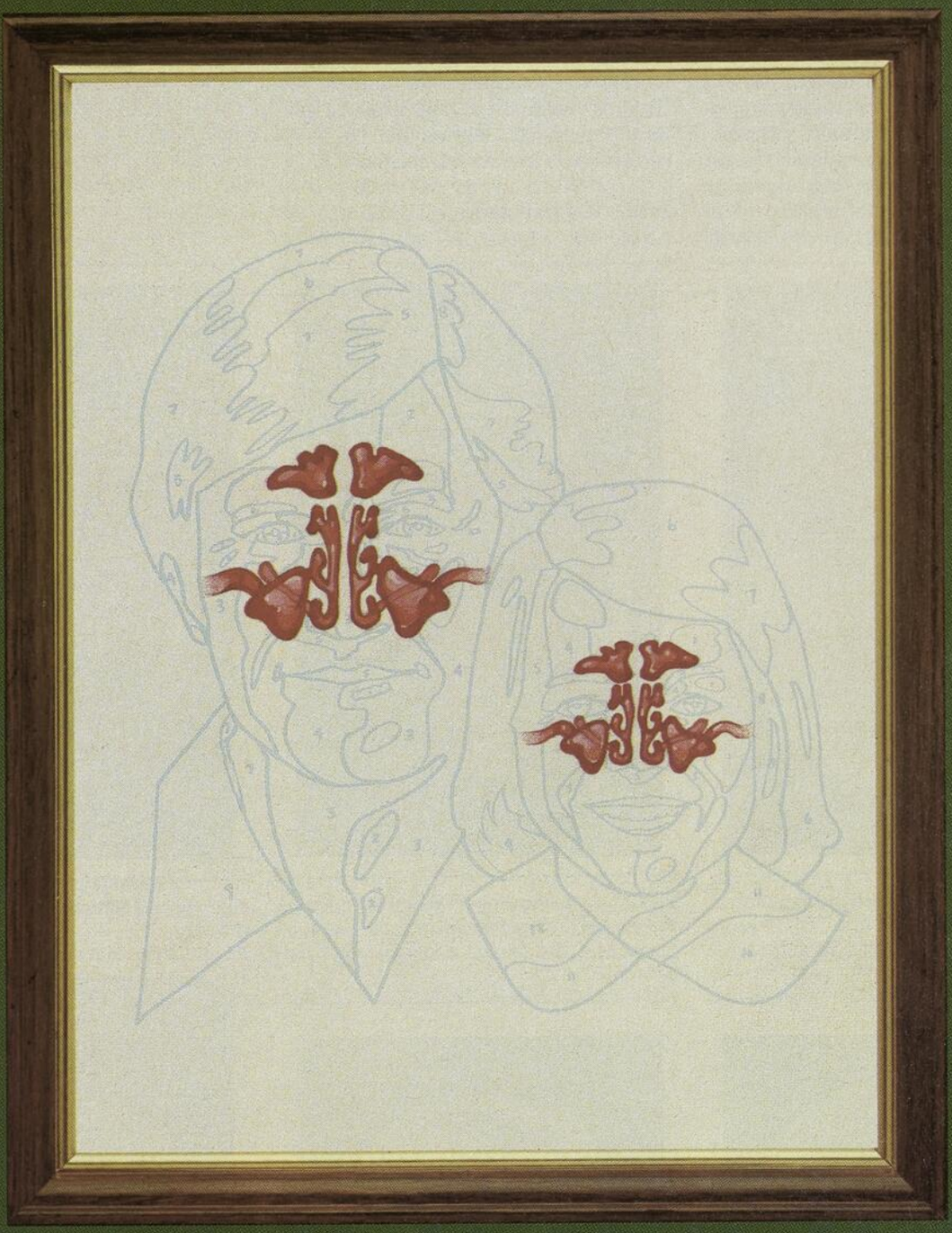
L'hématome épi-dural

Le diagnostic d'hématome épi-dural est facile à la tomodensitométrie, à l'observation d'une image dense en lentille biconvexe périphérique, dès la première semaine, qui s'explique par la résistance au décollement de la duremère. (Fig. 4) Il est intéressant de rapporter qu'un malade examiné très tôt après un accident et pour lequel nous avions conclu à une simple contusion du pôle frontal, a montré l'apparition d'un hématome épi-dural bien circonscrit au même endroit lorsque l'examen fut répété au bout de quelques heures.

Les lésions intracérébrales

La détection fidèle des lésions intra-cérébrales constitue réellement le triomphe de la tomodensitométrie. Alors qu'avec l'angiographie, le déplacement vasculaire ne constituait qu'un signe indirect de lésion cérébrale, il est aujourd'hui possible de différencier et de localiser précisément une contusion cérébrale hémorragique ou oedémateuse, (Fig. 5) la présence d'un hématome intra-

La congestion simplifiée pour la famille



Maintenant sous forme de sirop.



DRIXORAL®
Dragées/Sirop
(maléate de dexbromphéniramine et sulfate de d-pseudoéphédrine)

Renseignements thérapeutiques page 95

cérébral franc, (Fig. 6) d'une hémorragie intra-ventriculaire, (Fig. 7) sans parler d'une éventuelle hémorragie sous-arachnoïdienne associée.

Il est fréquent d'identifier des lésions intra-cérébrales multiples accompagnant un hématome extra-cérébral ce qui favorise singulièrement la prise d'une décision thérapeutique et facilite même l'établissement d'un pronostic à court terme et à long terme. (Fig. 8)

Rôle actuel de l'angiographie

Il nous paraît nécessaire de conserver à l'angiographie cérébrale le rôle de démontrer les lésions vasculaires traumatiques qu'il est la plupart du temps impossible de soupçonner par les autres techniques.

Nous avons pu ainsi relever parmi les traumatismes cérébraux sévères, une rupture de la carotide interne avant son entrée dans le canal

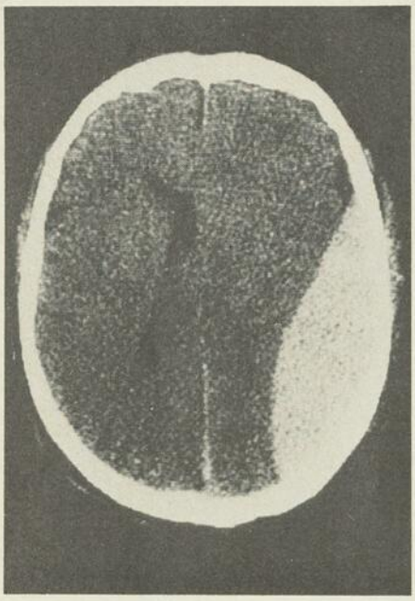


Fig. 4 — **Hétatome épidural** (tomo)
Image dense périphérique en lentille biconvexe circonscrite par la dure-mère qui résiste au décollement plus étendu.

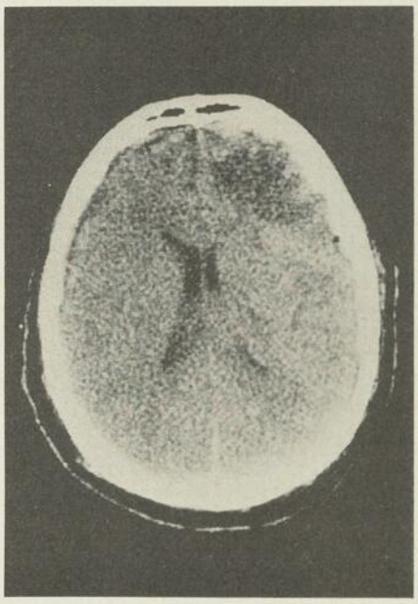


Fig. 5 — **Contusion cérébrale** (tomo)
Plage non homogène intracérébrale contenant L.C.R., sang, oedème, mal circonscrite.

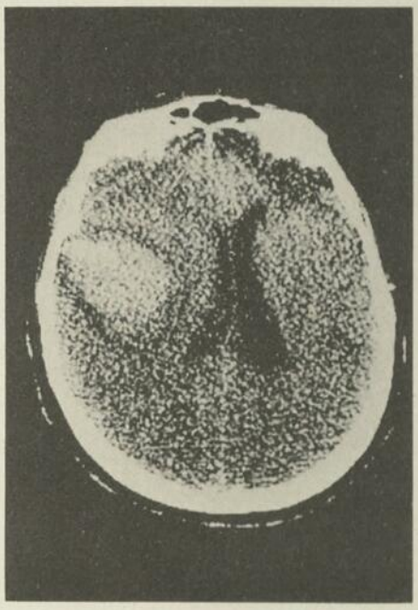


Fig. 6 — **Hématone intracérébral** (tomo)
Plage dense de sang frais intracérébral avec limite plus ou moins précise.

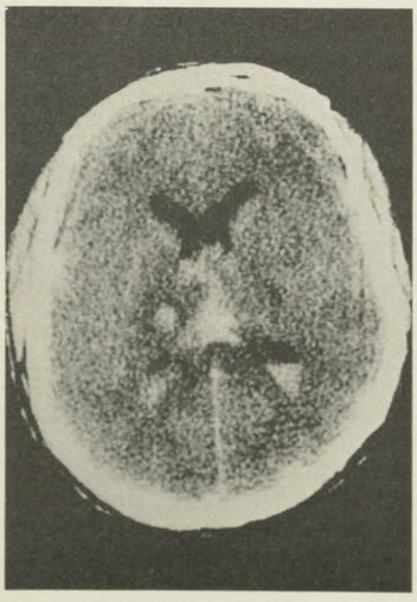
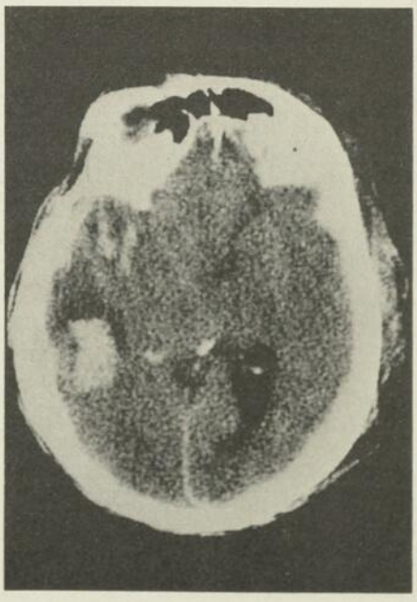


Fig. 7 — **Hémorragie intraventriculaire** (tomo)
Liquide dense, sang frais dessinant la cavité ventriculaire avec niveaux liquides à la partie inférieure.



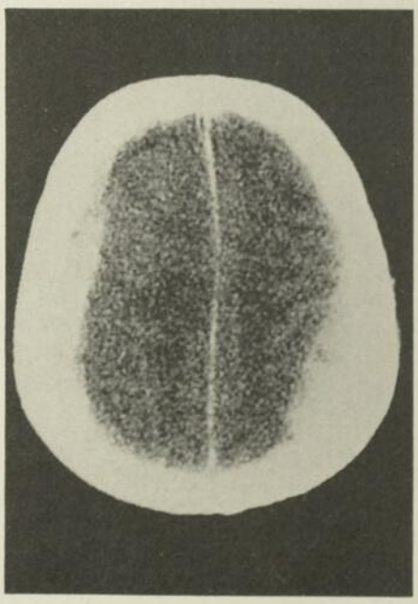


Fig. 8 a et b — Hématome intracérébral et hématome sous-dural bilatéral à des niveaux différents.

carotidien, une rupture de la vertébrale et un faux anévrisme traumatique de la cérébrale moyenne d'ailleurs rompue dans la corne temporale. De la même façon, cette technique démontre la déchirure de la méningée moyenne avec ou sans fistule artérioveineuse, ou encore le décollement du sinus longitudinal supérieur dans les hématomes épi-duraux. (Fig. 9)



Fig. 9 — **Hématome épidural**
Décollement du sinus longitudinal supérieur.

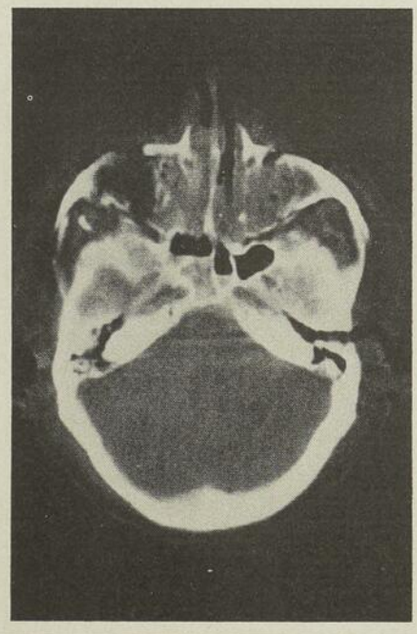


Fig. 12 — Fractures des os de la face visible en tomo axiale, inondation des sinus maxillaires et niveaux liquides dans les sinus sphénoïdaux.

Autres avantages de la tomodensitométrie

Dans les cas de plaies par balle, la tomodensitométrie nous permet de localiser les fragments de projectile et d'apprécier leur rapport avec les structures cérébrales. (Fig. 10) Tout soupçon de rupture vasculaire importante traduit par des phénomènes hémorragiques peut être confirmé subséquemment par l'angiographie.

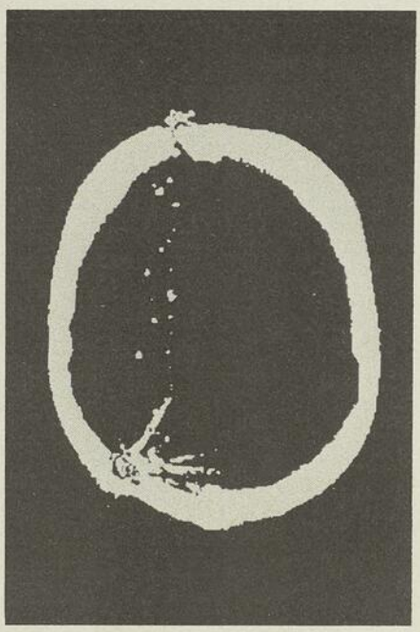


Fig. 10 — Plaie par balle. La tomo montre la porte d'entrée et le trajet de la balle.

L'étude de la cavité orbitaire peut s'effectuer concurremment à celle de l'encéphale et ainsi la localisation de corps étrangers intra-orbitaires opaques ou quelquefois non opaques, (Fig. 11) la présence d'hématome intra-orbitaire, etc. font également partie des possibilités de la méthode. Les structures osseuses de la boîte crânienne sont assez facilement visualisées et l'on peut y déceler les diverses fractures et déterminer s'il y a ou non enfoncement. Nous avons été étonnés dans plusieurs cas de démontrer des fractures et des enfoncements osseux difficiles à mettre en évidence selon les examens radiologiques standards du crâne. (Fig. 12)

Enfin, le suivi des malades est facilité par la tomodensitométrie. Ainsi, le contrôle d'une hydrocéphalie post-traumatique est facilité de même que l'identification de diverses séquelles en relation avec les traumatismes.

Conclusion

La tomodensitométrie est assurément au premier rang des examens neuroradiologiques lorsqu'il s'agit du dépistage des diverses affections neurologiques en général et traumatiques en particulier.

Tout blessé grave du crâne qui présente des signes cliniques d'une atteinte de l'encéphale devrait pouvoir bénéficier de cet examen. La plupart des travaux publiés jusqu'ici rapportent qu'un pourcentage d'environ 30% des blessés sont dans cette catégorie.[6]

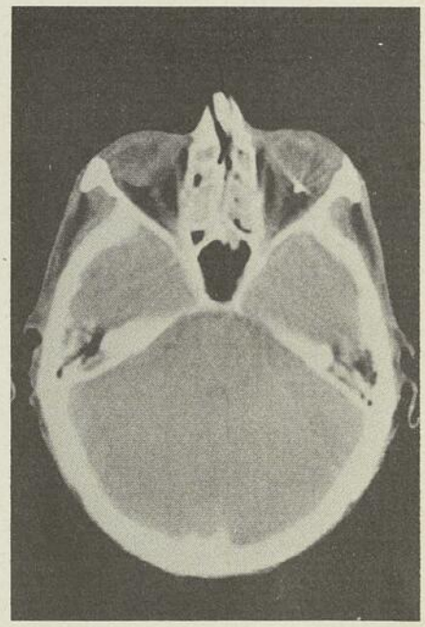


Fig. 11 — Corps étranger de l'orbite, rétro-oculaire.

Incontestablement, cette technique donne immédiatement les renseignements les plus pertinents et les plus spécifiques au médecin qui doit prendre rapidement une décision thérapeutique. L'angiographie cérébrale qui conserve certaines indications, passe au second rang comme moyen technique. La gammaencéphalographie peut être utilisée avec avantage en premier lieu dans les cas où l'on soupçonne un hématome sous-dural chronique.

Cette opinion reflète d'ailleurs celle de Taveras de Boston qui a écrit "C.T. and plain skull survey should be the first neuroradiological procedures to perform".[7]

Zimmerman et all. de Philadelphie sont du même avis ou à peu près. Ils affirment ceci: "C.T. is indispensable in the diagnostic of the various traumatic lesions and in the management of trauma patient. It is prompt and more effective". Dans

leur milieu, le taux de mortalité a diminué dans les cas d'hémorragie intra-cérébrale, d'hématome sous-dural et d'hématome épi-dural. De plus, ils rapportent une réduction de 84% du nombre des angiographies cérébrales, de 58% des interventions chirurgicales, et de 24% des radiographies simples du crâne dans les traumatismes crâniens depuis l'avènement de la tomodensitométrie.[8]

C'est la gamme beaucoup plus étendue des lésions intra-cérébrales qu'elle peut révéler rapidement qui fait l'utilité de la tomodensitométrie, méthode d'investigation atraumatique, aisément répétable au besoin.

Le traumatisme crânien grave n'est pas nécessairement fatal. La médecine curative contribue fréquemment à diminuer le coût social de la maladie en permettant à ces patients un retour rapide à la vie active mais encore faut-il que le diagnostic des anomalies traumatiques soit précoce et précis. Bien que les politiques de prévention éliminent beaucoup d'accidents, l'éradication complète de ce phénomène ne sera jamais complète et donc, l'on doit procurer aux institutions les moyens d'examiner ces patients selon les données conformes à la technologie moderne.

Summary

Two hundred and six consecutive cases of crânico-facial injuries examined with the C.T. Scanner were reviewed. Of these, ninety-five cases were retained who had also been examined with cerebral angiography and/or nuclear scan. The comparison of the informations obtained by these three radiological technique has convinced us to use computed tomography as the first method in the search for intracrânial lesions. The great variety of intra-cerebral lesions easily shown, without inconvenience to the patient is the major reason for its preponderance.

Extra-cerebral hematomas are also within its range but cerebral angiography must still be used to demonstrate vascular lesions. The nuclear scan is still of a great help in the case of chronic subdural hematoma or hygroma.

Bibliographie

1. Léger, J.L., Bertrand C., Dufresne, M.: Cerebral angiography in head injuries. J. Canada Ass. Radiol., IX: 13-17, 1958.
2. Davis, K.R., Taveras, J.M., Robinson, G.H., Ackerman, R.H., Dreisbach, J.N.: Computed tomography in head trauma, Seminar Roentgenol, 12: 53-62, 1977.
3. Scotti, C., Terbrugge, K., Melançon, D., Bélanger, G., Taylor, S.: Computed assisted tomography in the diagnosis of subdural hematoma dans "The diagnostic limitations of computerized axial tomography. Edité par J. Bories. Springer, Verlag - Berlin Heidelberg New York, 1978.
4. Steinhoff, H., Lange, S.: Principles of contrast enhancement in computerized tomography dans "Cranial computerized tomography". Edité par Lanksch W., Kazner E. Springer Verlag - Berlin, Heidelberg, New York, 1976.
5. Norman, O.: Angiographic differentiation between acute and chronic subdural and extradural hematoma. Acta Radiol.: 46-371, 1956.
6. French, B.N., Dublin, A.B.: The value of computerized tomography in the management of 1000 consecutive head injuries. Surg. Neurol., 7: 171-183, 1977.
7. Merino de Villasante, J., Taveras, J.M.: Computerized tomography in head trauma. Amer. J. Roentgenol., 126: No. 4, 765, 1976.
8. Zimmerman, R.A., Bilaniuk, L.T., Gennarelli, T., Bruce, D., Dolinskas, C., Uzzell, B.: Cranial computed tomography in diagnosis and management of acute head trauma. Amer. J. Roentgenol., 131: 27-34, 1978.

PAldactazide®

Résumé des renseignements posologiques:

PHARMACOLOGIE
La spironolactone produit la diurèse en bloquant par inhibition compétitive les effets de l'aldostérone sur le tube rénal distal, à savoir la rétention de sodium et d'eau et l'excrétion du potassium. L'hydrochlorothiazide favorise l'excrétion du sodium et de l'eau surtout en inhibant leur réabsorption au niveau du segment élargi dans le cortex du tube rénal. Les ingrédients de l'Aldactazide ont donc des modes d'action différents et complémentaires. La spironolactone restreint en outre la perte de potassium induite de façon caractéristique par l'hydrochlorothiazide, réduisant ainsi les conséquences possibles et graves d'une déplétion potassique.

INDICATIONS
Traitement de l'hypertension essentielle; oedème et ascite provenant d'une insuffisance cardiaque, cirrhose hépatique, syndrome néphrotique et oedème idiopathique.

CONTRE-INDICATIONS
Insuffisance rénale aiguë; dysfonction rénale en évolution rapide; anurie; hyperkaliémie; patients ayant une sensibilité connue aux thiazides ou à d'autres médicaments dérivés des sulfamides; pour les patients atteints d'une affection hépatique grave ou en évolution rapide, l'administration est laissée à la discrétion du médecin; période d'allaitement maternel; sensibilité à la spironolactone.

MISE EN GARDE
L'administration concomitante de suppléments de potassium n'est pas indiquée à moins qu'un glucocorticoïde ne soit également administré. Ne pas administrer l'Aldactazide en concomitance avec d'autres agents provoquant la rétention de potassium.

PRÉCAUTIONS
Le déséquilibre électrolytique qui peut se révéler le plus grave est l'hyperkaliémie, et il est plus probable qu'elle se manifestera chez les patients gravement atteints. Si l'hyperkaliémie apparaît, discontinuer l'emploi d'Aldactazide. L'hypokaliémie peut se manifester. Administrer avec prudence aux patients souffrant de déplétion sodique. Il faut observer l'apparition chez les malades de signes de déséquilibres électrolytiques ou liquidiens. Le déséquilibre électrolytique le plus fréquent est l'hyponatrémie par dilution. Il est rare qu'un véritable syndrome hypochloruré se manifeste. Diminuer la posologie avant que la diurèse ne soit complète afin d'éviter la déshydratation. Les diurétiques dérivés de la thiazide peuvent provoquer un coma hépatique. Administrer avec prudence aux patients qui ont subi une anesthésie locale ou générale. Discontinuer le médicament 48 heures avant une chirurgie élective car l'hydrochlorothiazide et la spironolactone atténuent la réaction à la norépinéphrine. L'hypotension orthostatique peut survenir. Les thiazides peuvent accentuer la réaction à la tubocurarine. Des changements pathologiques ont été observés dans les glandes parathyroïdes. Envisager le risque de réactions de sensibilité chez les patients ayant des antécédents d'allergie ou d'asthme ainsi qu'une exacerbation du lupus érythémateux généralisé. La thérapie peut entraîner une hausse du niveau d'azote uréique dans le sang. L'Aldactazide peut potentialiser l'effet d'autres antihypertenseurs, surtout s'il s'agit de ganglioplégiques. Il faut diminuer la dose de ces médicaments d'au moins 50% lorsque l'Aldactazide est ajouté à l'horaire posologique. La spironolactone interfère avec l'épreuve du cortisol plasmatique, mais non avec la méthode d'Ertel. L'acide acétylsalicylique peut entraver l'action de la spironolactone. Administrer avec circonspection aux patients souffrant d'hyperuricémie ou ayant des antécédents de goutte. Chez les diabétiques les besoins en insuline peuvent augmenter, diminuer ou demeurer stables. Chez les diabétiques latents il peut survenir de l'hyperglycémie ou de la glycosurie. Administrer avec prudence aux femmes en âge de devenir enceintes et évaluer les bienfaits escomptés comparativement aux risques encourus pour le foetus.

EFFETS SECONDAIRES
On a rapporté chez certains malades des nausées ou d'autres troubles gastro-intestinaux, de la gynécomastie et des manifestations légères d'androgénie. Les autres effets secondaires, y compris ceux de l'hydrochlorothiazide, sont moins fréquents.

SURDOSAGE
Symptômes de surdosage. Le surdosage aigu peut se manifester par de la somnolence, de la confusion mentale ou une éruption maculo-papulaire ou érythémateuse, par des nausées, des vomissements, des étourdissements ou de la diarrhée. Il peut parfois se produire de l'hypokaliémie, de l'hyponatrémie, de l'hyperkaliémie ou un coma hépatique. Lors de la thérapie au thiazide on a noté des cas de purpura thrombocytopénique et de granulocytopénie. Il n'existe aucun antidote spécifique. Traiter la déplétion liquidienne et électrolytique tel qu'indiqué.

POSOLOGIE
Pour traiter l'hypertension essentielle, une dose quotidienne de 2 à 4 comprimés, en doses fractionnées, sera adéquate pour la plupart des patients pourvu que le traitement se poursuive pendant au moins 2 semaines. La dose peut varier entre 2 à 8 comprimés par jour. La posologie doit être individualisée selon la réaction de chaque patient.

Pour traiter l'oedème, une dose quotidienne de 2 à 4 comprimés, en doses fractionnées, sera adéquate pour la plupart des patients, mais elle peut varier entre 2 à 8 comprimés par jour. La posologie doit être individualisée selon la réaction de chaque patient.

PRÉSENTATION
Chaque comprimé ivoire, rond, contient 25 mg de spironolactone et 25 mg d'hydrochlorothiazide. Flacons de 250, 1,000 et 2,500 comprimés.

Renseignements posologiques complets sur demande.

Référence:
1 Gantt, C.L. Rational Drug Therapy *6*:1-6 (1972)

SEARLE Searle Pharmaceutiques
Division de G. D. Searle & Cie du Canada, Ltée
Oakville, Ontario L6H 1M5

PAAB CCPP

Simplifier la thérapie antihypertensive? Voilà une question facile à trancher.

Avec des oranges?

Il est vrai que les oranges sont riches en potassium et qu'il faut du potassium pour corriger l'hypokaliémie causée par les thiazides. Mais les oranges coûtent cher et ne sont pas très commodes (on peut en dire autant des autres suppléments potassiques) et ça peut compromettre grandement la collaboration du malade. Aussi, à moins de vérifier la kaliémie à intervalles réguliers, comment pouvez-vous savoir ce dont votre malade a réellement besoin?

Considérez Aldactazide®

Aldactazide associe un thiazide à la spironolactone, le diurétique unique en son genre qui en plus d'aider à préserver le potassium... permet de maintenir le bilan potassique tout en abaissant la tension artérielle élevée.[1]

...et oubliez les oranges.

Aldactazide. Employé seul au premier palier de la thérapie antihypertensive, ou ajouté aux β-bloqueurs au 2e palier du traitement... rien de plus simple. Seulement 2 à 4 comprimés par jour, en prises fractionnées pour convenir à votre patient.

Plus qu'un simple thiazide.

Aldactazide®

(spironolactone 25 mg/hydrochlorothiazide 25 mg)

SEARLE

Les adénomes hypophysaires. Traitement chirurgical par voie transsphénoïdale

Maurice Somma[1], Eugenio Rasio[2], Hugues Beauregard[3], Jules Hardy[4]

Résumé

Parmi plus de 600 cas d'adénomes hypophysaires opérés à l'Hôpital Notre-Dame, nous rapportons les résultats thérapeutiques de 309 cas. Soixante-dix patients avaient un adénome chromophobe non sécrétant, 24 une maladie de Cushing, 120 une acromégalie et 95 un prolactinome. Ce dernier groupe comprenait 80 femmes et 15 hommes. Vingt-six pour cent des hommes porteurs d'un prolactinome sont guéris, alors que dans les autres cas, 75 à 80% des patients sont guéris. En présence d'un adénome hypophysaire, la chirurgie par voie transsphénoïdale constitue de nos jours une voie d'approche thérapeutique sûre et efficace.

Nos connaissances sur les adénomes hypophysaires ont considérablement progressé au cours des quinze dernières années, grâce aux progrès réalisés dans différents domaines de l'endocrinologie, de la neurochirurgie, de la radiologie, de la pathologie et de la pharmacologie.

En endocrinologie, la mise au point des dosages radioimmunologiques, l'isolement de facteurs hypothalamiques de relâche ou d'inhibition, et l'étude des neurotransmetteurs nous ont permis de mieux comprendre la physiopathologie des adénomes hypophysaires sécrétants, de poser un diagnostic précoce et de suivre leur évolution[1].

En neurochirurgie, l'exploration hypophysaire par voie transsphénoïdale, sous microscope chirurgical[2,3,4], a permis de rationaliser le traitement des adénomes hypophysaires et a largement contribué au développement de nos connaissances dans ce domaine.

En radiologie, le raffinement des techniques diagnostiques, telles que la selle turcique, la pneumoencéphalographie fractionnée et tout récemment la tomodensitométrie à l'ordinateur, ont permis d'établir une nouvelle classification radiologique de la selle turcique dans les cas d'adénomes hypophysaires[3,5].

En pathologie, l'étude au microscope électronique et les méthodes immunohistochimiques ont clarifié le diagnostic pathologique des différentes variétés d'adénomes hypophysaires[6,7,8].

Enfin, la pharmacologie a joué également un rôle prépondérant dans l'évolution des méthodes diagnostiques et thérapeutiques[1].

Bien que la fréquence clinique des adénomes hypophysaires soit relativement faible, au cours d'autopsies en série, on constate que 10 à 20% des hypophyses contiennent de petits adénomes[9]. Par ailleurs, jusqu'à récemment, l'étude en microscopie optique des adénomes hypophysaires démontrait que plus de 75% de ceux-ci étaient des "adénomes chromophobes". En fait, plus de la moitié de ces tumeurs sécrètent de la prolactine. Les adénomes chromophobes non sécrétants sont rares. Les "adénomes à prolactine" sont de nos jours les tumeurs hypophysaires les plus fréquentes. Les "adénomes éosinophiles" constituent 10 à 15% des tumeurs hypophysaires et leur présence s'associe souvent à une hypersécrétion d'hormones de croissance ou de prolactine. Les "adénomes basophiles" plus rares s'associent le plus souvent, à une hypersécrétion d'ACTH, et de façon exceptionnelle de TSH. Grâce au développement et au raffinement des techniques de microneurochirurgie pour l'exploration de la selle turcique par voie transsphénoïdale, l'exérèse sélective d'un adénome hypophysaire, avec préservation du tissu hypophysaire normal est devenue possible. La voie d'abord intra-crânienne n'est qu'exceptionnellement indiquée, alors que la radiothérapie externe reste indiquée comme traitement complémentaire à la chirurgie, en présence d'une tumeur largement invasive[10], ou, peut-être, comme premier traite-

Département de Médecine, Service d'Endocrinologie,
Département de Chirurgie, Service de Neurochirurgie,
Hôpital Notre-Dame, Université de Montréal.
1) Chef du Service d'Endocrinologie, Professeur agrégé
2) Directeur du laboratoire des hormones protéiques et de l'unité Métabolique, Professeur titulaire
3) Endocrinologue et chef du Service de Médecine Interne, Professeur adjoint
4) Neurochirurgien, Professeur titulaire
Les demandes de tirés à part doivent être envoyées au docteur Maurice Somma, Service d'Endocrinologie, Hôpital Notre-Dame, 1560 est, rue Sherbrooke, Montréal, Québec, Canada. H2L 4K8

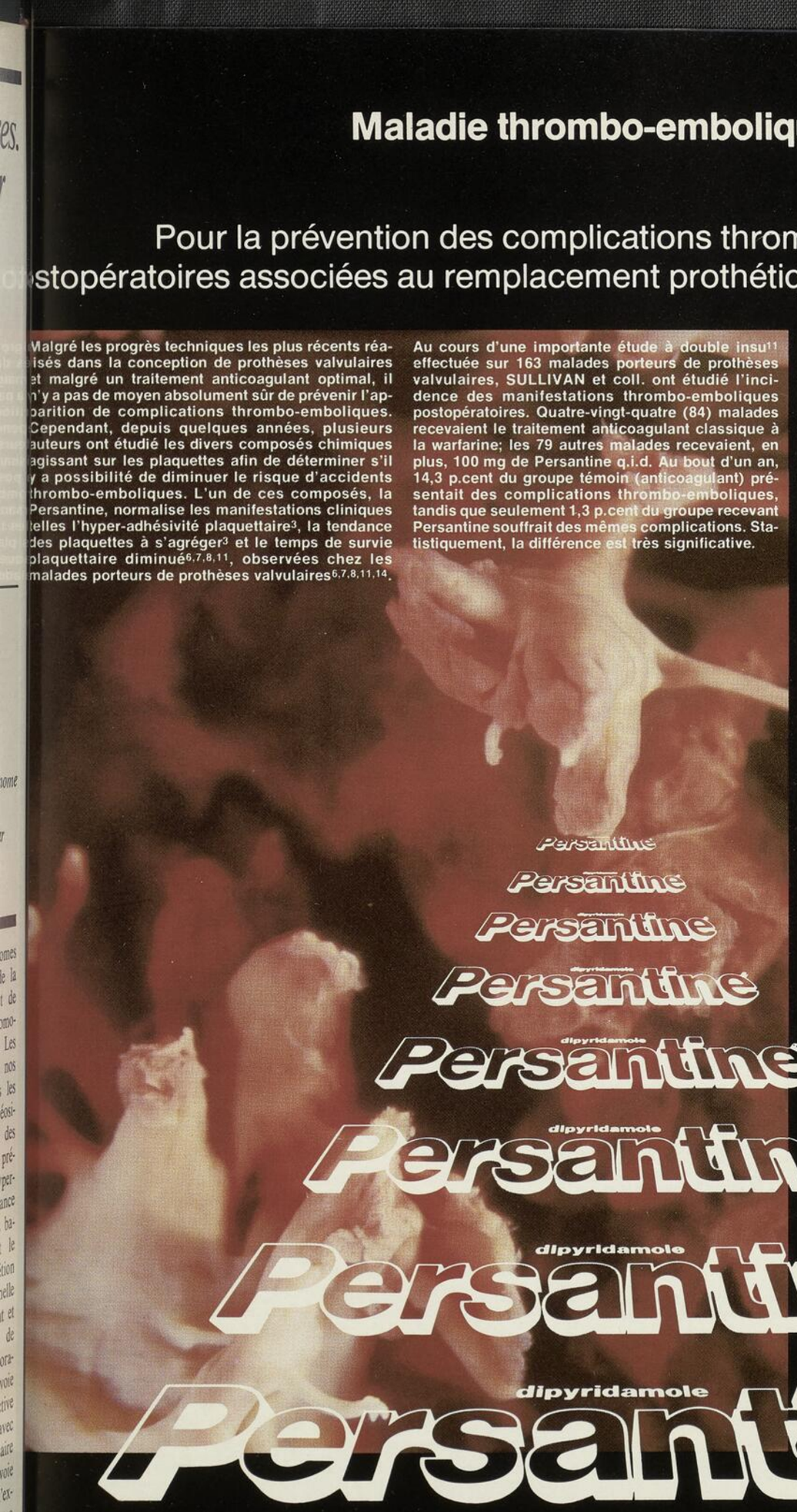
Maladie thrombo-embolique

Pour la prévention des complications thrombo-emboliques postopératoires associées au remplacement prothétique de valvules cardiaques

Malgré les progrès techniques les plus récents réalisés dans la conception de prothèses valvulaires et malgré un traitement anticoagulant optimal, il n'y a pas de moyen absolument sûr de prévenir l'apparition de complications thrombo-emboliques. Cependant, depuis quelques années, plusieurs auteurs ont étudié les divers composés chimiques agissant sur les plaquettes afin de déterminer s'il y a possibilité de diminuer le risque d'accidents thrombo-emboliques. L'un de ces composés, la Persantine, normalise les manifestations cliniques telles l'hyper-adhésivité plaquettaire[3], la tendance des plaquettes à s'agréger[3] et le temps de survie plaquettaire diminué[6,7,8,11], observées chez les malades porteurs de prothèses valvulaires[6,7,8,11,14].

Au cours d'une importante étude à double insu[11] effectuée sur 163 malades porteurs de prothèses valvulaires, SULLIVAN et coll. ont étudié l'incidence des manifestations thrombo-emboliques postopératoires. Quatre-vingt-quatre (84) malades recevaient le traitement anticoagulant classique à la warfarine; les 79 autres malades recevaient, en plus, 100 mg de Persantine q.i.d. Au bout d'un an, 14,3 p.cent du groupe témoin (anticoagulant) présentait des complications thrombo-emboliques, tandis que seulement 1,3 p.cent du groupe recevant Persantine souffrait des mêmes complications. Statistiquement, la différence est très significative.

D'autres médecins en sont arrivés à des résultats positifs semblables[1,2,5,9,10,13]. Il faut souligner le travail remarquable de HARKER[8] qui a démontré que le temps de survie plaquettaire, raccourci de façon significative chez les malades porteurs de prothèses valvulaires, était normalisé par des doses de 100 mg de Persantine q.i.d. D'autre part, l'acide acétylsalicylique administré seul à des doses de 4 g par jour agit faiblement sur la consommation plaquettaire. Cependant, une dose unique de 100 mg de Persantine par jour associée à 1 g d'acide acétylsalicylique corrige et ramène à la normale le temps de survie plaquettaire.



- Inhibe l'adhésion et l'agrégation plaquettaires
- Normalise la survie plaquettaire abrégée par un processus pathologique
- Réduit l'incidence des complications thrombo-emboliques postopératoires associées au remplacement prothétique de valvules cardiaques

Persantine® Dipyridamole

Inhibiteur de l'adhésion et de l'agrégation plaquettaires

Pour conclure: "Compte tenu de l'efficacité, du coût, de la facilité d'administration et de la tolérance évidente durant un traitement à long terme, l'association dipyridamole (Persantine)-AAS se révèle comment étant, de nos jours, la préparation la mieux appropriée pour les essais cliniques portant sur la prévention de l'accident thrombo-embolique."[8]

Persantine® dipyridamole GUIDE THÉRAPEUTIQUE

CATÉGORIE THÉRAPEUTIQUE OU PHARMACOLOGIQUE

1. Inhibiteur de l'adhésion et de l'agrégation plaquettaires
2. Vasodilatateur coronarien

MÉCANISME D'ACTION

Fonction des plaquettes

1) Études sur la fonction plaquettaire

Divers travaux ont démontré les effets de Persantine sur la fonction et le métabolisme plaquettaires. Des investigations portant sur l'agrégation plaquettaire "in vitro" ont démontré qu'à forte concentration, Persantine inhibe l'agrégation plaquettaire provoquée par l'ADP ou le collagène. Par contre, aux concentrations plus faibles, Persantine potentialise les effets inhibiteurs exercés par l'adénosine et la prostaglandine E_1 sur l'agrégation plaquettaire. De plus, Persantine inhibe la captation plaquettaire de l'adénosine, de la sérotonine et du glucose et augmente les taux de l'AMP cyclique dans les plaquettes. Chez l'homme, l'administration de Persantine normalise l'hyperadhésivité plaquettaire et la tendance des plaquettes à former un agrégat (méthode de Hellem).

2) Survie plaquettaire

Des études ont montré que la survie plaquettaire était diminuée chez les porteurs de prothèses valvulaires. D'autres études ont également montré que chez ces mêmes malades il existait une corrélation entre l'incidence d'accidents thrombo-emboliques et la survie plaquettaire; ainsi, plus la survie plaquettaire est courte, plus l'incidence des accidents thrombotiques est élevée. Les travaux de Harker et de ses collaborateurs ont démontré que Persantine augmente, en fonction de la dose, la survie plaquettaire chez les malades porteurs de prothèses valvulaires. L'administration de 400 mg/jour de Persantine normalise ce paramètre. L'acide acétylsalicylique, à la dose de 3 grammes par jour, produisait peu d'effet. Cependant, l'emploi concomitant de 100 mg par jour de Persantine et de 1 gramme par jour d'acide acétylsalicylique s'est avéré aussi efficace que l'administration de 400 mg par jour de Persantine seule.

Aas et Gardner ont mis au point une méthode d'évaluation de la durée de vie plaquettaire sur des plaquettes marquées par le chrome radioactif (^{51}Cr); cette méthode, en mesurant le temps de demi-disparition de la radioactivité liée aux plaquettes marquées, a permis de montrer que Persantine peut normaliser la survie plaquettaire abrégée par un processus pathologique.

3) Maladie thrombo-embolique

Malgré les nombreuses innovations et améliorations techniques réalisées dans le domaine des prothèses valvulaires, il est reconnu que les malades porteurs de valves cardiaques artificielles sont plus fréquemment exposés à des accidents thrombo-emboliques. Les résultats de diverses études ont montré que Persantine, administrée à la dose de 400 mg par jour, diminue de façon significative le nombre d'accidents thrombo-emboliques consécutifs à la mise en place de prothèses valvulaires cardiaques. Cette diminution a été démontrée après remplacement prothétique de la valvule mitrale et/ou aortique. Au cours d'une étude à double insu, on a démontré que, chez des malades porteurs de prothèses valvulaires, recevant une dose de 400 mg/jour de Persantine associée à des anticoagulants, l'incidence des accidents thrombo-emboliques était de 1,3 p.cent comparée à 14,3 p.cent chez le groupe témoin, traité uniquement aux anticoagulants. Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes quant aux complications hémorragiques.

Sur le débit sanguin du myocarde

Par voie intraveineuse ou orale, l'administration de Persantine augmente le débit sanguin du myocarde. Les augmentations du débit sanguin myocardique sont fonction de la dose administrée; ces débits s'élèvent à 170 p. cent et même plus, au-dessus de la valeur normale. Des études sur la corrélation entre les taux sériques et l'augmentation du débit coronarien ont démontré que les augmentations maximales étaient atteintes à des taux sériques de 2 mcg/ml; le seuil se situant à environ 0,8 mcg/ml. L'effet maximal est obtenu suite à l'administration par voie orale d'une dose unitaire de 150 mg.

Persantine, aux doses thérapeutiques recommandées, ne produit pas de modification importante de la tension artérielle systémique, du rythme cardiaque ou de la circulation périphérique.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Maladie thrombo-embolique

Persantine est indiquée pour la prévention des complications thrombo-emboliques postopératoires associées au remplacement prothétique de valvules cardiaques.

Angine de poitrine chronique

Persantine a été employée avec succès pour le traitement à long terme de divers états causés par une diminution du débit coronarien. Dans l'angine de poitrine chronique, Persantine peut souvent éliminer ou espacer les attaques angineuses, augmenter la tolérance à l'effort et même permettre de réduire la consommation de nitroglycérine. Persantine n'est pas indiquée pour arrêter une attaque aiguë d'angine.

Cependant, Persantine peut être utile aux malades après la phase aiguë d'un infarctus du myocarde, en leur procurant les avantages des effets vasodilatateurs de ce médicament sur les coronaires et la possibilité d'améliorer la circulation collatérale dans le myocarde.

À des doses thérapeutiques, Persantine ne provoque pas de chute de la tension artérielle ou d'accélération du rythme cardiaque. Cependant, au cours de la phase aiguë de l'infarctus du myocarde, la tension artérielle peut devenir assez instable; les risques possibles associés à l'administration de Persantine dans ces circonstances n'ont pas encore été complètement déterminés. Dans le traitement de l'infarctus du myocarde, à la phase aiguë, l'administration de Persantine n'est pas recommandée.

CONTRE-INDICATIONS

À ce jour, on ne connaît pas de contre-indication particulière à Persantine.

PRÉCAUTIONS À PRENDRE

Des doses excessives de Persantine pouvant provoquer une vasodilatation périphérique, il faut administrer cette substance avec précaution aux malades atteints d'hypotension.

EFFETS SECONDAIRES

Aux doses généralement recommandées pour le traitement de l'angine de poitrine, les effets secondaires nuisibles sont faibles et transitoires. Au début du traitement on a parfois observé des éruptions cutanées et parmi les autres rares effets indésirables, des céphalées, des étourdissements, des nausées, des bouffées de chaleur, une syncope ou de la faiblesse. Des légers malaises gastriques peuvent survenir de temps à autre; on peut les éviter par la prise des comprimés avec un verre de lait. Une dose élevée du médicament peut parfois provoquer de l'irritation gastrique, des vomissements et des crampes abdominales. De rares cas de ce qui semblait être une aggravation de l'angine de poitrine ont été observés, habituellement au début du traitement. Même si ces réactions adverses se présentent rarement, l'arrêt de la médication entraîne rapidement la disparition des symptômes indésirables lorsque ceux-ci s'avèrent persistants ou intolérables pour le malade.

Aux doses plus élevées généralement recommandées pour le traitement des malades porteurs de prothèses valvulaires cardiaques, il peut y avoir augmentation dans la fréquence des réactions adverses.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

L'hypotension, si elle se produit, est en général transitoire; le cas échéant, des médicaments vasopresseurs peuvent être administrés.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Maladie thrombo-embolique

La dose orale recommandée est de 100 mg q.i.d., une heure avant les repas. Une dose quotidienne moindre de 100 mg de Persantine administrée en même temps qu'une dose quotidienne de 1 g d'AAS, prolonge de façon identique la survie plaquettaire. (Il est souvent plus commode pour le malade d'administrer les comprimés Persantine et ceux d'acide acétylsalicylique au coucher).

Angine de poitrine chronique

La dose orale recommandée est de 50 mg t.i.d., prise au moins une heure avant les repas. Dans certains cas, des doses plus élevées peuvent être nécessaires. La réaction clinique est progressive, atteignant son effet maximal dans les trois mois suivant un traitement ininterrompu.

PRÉSENTATION

Comprimé à 25 mg: un comprimé rond, dragéifié, de couleur orange sur lequel est imprimée la tour d'Ingelheim.

Comprimé à 50 mg: un comprimé rond, dragéifié, de couleur corail sur lequel est imprimée la tour d'Ingelheim.

Les deux concentrations sont présentées en flacons de 100 et 500 comprimés.

La monographie Persantine est disponible, sur demande.

BIBLIOGRAPHIE

1. ARRANTS, J.E., et al.: Use of dipyridamole (Persantine) in preventing thromboembolism following valve replacement. Chest 58:275, 1970. (Abstr) 2. ARRANTS, J.E., et al.: Use of Persantine in preventing thromboembolism following valve replacement. Am J Surg 38:432, 1972. 3. EMMONS, P.R., et al.: Effect of dipyridamole on human platelet behaviour. Lancet 1:603, 1965. 4. EMMONS, P.R., et al.: Effect of pyrimido-pyrimidine derivative on thrombus formation in the rabbit. Nature 208:255, 1965. 5. FIORENTINI, E.L., SILVA IRIBARREN, C.O.: Clinical control of patients with cardiac valve prosthesis by administering Persantine and acetylsalicylic acid. 4th Nat Congr Cardiol Mendoza, Argentina, 1972. 6. GENTON, E., et al.: Platelet-inhibiting drugs in the prevention of clinical thrombotic disease. (Part I) N Engl J Med 293(23):1174-8. December 4, 1975. 7. HARKER, L.A., et al.: Studies of platelet and fibrinogen kinetics in patients with prosthetic heart valves. N Engl J Med 283:1302, 1970. 8. HARKER, L.A., et al.: Arterial and venous thromboembolism: kinetic characterization and evaluation of therapy. Thromb Diath Haemorrh 31:188, 1974. 9. IBARRA-PEREZ, C., et al.: Course of pregnancy in patients with artificial heart valves. AM J Med 61:504-12, October 1976. 10. RABELLO, S.C., et al.: Study of the action of Persantine on the development of patients undergoing replacement of valve prostheses. Ref Bras Clin Terap 2:95-6, 1973. 11. STEELE, P., et al.: Platelet survival time following aortic valve replacement. Circulation 51:358-62, 1975. 12. SULLIVAN, J.M., et al.: Pharmacologic control of thromboembolic complications of cardiac-valve replacement. N Engl J Med 284:1391, 1971. 13. TAGUCHI, K., et al.: Effect of athrombogenic therapy, especially high dose therapy of dipyridamole, after prosthetic valve replacement. J Cardiovasc Surg 16:8-15, 1975. 14. WEILY, H.S., et al.: Platelet survival in patients with substitute heart valves. N Engl J Med 290:534, 1974.

Boehringer Ingelheim (Canada) Ltd.
977 Century Drive,
Burlington, Ontario L7L 5J8

PAAB
CCPP

Imprimé au Canada

ment de la maladie de Cushing de l'enfant[11].

Depuis 1962, à l'Hôpital Notre-Dame de Montréal, plus de 600 cas d'adénomes hypophysaires ont été opérés par voie transsphénoïdale par le même neurochirurgien. Nous rapportons ici les résultats thérapeutiques obtenus chez 309 patients ainsi opérés. Soixante-dix avaient un adénome chromophobe non sécrétant et deux cent trente-neuf un adénome sécrétant. Parmi ceux-ci, 24 avaient une maladie de Cushing, 120 une acromégalie et 95 un prolactinome. L'examen histopathologique de ces adénomes a été réalisé par le docteur Françoise Robert et l'évaluation radiologique par les docteurs Jean Vézina et Roger Maltais.

Les adénomes hypophysaires "chromophobes" non sécrétants

De nos jours, ces adénomes sont rares. La symptomatologie frustre et tardive ne devient franche qu'en présence d'une grosse tumeur et se manifeste le plus souvent par une atteinte oculaire ou des céphalées et plus rarement par un hypopituitarisme.

Le diagnostic repose uniquement sur la radiologie. La radiographie du crâne et la tomographie de la selle turcique mettent en évidence la lésion tumorale et la tomodensitométrie à l'ordinateur, permet de dépister la présence d'une expansion suprasellaire. Le traitement est essentiellement neurochirurgical par voie d'abord transsphénoïdale. Dans la mesure du possible, il consistera en une exérèse sélective du tissu adénomateux. Chez un patient âgé, la découverte d'un adénome chromophobe asymptomatique ne constitue pas une indication chirurgicale. Une surveillance annuelle du champ visuel et de la tomographie de la selle turcique pourra apprécier une évolution éventuelle qui conditionnera l'indication thérapeutique.

A l'Hôpital Notre-Dame durant la période de 1962 à 1974, 70 patients porteurs d'un adénome chromophone non sécrétant, ont été opérés par voie transsphénoïdale [12]. Cependant, un certain nombre de ces adénomes sécrétaient vraisemblablement de la prolactine car le dosage de cette hormone n'est disponible que depuis 1971.

Parmi ces 70 patients, 26 étaient des femmes et 44 des hommes. L'âge variait de 10 à 80 ans et l'âge moyen était de 44.3 ans. Avant leur admission, 55 patients n'avaient reçu aucun traitement. Parmi les autres, certains avaient été opérés et d'autres avaient reçu de la radiothérapie.

Les symptômes de présentation les plus fréquents étaient des troubles visuels (36%), des céphalées (16%), une aménorrhée secondaire (9%), ou une rhinorrhée (9%). Dans 6 cas (9%), la découverte a été fortuite. Trente patients ont eu une évaluation hypophysaire qui a démontré des déficits préopératoires en gonadotrophines dans 18 cas sur 28 (64%), en GH dans 13 cas sur 21 (62%), en ACTH dans 12 cas sur 30 (40%), en prolactine dans 3 cas sur 16 (19%) et en TSH dans 4 cas sur 30.

Quarante-cinq des 55 patients non préalablement traités, ont eu une évaluation radiologique détaillée qui a démontré une fréquence élevée des expansions suprasellaires (75.5%) et des atteintes visuelles (46.5%). Tableau I.

En l'absence de marqueur biologique, les critères de guérison reposent sur des données cliniques, ophtalmologiques et radiologiques. Cependant la guérison réelle ne pourra être affirmée qu'à long terme, en l'absence de récidive.

Chez les 36 patients qui présentaient des troubles visuels, l'intervention chirurgicale a entraîné une récupération complète dans 10 cas (27.8%) et partielle dans 15 cas (41.7%). Les signes oculaires sont restés stables chez 7 patients et se sont aggravés dans un cas. L'évaluation des fonctions hypophysaires démontre qu'elles sont conservées dans 75% des cas, si les patients n'ont reçu aucun traitement antérieur, et seulement dans 50% des cas s'ils ont été préalablement traités par chirurgie ou radiothérapie, dans quels cas, l'exérèse sélective devient impossible. Le diabète insipide a été transitoire chez 18 patients sur 70 (26%) et permanent chez 3 patients (4%). Les fistules de LCR avec rhinorrhée sont survenues chez 7 patients porteurs d'un adénome envahissant. Dans trois cas, elles se sont compliquées de méningites, suivies de décès. Par ailleurs, 4 patients ayant un adénome envahissant au stade IV, sont décédés des suites opératoires. Parmi ceux-ci, deux âgés respectivement de 72 et 75 ans avaient été préalablement opérés et traités par radiothérapie.

Les adénomes hypophysaires sécrétants

1– Les adénomes corticotropes (Maladie de Cushing)

Il existe 5 variétés connues d'adénomes hypophysaires sécrétants: les adénomes corticotropes, à prolactine ou prolactinomes, thyréotropes et à sécrétions mixtes. Les adénomes thyréotropes sont exceptionnels, alors que les adénomes à sécrétions mixtes se rencontrent dans 20 à 30% des cas d'acromégalie ou de maladie de Cushing et associent une sécrétion modérée de prolactine à celle de la GH ou de l'ACTH.

Le syndrome de Cushing se caractérise par les signes cliniques engendrés par un hypercorticisme

Tableau I

Stade radio.	No. cas	No. SSE	Troubles visuels
I	2	0	0
II	26	20	15
III	6	5	2
IV	11	9	4
Total	45	34 (75.5%)	21 (46.6%)

Classification des adénomes chromophobes non traités et répartition des troubles visuels

SSE : expansion suprasellaire
No. cas : nombre de cas

d'origine endogène ou exogène. Le terme de "Maladie de Cushing" est réservé à l'hyperplasie surrénalienne secondaire à l'hypersécrétion d'ACTH hypophysaire. Le diagnostic différentiel devra éliminer un hypercorticisme secondaire à un adénome ou un carcinome cortico-surrénalien, ou à un syndrome paranéoplasique avec sécrétion ectopique de substance "ACTH-Like".

En 1932, Harvey Cushing décrit pour la première fois la maladie de Cushing qui associe un hypercorticisme à un adénome basophile de l'hypophyse[13]. Cette maladie se rencontre dans 75% des cas d'hypercorticisme endogène[14]. Dans la majorité des cas, l'on trouve, soit un adénome avec un agrandissement sellaire, soit un microadénome (diamètre < 10 mm) avec ou sans anomalies radiologiques de la selle turcique[15,16].

Dans quelques rares cas, l'absence de signes radiologiques au niveau de la selle turcique, associée à une exploration neurochirurgicale négative, a fait soupçonner la présence d'une anomalie hypothalamique primaire comme étiologie de la ma-

ladie de Cushing. Des arguments physiopathologiques plaident d'ailleurs en faveur d'une telle anomalie[17,18].

Cependant, une autre étiologie possible pourrait se situer dans certaines cellules sécrétrices de l'ACTH qui présenteraient un défaut des récepteurs pour le "feedback négatif" du cortisol, et entraînerait de ce fait la croissance primaire d'un microadénome[1].

Le diagnostic de la maladie de Cushing repose sur la reconnaissance des signes cliniques et l'interprétation des données biologiques. Plus fréquente chez la femme que chez l'homme (9/1), cette maladie entraîne des perturbations métaboliques, morphologiques et psychologiques sévères qui sont parfois irréversibles. Il est donc essentiel de poser le diagnostic de façon précoce, d'autant plus que la morbidité chirurgicale augmente avec la durée de la maladie. L'augmentation franche et significative de la cortisolurie des 24 heures, avec absence de variations nycthémérales du cortisol plasmatique, forment les principaux critères biologiques d'un syndrome de Cushing. Le diagnostic spécifique de la maladie de Cushing repose sur le dosage de l'ACTH et les résultats des épreuves de suppression à la dexaméthasone.

Avant le développement et le perfectionnement de la chirurgie hypophysaire par voie transsphénoïdale, la surrénalectomie bilatérale était le premier choix thérapeutique de la maladie de Cushing, surtout en l'absence de signes radiologiques sellaires. Cette approche thérapeutique était souvent suivie d'un syndrome de Nelson. En présence d'une tumeur hypophysaire évidente, l'approche chirurgicale se faisait le plus souvent par la voie transfrontale, qui ne permettait qu'une exérèse incomplète et non sélective de la tumeur. Par ailleurs, la radiothérapie conventionnelle, bien qu'elle puisse donner d'assez bons résultats chez l'enfant[11], est rarement efficace chez l'adulte[19]. Enfin le traitement médical qui utilise des agents bloquants de la fonction corticosurrénalienne, est parfois nécessaire à titre de préparation opératoire, mais il n'entraîne pas de véritables guérisons[19,20].

En présence d'une maladie de Cushing prouvée biologiquement, avec ou sans signes radiologiques de tumeur hypophysaire, l'approche neurochirurgicale par voie transsphénoïdale qui permet la visualisation directe de l'hypophyse et dans la majorité des cas, l'identification et l'exérèse sélective d'un adénome hypophysaire, constitue à notre avis le premier choix thérapeutique[16].

A l'Hôpital Notre-Dame durant la période de 1963 à 1977, 24 patients atteints de maladie de Cushing ont été soumis à une exploration hypophysaire par voie transsphénoïdale[16]. Ce groupe comprenait 24 patients de 13 à 58 ans. Les tomographies ont démontré que 10 patients avaient une selle turcique normale, 8 un stade radiologique I (microadénome) et 5 une augmentation franche de la selle turcique (Stades II, III et IV). Deux malades avaient reçu de la radiothérapie. Chez trois malades avec une selle turcique normale, l'exploration chirurgicale n'a pas mis en évidence de tissu tumoral. Dans tous les autres cas, le tissu tumoral a pu être identifié au cours de l'intervention. Les adénomes des patients ayant une selle turcique normale ou au stade I, étaient intrahypophysaires et localisés à la partie centrale de la glande.

Les critères de guérison reposent sur la disparition des signes cliniques et la correction des anomalies biologiques. L'évaluation biologique a été pratiquée sur une période variant de 3 à 36 mois après l'intervention.

Nous voyons (Tableau II) que sur 21 malades atteints un adénome enclos, 18 sont guéris. Parmi ces 18 patients guéris, trois ont nécessité une corticothérapie à long terme, et deux ont présenté une récidive, respectivement 30 et 10 mois après l'intervention. Ces deux patients furent guéris, l'un après une hypophysectomie totale et l'autre à la suite d'une radiothérapie.

Parmi les 6 patients non guéris, 3 avaient un adénome enclos et 3 envahissant. Parmi ces derniers, il y avait 2 femmes et un homme. La première patiente a été suivie dans un autre centre, où elle a subi dans un premier temps une hypophysectomie, et deux ans plus tard une surrénalectomie bilatérale, mais elle est décédée un mois plus tard. La deuxième patiente, un mois après la première intervention, a subi une hypophysectomie qui n'a pas entraîné de guérison, et elle est décédée deux mois plus tard d'une rupture d'un anévrisme mycotique de l'artère basilaire. Enfin, le 3e patient est décédé 12 jours après l'opération, d'une hémorrhagie de la carotide interne, secondaire à une invasion tumorale. Les trois patients non guéris atteints d'un anédome enclos étaient des femmes. La première qui, avant l'intervention, avait subi une radiothérapie, a été finalement guérie par une surrénalectomie bilatérale. La deuxième patiente a subi une deuxième

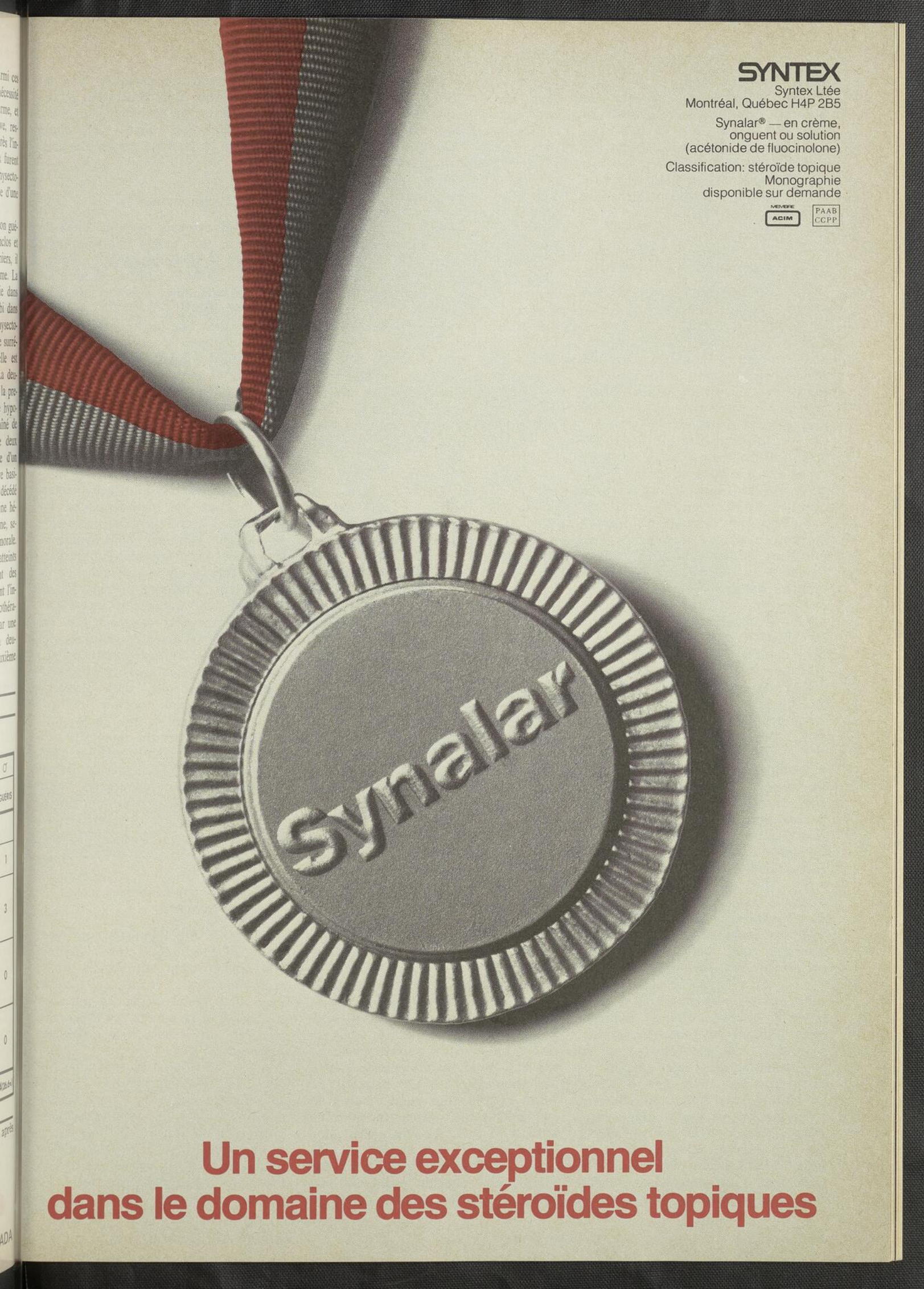
Tableau II

ADÉNOMES HYPOPHYSAIRES HYPERSECRETANTS

SELLE TURCIQUE CLASSIFICATION RADIOLOGIQUE				CUSHING		ACROMÉGALES		♀ PROLACTINOMES ♂			
				NO CAS	GUÉRIS	NO CAS	GUÉRIS	NO CAS	GUÉRIS	NO CAS	GUÉRIS
ADÉNOMES	ENCLOS	ST. 0	NORMAL	10	8 (83%)						
		ST. I <10 mm	MICRO-ADÉNOME	8	7	33	27 (82%)	46	42 (90%)	1	1
		ST. II >10 mm	NO SSE	3	3	59	48	26	14	12	3
			SSE								
	ENVAHISSANTS	ST. III LOCALISÉS	NO SSE	2	0	21	18	7	3	1	0
			SSE								
		ST. IV DIFFUS	NO SSE	1	0	7	1	1	0	1	0
			SSE								
TOTAL				24	18 (75%)	120	94 (78%)	80	59 (74%)	15	4 (26.6%)

Adenomes hypophysaires hypersecretants. Classification et résultats obtenus après exerèse de l'adenome par voie trans-sphenoïdale.

St : stade radiologique
SSE : expansion suprasellaire
NOSSE : absence d'expansion suprasellaire
No cas : nombre de cas



SYNTEX
Syntex Ltée
Montréal, Québec H4P 2B5

Synalar® — en crème,
onguent ou solution
(acétonide de fluocinolone)

Classification: stéroïde topique
Monographie
disponible sur demande

MEMBRE ACIM

PAAB CCPP

Un service exceptionnel dans le domaine des stéroïdes topiques

exploration hypophysaire qui n'a pas entraîné de guérison, et deux ans plus tard une hypophysectomie totale. Elle est décédée 2 mois plus tard dans un autre centre hospitalier. Enfin la dernière patiente a subi une radiothérapie aux "particules lourdes" (Proton Beam), suivie actuellement d'un traitement médical.

2– Les adénomes somatotropes (acromégalie-gigantisme)

L'hypersécrétion de l'hormone de croissance (GH) entraîne chez l'adulte une acromégalie et chez l'enfant un gigantisme. Elle s'accompagne pratiquement toujours d'un adénome hypophysaire, bien que certains aient soulevé l'hypothèse qu'une anomalie hypothalamique soit à l'origine de cette maladie[1-21].

Le diagnostic de l'acromégalie-gigantisme repose sur la découverte de signes cliniques, sur le dosage de la GH et sur les anomalies radiologiques du crâne ou des extrémités. Il est important de poser un diagnostic précoce afin de prévenir les complications cardio-vasculaires[22-23], et de limiter le dysmorphisme. De plus, les résultats thérapeutiques sont d'autant meilleurs que l'anédome est petit.

L'augmentation franche de la GH (10 ng/ml) dans des conditions de base, l'absence de son inhibition lors de l'hyperglycémie provoquée orale, ou sa réponse paradoxale lors d'une stimulation avec la TRH[1] constituent les preuves biologiques d'une "acromégalie active".

Les méthodes thérapeutiques sont multiples: 1) radiothérapie conventionnelle[24], ou par particules lourdes[25], 2) exérèse chirurgicale par voie intracrânienne[26], 3) exérèse chirurgicale par voie transsphénoïdale[27], 4) traitement médical avec la bromoergocryptine[28].

Le but du traitement est d'obtenir une normalisation rapide de l'hypersécrétion de GH et de corriger les anomalies oculaires parfois associées, sans induire d'hypofonctionnement hypophysaire.

La radiothérapie conventionnelle qui fut longtemps le principal mode de traitement ou la radiothérapie utilisant les particules lourdes, n'entraînent des guérisons que de façon inconstante et après un laps de temps pouvant varier de 2 à 8 ans. La chirurgie par voie transcrânienne ne permet qu'une visualisation incomplète de l'hypophyse, rendant de ce fait une exérèse sélective de la tumeur pratiquement impossible. Le traitement à la somatostatine[29] n'est encore qu'expérimental et le traitement à la bromoergocryptine qui doit être utilisé à fortes doses n'entraîne des rémissions que de façon très inconstante. L'approche chirurgicale par voie transsphénoïdale permet dans la grande majorité des cas, de pratiquer une exérèse complète et sélective du tissu tumoral, préservant ainsi l'hypophyse normale. La guérison est rapide et l'hypopituitarisme rare[27]. L'approche thérapeutique chirurgicale sera cependant fonction de l'âge du patient, du volume de la tumeur et de l'existence d'un traitement antérieur (radiothérapie ou chirurgie). C'est ainsi qu'en présence d'une tumeur envahissante, chez un patient relativement âgé et ayant déjà été traité par chirurgie ou radiothérapie, le chirurgien pratiquera une exérèse élargie, non sélective, associée si nécessaire à une hypophysectomie, dans le but d'obtenir une guérison définitive.

A l'Hôpital Notre-Dame, entre les années 1962 et 1978, 120 acromégales ont subi une exérèse d'un adénome hypophysaire par voie transphénoïdale[30]. Ce groupe comportait 57 femmes et 63 hommes. Il y avait 5 cas de gigantisme, dont une fille de 5 ans. L'âge variait de 5 à 66 ans. Quatre-vingt-dix patients se présentaient pour un premier traitement, 25 avaient déjà reçu de la radiothérapie et 5 avaient déjà été opérés dans un autre centre hospitalier. Quatre-vingt-douze patients avaient un adénome enclos, dont 33 un microadénome (diamètre < 10 mm). Les 28 autres patients avaient une expansion suprasellaire. Les critères de guérison post-opératoires que nous avons utilisés reposent essentiellement sur la normalisation de la GH plasmatique dans des conditions de base, et son abaissement en dessous de 5 ng/ml au cours d'une épreuves d'hyperglycémie provoquée orale.

Dans le groupe des 90 patients qui n'avaient pas été traités antérieurement, 6 ont eu deux interventions chirurgicales et 4 de la radiothérapie post-opératoire. Soixante-et-onze patients (79%) ont été biologiquement guéris. Quatorze ont eu eu une correction d'une insuffisance hypophysaire préopératoire, alors que 5 ont présenté un panhypopituitarisme et 2 un hypopituitarisme partiel. Sur l'ensemble des 120 patients (Tableau II), 94 sont guéris. Parmi les 92 patients qui avaient un adénome enclos, 75 (81.5%) sont guéris, alors que sur les 28 qui avaient un adénome envahissant, 19 (67.8%) sont guéris. Une malade ayant un adénome envahissant diffus (IVB) est décédée d'une complication chirurgicale, 4 mois après l'opération. L'autopsie a révélé un envahissement massif englobant le clivus, les sinus caverneux et la fosse temporale gauche.

3– Prolactinomes

Rencontrés surtout chez la femme, ils sont moins fréquents chez l'homme et diagnostiqués rarement chez l'enfant. Ils constituent de nos jours les adénomes hypophysaires les plus fréquents.

Bien que les hypothèses physiopathologiques concernant l'étiologie des Prolactinomes soient nombreuses, celle-ci demeure encore inexpliquée[31]. La prolactine qui est sous l'influence d'un facteur hypothalamique inhibiteur, vraisemblablement la dopamine[1], est sécrétée de façon épisodique, selon un cycle nycthéméral, avec un maximum nocturne. De multiples facteurs physiologiques, pharmacologiques ou pathologiques influencent la sécrétion de la prolactine et peuvent entraîner une hyperprolactinémie. La diagnostic d'un Prolactinome repose sur la connaissance de ces facteurs, l'histoire du malade, les données radiologiques et essentiellement le dosage de la prolactine. De nombreuses épreuves dynamiques ont été et sont encore expérimentées dans le but de dissocier une hyperprolactinémie fonctionnelle, d'un Prolactinome. Cependant, aucune de ces épreuves ne peut à elle seule nous permettre de poser un diagnostic certain de Prolactinome. L'histoire clinique associée à une hyperprolactinémie franche et constante (100 à 200 ng/ml), demeure le meilleur argument pour suspecter la présence d'un Prolactinome, même en l'absence d'anomalie radiologique franche[32].

a) Les Prolactinomes chez l'homme

Les Prolactinomes sont rarement diagnostiqués chez l'homme vraisemblablement en raison d'une sypmtomatologie fruste et tardive, mais aussi d'une fréquence plus faible que chez la femme. La fréquence réelle de ces lésions reste cependant inconnue.

A l'Hôpital Notre-Dame, sur une série de 15 malades de 15 à 59 ans, opérés par voie transsphénoïdale[33], nous avons remarqué que la diminution de la libido et l'impuissance constituent les symptômes les plus fréquents (12/15 malades, 80%). L'atteinte des champs visuels est relativement fréquente (7/15, 46.5%)

Un soulagement à la portée de vos doigts



- pour les petites coupures, les brûlures et les blessures légères lorsque l'infection empêche la cicatrisation
- action à large spectre et à effet chevauchant bactéricide contre les pathogènes sensibles de la peau, les organismes gram positifs et gram négatifs
- renferme la polymyxine B – qui s'est montrée plus efficace que la gentamicine contre Pseudomonas aeruginosa[1]
- de plus, d'une grande efficacité contre les dermatoses que vous rencontrez fréquemment dans votre pratique, telles que l'eczéma, l'ecthyma, l'impétigo

1. Adler, J. L. et Finland, M.: Appl Microbiol 22:870, 1971.

L'onguent Pr Neosporin*

(polymyxine B, néomycine, bacitracine)

*Nom déposé

CALMIC

Pour les renseignements posologiques, consulter la page 108

et témoigne de la présence d'une grosse rumeur, avec expansion suprasellaire. La présence d'une gynécomastie avec ou sans galactorrhée est plus rare (4/15, 26.6%). Dans notre série, les valeurs de la prolactine plasmatique de base variaient de 85 à 6200 ng/ml (N: 2-18 ng/ml). Un malade avait un panhypopituitarisme et 3 autres un hypopituitarisme partiel en ACTH. Les 17-OH-androgènes ont été mesurés chez 9 malades, et dans tous les cas, les valeurs étaient inférieures à la normale. Ces patients ont subi une exérèse de l'adénome hypophysaire par voie transsphénoïdale, et les résultants sont rapportés dans le Tableau II. Nous voyons que seuls 4 patients sur 15 ont eu une correction de l'hyperprolactinémie, associée à une guérison clinique. Cependant, si sur le plan biologique seuls 4 patients sont guéris, 6 patients sur 7 ont eu une correction de leurs troubles visuels. Le 7e, qui a conservé des séquelles oculaires, avait une atrophie du nerf optique secondaire à une compression chismatiqque de longue durée. De plus, l'acte chirurgical a corrigé un hypopituitarisme partiel chez trois patients.

b) Les Prolactinomes chez la femme

De nos jours, les Prolactinomes sont certainement les adénomes hypophysaires les plus fréquents chez la femme. Ils sont responsables de nombreux cas d'infertilité, ainsi que d'un grand nombre d'anomalies menstruelles, associées ou non à de la galactorrhée.

A l'Hôpital Notre-Dame, jusqu'à présent, 272 femmes ont été opérées pour un adénome hypophysaire à prolactine. Une étude portant sur l'évaluation de 80 patientes de ce groupe a été récemment publiée [32].

L'aménorrhée, symptôme le plus fréquent, a été rencontré chez 75 patientes, alors que la galactorrhée a été notée chez 72 patientes. Le syndrome typique d'aménorrhée-galactorrhée associé à l'hyperprolactinémie a été retrouvé chez 68 patientes, dont 5 avaient une aménorrhée primaire, et 8 une aménorrhée-galactorrhée post-partum caractéristique du syndrome de Chiari-Fromel. Parmi les 55 autres patientes, 22 avaient une selle turcique augmentée de volume, telle que décrite dans le syndrome de Forbes-Albright, et 33 une selle turcique radiologiquement normale. Enfin, deux patientes avaient des cycles menstruels réguliers et 60 ont rapporté une histoire de prise de contraceptifs oraux. Cependant, dans un grand nombre de ces cas, les problèmes menstruels ont précédé la prise de contraceptifs. Les prolactinémies étaient nettement moins élevées dans les cas d'adénomes au stade I (PRL: 36 à 460 ng/ml, $\bar{m}$ 127 ng/ml), que ceux au stade II (PRL: 48 à 4,800 ng/ml, $\bar{m}$ 670 ng/ml). Par contre, en présence d'un adénome envahissant, les valeurs se situent à des niveaux intermédiaires (PRL: 115 à 1,830 ng/ml, $\bar{m}$ 500 ng/ml). Ceci s'explique vraisemblablement par le fait que l'adénome envahissant au stade III, n'implique qu'une destruction du plancher sellaire indépendemment du volume de l'adénome. De plus, dans les stades II, les expanisons suprasellaires sont relativement fréquentes (7/26).

Chez la femme, les valeurs nomales de PRL plasmatiques varient de 2 à 18 ng/ml. Cependant, au cours des premières années, des valeurs inférieures à 30 ng/ml étaient considérées normales. C'est pour cette raison que dans cette série, nous avons pris cette limite comme critère de "guérison biologique". Le retour spontané des cycles menstruels à la normale, avec diminution progressive et disparition de la galactorrhée, ou la venue d'une grossesse dans la phase postopératoire, forment les critères d'une "guérison clinique". Les résultats sont rapportés dans le Tableau II.

Soixante-quatorze pour cent des patientes sont guéries cliniquement et biologiquement. Les résultats sont d'autant meilleurs que la tumeur est petite. C'est ainsi que pour les stades I avec une prolactinémie inférieure à 500 ng/ml, 89% des patientes sont considérées cliniquement et biologiquement guéries. Par ailleurs, parmi les 7 patientes ayant un adénome hypophysaire au stade II avec une expansion suprasellaire, trois seulement sont guéries. Enfin 6 patientes non guéries, qui ont subi une deuxième tentative chirurgicale, ont quand même conservé une hyperprolactinémie.

Deux cas ont eu des complications chirurgicales. La première patiente qui avait une volumineuse expansion suprasellaire a dû être réopérée en raison d'une fistule de LCR. Elle est décédée des suites d'un incident anesthésique. La deuxième a présenté une hémiparésie transitoire, à la suite d'une hémorrhagie du sinus caverneux.

Enfin si un diabète insipide transitoire survient chez 30% des patientes opérées, une seule a conservé un diabète insipide permanent, nécessitant une thérapie de remplacement. Deux patientes traitées au préalable par la chirurgie et de la radiothérapie, ont eu une exérèse chirurgicale élargie qui a entraîné un panhypopituitarisme. Les autres patientes ont conservé des fonctions hypophysaires normales.

Discussion

Depuis l'introduction en neurochurgie hypophysaire de la voie d'approche transsphénoïdale, les résultats thérapeutiques des adénomes hypophysaires se sont considérablement améliorés. Cependant, ces résultats sont conditionnés par différents facteurs, en rapport d'une part avec la variété, le volume et la nature envahissante ou non de l'adénome, d'autre part avec l'âge et les antécédents médico-chirurgicaux du patient et enfin avec l'expérience acquise par le neurochirurgien.

Les meilleurs résultats sont obtenus en présence d'un petit adénome, non envahissant et sans expansion suprasellaire. L'absence de traitement antérieur est également un facteur favorable. C'est en présence d'un adénome à prolactine chez l'homme que les résultats sont les moins bons, vraisemblablement en raison du volume tumoral et de l'absence de signes cliniques précoces.

Dans la Maladie de Cushing, l'acromégalie et l'hyperprolactinémie chez la femme, les résultats obtenus sont à peu près comparables. Cependant, en présence d'une maladie de Cushing avancée, une préparation médicale avec un inhibiteur de la synthèse des stéroïdes est nécessaire afin de prévenir les complications chiurgicales. D'autre part, dans cette maladie les microadénomes qui sont fréquents, sont souvent intrahypophysaires et masqués par le tissu normal environnant rendant difficile la découverte d'une telle lésion.

Les résultats de la chirurgie hypophysaire à moyen terme sont favorables et bien connus. Cependant, un certain nombre de patients guéris cliniquement et biologiquement ont récidivé quelques années plus tard. Les causes pouvant expliquer de telles récidives restent inconnues. Il pourrait s'agir de la persistance d'îlots cellulaires adénomateux, du développement d'un nouvel adénome ou de la présence d'une maladie hypothalamique primaire. Les nombreuses guérisons à long terme plaident contre cette dernière hypothèse[33], mais les causes pouvant induire un adénome hypophysaire sont peut-être multiples.

► p. 81



Pr Naprosyn® ou AAS

comme traitement d'attaque de la polyarthrite rhumatoïde et de l'ostéoarthrite

commencer avec
un choix logique

Naprosyn ou AAS
une question de priorités

soulagement de la douleur et de l'inflammation	☑ Naprosyn ☑ AAS
début d'action	☑ Naprosyn ☐ AAS
tolérance	☑ Naprosyn ☐ AAS
fidélité au régime thérapeutique	☑ Naprosyn ☐ AAS

Naprosyn:

(naproxen)

ou

Naprosyn, c'est la priorité au soulagement

Chez 968 malades, rhumatisants ou non, on n'a observé aucune différence statistiquement significative entre Naprosyn et l'aspirine.[1-8]

"...il était évident que l'administration d'une seule dose de 300 mg de naproxen (Naprosyn) avait réduit le nombre d'articulations douloureuses et (ou) sensibles ainsi que le nombre de jointures enflées d'une manière comparable à 3,6 d'aspirine prescrits à raison de 900 mg quatre fois par jour."[4]

"Il est à noter que l'effet initial de 300 mg de naproxen (Naprosyn) est plus important et se fait sentir plus rapidement que celui de 3,6 g d'aspirine."[4]

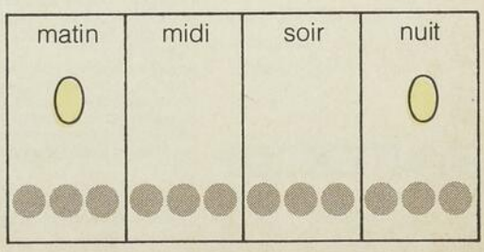
"L'effet analgésique (de Naprosyn) s'est fait sentir quelques heures après l'administration du médicament. Dans la plupart des cas, on a pu démontrer le début de l'activité anti-inflammatoire dans les vingt-quatre à quarante-huit heures qui ont suivi le début du traitement."[4]

"Dans notre étude sur la polyarthrite rhumatoïde (comparaison de l'administration quotidienne de 3,6 g d'aspirine et de 750 mg de naproxen), nous avons trouvé que le naproxen (Naprosyn) provoquait moins de micro-saignements que l'aspirine..."[9]

"...On a noté que les effets secondaires provoqués par le naproxen (Naprosyn) étaient nettement moins fréquents et moins graves que ceux causés par l'aspirine."[10]

1 comprimé de 250 mg de Naprosyn deux fois par jour

3 comprimés de 5 gr d'aspirine quatre fois par jour



Naprosyn

comme traitement d'attaque de la polyarthrite rhumatoïde et de l'ostéoarthrite

- ☑ efficacité aussi grande que celle de l'AAS
- ☑ début d'action plus rapide
- ☑ meilleure tolérance
- ☑ posologie bi-quotidienne plus pratique

RÉSUMÉ POSOLOGIQUE

Classification thérapeutique
Agent anti-inflammatoire oral, à propriétés analgésiques et antipyrétiques.

Indications
Ostéoarthrite, polyarthrite rhumatoïde, spondylite ankylosante.

Contre-indications
Ulcère peptique en évolution, inflammation du tube digestif. Hypersensibilité au médicament. Personnes chez qui l'aspirine ou d'autres médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiques provoquent l'asthme, la rhinite ou l'urticaire.

Mise en garde
L'innocuité de Naprosyn n'a pas été établie chez les femmes enceintes, les nourrices et les enfants. Par conséquent, on recommande de ne pas l'administrer à ces patients.

Précautions
Administrer Naprosyn sous surveillance étroite aux patients qui sont sujets aux irritations du tube digestif, à ceux qui présentent une diverticulose et à ceux qui ont un antécédent d'ulcère peptique. Naprosyn peut déplacer de leurs sites de liaison d'autres médicaments liés à l'albumine et causer ainsi des interactions médicamenteuses. Par exemple, les personnes qui prennent de la bishydroxycoumarine, de la warfarine, de l'hydantoïne, des sulfamides ou des sulfonylurées doivent être surveillées de très près pour déceler tout signe de surdosage ou de toxicité, si l'on ajoute Naprosyn à leur régime thérapeutique.
Chez quelques patients, on a constaté un oedème périphérique bénin. Par conséquent, les patients dont la fonction cardiaque est diminuée devraient être gardés en observation s'ils prennent Naprosyn. Le médecin doit se rappeler que les effets anti-inflammatoires, analgésiques et anti-pyrétiques de Naprosyn peuvent masquer les signes ordinaires d'une infection. Naprosyn est excrété dans l'urine surtout et devrait être administré avec prudence aux insuffisants rénaux. Naprosyn peut augmenter les taux urinaires de stéroïdes 17-cétogènes à cause de l'interaction entre le naproxène ou ses métabolites et le *m*-dinitrobenzène utilisé dans ce dosage. On conseille donc de suspendre le traitement au Naprosyn 48 heures avant de pratiquer des tests de la fonction surrénalienne.

Réactions adverses
Tube digestif: saignements gastro-intestinaux peu fréquents, avec ou sans ulcération. Dans certains cas, il a été difficile d'établir leur rapport avec Naprosyn. Autres réactions adverses, par ordre décroissant de fréquence: pyrosis, constipation, douleur abdominale, nausée, diarrhée, dyspepsie, diverticulite. Seules quelques-unes ont été assez graves pour interrompre le traitement.
Peau: les éruptions ont été relativement rares et en général elles ont disparu à l'arrêt du traitement. Autres réactions par ordre décroissant de fréquence: prurit, sudation, purpura. L'oedème angioneurotique a été observé rarement.
Système nerveux central: céphalée, étourdissements, somnolence, dépression et fatique occasionnels. Chez quelques patients seulement, ces effets (céphalée, étourdissements) ont été assez graves pour interrompre le traitement.
Sang: bien qu'aucun rapport causal n'ait été établi, on a signalé de rares cas de thrombocytopénie ou de leucopénie.
Système cardio-vasculaire: dyspnée, oedème périphérique bénin, ecchymoses et palpitations ont été signalées rarement.
Système hépatique: on a rapporté un cas de jaunisse avec Naprosyn réapparu à la suite d'une administration ultérieure; cependant aucun lien causal avec ce médicament n'a pu être établi avec certitude.
Vue et audition: on a signalé quelques anomalies oculaires comprenant altérations de la cornée, des opacités du cristallin, la dégénérescence maculaire et une vision trouble mais leur rapport avec Naprosyn n'a pas été établi. On a signalé quelques cas de tinnitus bénins ou modérément g
Bouche et gorge: quelques maux de gorge graves ont été observés mais rapport avec Naprosyn n'a pas été établi.
Epreuves de laboratoire: dans l'étude du temps de saignement, il faut rappeler que Naprosyn diminue l'agrégation plaquettaire et prolonge le de saignement. On a relevé des anomalies isolées dans d'autres épreu laboratoire pendant un traitement au Naprosyn, mais aucune tendanc n'a été notée qui permette de conclure à une toxicité possible.

Posologie et administration
Dans l'ostéoarthrite, la polyarthrite rhumatoïde et la spondylite ankylos dose quotidienne ordinaire est de 500 mg par jour. Cette dose quotid peut être augmentée à 750 mg ou diminuée, selon la réaction du mala n'est pas nécessaire d'administrer Naprosyn plus de deux fois par jou

Présentation
Comprimés ovals, biconvexes, gravés d'un N sur une face et de SYN l'autre. Chaque comprimé vert pâle contient 125 mg de naproxen. Flac 100 et 500 comprimés. Chaque comprimé jaune contient 250 mg de n roxen. Flacons de 50 et 250 comprimés.
Une monographie est disponible sur demande.

Références

1. Se, S. et coll.: Clinical Effect of Naproxen. *New Med. J. 18 (9):* 101-3
2. Hill, H.F.H. et coll.: Naproxen. A New Non-Hormonal Anti-Inflammat Agent. Studies in Rheumatoid Arthritis. *Ann. Rheum. Dis 33(1):* 12-19,
3. Diamond, H.: Naproxen and Aspirin in Rheumatoid Arthritis: A Multi Double-Blind Cross-Over Comparison Study. *J. Clin. Pharmacol. 15(4* 335-9, 1975.
4. Katona, G. et coll.: The Treatment of Rheumatoid Arthritis. A New N Steroidal Anti-Inflammatory Drug, Naproxen. *Clin. Trials J. 8(4):* 3-7, 1
5. Tompkins, R.B. et coll.: Double-Blind Cross-Over Trial of Naproxen Aspirin in Patients with Rheumatoid Arthritis. (précis) XIII Int. Congr. Rheumatology, Kyoto, Japon. 30 sept.-6 oct. 1973. Int. Congr. Ser. 29 *cerpta Medica Foundation.* Amsterdam 1973 pp. 149.
6. Alexander, S.J.: Clinical Experience with Naproxen in Rheumatoid *Arch. Intern. Med. 135(11):* 1429-35, 1975.
7. Bowers, D.E. et coll.: Naproxen in Rheumatoid Arthritis. A Controlle *Ann Intern Med. 83(4):* 470-5, Oct. 1975.
8. Willkens, R.F. et coll.: Combination Therapy with Naproxen and Asp Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum. 19(4):* 677-82, juillet-août 1976.
9. Lussier A., Arsenault A., Varady J: Gastro-intestinal Microbleeding Aspirin and Naproxen. *Clinical Pharmacologic Therapy 23:* 402-407, 1978.
10. Melton J.W. et coll.: Naproxen vs Aspirin in Osteoarthritis of the Hip Knee. *Journal of Rheumatology 5:* 338-346, 1978.

SYNTEX
Syntex Ltée
Montréal, Québec

ACIM
PAAB
CCPP

NP-3-79

Summary

From a series of over 600 cases of Pituitary Adenomas operated on by transsphenoidal route at Notre-Dame Hospital, this report presents the results on 309 cases. Seventy patients had a non secreting chromophobe adenoma and 95 a prolactinoma (80 female, 15 male), 24 had a Cushing diseases and 120 an acromegaly. Twenty-six per cent of the male with a prolactinoma were cured, while 75 to 80% of the other cases were cured. The transsphenoidal microsurgical approach is a valuable therapeutic method for pituitary adenomas.

Remerciements

Ce travail a été subventionné en partie par la Fondation Notre-Dame.

Nous remercions pour leur collaboration et leur confiance, les médecins qui nous ont référé leurs patients.

Nous remercions Mme Nicole Lacroix de sa précieuse collaboration pour la dactylographie de ce travail.

Bibliographie

1. Martin, J.B., Reichlin, S. et Brown, G.M.: Clinical approach to diagnosis of hypothalamic-pituitary disease. Dans: Clinical Neuroendocrinology, Vol. 14., F. Plum et H.M. Fletcher, Eds. Philadelphia, Davis Company, 1977, pp 323-374.
2. Hardy, J.: Transsphenoidal microsurgery of the normal and pathological pituitary. Clin. Neurosurg., 16: 185-217, 1969.
3. Hardy, J.: Transsphenoidal surgery of hypersecreting pituitary tumors. Dans: Diagnosis and Treatment of pituitary tumors, P.O. Kohler et G.T. Ross, Eds. New York, Elsevier, 1973, pp 179-194.
4. Hardy, J.: Transsphenoidal microsurgical removal of pituitary microadenoma. Prog. Neurol. Surg., 6: 200-216, 1975.
5. Vézina, J.L. et Maltais, R.: La selle turcique dans l'acromégalie. Etude radiologique. Neurochirurgie, 19: Suppl. II: 35, 1973.
6. Robert, F.: L'adénome hypophysaire dans l'acromégalie gigantisme. Etude Macroscopique, histologique et ultrastructurale. Neurochirurgie, 19: Suppl. II: 117, 1973.
7. Robert, F., Pelletier, G. et Hardy, J.: Pituitary adenomas in Cushing's disease. Arch. Pathol. Lab. Med., 102: 448-455, 1978.
8. Robert, F. et Hardy, J.: Prolactin-Secreting Adenomas. A light and microscopical study. Arch. Pathol., 625-533, 1975.
9. Earle, K.M. et Dillard, S.H., Jr.: Pathology of adenomas of the pituitary gland. Dans: Diagnosis and Treatment of Pituitary Tumors. P.O. Kohler et G.T. Ross, Eds. New York, Elsevier, 1973, pp 3-16.
10. Hardy, J., Somma, M. et Vézina J.L.: Treatment of Acromegaly. Radiation or Surgery. Dans: Current Controversies in Neurosurgery, J.P. Morley, Ed. W.B. Saunders Co., 1976, pp 377-391.
11. Jennings, A.S., Liddle, G.W. et Orth D.N.: Results of treating chilhood Cushing's disease with pituitary irradiation. New Engl. J. Med., 297: 957-962, 1977.
12. Pelletier, P.A.: Adenomes chromophobes de l'hypophyse. Thèse de doctorat, Marseille 1974.
13. Cushing, H.: The basophil adenoma of the pituitary body and their clinical manifestations. Bull. Johns Hopkins Hosp., 50: 137-195, 1932.
14. Rovit, R.L. et Duane, T.O.: Cushing's Syndrome and pituitary tumors. Pathophysiology and ocular manifestations of ACTH secreting pituitary adenomas. Amer. J. Med., 46: 416-427, 1969.
15. Bigos, S.T., Robert, F., Pelletier, G. et Hardy, J.: Cure of Cushing's disease by transsphenoidal removal of a microadenoma from a pituitary gland despite a radiographically normal sella turcica. J. Clin. Endocrinol. Metab., 45: 1251-2160, 1977.
16. Somma, M., Rasio, E., Bigos, S.T. et coll.: Cushing's Disease: Transsphenoidal Pituitary Microsurgery. J. Clin. Endocrinol. (sous presse), 1979.
17. Krieger, D.T. et Glick, S.M.: Growth hormone and cortisol responsiveness in Cushing's syndrome: relation to a possible nervous system etiology. Amer. J. Med., 52: 25-40, 1972.
18. Krieger, D.T., Amorosa, L. et Linick, F.: Cyproheptadine-induced remission of Cushing's disease. New Engl. J. Med., 293: 893-896, 1975.
19. Orth, D.N. et Liddle G.W.: Results of treatment in 108 patients with Cushing's syndrome. New Engl. J. Med., 285: 243-247, 1971.
20. Luton, J.P., Mahoudeau, J.A., Bouchard, P.H. et coll.: Treatment of Cushing's disease by o,p, DDD. Survey of 62 cases. New Engl. J. Med., 300: 459-464, 1979.
21. Martin, J.B.: Neural regulation of growth hormone secretion. Medical Progress Report. New Engl. J. Med., 288: 1384-1393, 1973.
22. McGuffin, W.L., Sherman, B.M., Roth, J. et coll.: Acromegaly and Cardiovascular disorders. A prospective study. Ann. Inter. Med., 81: 11-18, 1974.
23. Smallridge, R.C., Rajfer, S., Davia, J. et Schaff, M.: Acromegaly and Heart. An echocardiography study. Amer. J. Med., 66: 22-27, 1979.
24. Lawrence, A.M., Pinsky, S.M. et Golfine, I.D.: Conventional radiation therapy in acromegaly. Arch. Int. Med., 128: 369-377, 1971.
25. Lawrence, J.H., Chong, C.Y., Lyman, J.T. et coll.: Treatment of pituitary tumors with heavy particules. Dans: Diagnosis and Treatment of pituitary tumors, P.O. Kohler et G.T. Ross, Eds. Amsterdam, Excerpta Medica, 1973, pp 253-262.
26. Ray, B.S., Horwith, M. et Mantalen, C.: Surgical hypophysectomy as a treatment for acromegaly. Dans: Clinical Endocrinology, vol. II, E.B. Astwood et C.E. Cassidy, Eds. New York, Grune & Stratton, 1968, 93-102.
27. Hardy, J., Robert, F., Somma, M. et Vézina J.L.: Acromégalie gigantisme. Traitement chirurgical par exérèse transsphénoïdale de l'adénome hypophysaire. Neurochirurgie, 19: Suppl. II: 1973.
28. Parkes, D.: Drug Therapy. Bromocriptine. New Engl. J. Med., 301: 873-880, 1979.
29. Yen, S.S.C., Siler, T.M. et De Vane, G.W.: Effect of somatostatin in patients with acromegaly: Suppression of growth hormone, prolactin, insulin and glucose levels. New Engl. J. Med., 290: 935-938, 1974.
30. Hardy, J., Somma, M.: Acromegaly: Surgical treatment by transsphenoidal microsurgical of the Pituitary Adenoma. Dans: Clinical Aspects of Pituitary Tumors, G. Tindall, Eds. Raven Press (sous presse), 1979.
31. Sherman, B.M., Harris, C.E., Schlechte, J. et coll.: Pathogenesis of prolactin-secreting pituitary adenomas. Lancet, 2: 1019-1021, 1978.
32. Hardy, J., Beauregard, H. et Robert, F.: Prolactin-secreting pituitary adenomas: Transsphenoidal microsurgical treatment. Dans: Progress in Prolactin Physiology and Pathology, C. Robyn et M. Harter, Eds. Netherlands, Elsevier-North Holland, 1978, pp 361-369.
33. Serri, O., Somma, M., Rasio, E. et coll.: Prolactin-Secreting Adenomas in Male: Transsphenoidal Microsurgical Treatment. Can Med. Ass. J. (sous presse), 1979.
34. Hardy, J.: Functional Neurosurgery Disorders. Dans: Functional Neurosurgery, T. Rasmussen et R. Marino, Eds. Raven Press, 1979, pp 143-153.

Syndrome du canal carpien: étude sur les résultats cliniques et électrodiagnostiques post-neurolyse carpienne

Richard Leclaire[1], Sylvie Provost[2]

Résumé

Cette étude évalue les résultats cliniques et électrophysiologiques chez 100 mains soumises à une neurolyse carpienne pour un syndrome du canal carpien. L'auteur constate une différence statistiquement significative des valeurs moyennes des latences motrices et sensorielles post-neurolyse comparée aux valeurs pré-chirurgicales. L'amélioration des paramètres électrophysiologiques corrobore bien la disparition de la symptomatologie clinique.

Marie et Foix[1], en 1913, furent les premiers à suggérer une décompression du nerf médian par section du ligament transverse du carpe pour prévenir la paralysie des muscles de l'éminence thénarienne. Ils avaient en effet constaté à l'autopsie d'un patient ayant une atrophie avancée des muscles thénariens, mais sans histoire de traumatisme, une neurofibromatose du nerf médian proximalement au ligament transverse du carpe. En 1938, Moersch[2] recommanda la section du ligament transverse du carpe chez un patient souffrant d'une névrite bilatérale des nerfs médians. Cannon et Love[3], en 1946, et Brain, Wright et Wilkinson[4], en 1947, rapportèrent leurs observations de patients présentant un syndrome du canal carpien (S.C.C.) traités avec succès par décompression chirurgicale.

A la suite d'une étude clinique et électrodiagnostique sur le S.C.C..[5], nous avions déjà disponible le matériel pré-chirurgical nécessaire à une comparaison éventuelle précise des résultats post-neurolyse carpienne. Nous avons, dans cette étude, réévalué ceux de nos patients qui furent soumis à un traitement chirurgical.

Cette étude avait un double but, à savoir premièrement de confronter notre expérience à celle de la littérature et deuxièmement, de discerner, à la suite de nos observations, les facteurs pouvant contribuer à l'amélioration des résultats thérapeutiques en rapport avec une plus grande précision quant au diagnostic et traitement du S.C.C.

Matériel et méthodes

Cette étude rétrospective a porté sur 78 patients soumis à une décompression chirurgicale du nerf médian au poignet,. pour un total de 100 mains symptomatiques opérées par différents chirurgiens.

Notre méthode d'évaluation comportait une partie clinique et une partie électrodiagnostique. Sur le plan clinique, il fut procédé à un questionnaire subjectif portant sur le soulagement obtenu quant à la symptomatologie d'acroparesthésies douloureuses après le traitement chirurgical. Nous avons en outre recueilli des informations sur certains points d'intérêt, à savoir: autres modalités thérapeutiques tentées avant d'opter pour la solution chirurgicale; les paramètres relatifs à l'intervention, comme la qualité de la cicatrice et les complications post-opératoires et les conditions cliniques associées au S.C.C.

Chaque patient fut soumis à un examen objectif des membres supérieurs et du rachis cervical, incluant une évaluation du déficit sensitif (tact, piqûre et discrimination sensitive), du déficit moteur (atrophie, tonicité et parésie) et de l'atteinte trophique des téguments.

Chez tous les patients, le diagnostic de S.C.C. reposait sur les critères électrodiagnostiques suivants: latence sensorielle distale (L.S.D.) > 3.5 m/sec. ou latence motrice distale (L.M.D.) > 4.9 m/sec. Les valeurs inférieures à celles-ci sont considérées comme pathologiques par notre laboratoire[5].

L'évaluation électrodiagnostique comportait une étude des nerfs médians décomprimés chirurgicalement, incluant une L.M.D. au poignet, L.M.P. au coude, L.S.D., une vitesse de conduction motrice (V.C.M.) à l'avant-bras et une mesure de l'amplitude et de la durée des potentiels évoqués. Dans certains cas, lorsque la clinique suscitait un doute quant au diagnostic, une investigation électrodiagnostique et électromyographique plus complètes étaient faites. L'exploration électromyographique ne fut effectuée que dans les cas où des signes de dénervation avaient été notés lors de l'étude pré-opératoire.

Les données électrodiagnostiques de contrôle post-décompression chirurgicale du nerf médian furent

1) M.D., F.R.C.P. (C), Professeur agrégé de clinique, département de médecine, Université de Montréal. Physiatre, directeur de la section de recherche, service de physiatrie, Hôpital Notre-Dame, Montréal.

2) Etudiante en médecine, stagiaire en recherche (subvention M.A.S. du Québec).

C'est une question de vie



ANTURAN® 200mg q.i.d.

a abaissé le taux annuel des décès par cardiopathie de 48,5%

a abaissé le taux annuel es morts subites d'origine ardiaque de 57,2%

ours de la période durant laquelle le risque de mortalité est le plus élevé.*

de ART (Anturan Reinfarction Trial)* est une étude prospective, omisée, à double insu, multicentre, qui compare l'Anturan (200 mg) à un placebo dans la prévention des décès par cardiopathie chez atients ayant présenté un infarctus du myocarde.

Cette évaluation des résultats finals** montre qu'on a obtenu un effet bénéfique global avec l'Anturan durant la période planifiée pour l'étude, soit une diminution de 29% du nombre total des décès et une diminution de 40,5% dans le nombre des morts subites, l'effet bénéfique maximal se manifestant au cours des 6 à 8 mois qui suivirent immédiatement l'infarctus du myocarde. Le fait que le traitement à long terme n'ait pas produit des résultats aussi frappants pendant la deuxième année que pendant la première pourrait très bien refléter une baisse dans le risque de mortalité à mesure que le temps s'écoule après la survenue de l'infarctus du myocarde. La question à savoir si la discontinuation du traitement après l'obtention de l'effet maximal résulterait en une perte de l'effet bénéfique initial reste cependant irrésolue.

*Sulfinpyrazone in the Prevention of Cardiac Death after Myocardial Infarction. The Anturan Reinfarction Trial Research Group. New England Journal of Medicine, Vol. 298, No 6, Feb. 9, 1978.

**Sherry, S.: Reducing post-infarction mortality with sulfinpyrazone. The Anturane Reinfarction Trial. Mémoire présenté au Symp. Int. "Neue Aspekte der medikamentösen Behandlung des Herzinfarktes", Zurich 1979.

ANT-URAN

C'est une question de vie

ANTURAN

Geigy

Dorval, Qué, H9S 1B1

Renseignements thérapeutiques page 114

G-9104

recueillies selon une méthode éliminant les risques d'erreurs habituelles[6,7,8], incluant une température cutanée limitée à une variation de 31 à 33° C. Toutes les déterminations de valeurs furent faites par le même opérateur..

Résultats et discussion

Cette étude rapporte les résultats de 100 neurolyses du nerf médian au carpe pour un S.C.C., effectuée chez 78 patients, dont les paramètres médico-chirurgicaux sont illustrés dans le Tableau I.

Les résultats post-opératoires obtenus sur le plan subjectif (acroparesthésies et douleurs) sont illustrés dans le Tableau II. Sur un total de 100 mains symptomatiques, nous avons noté un soulagement complet des acroparesthésies dans 76 cas, une nette amélioration dans 21 cas et 3 mains restèrent symptomatiques. La symptomatologie douloureuse disparut complètement pour 47 mains, fut soulagée partiellement pour 24 et persista pour 3 mains, d'un total de 74. Sur 100 mains symptomatiques, 3 ne furent pas améliorées.

Il ressort donc de ces résultats subjectifs, mais des plus importants, puisque bien souvent le but de la neurolyse du nerf médian du carpe est justement le soulagement de cette symptomatologie, que seulement 3% des patients n'ont pas été améliorés par la chirurgie. Peu d'actes chirurgicaux peuvent être aussi gratifiants pour un chirurgien.

Les trois échecs sont d'après notre évaluation attribuables dans un cas au développement d'une dystrophie réflexe, un autre à une cicatrice vicieuse et le troisième à une neurolyse vraisemblablement incomplète, suite à la constatation d'une cicatrice vraiment proximale au ligament annulaire du carpe.

Le Tableau III indique les résultats de l'examen objectif de l'évolution du déficit sensitivo-moteur, à la suite de chirurgie chez 68 mains présentant un tel déficit en pré-opératoire. Ces données, quoiqu'elles puissent être entachées de subjectivisme de la part du patient et de l'examinateur, indiquent cependant qu'un déficit neurologique, surtout s'il est sévère, prend un temps certain à revenir à la normale. En effet, seulement 28% des mains déficientes montrèrent un retour parfait. Une diminution du déficit fut cependant notée dans 51% des cas, alors que le déficit restait inchangé dans 21%.

C'est notre conviction à la révision de ces patients qu'il y a intérêt à procéder à une décompression avant qu'un déficit clinique s'installe, car le résultat à court terme (soulagement) et long terme (éviter une détérioration) du traitement chirurgical est beaucoup plus satisfaisant. Il n'y a donc pas lieu de surseoir à un traitement chirurgical quand la symptomatologie est présente, que l'examen électrodiagnostique est positif et que l'essai d'un traitement conservateur (i.e. repos, immobilisation et infiltration de stéroïdes) est inefficace. Cette conduite est d'autant plus appropriée que la chirurgie est relativement simple et les complications très rares.

Les valeurs électrodiagnostiques pré-opératoires et post-opératoires sont mises en parallèle dans le Tableau IV. L'analyse comparative de tous ces paramètres électrophysiologiques montre une amélioration certaine de l'état post-chirurgical du nerf médian. La moyenne des L.M.D. diminue à 3.95 m/sec. post-neurolyse. par rapport à 6.29 m/sec. à la période pré-opératoire. Il en est de même pour l'index le plus sûr quant à la présence d'un S.C.C., à savoir la L.S.D. dont la moyenne est réduite de 4.85 m/sec. à 3.76 m/sec., soit une amélioration statistiquement significative de la vitesse de conduction des fibres nerveuses tant motrices que sensorielles du médian.

Nous avons été en mesure de constater que certains patients chez

Tableau I

Paramètres médico-chirurgicaux

• 78 Patients:	60 F — 18H			
• Age:	29 à 87 ans	($\bar{x}$: 55.3 ans)		
• Neurolyse median:	Droit: 42	Gauche: 14	Bil.: 22	Total: 100
• Durée sympt. pré-op.:	3 semaines à 40 ans	($\bar{x}$: 5 ans)		
• Follow-up post-neurolyse:	2 à 20 mois	($\bar{x}$: 9.3 mois)		

Tableau II

Résultats subjectifs post-neurolyse

	Soulagement			
	Complet	Partiel	Aucun	Total
Acroparesthésies	76	21	3	100
Douleurs	47	24	3	74

Tableau III

Résultats objectifs post-neurolyse

68 mains avec déficit neurologique pré-opératoire

• Disparition du déficit:	28%
• Diminution du déficit:	51%
• Déficit inchangé:	21%

Tableau IV

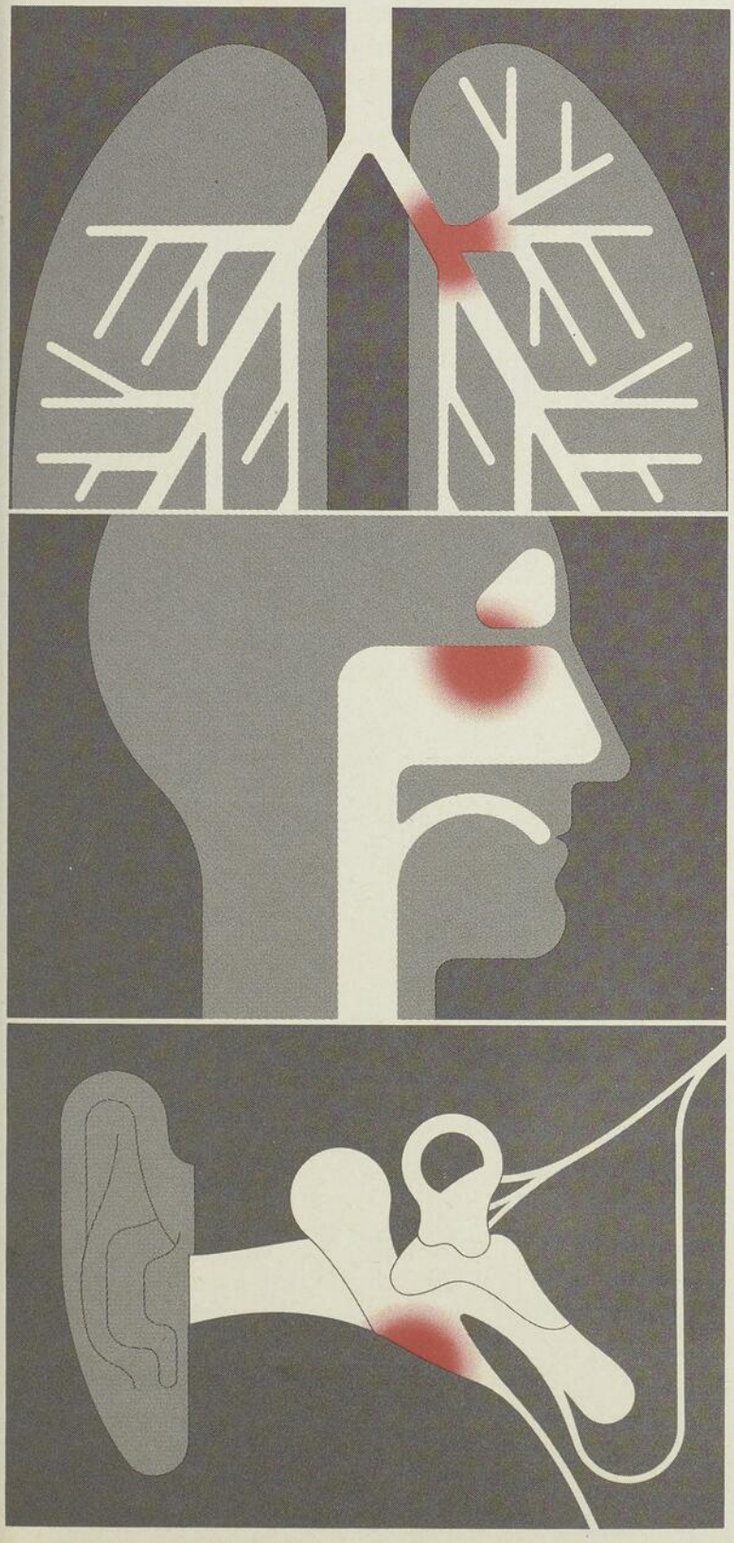
Résultats électrodiagnostiques

		Pré-Op.	Post-Op.
• L.M.D.	Moyenne*	6.29 m/sec.	3.95 m/sec.
	Étendue	3.5 — 25.2	2.6 — 7.7
• P.E.	Amplitude moyenne	8.3 mV.	11.1 mV
	Écart	0.5 — 20	1 — 30
• L.S.D.	Moyenne*	4.85 m/sec	3.76 m/sec.
	Étendue	2.9 — 11.6	2.6 — 6.4
• P.E.	Amplitude moyenne	8.0 μV.	18.9 μV.
	Écart	1 — 20	2 — 40
• V.C.M.	Moyenne	49.06 M/Sec.	51.14 M/Sec.
	Étendue	19.2 — 79.1	40 — 64.3

*Différences statistiquement significatives $p < 0.001$ (t Student's test)

Abréviations: L.M.D.: *latence motrice distale*
L.S.D.: *latence sensorielle distale*
V.C.M.: *vitesse de conduction motrice, segment coude — poignet*
m/sec.: *milliseconde*
M/Sec.: *mètre-seconde*
P.E. Ampl.: *amplitude du potentiel évoqué*
mV.: *millivolt*
μV *microvolt*

Quand vous traitez bronchite, sinusite et otite moyenne, votre antibactérien de *premier choix...*



- possède-t-il un *spectre bactéricide étendu?*
- a-t-il la réputation d'éliminer *efficacement* les principaux germes pathogènes responsables, incluant *H. influenzae?*
- entraîne-t-il *peu d'effets secondaires,* sans oublier la diarrhée?
- *pénètre-t-il* dans les liquides et tissus organiques atteints?
- s'administre-t-il en *posologie biquotidienne simple* encourageant la fidélité du malade au traitement?
- suit-il un profil *d'absorption indépendant du pH gastrique et de la présence d'aliments* dans le tractus gastro-intestinal?
- rencontre-t-il rarement de la *résistance bactérienne,* même quand les organismes responsables sont pénicillino-résistants?[1]
- est-il peu exposé au risque de *résistance croisée* développée par d'autres antibactériens?[2]
- s'emploie-t-il aussi bien *chez les enfants que chez les adultes,* même lorsqu'on soupçonne de l'*hypersensibilité* ou une sensibilisation croisée à la *pénicilline* et aux céphalosporines?

Le *seul* antibactérien disponible au Canada présentement qui réponde affirmativement à *toutes* ces questions est le

triméthoprime/sulfaméthoxazole, ingrédients actifs du

Bactrim™ Roche®

Références:
1. Kayser F.H.: 10e Congrès international de chimiothérapie (Zurich), 1977.
2. Garrod L.: *Drugs*, 1(1):1–108, 1971.

Renseignements thérapeutiques page 136

™ Marque de commerce de Hoffmann-La Roche Limitée
® Marque déposée

ROCHE®
Hoffmann-La Roche Limitée
Vaudreuil, Québec J7V 6B3

qui un diagnostic clinique et électrodiagnostique de S.C.C. avait été posé, sont devenus asymptomatiques sur les plans clinique et électrodiagnostique, à la suite d'un traitement conservateur fructueux. Par ailleurs, ces patients restent très enclins à des récidives avec le risque d'une solution de temporisation indue qui provoque un déficit plus sévère et moins susceptible de répondre correctement à un traitement chirurgical. Notre expérience est donc similaire à celle de Goodman et Gilliatt[9], Paine[10], Garland et coll.[11], Melvin et coll.[12].

Les potentiels moteurs et sensitifs évoqués de par l'augmentation moyenne de leur amplitude corroborent l'amélioration électrophysiologique. La V.C.M. du nerf médian à l'avant-bras, qui est parfois diminuée dans un S.C.C. (par un mécanisme d'atteinte rétrograde au segment pathologique) ne montre pas de modification significative des moyennes.

Ces résultats démontrant l'amélioration des paramètres électrophysiologiques, sont d'autant plus significatifs compte tenu de deux variables qui devraient amoindrir cette différence pré et post-chirurgie. D'abord la période d'évaluation post-chirurgicale quoiqu'en moyenne de 9.3 mois, variait de 2 à 20 mois. Il faut donc souligner que certains patients, s'ils avaient été réévalués plus tardivement après l'intervention, auraient contribué à améliorer davantage les valeurs post-chirurgicales, compte tenu que la condition du nerf aurait pu s'améliorer davantage chez certains patients. En outre, il est à noter que lors de l'examen pré-opératoire, il fut impossible d'obtenir une L.S.D., dans certains cas, compte tenu de la sévérité de l'atteinte. Ces valeurs si elles avaient été obtenues, auraient accentué l'importance du déficit électrophysiologique des données pré-opératoires. De même, chez ce même groupe sévèrement atteint, les paramètres obtenus en post-opératoire ont modifié de façon négative l'amélioration électrophysiologique. Ces constations s'appliquent sur les paramètres suivants, à savoir la L.S.D. et l'amplitude du potentiel sensitif évoqué.

Le Diagramme I illustre l'estimation faite par les patients du résultat global de l'acte chirurgical auquel ils furent soumis. L'opinion des patients corrobore très étroitement le soulagement des symptômes d'acroparesthésies douloureuses. Ces résultats sont similaires à ceux publiés par Phalen[13], Cseuz et coll.[14].

Par ailleurs, il nous apparaît pertinent de souligner que certains patients, considérant le résultat du traitement chirurgical, comme moyen, présentaient bien souvent une symptomatologie et des signes cliniques compatibles avec une cervico-brachialgie d'origine ligamentaire associée, expliquant la persistance d'une symptomatologie douloureuse et pouvant être considérée par le patient comme non soulagée par la neurolyse carpienne. Plusieurs de ces patients traités pour cette condition ont été soulagés de leur symptomatologie résiduelle. Il nous apparaît donc opportun de souligner l'importance de bien expliquer aux patients soumis à une neurolyse carpienne, que le traitement chirurgical n'a pas pour but de traiter cette condition cervicale souvent associée.

L'étude actuelle est très concordante avec l'étude de Kremer, Gilliatt, Golding et Wilson[15]. Ces auteurs publièrent en 1953 une étude portant sur 40 patients traités pour S.C.C. par incision transversale au niveau du poignet avec section du flexor retinaculum. Chez 37 patients, la douleur fut soulagée immédiatement et de façon permanente. Dans un groupe de 35 patients présentant un déficit sensitif pré-opératoire, 15 revinrent à la normale, 17 furent améliorés et 9 présentaient de discrètes paresthésies résiduelles qui disparurent après quelques mois. Chez un patient, le nerf était complètement atrophié et chez 2 autres, le bord distal du ligament n'avait pas été sectionné lors de la première opération.

L'amélioration de la L.S.D. post-neurolyse carpienne est illustrée par la Figure 1. Deux patients (1 et 2) présentent une amélioration progressive dans le temps de la vitesse de conduction des fibres sensorielles avec retour à des valeurs normales respectivement de 3.2 m/sec. et de 3.3 m/sec., s'accompagnant d'une augmentation de l'amplitude des potentiels évoqués. Le patient 3 représentant un S.C.C. sévère avec absence de potentiel évoqué en pré-opératoire, affiche au 9e mois une normalisation de la L.S.D. Il est donc possible au besoin d'évaluer l'amélioration des paramètres électrophysiologiques. Ceci a d'autant plus d'intérêt lorsque les paramètres pré-opératoires sont disponibles comme point de référence, face à une non-amélioration clinique post-chirurgicale.

Notre expérience de l'évaluation et du traitement de patients présentant un S.C.C. nous permet de croire que sous réserve de conditions particulières, il serait souhaitable que les patients présentant un des paramètres électrophysiologiques suivants soient soumis à une neurolyse carpienne: L.S.D. $\geq$ 5 m/sec., L.S.D. $>$ 3.5 m/sec. avec signes de dénervation à l'exploration électromyographique.

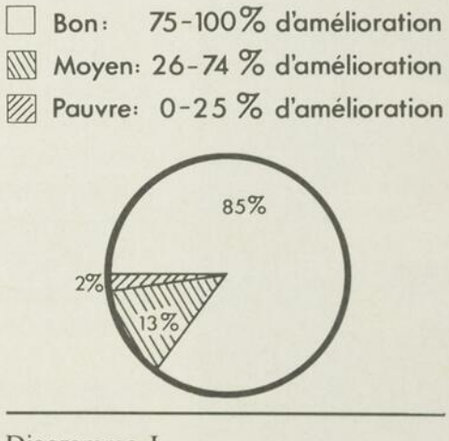


Diagramme I

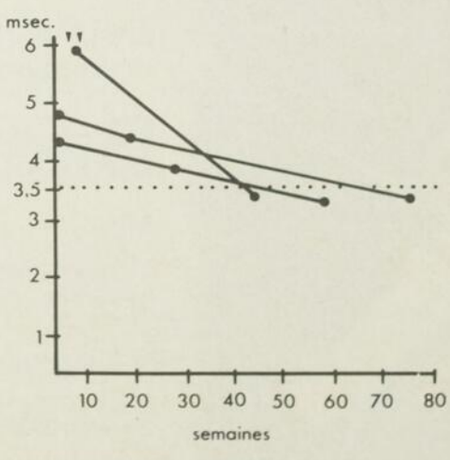


Fig. 1

Summary

This study evaluates the clinical findings and electrophysiological studies of 100 hands who underwent a median nerve neurolysis for a carpal tunnel syndrome. The author states that there is a significant statistical difference between the pre and post-surgery mean values of the motor and sensory nerve latency periods. The improvement of the electrophysiological readings can be closely correlated with the disappearance of the clinical symptoms.

Remerciements

Les auteurs remercient Mlle Sylvie Bouthillette, technicienne en physiothérapie et Mme Carole Morin, secrétaire médicale, de leur précieuse collaboration.

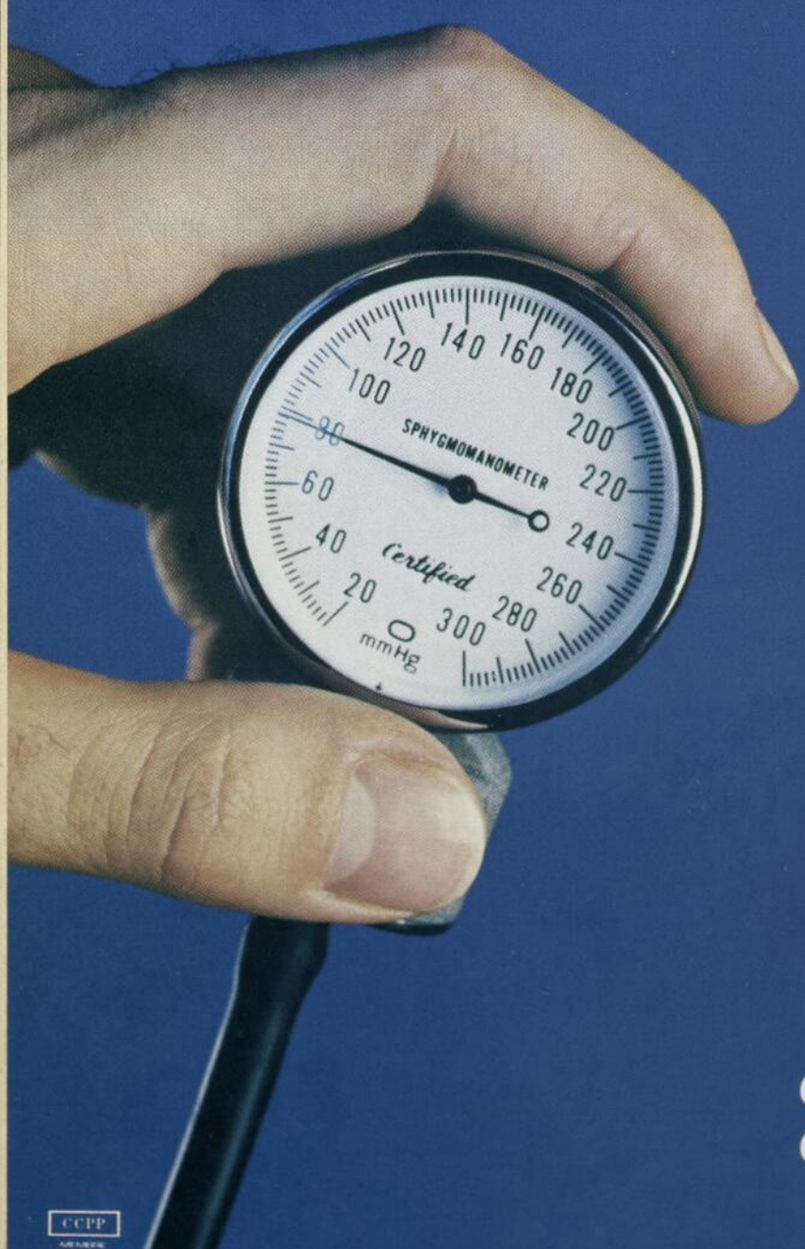
► p 89


dans l'hypertension et l'angor
Quelle importance doit-on accorder aux bêta-bloqueurs de la «nouvelle génération»?
Offrent-ils des avantages réels en comparaison avec ceux de la 1ère génération?

dans les faits

Aucun bêta-bloqueur ne s'est révélé supérieur à INDÉRAL.

La plupart des autorités voient dans INDÉRAL le standard de comparaison des produits de sa classe.



Le Lancet[1] déclare:

«Aujourd'hui, il semble qu'il n'y ait que deux raisons substantielles de préférer un bêta-bloqueur à un autre. D'abord, la toxicité spécifique peut faire rejeter d'emblée un médicament, practolol en est le meilleur exemple, bien que d'autres spécialités aient connu une carrière très courte après leur mise sur le marché.

Deuxièmement, il peut être nécessaire de recourir à un antagoniste des récepteurs bêta-1 (cardiosélectif) lorsque le blocage des récepteurs bêta-2 des bronches risque d'exacerber les bronchospasmes et de causer des troubles respiratoires. Même dans ces cas, la distinction entre ces récepteurs n'est pas absolue et un agent cardiosélectif peut néanmoins exacerber une affection bronchique obstructive[2].

Les autres considérations dans le choix des bêta-bloqueurs ne revêtent qu'une importance mineure; il semblerait opportun, cependant, d'exercer une préférence raisonnable à l'endroit du médicament utilisé en clinique depuis le plus longtemps, c'est-à-dire le propranolol.»

Bibliographie
1. Editorial, The Lancet, 11 septembre 1976, pp. 551-552.
2. Bernecker, C., I. Roetscher, The Lancet, 1970, ii, p. 662.

INDÉRAL a été le bêta-bloqueur le plus universellement prescrit pendant plus de 10 ans... et il le demeure!

indéral*

(propranolol)

devance les autres bêta-bloqueurs d'une décennie.

CCPP
ACIM

Fabrication canadienne selon accord avec
IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED
*marque déposée 2263

LABORATOIRES AYERST
Division de Ayerst, McKenna & Harrison Inc.
Montréal, Canada

Il n'y a pas de substitut pour la qualité

Ayerst

indéral*

(Chlorhydrate de propranolol)

Un agent bloqueur des récepteurs adrénergiques bêta

INDICATIONS:
a) Hypertension INDÉRAL est indiqué dans le traitement de l'hypertension. Il est utilisé ordinairement en association avec d'autres médications, le plus souvent un diurétique thiazidique. S'il le juge à propos, le médecin peut employer chez certains de ses malades INDÉRAL seul ou comme thérapeutique d'attaque de l'hypertension au lieu d'un diurétique. L'association d'INDÉRAL et des diurétiques thiazidiques avec ou sans vasodilateurs périphériques s'est révélée compatible et elle est généralement plus efficace qu'INDÉRAL seul. L'INDÉRAL employé avec la plupart des agents antihypertenseurs les plus couramment utilisés n'a pas donné lieu à des phénomènes d'incompatibilité. On ne recommande pas l'administration d'INDÉRAL seul dans le traitement d'urgence des crises d'hypertension. On l'utilise parfois, cependant, à titre d'appoint pour contrecarrer les effets indésirables (tachycardie) des agents thérapeutiques administrés dans ces situations. **b) Angine de poitrine** INDÉRAL est indiqué en prophylaxie de l'angine de poitrine. **c) Migraine** En prophylaxie de la migraine. N'est pas recommandé en thérapeutique des crises aiguës de migraine. **CONTRE-INDICATIONS:** INDÉRAL est contre-indiqué en présence (1) de bronchospasme ou d'asthme (2) de rhinite allergique au cours de la saison pollinique (3) de bradycardie sinusale et de bloc cardiaque du second ou du troisième degré (4) de choc cardiogène (5) de défaillance du ventricule droit secondaire à l'hypertension pulmonaire (6) d'insuffisance cardiaque (voir la MISE EN GARDE) à moins qu'elle ne soit secondaire à la tachyarythmie justiciable du traitement à INDÉRAL. **MISE EN GARDE: Insuffisance cardiaque** La stimulation sympathique demeure un élément vital de la fonction circulatoire en présence d'insuffisance cardiaque; en conséquence, l'inhibition par blocage bêta-adrénergique représente un risque puisqu'il peut accentuer la dépression de la contractilité myocardique et précipiter un arrêt cardiaque. INDÉRAL agit de façon sélective sans abolir l'action inotrope de la digitale sur le muscle cardiaque (c'est-à-dire qui consiste à entretenir la force des contractions myocardiques). Chez les sujets qui reçoivent de la digitale, l'action inotrope positive de cette substance peut réduire l'effet inotrope négatif d'INDÉRAL. Les effets d'INDÉRAL et de la digitale s'additionnent dans la dépression de la conduction auriculoventriculaire. **Interruption brusque d'INDÉRAL en présence d'angine de poitrine** On a rapporté des incidents d'exacerbation graves de l'angine de poitrine et la survenue d'infarctus du myocarde chez certains angineux lors d'interruption brusque d'INDÉRAL. Par conséquent, lorsqu'on envisage le retrait d'INDÉRAL, dans ce cas, on doit réduire la posologie graduellement pendant au moins deux semaines et observer strictement le malade. Maintenir la même fréquence des prises. Dans les situations très urgentes, réduire les doses d'INDÉRAL en palier, en quatre jours et sous stricte observation. Si l'angine de poitrine s'aggrave, ou que survient une insuffisance coronaire aiguë, on recommande de reprendre le traitement à l'INDÉRAL promptement, au moins temporairement. De plus, les sujets atteints d'angine de poitrine doivent être avertis du danger de l'interruption brusque d'INDÉRAL. **Chirurgie urgente ou non** Le cas des angineux traités avec des bêta-bloqueurs et qui subissent une chirurgie urgente ou non porte à la controverse puisque le blocage des récepteurs adrénergiques bêta gêne la faculté du coeur de répondre à la stimulation réflexe transmise par voie adrénergique, mais par ailleurs l'arrêt brusque du traitement peut entraîner de graves complications. En cas d'urgence chirurgicale, INDÉRAL étant un inhibiteur compétitif des récepteurs agonistes bêta adrénergiques, ses effets sont susceptibles d'être renversés, si nécessaire, par des doses suffisantes de substances agonistes tels que l'isoprotérénol ou le lévartérénol. **PRÉCAUTIONS:** Le ralentissement du coeur par suite de l'activité vagale non opposée est relativement fréquent chez les sujets traités à l'INDÉRAL; cependant, à l'occasion, une bradycardie grave se produit et elle peut causer des vertiges, des lipothymies ou de l'hypotension orthostatique. Les malades dont la réserve cardiaque est limitée doivent être surveillés pour dépister les manifestations de bradycardie excessive. S'ils deviennent symptomatiques, la dose d'INDÉRAL doit être diminuée ou, au besoin, le traitement doit être interrompu. S'il devient impératif de corriger la bradycardie, on doit recourir à l'atropine ou à l'isoprotérénol intraveineux. **EFFETS INDÉSIRABLES:** Les plus sérieux effets indésirables causés par INDÉRAL sont l'insuffisance cardiaque et le bronchospasme. Certains troubles gastro-intestinaux tels qu'anorexie, nausées, vomissements, diarrhée, coliques sont les réactions indésirables les plus fréquentes. On a aussi rapporté, mais plus rarement (selon l'ordre de leur fréquence), la froideur des extrémités et l'exacerbation de la maladie de Raynaud; l'insuffisance cardiaque, les troubles du sommeil, notamment les cauchemars, les étourdissements, la fatigue et les bronchospasmes. **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION: Voie orale Hypertension** La réponse à une dose donnée du médicament varie d'un malade à l'autre et en conséquence, les doses d'INDÉRAL doivent être individualisées et soigneusement contrôlées. La posologie d'attaque contre l'hypertension peut être de deux prises quotidiennes égales de 40 mg. Cette dose peut être augmentée au besoin, au cours d'une semaine, à 80 mg deux fois par jour avant le petit déjeuner et au coucher. Si nécessaire, on peut porter la dose à 160 mg deux fois par jour. Chez la plupart des malades, la posologie se situe entre 160 et 320 mg par jour. Quelques malades répondent à 80 mg par jour; par contre l'expérience a prouvé que l'administration, dans certains cas rebelles, de doses supérieures à 320 mg peut avoir de bons résultats. Les doses supérieures à 320 mg/jour doivent être administrées en trois ou quatre prises réparties au cours de la journée. La réponse tensionnelle se manifeste dans un délai variable. L'effet antihypertensif se produit ordinairement en 3 à 7 jours après l'atteinte de la dose efficace. La baisse maximale de la tension artérielle peut se produire de deux à quatre semaines après l'instauration du traitement. **Angine de poitrine** La posologie doit être individualisée. La dose d'attaque est de 10 à 20 mg, trois ou quatre fois par jour, avant les repas et au coucher; on augmente graduellement à intervalles de trois à sept jours jusqu'à ce que la réponse optimale soit obtenue. Bien que des sujets répondent à tous les niveaux posologiques, la posologie moyenne efficace semble se situer à 160 mg par jour. Parfois, dans les cas rebelles, des doses de 320 à 400 mg ont pu donner de bons résultats. Si le traitement doit être interrompu, procéder graduellement à la réduction des doses pendant environ deux semaines (voir sous Mise en garde). **Migraine** La posologie doit être individualisée. La dose d'attaque est de 40 mg deux fois par jour. Les prises peuvent être augmentées progressivement jusqu'à ce que l'effet prophylactique soit atteint. La dose d'entretien efficace ordinaire est de 80 à 160 mg par jour. **PRÉSENTATION: Comprimés** N°. 3461 Le comprimé sécable contient 10 mg de chlorhydrate de propranolol. N°. 3464 Le comprimé sécable contient 40 mg de chlorhydrate de propranolol. N°. 3468 Le comprimé sécable contient 80 mg de chlorhydrate de propranolol. N°. 3469 Le comprimé sécable contient 120 mg de chlorhydrate de propranolol.

La monographie du produit est délivrée sur demande.

Il n'y a pas de substitut pour la qualité — Ayerst®

LABORATOIRES AYERST
division de Ayerst, McKenna & Harrison, inc.
Montréal, Canada
Fabrication canadienne selon accord avec
IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED

CCPP MEMBRE ACIM

*marque déposée
2263

Bibliographie

1. Marie, Pierre et Foix: Atrophie isolée de l'éminence thénar d'origine névritique. Rôle du ligament annulaire antérieur du carpe dans la pathogénie de la lésion. Rev. Neurol., 26: 647-649, 1913.
2. Moersch, F.P.: Median thenar neuritis. Proc. Staff Meet., Mayo Clin., 13: 220-222, 1938.
3. Cannon, B.W. et Love, J.G.: Tardy median palsy; median neuritis; median thenar neuritis amenable to surgery. Surgery, 20: 210-216, 1946.
4. Brain, W.R., Wright, A.D. et Wilkinson, M.: Spontaneous compression of both median nerves in the carpal tunnel. Six cases treated surgically. Lancet, 1: 277-282, 1947.
5. Latreille, J.M. et Leclaire, R.: Le syndrome du canal carpien, étude clinique et électrodiagnostique. Union Méd. Canada, 105: 710-719, 1976.
6. Maynard, F.M. et Stolov, W.C.: Experimental error in determination of nerve conduction velocity. Arch. Phys. Med. Rehabil., 53: 362-372, 1972.
7. Honet, J.C., Jebsen, R.H. et Perrin, E.B.: Variability of nerve conduction velocity determinations in normal persons. Arch. Phys. Med. Rehabil., 49: 650-654, 1968.
8. Mavor, H. et Libman, I.: Motor nerve conduction velocity measurement as a diagnostic tool. Neurology, 12: 733-744, 1962.
9. Goodman, H.V. et Gilliatt, R.W.: The effect of treatment on median nerve conduction in patients with the carpal tunnel syndrome. Ann. Phys. Med., 6: 137-155, 1961.
10. Paine, K.W.E.: The carpal tunnel syndrome. Can. Journ. Surg., 6: 446-449, 1963.
11. Garland, H., Langworth, E.P., Taverner, D. et Clark, J.M.P.: Surgical treatment for the carpal tunnel syndrome. Lancet, 1129-1130, 1964.
12. Melvin, J.L., Johnson, E.W. et Duran, R.: Electrodiagnosis after surgery for the carpal tunnel syndrome. Arch. Phys. Med. Rehabil., 49: 502-507, 1968.
13. Phalen, G.S.: The carpal tunnel syndrome (seventeen years' experience in diagnosis and treatment of six hundred fifty-four hands). J. Bone Joint Surg., 48: 211-228, 1966.
14. Cseuz, K.A., Thomas, J.E., Lambert, E.H., Love, J.G. et Lipscomb, P.R.: Long-term results of operation for carpal syndrome. Mayo Clin. Proc., 41: 232-241, 1966.
15. Kremer, M., Gilliatt, R.W., Golding, J.S.R. et Wilson, T.G.: Acroparesthesiae in the carpal tunnel syndrome, Lancet, 590-595, 1953.

Valeur comparative de l'ultrasonographie, de la tomodensitométrie et de la lymphographie dans l'investigation des lésions ganglionnaires abdomino-pelviennes

Raymond Bélanger[1], Guy Hébert[2]

Résumé

La lymphographie, l'ultrasonographie et la tomodensitométrie sont trois examens qui permettent d'étudier les ganglions lymphatiques abdomino-pelviens. Chacun de ces examens contribue de façon différente à l'investigation de la pathologie du système lymphatique rétro-péritonéal aussi bien pour l'étude de la morphologie ganglionnaire, de la taille des ganglions et des territoires soumis à l'investigation.

Chaque fois qu'un clinicien est confronté avec un patient atteint d'un lymphome, il lui faut pour connaître l'étendue de la maladie, déterminer s'il y a atteinte des ganglions lymphatiques abdomino-pelviens.

Certains cancers, tel l'épithélioma du col utérin, de l'endomètre, de la prostate ou de la vessie par exemple, sont réputés pour leur extension fréquente aux ganglions iliaques et même lombaires. L'approche thérapeutique pourrait ainsi être grandement influencée selon que les ganglions lymphatiques sont atteints ou non.

Nous avons à notre disposition plusieurs moyens nous permettant de connaître la dimension et l'état des ganglions lymphatiques abdomino-pelviens. La lymphographie est déjà connue depuis plusieurs années et elle a fait ses preuves. Toutefois, deux techniques ont fait leur apparition assez récemment et leur popularité ne cesse d'augmenter. Il est essentiel croyons-nous que la valeur de ces techniques soit bien comprise des cliniciens qui doivent savoir ce que peut leur apporter chacun de ces examens dans l'investigation des ganglions lymphatiques. Nous nous proposons donc dans ce court exposé de déterminer les principaux avantages et inconvénients de ces techniques pour en permettre une meilleure utilisation.

Nous devons admettre que même si notre étude se limite aux trois techniques mentionnées ci-haut, il ne faut pas omettre de mentionner la valeur du Gallium 67, examen isotopique permettant lui aussi d'explorer le système lymphatique de façon différente.

Nous allons étudier la valeur de l'ultrasonographie, la tomodensitométrie et de la lymphographie en fonction de la taille des ganglions, de leur situation topographique et de leur morphologie. Nous pourrons aussi effleurer d'autres notions concernant ces examens et l'on peut mentionner: l'aide à la cyto-ponction, la surveillance de l'évolution d'une maladie et de l'efficacité d'un traitement, un aperçu concernant d'autres lésions pouvant être décelées au cours d'un de ces examens et quelques notes techniques.

Volume des ganglions

Dans le système lymphatique lombo-pelvien la lymphographie explore même des ganglions de petite taille. Un ganglion ayant une taille aussi minuscule qu'un millimètre de diamètre peut être opacifié et perçu sur les clichés obtenus. Les ganglions mesurant 1 cm ou plus en diamètre sont fréquents. Ils feront l'objet d'une analyse minutieuse. On y recherchera les lacunes. Des lacunes aussi petites que 3 ou 4 mm de diamètre seront ainsi d'emblée démontrées par la lymphographie, ce que ne peuvent faire la tomodensitométrie ni l'ultrasonographie. Depuis environ une quinzaine d'années, il est connu que les métastases ganglionnaires microscopiques encore trop petites ne sont pas perçues à la lymphographie. Lorsque les métastases microscopiques augmentent leur taille elles deviennent perceptibles. Un ganglion peut devenir microlacunaire soit parce qu'il présente une hyperplasie lymphoïde ou soit encore parce qu'il contient de petites métastases. Un ganglion même de taille normale peut être soupçonné d'infiltration maligne s'il est microlacunaire et surtout s'il se trouve isolé dans une chaîne de ganglions d'aspect normal.

L'ultrasonographie particulièrement chez les patients maigres peut parfois mettre en évidence des ganglions à compter de 1 cm de diamètre s'ils sont infiltrés par un lymphome. Les ganglions envahis par un lymphome présentent une nature fortement transsonique[1] et peuvent être détectés. La démonstration de ces petits ganglions pathologiques n'est pas constante et l'aspect échographique bien que souvent fort suggestif n'est pas spécifique. Lorsque le ganglion infiltré par un lymphome ou une hémopathie maligne atteint 2 cm de diamètre, il se perçoit bien

1) M.D.
2) M.D., F.R.C.P.

non seulement à cause de sa taille mais plus particulièrement à cause de ses caractères transsoniques[2,3] (Fig. 1) (Fig. 2).

Lorsque le néoplasme primaire est un épithélioma, le ganglion métastatique a une texture plus variable à l'ultrasonographie (Fig. 3).

La tomodensitométrie permet souvent de mettre en évidence des ganglions de petite taille mais elle ne permet généralement pas, si ces ganglions sont de volume normal, de dire s'ils sont pathologiques ou non[4].

Par contre, il arrive qu'un ganglion infiltré soit exclu et non visible à la lymphographie car le système sinusal ganglionnaire étant oblitéré, il n'a pas reçu de liquide opaque. Des signes lymphographiques indirects peuvent ou non être présents et laisser soupçonner la présence de lésions ganglionnaires: déviation des vaisseaux lymphatiques, rétention de produit opaque dans ces vaisseaux, etc... Ce ganglion muet au lymphogramme, s'il est de taille appropriée, pourra être démontré à l'ultrasonographie et à la tomodensitométrie. Dans la région lombaire, surtout dans des cas de lymphomes, la tomodensitométrie et l'échographie pourront démontrer que l'extension des lymphadénopathies est plus étendue que celle qui a été démontrée par la lymphographie[5] (Fig. 4).

La tomodensitométrie, surtout chez les patients maigres, ne permet pas toujours de bien individualiser les ganglions lymphatiques. En effet, ces patients n'ayant que peu de tissu adipeux entre les différents organes, il arrive que l'ensemble des ganglions se confonde avec les gros vaisseaux rétro-péritonéaux à leur pourtour et avec les viscères abdominaux en avant.

De plus, la tomodensitométrie met en évidence les masses ganglionnaires mais elle ne permet généralement pas d'en étudier la morphologie interne[5,6] (Fig. 5). Une atteinte importante des ganglions rétro-péritonéaux pourra donner un aspect particulier. On observera une densité arrondie ou pyriforme qui englobera les gros vaisseaux en arrière et même les muscles psoas de chaque côté de la colonne vertébrale[7,8] (Fig. 4).

L'ultrasonographie par ailleurs permet souvent de bien individualiser chacun des ganglions infiltrés et de les distinguer des structures vasculaires voisines (Fig. 1). Dans les lymphomes ces masses ganglionnaires présentent un aspect ultrasonographique qui peut être très suggestif et

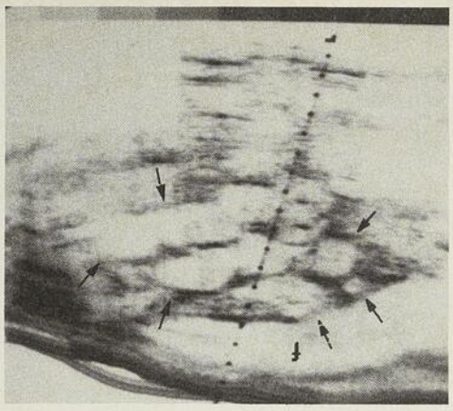


Fig. 1 — Ultrasonographie: coupe longitudinale. Leucémie lymphoïde chronique. Ganglions lymphatiques pathologiques (↑) de taille variant entre 1 et 2.5 cm de diamètre. Foie (f)

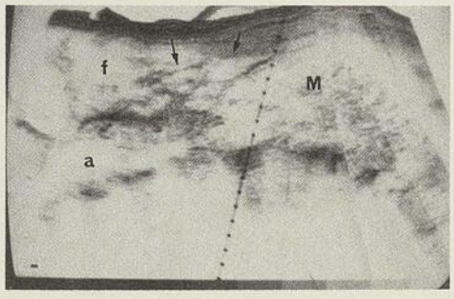


Fig. 2 — Ultrasonographie: coupe longitudinale paramédiane gauche. Lymphosarcome. Masse de ganglions pathologiques (M). Adénopathies splanchniques (↑). Lobe gauche du foie (f). Aorte (a).

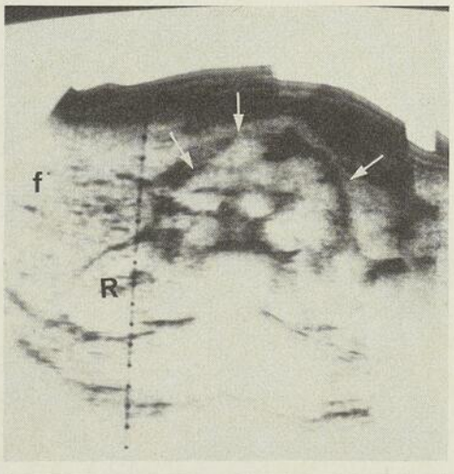


Fig. 3 — Ultrasonographie: coupe transverse. Masse métastatique d'un épithélioma tubaire incorporant les ganglions lymphatiques (↑). Rein droit (R). Foie (f)

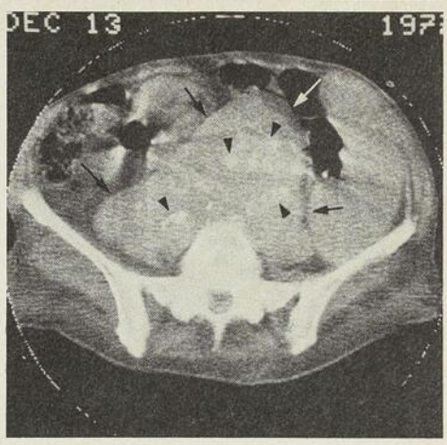


Fig. 4 — Tomodensitometrie: coupe axiale à la partie supérieure du bassin. Lymphosarcome. (Même patiente que fig. 2). Importante masse de ganglions lymphatiques englobant les gros vaisseaux et les psoas (↑). Ganglions pathologiques opacifiés par la lymphographie (▲).

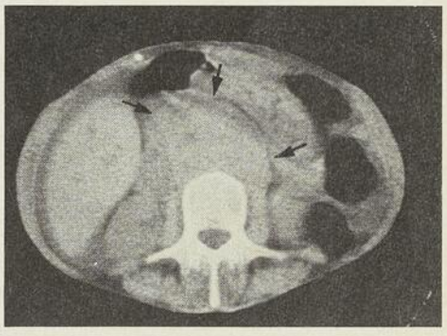


Fig. 5 — Tomodensitométrie: région lombaire. Masse de densité homogène incluant les gros vaisseaux, (↑) Lymphome.

qui permet souvent de soupçonner le diagnostic d'hémopathie maligne.

Territoire démontré

La lymphographie lombo-pelvienne permet l'étude des ganglions lombo-pelviens et inguinaux, et de plus, de façon inconstante de quelques ganglions dorsaux, médiastinaux et sus-claviculaires. Les ganglions de la région lombo-pelvienne sont généralement démontrés de façon très adéquate. Il y a peu de ganglions lymphatiques iliaques externes et iliaques primitifs qui peuvent échapper à l'opacification sinusale. Les trois chaînes ganglionnaires iliaques sont opacifiées et même bien que de façon variable il y a assez souvent opacification de quelques ganglions hypo-gastriques[9]. La région lombaire haute située au-dessus des troncs lymphatiques lombaires et de l'origine du canal thoracique n'est la

plupart du temps pas démontrée par cet examen[10]. Quelques fois certains ganglions dans la région des piliers du diaphragme peuvent être opacifiés mais cette région ne se trouve pas vérifiée avec sécurié.

Bien que l'on aura parfois un reflux du produit opaque vers des ganglions mésentériques qui s'opacifieront, il faut souligner que la démonstration des ganglions lymphatiques du mésentère et surtout ceux du hile hépatique, du hile splénique et du hile rénal ne sont pas du ressort de la lymphographie. L'ultrasonographie et la tomodensitométrie peuvent très souvent mettre en évidence, surtout s'ils sont pathologiques, ces ganglions inaccessibles à la lymphographie.

La tomodensitométrie permet des coupes axiales tant désirées par les radiologistes dans le passé. L'ultrasonographie permet non seulement des coupes axiales mais des coupes dans toutes les directions possibles et ceci permet aussi bien de localiser les ganglions que d'apprécier leur relation avec les structures voisines. Ceci est d'autant plus vrai chez les patients maigres. En effet s'il est vrai que la tomodensitométrie est l'examen de choix des patients obèses dû à la présence des plans graisseux séparant les diverses structures les unes des autres[11], l'inverse se vérifie pour l'ultrasonographie. En effet cette dernière technique donne toute sa mesure chez des patients maigres. A cause de la nature même des ultrasons et de leur excellente transmission en milieu liquide, les structures vasculaires sont particulièrement bien démontrées et servent de point de repère et de comparaison vis-à-vis des adénopathies et des viscères pleins (Fig. 6). Il en résulte que les ganglions pathologiques distribués le long des gros vaisseaux tels l'aorte, la veine cave inférieure, l'artère mésentrique supérieure et le tronc coeliaque peuvent être mieux localisés, et bien démontrés aussi à cause de leur propriété acoustique. De ce fait, ils sont mieux démontrés par l'ultrasonographie que par toute autre technique[12].

Par contre, il est une autre région qui jusqu'à présent se démontre beaucoup mieux par la tomodensitométrie et c'est celle des piliers du diaphragme[7,13,14], (Fig. 7). C'est pour cette raison d'ailleurs que dans l'investigation de tous les cas de tumeur du testicule[8], la tomodensitométrie doit être conjointement associée à la lymphographie, à cause de la fréquence des métastases à cet endroit.

A la région iliaque, la tomodensitométrie et l'ultrasonographie ne pourront pas dissocier les ganglions lymphatiques comme le fait la lymphographie dans cette région. Des ganglions pathologiques pourront toutefois être localisés[7,15].

Morphologie

La lymphographie est le seul examen qui puisse nous démontrer d'une façon précise l'architecture interne des ganglions[5,16,17,18]. L'ultrasonographie, répétons-le, donne des images qui peuvent être fort suggestives dans les lymphomes mais ne permet pas toujours de distinguer entre une hyperplasie réactionnelle, une métastase ou un lymphome. Quant à la tomodensitométrie, elle peut démontrer certaines différences de densité dans un gros ganglion mais sans en indiquer nécessairement la signification.

Quand on constate que dans l'interprétation des ganglions opacifiés, l'exactitude de la lymphographie peut aller jusqu'à 92% dans les lymphomes non hodgkinien[19] pour les ganglions qui sont du ressort de la lymphographie, force nous est d'admettre que la tomodensitométrie et l'ultrasonographie viennent loin derrière.

Pour les autres tumeurs solides métastatiques aux ganglions l'efficacité de la lymphographie peut se situer en moyenne entre 80 et 85%, ces chiffres variant selon les auteurs et selon le site du néoplasme primaire.

La circulation lymphatique peut être étudiée par la lymphographie qui reste avec la phlébographie l'examen de choix pour bien définir un lymphoedème. Les blocages vasculaires lymphatiques ou veineux seront démontrés par ces techniques. Comme nous l'avons déjà mentionné les ganglions lombaires exclus à la lymphographie à cause d'un blocage seront démontrés par la tomodensitométrie et l'ultrasonographie. Il faut souligner cependant que la quantité de produit de contraste injectée doit être suffisante pour qu'une lymphographie donne les résultats escomptés. En effet, il ne faudrait pas interpréter comme un blocage l'absence d'opacification de certains ganglions si trop peu de lipiodol ultra-fluide a été injecté. Ceci est surtout vrai pour des ganglions hypertrophiés à la partie supérieure de la région lombaire.

Cyto-ponction

Les ganglions lymphatiques opacifiés après lymphographie demeurent opaques pendant plusieurs semaines. Ils peuvent être ponctionnés sous contrôle télévisé, ce qui permet souvent de confirmer le diagnostic de métastase[20,21].

La cyto-ponction ganglionnaire est très utile pour prouver l'existence d'une métastase ganglionnaire d'un épithélioma. Cette preuve cytologique pourrait modifier le traitement et parfois éviter une opération chirurgicale.

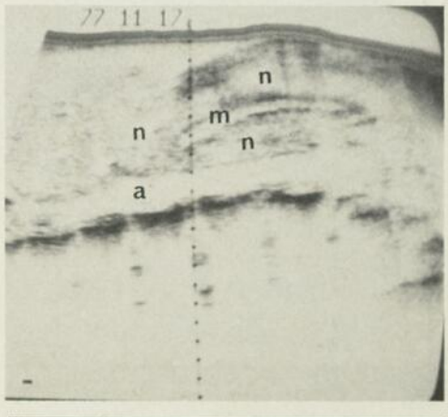


Fig. 6 — Patient traité pour sarcome immunoblastique. Ultrasonographie: coupe longitudinale. Nappes de tissu pathologique (n) entourant l'artère mésentérique supérieure (m). Aorte (a).

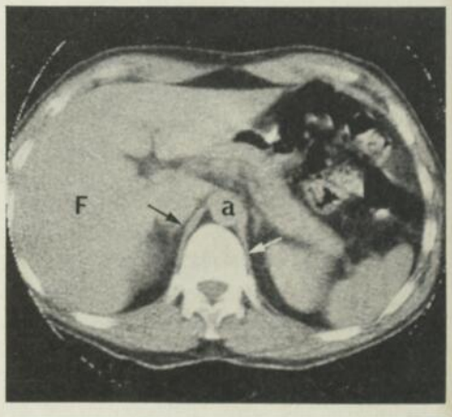


Fig. 7 — Tomodensitométrie: piliers du diaphragme (↑). Aorte (a). Foie (f).



Combat la toux et soulage les autres symptômes du rhume

CoActifed*

Sirop contre la toux

béchique • analgésique • décongestionnant • antihistaminique

*Nom déposé

Division médicale Wellcome
Burroughs Wellcome Inc.
LaSalle, Qué.

Renseignements thérapeutiques page 130

Comme le diagnostic lymphographique en est un de précision, pour évaluer l'extension d'un lymphome dans les ganglions lombo-pelviens, l'utilité de la cyto-ponction ganglionnaire est beaucoup plus limitée.

Lorsque le résultat des examens favorise le diagnostic de lymphome lombo-pelvien non encore prouvé par l'examen histologique, il sera difficile pour le pathologiste de faire un diagnostic différentiel parmi les différents lymphomes en n'ayant comme document que quelques cellules obtenues par cyto-ponction. Cependant lorsqu'un lymphome est déjà prouvé par biopsie-exérèse d'un ganglion périphérique par exemple, la cyto-ponction d'un ganglion lombaire ou pelvien ne saurait être utile que pour vérifier le contenu de ganglions pathologiques démontrés par les différents examens.

La tomodensitométrie et l'ultrasonographie permettent aussi de localiser des ganglions suspects et l'ultrasonographie entre autres, grâce à des transducteurs d'un type approprié[22] nous permet une cyto-ponction ganglionnaire sous échoscopie en temps réel.

Surveillance de l'évolution d'une adénopathie

L'évolution des lymphomes ou des infiltrations métastatiques peut être suivie par ces trois techniques différentes et on pourrait ainsi apprécier l'efficacité ou la non-réponse à un traitement.

Après lymphographie, les ganglions restent opacifiés pendant plusieurs mois parfois même jusqu'à trois ans dans certains cas pathologiques particuliers. Il suffit donc pour apprécier les résultats du traitement de faire des clichés simples de la colonne lombaire incluant le bassin en incidence antéro-postérieur, obliques et profil (Fig. 8 a,b,c,). Ces clichés peuvent être répétés aux deux mois ou selon l'indication clinique.

La tomodensitométrie pourra aussi être répétée. Connaissant la zone pathologique, on pourra se limiter aux coupes appropriées. Ainsi une, deux ou quelques coupes axiales peuvent être centrées aux niveaux sélectionnés permettant ainsi une étude comparative tridimensionnelle très valable. Si le traitement est la radiothérapie, les champs de traitement utilisés pourront être diminués ou ajustés selon la réponse thérapeutique constatée par le résultat de cet examen.

L'ultrasonographie permettra aussi de suivre l'évolution d'une adénopathie par des coupes choisies confrontées avec celles obtenues au cours d'examen antérieur.

Pour ce qui est des lymphomes connus et avancés l'échographie peut être le seul examen requis. En effet à cause de sa simplicité, l'examen peut être répété de semaine en semaine chez des patients très malades. La réponse à un traitement peut alors être vérifiée.

Autres organes évalués au cours de ces examens

Les lésions des ganglions lymphatiques ne sont pas toujours isolées et peuvent s'accompagner de lésions décelables à d'autres viscères tels le foie, la rate et le système osseux. Par exemple, les clichés obliques obtenus en lymphographie pourront révéler une atteinte osseuse pariétale sur le contour de l'os iliaque. La tomodensitométrie pourra aussi démontrer une atteinte osseuse au petit bassin ou à une vertèbre ou encore une masse d'une taille insoupçonnée dans le bassin ou encore en arrière des piliers du diaphragme (Fig. 9).

Les masses abdomino-pelviennes autres que ganglionnaires pourront être vues, soupçonnées ou passer inapperçues sur les clichés de lymphographie, n'étant pas opacifiées. La tomodensitométrie et l'ultrasonographie pour leur part permettront généralement de les découvrir. Les relations entre une masse pathologique et les viscères normaux seront ainsi démontrées de façon spatiale.

La texture de ces masses liquidiennes, solides ou mixtes sera démontrée par la tomodensitométrie et encore mieux par l'échographie.

Notes techniques

L'ultrasonographie est un examen qui n'utilise pas les radiations ionisantes alors que les deux autres

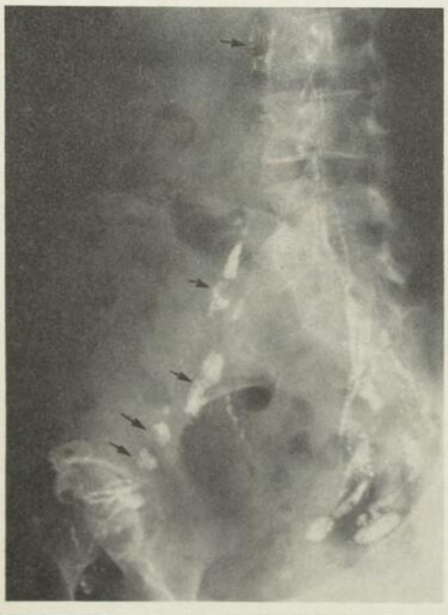


Fig. 8 a) Lymphographie: cystadénocarcinome de l'ovaire gauche. Multiples métastases aux ganglions lombo-pelviens (↑).



Fig. 8 b) Lacunes métastatiques (↑) Rétention de substance de contraste dans les vaisseaux lymphatiques. (▲).

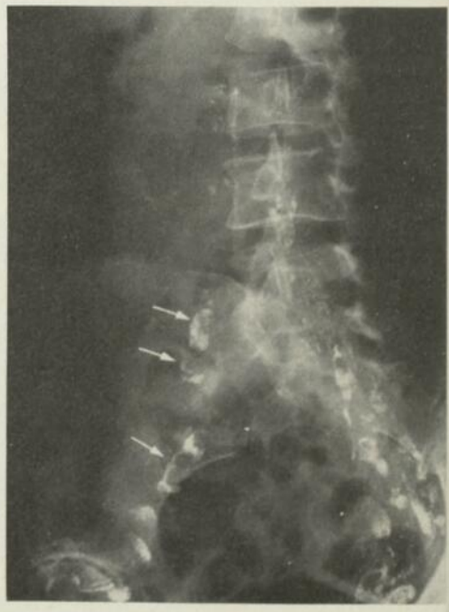


Fig. 8 c) Cinq semaines plus tard. Clichés simples de contrôle en oblique postérieur droit: augmentation de la taille des lacunes métastatiques.

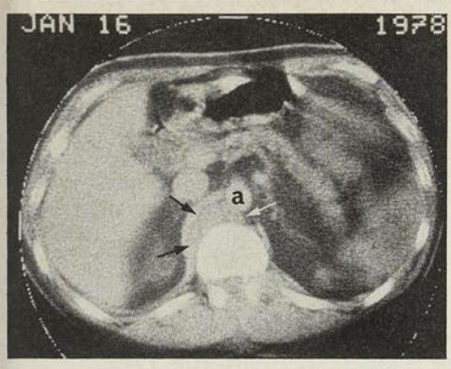


Fig. 9 — Tomodensitométrie. Patient porteur d'un lipomyxosarcome abdominal. Infiltration derrière les piliers du diaphragme (↑). Aorte (a).

techniques l'utilisent. Le lymphogramme obtenu consiste en une série de clichés simples. La radiation utilisée est limitée et en général dans les différents centres hospitaliers la fluoroscopie n'est pas utilisée lors de cet examen. La tomodensitométrie utilise les radiations ionisantes quantitativement[11] selon le nombre de coupes axiales obtenues.

La lymphographie comporte une technique de la part du médecin. Il y a une injection sous-cutanée d'une petite quantité de bleu lymphotrope, une petite incision sur le dos des pieds et une injection endolymphatique d'une quantité optimale de liquide opaque liposoluble.

Au cours d'une tomodensitométrie, on peut devoir utiliser des injections ou d'autres moyens pour réussir un examen. L'injection endoveineuse de diatrizoate permettra de localiser les cavités urinaires supérieures, la vessie, les veines azygos en arrière des piliers du diaphragme[14] ainsi qu'une augmentation de la densité de certains organes normaux et de masses pathologiques vascularisées ou leur paroi.

Un liquide opaque, dilué par voie orale, permettra de localiser et de dissocier les viscères creux, l'intestin grêle surtout, qui parfois viennent s'appuyer sur la région des gros vaisseaux et des ganglions lombaires.

Dans le petit bassin pour bien situer les organes, on aura recours à une sonde vaginale, un liquide opaque ou de l'air dans le recto sigmoïde.

L'examen est plus efficace chez des patients obèses chez qui le tissu adipeux permet souvent d'identifier et de séparer les diverses structures.

En ultrasonographie, on n'a pas besoin de recourir à ces moyens additionnels pour l'accomplissement d'un examen. On obtient avec facilité des coupes axiales, obliques ou longitudinales. L'examen est particulièrement efficace chez les patients maigres. De plus, il n'y a aucune irradiation.

Discussion

La lymphographie est un examen de choix surtout parce qu'elle permet d'apprécier l'architecture interne des ganglions lombo-pelviens, ce qu'aucune autre technique ne peut faire; elle permet donc de faire la distinction entre une hyperplasie réactionnelle, une atteinte métastatique et une infiltration lymphomateuse[17]. Il n'est cependant pas du ressort de la lymphographie de démontrer les ganglions mésentériques, ceux du hile hépatique et splénique de même que ceux des piliers du diaphragme. Aussi lorsqu'un ganglion est complètement infiltré par une métastase il ne s'opacifie pas et devient exclu et non visible à la lymphographie.

La tomodensitométrie et l'ultrasonographie pourront permettre d'identifier un ganglion exclu à la lymphographie ainsi que des ganglions inexplorés par la lymphographie dans le hile hépatique, splénique et rénal.

Par la tomodensitométrie, le volume du ganglion est identifié mais en général son contenu ne l'est pas. La tomodensitométrie est l'examen de choix pour l'étude de la région des piliers du diaphragme et démontre bien les ganglions de la région lombaire. L'échographie est une technique facilement acceptée par le patient, utilisant des ultra-sons, pouvant être répétée aussi souvent qu'il y a indication clinique. L'image obtenue est sinon spécifique du moins souvent très suggestive en particulier dans les lymphomes. Les ganglions pathologiques sont généralement individualisés et on peut les distinguer des structures vasculaires ou solides du voisinage.

La tomodensitométrie contrairement à la lymphographie ne peut faire le diagnostic de lymphome dans les ganglions de taille normale alors que l'échographie permet souvent de mettre en évidence une atteinte dans les ganglions qui ne sont que peu ou pas augmentés de volume.

Loin de s'exclure, ces techniques diagnostiques se complètent.

► p. 96

DRIXORAL
Dragées/Sirop

Action décongestionnante rapide en cas de rhinite saisonnière et chronique, sinusite aiguë, blocage des trompes d'Eustache.

DESCRIPTION: Dragées à action soutenue dosées à 6 mg de maléate de dexbromphéniramine N.F. et 120 mg de sulfate de d-pseudoéphédrine. Ces deux principes actifs sont répartis également entre le manteau d'enrobage de la dragée et son noyau à libération progressive, pour administration deux fois par jour. Le sirop DRIXORAL contient 1,65 mg de maléate de dexbromphéniramine N.F. et 30 mg de sulfate de d-pseudoéphédrine par cuillerée à thé (5 ml).

INDICATIONS:
Les dragées et le sirop DRIXORAL sont indiqués pour le soulagement des symptômes de congestion des muqueuses dans les voies respiratoires supérieures, en cas d'allergies nasales saisonnières ou chroniques, de rhinite aiguë et de rhinosinusite, de sinusite aiguë et subaiguë, de blocage des trompes d'Eustache et d'otite moyenne séreuse.

MISE EN GARDE:
Le maléate de dexbromphéniramine peut causer une somnolence pouvant diminuer la faculté de conduire et d'effectuer d'autres tâches exigeant de la vigilance. Eviter toute boisson alcoolique. Le sulfate de pseudoéphédrine peut causer un état de nervosité, d'agitation ou d'insomnie. Non recommandé pour les femmes enceintes. Les dragées DRIXORAL ne doivent pas être administrées aux enfants de moins de 12 ans.

EFFETS SECONDAIRES:
On a parfois observé une légère somnolence et une éruption cutanée chez les personnes prenant DRIXORAL.

TRAITEMENT DU SURDOSAGE:
Il n'esiste pas d'antidote spécifique pour DRIXORAL. Le traitement particulier dépend des symptômes prédominants observés.

POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI:
DRAGÉES: Pour adultes et enfants de 12 ans ou plus—une dragée DRIXORAL le matin et une autre au coucher. En certains cas exceptionnels, l'administration d'une dragée toutes les 8 heures peut être nécessaire.
SIROP: 1 à 6 ans—½ à 1 cuillerée à thé toutes les 3 à 4 heures;
6 à 12 ans—1 à 2 cuillerées à thé toutes les 3 à 4 heures;
Adultes—2 cuillerées à thé toutes les 3 à 4 heures.
Pour des renseignements thérapeutiques complets, consulter le Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques ou écrire à Schering Canada Inc., Pointe Claire (Québec), H9R 1B4.

*Marque déposée CCPP MEMBRE ACIM

SCHERING

TRIAMINIC-DM

Antitussif
Décongestif
Expectorant

TRIAMINICOL-DM

Antitussif
Décongestif

POSOLOGIE:
Adultes: 1 à 2 c. à thé 3 à 4 fois par jour.
Enfants de 6 à 12 ans: 1 c. à thé 3 à 4 fois par jour.
Enfants de 1 à 6 ans: ½ c. à thé 3 à 4 fois par jour.

CONTRE-INDICATIONS:
(Les produits)
Dans les cas d'hypersensibilité à n'importe quel des composants, d'hypertension marquée et pour les patients traités aux inhibiteurs MAO.

MISE EN GARDE:
On devrait avertir les patients de ne pas conduire ni de faire fonctionner une machine dangereuse avant de bien connaître leur réaction au médicament. Puisque les effets déprimants des antihistaminiques s'ajoutent à ceux d'autres drogues qui affectent le système nerveux central, on devrait, pendant toute la durée de la thérapie antihistaminique, mettre les patients en garde contre l'absorption de boissons alcooliques, d'agents hypnotiques, sédatifs, psychothérapeutiques ou toute autre drogue produisant un effet déprimant sur le système nerveux central. Utiliser avec prudence chez les patients souffrant d'hypertension, de diabète sucré, de thyrotoxicose, de glaucome, de maladie cardiaque ou de maladie vasculaire périphérique. Rarement, une thérapie prolongée avec une préparation contenant des antihistaminiques peut provoquer une dyscrasie sanguine.

EFFETS SECONDAIRES:
Les effets secondaire suivants peuvent se produire occasionnellement: somnolence, vision brouillée, palpitations cardiaques, rougeur, étourdissements, nervosité et troubles gastrointestinaux.

TRIAMINIC DM EXPECTORANT
Présentation: 5 ml de solution verte et à saveur de menthe contiennent: 15 mg de bromhydrate de dextrométhorphane, 12.5 mg de chlorhydrate de phénylpropanolamine, 6.25 mg de maléate de phéniramine, 6.25 mg de maléate de pyrilamine et 100 mg de guaïfénésine. Flacons de 115 et 230 ml.

TRIAMINICOL DM
Présentation: 5 ml de sirop contiennent: 12.5 mg de chlorhydrate de phénylpropanolamine, 6.25 mg de maléate de pyrilamine, 6.25 mg de maléate de phéniramine, 15 mg de bromhydrate de dextrométhorphane dans un liquide non alcoolique, à saveur de fruit. Flacons de 115, 230, 500 et 2,280 ml.

Renseignements posologiques détaillés fournit sur demande.

anca
Laboratoires Anca
Whitby, Ontario

PAAB
CCPP

Summary

The abdominopelvic lymph nodes may be investigated by different examinations including lymphography, ultrasound and computed tomography. Each of these contribute in a different way to study the pathology of the abdominopelvic lymph nodes. Pathologic findings will be better demonstrated by either one of these examinations. Thus, morphologic aspect, size and localization of abnormal lymph nodes are demonstrated in a different fashion.

Bibliographie

1. Freimanis, A.K.: Echographic diagnosis of lesions of the abdominal aorta and lymph nodes. Radiol. Clin. N. Amer., 13: No. 3, 557-572, 1975.
2. Rochester, D., Bowie, J.D., Kunzmann, A., Lester, E.: Ultrasound in the staging of lymphoma. Radiology, 124: 483-487, 1977.
3. Asher, W.M., Freimanis, A.K.: Echographic diagnosis of retroperitoneal lymph node enlargement. Amer. J. Roentgenol., 105: 438-445, 1969.
4. Zelch, M.G., Haaga, J.R.,: Clinical comparison of computed tomography and lymphangiography for detection of retroperitoneal lymphadenography. Radiol. Clin. N. Amer., 17: No. 1 157-168, 1979.
5. Stephens, D.H., Williamson, B., Sheedy, P.F., Hattery, R.R., Miller, W.E.,: Computed tomography of the retroperitoneal space. Radiol. Clin. N. Amer., 15: No. 3, 377-390, 1977.
6. Redman, H.C., Glatstein, E., Castellino, R.A., Federal, W.A.,: Computed tomography as an adjunct in the staging of Hodgkin's disease and non-hodgkin's lymphomas. Radiology, 124: 381-385, 1977.
7. Korobkin, M., Callen, P.W., Fisch, E.A.,: Computed tomography of the pelvis and retroperitoneum. Radiol. Clin. N. Amer., 17: no. 2, 301-319, 1979.
8. Carter, B.L., Wechsler, R.J.,: Computed tomography of the retroperitoneum and abdominal wall. Seminars in Roentgenol, no. 13, 3: 201-211, 1978.
9. Chavanne, G., Pellier, D., Valetti, M.,: La lymphographie dans les stades I et II du cancer du col utérin. J. Radiol. Electr., 48: 137-156, 1967.
10. Breiman, R.S., Castellino, R.A., Harell, G.S., Marshall, W.H., Glastein, E.,: C.T. — Pathologic correlations in Hodgkin's disease and non-hodgkin's lymphoma. Radiology, 126: 159-166, 1978.
11. Freimanis, A.W.,: Echography and other diagnostic methods in retroperitoneal node enlargement and other masses. Dans correlations in diagnostic imaging. Edited by Sodee D.B., Verdon, T.A., Appleton-Century-Crofts. N.Y. 145-152, 1979.
12. Weill, F., Rohmer, P., Zetner, F., Bihr, E.,: Diagnostic ultrasonore des adénopathies lymphomateuses rétropéritonéales. Le signe de la veine mésentérique. Ann. Radiol. 21 (7): 531-537, 1978.
13. Callen, P.W., Roy, A.F., Korobkin, M.,: Computed tomographic evaluation of the diaphragmatic crura. Radiology, 126: 413-416, 1978.
14. Callen, P.W., Korobkin, M., Isherwood, I.,: Computed tomographic evaluation of the retrocrural prevertebral space. Amer. J. Roentgenol., 129: 907-910, 1977.
15. Hodson, N.J., Husband, J.E., Macdonald, J.S.: The role of computed tomography in the staging of bladder cancer. Clin. Radiol., 30: No. 4, 389-395, 1979.
16. Marshall, W.H., Breiman, R.S., Harell, G.S., Glatstein, E., Kaplan, H.S.: Computed tomography of abdominal paraaortic lymph node disease: preliminary observations with a 6 second scanner. Amer. J. Roentgenol., 128: 759-764, 1977.
17. Harell, G.S., Breiman, R.S., Glatstein, E.J., Marshall, W.H., Castellino R.A.,: Computed tomog. of the abdomen in the malignant lymphomas. Radiol. Clin. N. Amer., 15: no. 3, 391-400, 1977.
18. Kuisk, H.,: Technique of lymphography and principles of interpretation: interpretation of lymphograms, 212-283. Warren H. Green, Inc., 1971.
19. Castellino, R.A., Goffinet, D.R., Blank, N., Parker, B.R., Kaplan, H.S.: The role of radiography in the staging of non-hodgkin's lymphoma with laparatomy correlation. Radiology, 110: 329-338, 1974.
20. Zornoza, J., Wallace, S., Harvey, M., Goldstein, H.M., Lukeman, J.M., Jing, B.S.,: Transperitoneal percutaneous retroperitoneal lymph node aspiration biopsy. Radiology, 122: 111-115, 1977.
21. Macintosh, P.K., Thompson, K.R., Barbaric, Z.L.,: Percutaneous transperitoneal lymph node biopsy as a means of improving lymphographic diagnosis. Radiology, 131: 647-649, 1979.
22. Holm, H.H., Pedersen, J.F., Kristensen, J.K., Rasmussen, S.N., Haucke, S., Jensen, F.,: Ultrasonically guided percutaneous puncture. Radiol. Clin. N. Amer., 13 (3): 493-503, 1975.

L'astrocytome malin : évaluation

J.-G. Blain[1], J.-P. Guay[2], G. Derome[3]

Résumé

251 malades souffrant de gliomes malins ont été étudiés, ce qui représente 57% des tumeurs intracrâniennes primitives après exclusion des tumeurs de l'hypophyse, des malformations artérioveineuses et des neurinomes acoustiques

La chirurgie n'affecte pas la survie. La radiothérapie améliore la survie moyenne des malades de 60.3%.

Un diagnostic précoce grâce à la tomodensitométrie, l'approche multidisciplinaire, l'utilisation de radiosensibilisateurs et de la chimiothérapie, permettront sans doute une amélioration sensible de la survie.

Les tumeurs cérébrales

Les deux dernières décennies ont été témoins d'un raffinement dans les méthodes de diagnostic et de traitement des tumeurs intracrâniennes. Ces tumeurs représentent 1 à 2% des néoplasies chez l'homme.[1,2] Cette proportion cependant augmente à 23% parmi les tumeurs solides chez les enfants, le cervelet et le tronc cérébral étant principalement affectés.[1]

Les difficultés présentées par les tumeurs cérébrales primitives sont dues à leur localisation et à leur infiltration diffuse dans le tissu nerveux. Les métastases généralisées ne surviennent que rarement et ce, habituellement à la suite d'une intervention chirurgicale.[1] La métastase la plus fréquente est l'extension méningée focale et plus rarement la dissémination dans l'espace sous arachnoïdien via le liquide céphalo-rachidien. La malignité de ces tumeurs provient donc, non seulement de l'agressivité cellulaire mais aussi de ces caractéristiques anatomiques particulières. Des tumeurs primitives cérébrales, l'astrocytome malin grade 3 ou 4 de Kernoham ou glioblastome multiforme de Cushing et de Bailey est le plus fréquent et présente aux cliniciens un grand défi. De toutes les tumeurs chez l'homme, cette tumeur est certainement une des plus malignes.

Matériel

Les dossiers de 440 malades, souffrant de tumeurs intracrâniennes, traités au Centre d'Oncologie de l'hôpital Notre-Dame, de 1968 à 1977, ont été revus. Quatre groupes de tumeurs ont été exclus de cette analyse, à savoir, les tumeurs de l'hypophyse, les neurinomes acoustiques, les malformations artérioveineuses et les métastases. Les malades proviennent en grande majorité des services de neurologie et de neurochirurgie de l'hôpital Notre-Dame de Montréal ainsi que de l'hôpital Sainte-Justine de Montréal. Quelques malades en provenance de l'hôpital Charles-LeMoyne de Longueuil, de l'hôpital Général de Verdun et du Montreal Children's Hospital ont été traités en partie à l'hôpital Notre-Dame et leurs dossiers d'oncologie ont été revus dans le cadre de cette étude.

Résultats

251 malades sur 440 souffraient d'astrocytome malin prouvé, ce qui représente 57% des tumeurs intracrâniennes, 70% des tumeurs parenchymateuses affectant l'espace supratentoriel (tableaux I, II, III). On y trouve 156 hommes et 95 femmes pour une proportion de 3 hommes et 2 femmes.

L'âge

L'âge des malades varie de 2 ans à 78 ans. La distribution des malades par décennies montre une forte concentration des malades dans les 6e et 7e décennies, représentant près de 57% des malades (tableau IV). De plus, la proportion d'hommes et de femmes passe à 2 pour 1.

1) Chef du service de neurologie de l'hôpital Notre-Dame. Professeur agrégé de l'Université de Montréal.

2) Oncoradiologue du service de radiothérapie de l'hôpital Notre-Dame. Professeur adjoint de l'Univesrité de Montréal.

3) Etudiante d'été de l'Université de Montréal.

Ce travail a été réalisé en partie grâce à un octroi du Comité d'Oncologie de l'hôpital Notre-Dame.

Tableau I

Distribution des tumeurs intracrâniennes de 1968 à 1977.

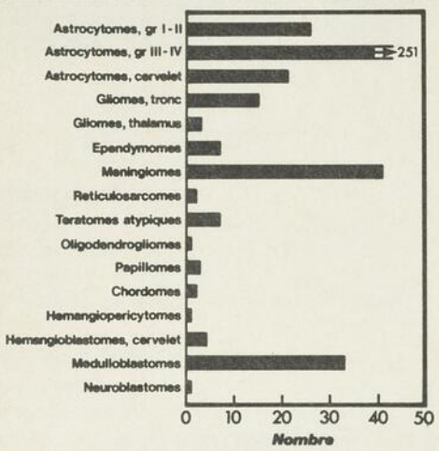


Tableau II

Distribution relative des tumeurs parenchymateuses supra-tentorielles

Astrocytome gr. III et IV	251	70 %
Astrocytome gr. I et II	26	7.3
Astrocytome du cervelet	21	5.9
Gliome du tronc	15	4.2
Gliome du thalamus	3	0.8
Ependynome	7	2.0
Médulloblastome	33	9.2
Neuroblastome	1	0.3
Oligodendrogliome	1	0.3
	358	100 %

Tableau III

Incidence des tumeurs intracrâniennes de 1968 à 1977

SUPRA TENTORIEL :	
Astrocytome gr. III et IV	57 %
Astrocytome gr. I et II	5.9
Dendrogliome	0.23
Gliome thalamique	0.7
Réticulosarcome	0.45
Tératome atypique	1.5
Neuroblastome	0.23
Hémangiopéricytome	0.23
Méningiome	9.4
Cranio-pharyngiome	5.0
	80.64 %

La malignité

Le degré d'agressivité de la tumeur influence non seulement la période de temps pré-diagnostic mais aussi la période de survie post-diagnostic. Ceci devient évident lorsque l'on considère un malade symptomatique pour moins d'une semaine avant le diagnostic qui vit de 2 à 1800 jours avec une survie moyenne de 126.7 jours, tandis que l'on trouve une survie de 30 à plus de 6565 jours pour une moyenne de 361.2 jours lorsque le malade est symptomatique pour une période d'un an avant que l'on établisse le diagnostic.

Il existe donc un rapport directement proportionnel entre la durée des symptômes avant le diagnostic et la survie des maladies, (tableau V) suggérant que les malades souffrant d'une longue symptomatologie furent victimes d'une transformation maligne d'un astrocytome bénin ce qui se vérifie de façon régulière à l'examen anatomo-pathologique.

Distribution

Les tumeurs profondes thalamiques sont exclues de notre analyse. La distribution des tumeurs est proportionnelle au volume du tissu de chaque lobe. Il n'y a pas de préférence hémisphérique, celle-ci survenant de façon identique dans les deux hémisphères, (fig. 1). Les tumeurs du corps calleux sont considérées comme des tumeurs centrales touchant les deux hémisphères.

Traitement

241 malades ont subi une intervention chirurgicale: 65 de ces malades eurent une biopsie, 108 subirent une exérèse partielle et 68 une exérèse complète. Enfin, 10 malades n'eurent aucune intervention, le diagnostic ayant été établi par les examens complémentaires ou encore lors de l'autopsie chez quatre d'entre eux.

Stéroïdes

Tous les malades reçurent des stéroïdes sous forme de Dexaménasome, Prednisone et à l'occasion ACTH durant la période pré-opératoire, per-opératoire et immédiatement postopératoire. Certains malades furent traités pendant la période de radiothérapie. Une posologie de 4 mg. q.i.d., diminuée sur une période de 10 à 15 jours, fut habituellement adoptée. Aucun malade n'a reçu des stéroïdes à long terme.

Tableau IV

Distribution totale et par sexe des gliomes malins.

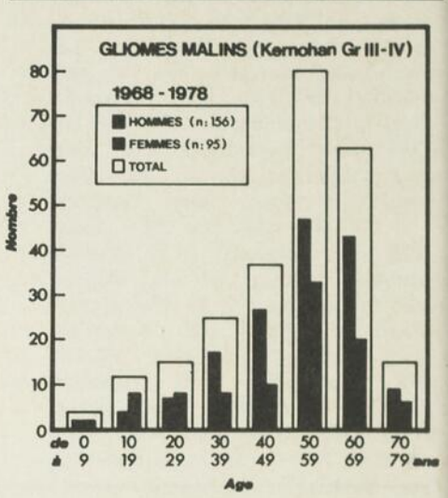


Tableau V

Survie moyenne comparée à la durée des symptômes avant le diagnostic

1	mois :	176.2 jours
2	mois :	204.6 jours
6	mois :	369.7 jours
9	mois :	417.7 jours
12	mois :	361.2 jours
24	mois :	587.8 jours
36	mois :	537.8 jours
48	mois :	1942 jours
60	mois :	971.3 jours
plus de 60	mois :	584.6 jours

Tableau VI

Astrocytomes Gr. III et IV
Durée des symptômes avant le diagnostic

0 jr.	—	15 jrs.	22.7%
16 jrs.	—	30 jrs.	21.3
30 jrs.	—	60 jrs.	19.3
60 jrs.	—	182 jrs.	15.9
6 mois	—	1 an	7.3
1 an	—	2 ans	4.3
2 ans	—	4 ans	5.6
5 ans	—	et plus	3.4

Symptômes

La période de temps écoulée entre le premier symptôme et l'établissement du diagnostic varie beaucoup. En général, le malade tarde peu à consulter et le diagnostic est établi chez 63.3% des malades dans les deux premiers mois et chez 44% des malades en moins d'un mois après l'apparition du premier symptôme. Le diagnostic est établi chez 86.7% des cas en moins d'un an. Plus le malade est âgé, plus le diagnostic est établi rapidement, de sorte que la proportion des malades dont le diagnostic est établi en moins d'un an augmente avec l'âge (tableaux VI, VII).

Tableau VII

Proportion des malades symptomatiques moins d'un an comparée à ceux symptomatiques plus d'un an avant le diagnostic de gliome malin

10 ans à 19 ans :	1.75 : 1
20 ans à 29 ans :	1.4 : 1
30 ans à 39 ans :	1.4 : 1
40 ans à 49 ans :	3.86 : 1
50 ans à 59 ans :	7.1 : 1
60 ans à 69 ans :	8.8 : 1
70 ans à 79 ans :	5.51 : 1

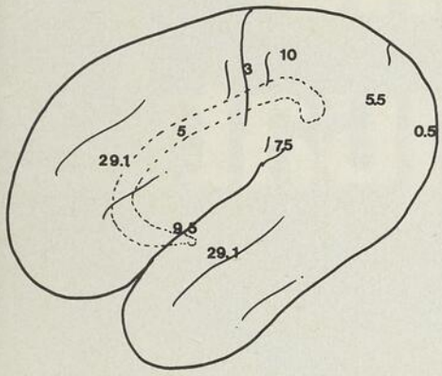


Fig. 1

Survie (tableau VIII)

21 malades ont été perdus aux follow-up. De ceux-ci, 14 avaient été traités par chirurgie uniquement et 7 avaient eu un traitement combiné de chirurgie et de radiothérapie. Ceci permet d'étudier la survie de 230 malades: 126 traités uniquement par chirurgie, 95 ayant bénéficié d'une radiothérapie complémentaire et 9 patients n'ayant bénéficié d'aucune forme de thérapie. La survie moyenne des patients traités uniquement par chirurgie est de 197.3 jours. Si la radiothérapie est ajoutée au traitement chirurgical, la survie moyenne passe à 424.7 jours. Considérant qu'un certain nombre de malades décèdent en postopératoire et que leur décès peut être attribué à une complication chirurgicale ou à la maladie, on a calculé la survie moyenne des malades survivant plus de 60 jours post-diagnostic et constaté qu'elle était nettement meilleure. En effet, les patients traités chirurgicalement survivent en moyenne 285.5 jours et ceux ayant eu le bénéfice de la radiothérapie, 473.3 jours (tableau IX).

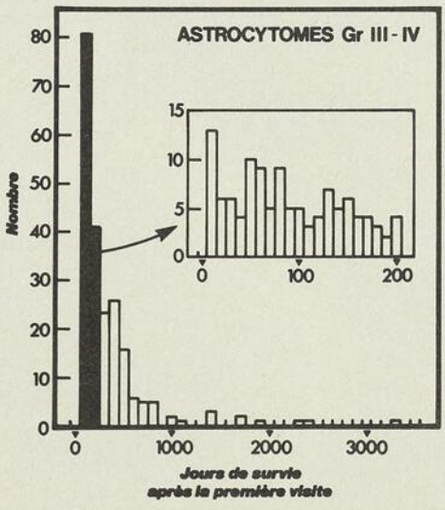
La chirurgie d'un astrocytome malin est décevante. La survie ne semble pas avoir été influencée par le type de chirurgie (biopsie, exérèse partielle ou exérèse "complète"), (tableau X). De ce groupe, 9 malades survécurent plus de 1000 jours; 1 malade est vivant depuis plus de 2170 jours post-diagnostic après une biopsie seulement; 3 malades dont 1 vivant avec plus de 2079 jours de recul ont eu une exérèse incomplète; 5 malades ont eu une exérèse complète et 3 sont vivants à 1003, 1319 et 3813 jours respectivement.

La radiothérapie trans-cutanée a été réalisée au moyen d'un appareil Cobalt 60. Les doses ont varié de 4500 à 6000 Rads échelonnées sur une période de 4 à 6 semaines. Au cours des années 1968 à 1974, les patients furent traités par plusieurs champs de dimension moyenne respectant une marge de sécurité autour de la tumeur. A partir de 1974, la thérapie a été administrée par deux champs diamétralement opposés incluant tout le cerveau. 10 malades vivent ou ont survécu plus de 1000 jours post-diagnostic. Lorsque l'on considère le type de chirurgie pratiquée chez ces malades, on constate que 5 malades ont eu une biopsie, un malade décédant à 1348 jours et 4 survivant à plus de 1221, 2871, 4004 et 6565 jours respectivement. Du groupe des malades ayant eu une résection partielle, 3 sont décédés à 1348, 1654 et 3239 jours respectivement alors que deux survivent encore avec plus de 1751 et 1739 jours de survie. Il n'y a qu'un seul malade survivant avec plus de 1793 jours de recul à la suite d'une résection "complète".

La qualité de vie de ces malades n'a pu être évaluée par cette revue de dossiers bien que questionnant quelques familles et malades survivant, il semble que peu de malades aient pu reprendre leurs activités pré-opératoires ou être entièrement indépendants.

Tableau VIII

Survie des malades souffrant de gliome malin après la date du diagnostic.



Commentaires

Nos résultats avec les astrocytomes malins rencontrés à l'hôpital Notre-Dame se comparent favorablement avec ce qui est rapporté dans la littérature[2,3,4,5,6,7,8]. L'incidence des astrocytomes grade 3 à 4 cependant est plus importante dans notre série[2,3,5,8].

Le délai entre l'apparition du premier symptôme et le diagnostic

► p. 102

Tableau X

Comparaison de la survie Irradiation et malades traités Irradiation et malades traités avec irradiations.

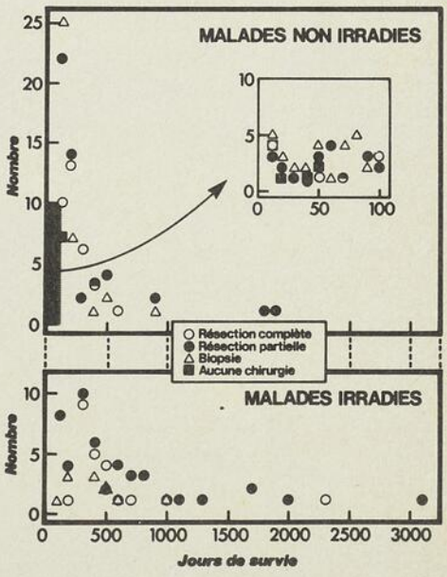


Tableau IX

Moyenne de survie après diagnostic

Chirurgie — total	197.3 jrs. (6.6 mois)
Chirurgie — moins 60 premiers jours	285.5 jrs. (9.5 mois)
Chirurgie et radiothérapie — total	424.7 jrs. (14.1 mois)
Chirurgie et radiothérapie — moins 60 premiers jours.	473.3 jrs. (15.8 mois)

Il est fort possible que l'une des plus remarquables découvertes

Lorsque l'acide acétylsalicylique fut isolé pour la première fois en 1853, la possibilité de son emploi en médecine ne vint pas même à l'esprit de Charles Frederick von Gerhardt.

En fait, ce n'est qu'en 1898 que les propriétés anti-rhumatismales de l'acide acétylsalicylique furent découvertes et, par la suite, ses effets analgésiques, anti-inflammatoires et antipyrétiques.

Proclamée comme un remède sûr et bénin des "petites douleurs et des maux quotidiens", Aspirin* fit son apparition dans le commerce sous forme de comprimés en 1917.



PAAB
CCPP

du siècle dernier soit l'une des plus marquantes de notre siècle.



Aujourd'hui, dans le monde entier, Aspirin* est un mot d'usage courant qui évoque le soulagement de la douleur. Il est fort probable que plus de gens la connaissent mieux et s'y fient plus qu'à n'importe quel autre analgésique. En médecine, son rôle n'en continue pas moins d'évoluer. Selon des études récentes, il semble que l'acide acétylsalicylique aurait des indications plus nombreuses encore qui n'attendent que d'être découvertes. C'est pourquoi Aspirin*, au passé déjà lointain, pourrait avoir un avenir dont le mérite sera conservé par l'histoire.

ASPIRIN* Marque d'acide acétylsalicylique U.S.P. en comprimés de 5 grains. Analgésique/Antipyrétique/Anti-inflammatoire. Renseignements complets de prescription sur demande.

*Marque déposée

Sterling Drug Ltd.
Aurora, Ontario
L4G 3H6

mérite une attention particulière car, nous avons noté que plus ce délai est grand, plus la survie est prolongée et ce, surtout chez l'individu plus jeune. Ce délai peut être imputable au fait que le gliome a une évolution variable chez le jeune malade de sorte qu'il pourrait vraisemblablement être porteur d'une lésion moins anaplasique lors des premiers symptômes.

Le type de chirurgie pratiquée ne semble pas influencer le résultat final. Ceci est conforme aux observations de Weir[7]. L'expérience d'une seconde intervention chirurgicale se compare à celle de la littérature et apporte peu à la survie du malade[9].

La radiothérapie améliore la survie moyenne de plus de 60.3% et ceci est comparable aux résultats décrits dans la littérature[4,6,7].

L'efficacité des stéroïdes à prolonger la vie de même qu'à améliorer la qualité de vie ne peut être évaluée puisque cette thérapie fut limitée dans le temps et aucun malade traité n'a reçu des stéroïdes à long terme. Il en va de même avec la chimiothérapie qui n'a été utilisée que chez de très rares malades.

Perspective d'avenir

Bien que les résultats de la thérapie des gliomes malins paraissent sombres surtout lorsqu'ils sont comparés à d'autres types de cancers chez l'homme, il existe néanmoins une lueur d'espoir.

La radiothérapie verra probablement son efficacité améliorée par l'addition de radiosensibilisateurs tel le 5-Bromo-Dexoriuridine[10] ou la métronidasol et ses dérivés[11,12]. L'utilisation d'autres particules radioactives ayant un effet radiobiologique plus élevé, pourrait s'avérer des plus intéressantes. "Enfin, on peut songer à un mode d'administration différent telle l'implantation intratumorale de produits radioactifs."

L'efficacité antitumorale des produits de la famille des nitrosourées a été démontrée, surtout lorsque utilisée en association avec d'autres formes de thérapie[13,14].

La survie opératoire est beaucoup améliorée par l'utilisation des stéroïdes[15]. Plus récemment, on a démontré que la Dexaméthasone inhibait la croissance des cellules en culture de gliomes malins[16]. Sur le plan clinique, la corticothérapie à long terme et à haute dose semble donner un espoir d'amélioration de la survie tant en qualité qu'en quantité[17].

La tomodensitométrie est sans doute l'élément diagnostique le plus prometteur dans la détection précoce de ces lésions grâce à sa très grande sensibilité. De plus son caractère non évasif s'avère très pertinent non seulement pour guider la thérapeutique mais aussi pour en évaluer son efficacité.

Enfin ces diverses approches diagnostiques et thérapeutiques nécessitent la mise sur pied d'équipes multidisciplinaires ayant comme objectif la mise en marche de nouveaux protocoles susceptibles d'améliorer la survie.

Summary

251 astrocytomas gr. III and IV were studied. Comprising 57% of all intracranial primary tumors excluding pituitaux tumors, vascular malformations and acoustic neuromas.

Surgery had little or no effect on the over all survival of patients where as radiotherapy increased the mean survival by 60.3%.

The future of patients suffering from malignant gliomas lies in improved methods of diagnosis in the use of computarized axial tomography, newer techniques of radiotherapy and newer and better chemotherapeutic agents.

Bibliographie

1. Simpson, W.J.: The Treatment of central nervous tumours by radiation. Mod. Med. Canada, 25: 9-16, 1970.
2. Schoenberg, Bruce S., Christine, Barbara W., Whisnant, Jack P.: The Descriptive Epidemiology of Primary Intracranial Neoplasms: The Connecticut Experience. Amer. J. Epidemiol., 104: 499-510, 1976.
3. Earle, K.M., Rentschler, E.H., Snodgrass, S.R.: Primary Intracranial Neoplasms: Prognosis and Classification of 513 Verified Cases. J. Neuropath. Exp. Neurol., 16: 321-331, 1957.
4. Frankel, Saul A., German, William J.: Gliobastoma Multiforme: Review of 219 cases with regard to natural history, pathology, diagnostic methods, and treatment. J. Neurosurg., 17: 489-503, 1958.
5. Roth, John G., Elvidge, Arthur R.: Gliobastoma Multiforme: A Clinical Survey, J. Neurosurg., 17: 736-750, 1960.
6. Taveras, Juan M., Thompson, Hartwell G., Pool, J. Lawrence.: Should We Treat Glioblastoma Multiforme?: A Study of Survival in 425 Cases. Amer. J. Roentgenol., 87: 473-479, 1962.
7. Weir, Bryce, Cross, W.W.: The relative significance of factors affecting postoperative survival in astrocytomas, grades 3 and 4. J. Neurosurg., 38: 448-452, 1973.
8. Zimmerman, H.M.: Part I. Experimental Brain Tumors: Brain Tumors: Their Incidence and Classification in Man and Their Experimental Production. Ann. N.Y. Acad. Sci., 159: 337-359, 1969.
9. Müller, W., Afra, D., and Schröder, R.: Supratentorial Recurrences of Gliomas. Morphological Studies in Relation to Time Intervals With Astrocytomas. Acta Neurochir., 37: 75-91, 1977.
10. Afra, D., Müller, W., Benoist, Gy., Schröder, R.: Supratentorial Recurrences of Gliomas. Results of Reoperations on Astrocytomas and Oligodendrogliomas. Acta Neurochir., 43: 217-227, 1978.
11. Bloom, H.J.G.: Combined Modality Therapy For Intracranial Tumors. Cancer 35: 111-120, 1975.
12. Urtasun, R.C., Miller, J.D.R., Frunchak, V., Koziol, D.: Radiotherapy Pilot Trials with Sensitizers of Hypoxic Cells: Metronidazole in Supratentorial. Brit. J. Radiol., 50: 602-603, 1977.
13. Weir, Bryce, Band, P., Urtasun, R., Blain, Gilles, McLean Don, Wilson, Fred, Mielke, Bruce et Grace, Michael.: Radiotherapy and CCNU in the treatment of high-grade supratentorial astrocytomas. J. Neurosurg., 45: 129-134, 1976.
14. Bloom, H.J.G.: Combined Modality Therapy for Intracranial, Tumors. Cancer, 35: 111-120, 1975.
15. Jelsma, Richard et Bucy, Paul C.: The Treatment of Glioblastoma multiforme of the Brain. J. Neurosurg., 27: 388-400, 1967.
16. Sherbet, Gajanan V., Lakshmi, M.S., Haddad, Salim K.: Does dexamethasone inhibit the growth of human gliomas?. J. Neurosurg., 47: 864-870, 1977.
17. Lieberman, Abraham, Lebrun Yves, Glass Peter, Goodgold Albert, Lux Warren, Wise Arlene, and Ransohoff Joseph: Use of high dose corticosteroids in patients with inoperable brain tumours. J. Neurol., Neurosur. and Psychiat., 40: 678-682, 1977.

Virus Herpes et cancer du col utérin

René Simard[1], Allégria Kessous[1], Viviane Bibor-Hardy[1], Martha Suh[1], Pierre Audet-Lapointe[2], André Cormier[2] et René Vauclair[3]

Résumé

Les différents arguments en faveur d'une relation entre le cancer du col utérin et le virus herpes type 2 (HSV-2) sont revus et discutés. Une nouvelle méthode de détection d'acides nucléiques viraux, l'hybridation in situ, a été utilisée avec succès pour démontrer la présence de RNA viral dans des cellules infectées et transformées par le virus herpes. Sur des biopsies provenant de diverses lésions du col utérin, la présence de RNA viral semble pouvoir être démontrée dans certains cas bien précis. L'article discute des avantages et des limites de cette approche.

Des études récentes associent les virus de type Herpes à des conditions néoplasiques chez différentes espèces animales et chez l'homme (voir revue réf. 1). Certaines évidences plus directes relient les virus herpes comme agents étiologiques de la maladie de Marek chez le poulet[2] et de l'épithélioma de Lucké chez les amphibiens[3,4,5,6]; d'autres évidences moins directes mais tout aussi concluantes associent le virus Epstein-Barr, un virus de type Herpes, au lymphome de Burkitt de l'enfant africain[1] et à l'épithélioma naso-pharyngé[7]. Des virus de type Herpes avec des propriétés oncogènes ont également été isolés chez le singe[8] et le lapin[9] sans que leur rôle dans le développement du cancer n'ait été confirmé.

Depuis quelques années l'Herpes simplex type 2 (HSV-2) a été fréquemment associé à l'épithélioma spino-cellulaire du col utérin sur la base d'tudes séro-épidémiologiques faites en 1968 par Rawls et coll.[10,11]. Depuis lors, bien que de nombreuses évidences aient été accumulées — nous les reverrons plus loin — personne n'a pu établir une relation directe de cause à effet entre le HSV-2 et le cancer du col utérin. Parmi les programmes de recherches développés à l'Institut du Cancer, l'un porte précisément sur les relations entre le HSV-2 et diverses lésions, dysplasies et néoplasies du col utérin.

1) Institut du Cancer de Montréal, Centre Hospitalier Notre-Dame.

2) Département d'Obstétrique et Gynécologie, Centre Hospitalier Notre-Dame.

3) Département de Pathologie, Centre Hospitalier Notre-Dame.

Un tel projet serait impensable sans la collaboration étroite de plusieurs départements, soit, outre l'Institut du Cancer, les Départements d'Obstétrique et Gynécologie et de Pathologie. Il illustre donc bien les relations étroites entre l'Institut et l'Hôpital et l'effort qui y est fait non seulement pour développer en laboratoire des technologies nouvelles, mais aussi pour assurer leur validation clinique et transfert éventuel dans le meilleur intérêt du patient cancéreux. Dans cet article, nous proposons un état de la question, une revue critique des méthodes utilisées pour établir une corrélation s'il y a lieu et une discussion des avantages et limitations de l'approche que nous poursuivons.

Etat de la question

A – Relations entre virus Herpes et cancer du col

Les premières observations montrant la présence d'inclusions virales dans des cellules obtenues par cytologie exfoliatrice datent seulement de 1961. Mais depuis, la quantité de travaux cliniques et expérimentaux concernant l'infection génitale herpétique a progressé de façon exponentielle; il serait illusoire et inutile de tenter une revue complète de la littérature. Nous nous contenterons donc de souligner les faits marquants qui ont permis d'établir une relation entre le virus herpes et le cancer du col utérin. Le tableau 1 constitue un résumé de ce qui est acquis et de ce qui reste à démontrer concernant les relations entre le HSV-2 et le cancer du col utérin.

Ce sont des études séro-épidémiologiques faites dans différents laboratoires au cours des dix dernières années qui ont montré que la présence de taux élevés d'anticorps contre le HSV-2 est plus fréquente chez les patientes atteintes d'un cancer du col utérin ou d'une dysplasie cervicale que chez des témoins[11,12,13]. Les résultats obtenus aux USA ont été confirmés par la suite en Uganda[14] et dans divers pays européens[15,16,17] avec des pourcentages variables. Par ailleurs, d'autres études montrent que l'épithélioma du col utérin[18,19,20] et l'infection vaginale herpétique[11,12,14,21,22] sont plus fréquents dans les cas de grande activité et promiscuité sexuelle et pratiquement absents dans les cas contraires. Ainsi, les caractéristiques épidémiologiques à la

fois du cancer du col utérin et de l'infection herpétique de type 2 sont donc similaires en ce sens que dans les deux cas la maladie est plus fréquente chez les femmes à risque élevé d'acquérir une maladie vénérienne. Qu'il y ait donc une relation entre le HSV-2 et le cancer du col utérin, cela semble indéniable; que cette relation en soit une de pure coïncidence ou une de cause à effet reste encore à démontrer. Pour l'instant, il faut se contenter d'affirmer que ces études fournissent suffisamment d'arguments pour poser le problème de l'étiologie du cancer du col utérin.

Effectivement, de nombreux travaux qui ont été suivis ont permis de démontrer la présence de l'information virale HSV-2 dans des tumeurs cervicales.

Des antigènes HSV-2 ont été démontrés in vivo et in vitro dans des cellules obtenues de cancer du col utérin[23]. Des particules infectieuses HSV-2 ont pu être isolées d'une lignée cellulaire dérivant d'un cancer in situ[23]. Hollinstead et coll.[25] ont pu isoler un antigène de membrane de cancers du tractus génital qui réagit avec un antisérum contre le HSV-2. Plus récemment des antigènes obtenus de cellules Hep-2 infectées par le HSV-2 ont été utilisés pour mettre en évidence la présence d'anticorps dans le sérum de patientes atteintes de cancer[26]. Des résultats similaires ont été obtenus non seulement pour le cancer du col mais aussi pour d'autres épithéliomas spino-cellulaires[27], ce qui laisserait supposer que le HSV-2 est également impliqué dans d'autres néoplasies humaines. Une démonstration plus directe a été obtenue par Frankel et coll.[28]: ces auteurs ont observé la formation d'hybrides entre du RNA complémentaire au DNA de HSV-2 (HSV_2cRNA) et du DNA extrait de cellules d'origine cancéreuse. Des séquences correspondant à 40% du génome de HSV-2 ont été retrouvées avec une moyenne de 1 à 3.5 fragments de DNA viral par cellule selon la ploïdie dans cette tumeur. Cependant, seulement 5% des séquences du DNA de HSV-2 seraient transcrites[29]. Il faut ici souligner, en contrepartie, les résultats négatifs du groupe de Zur-Hausen qui utilise à la fois l'hybridation moléculaire combinée à l'hybridation in situ[30].

Tableau I

Évidences pour une relation HSV-2 – cancer du col utérin (on trouvera les références dans le texte)

Biopsies du col	
Particules virales	–
Virus infectieux	–
Génome viral	±*
RNA viral	±*
Protéines virales	+
Études séro-épidémiologiques	+
Cellules du col en culture	
Virus infectieux	+
Particules virales	+
Induction	+
Transformation in vitro	
Cellules humaines	±**
Cellules non-humaines	+
Production de tumeurs	+
Génome viral	+
Protéines virales	+
RNA viral	+

N.B.: *Un cas seulement a été rapporté montrant la présence d'acides nucléiques viraux dans une tumeur du col utérin. Les autres études à ce sujet sont négatives.

**Bien que plusieurs cas de transformation de cellules humaines aient été rapportés, il n'existe pas de lignées continues dont la transformation soit stable.

B. Propriétés oncogènes du virus Herpes

Le fait que les virus de type Herpes infectent à la fois l'homme et l'animal et soient doués de propriétés qui en font un candidat de choix comme agent possible de certains cancers humains, incite qu'on s'y attarde plus longuement. Pour être oncogène, un virus doit posséder certaines caractéristiques d'interaction avec les cellules-hôtes. La majorité de ces caractéristiques résultent d'observations faites "in vitro" en utilisant des virus à RNA de type C ou des virus à DNA de faible poids moléculaire.

Un virus oncogène est capable d'interactions stables avec des cellules susceptibles résultant **soit** en une période de latence dans les cellules-hôtes où le virus peut être réactivé dans une cellule autrement intacte, **soit** en une transformation de

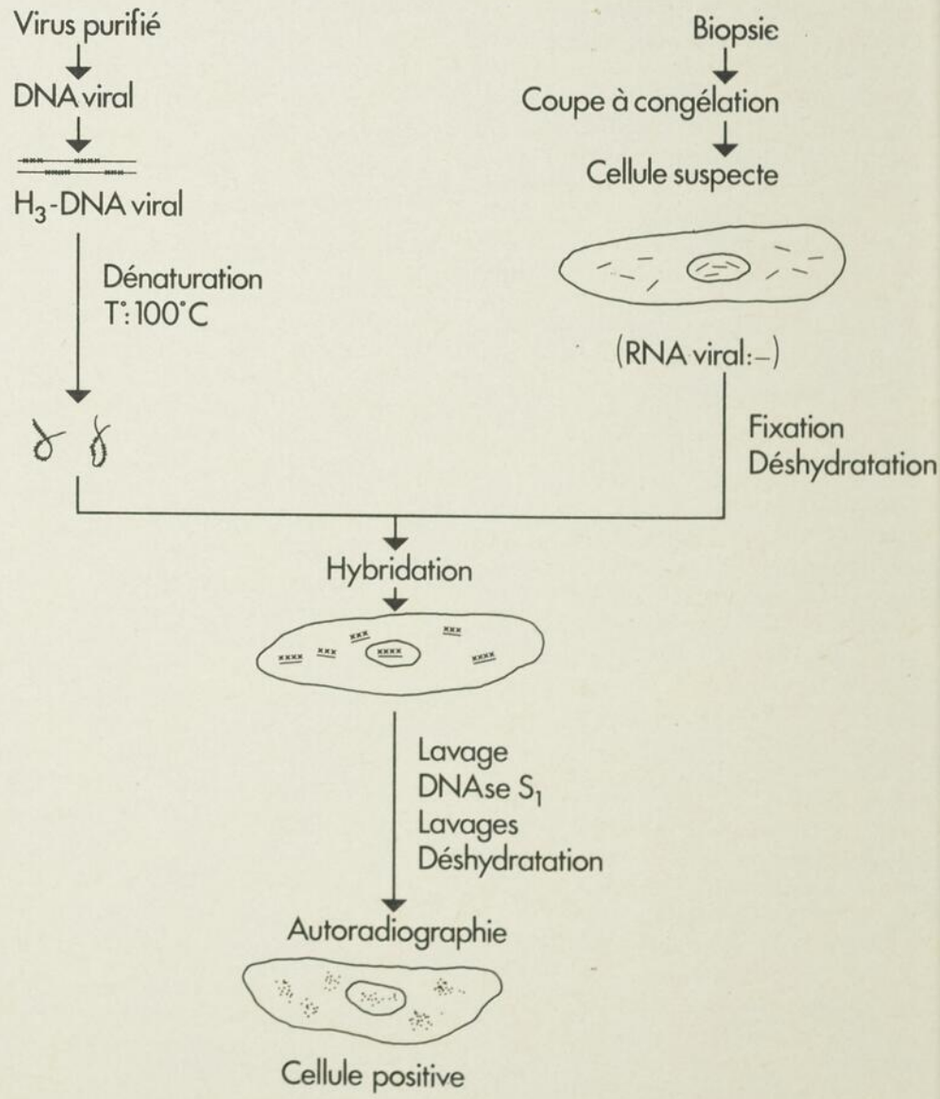


Fig. 1 — Représentation schématique des étapes impliquées dans le cheminement des acides nucléiques et des tissus pour l'hybridation in situ.

la cellule où on peut déceler l'acide nucléique viral et certains produits de son expression. Le virus doit pouvoir provoquer la transformation et stimuler la synthèse de DNA cellulaire sans entraver les fonctions requises pour la division cellulaire. Le virus doit pouvoir être associé au DNA cellulaire de telle sorte qu'il puisse être repliqué durant la phase S' du cycle cellulaire. Pour qu'une transformation soit maligne, les cellules doivent pouvoir provoquer une masse tumorale chez l'animal, échappant aux mécanismes de surveillance immunologique.

Plusieurs virus de type Herpes semblent posséder une grande partie de ces propriétés. Des études in vitro faites par Rapp et al.[31,32,33] ont démontré la capacité du HSV-1, HSV-2 et du virus à inclusions cytomégaliques de transformer des fibroblastes de hamster après inactivation préalable du pouvoir cytopathogène de ces virus par les rayons U-V. Ces cellules transformées sont caractérisées par la présence d'acides nucléiques et d'antigènes viraux et susceptibles de produire des tumeurs après injection à l'animal[34]. La capacité transformante du virus EBV a été démontrée au cours des dernières années dans des lymphocytes humains[35]. Ces cellules peuvent en effet être transformées de façon permanente après exposition à des cellules irradiées de lymphone de Burkitt[36], à des filtrats de cellules de Burkitt[37] ou à des mucosités provenant de patients atteints de mononucléose infectieuse[38]. La démonstration d'un antigène nucléaire dans des cellules de Burkitt[39] de même que dans les lymphocytes transformées in vitro apporte un élément de plus quant au rôle du génome viral dans la transformation et s'ajoute aux résultats concernant la détection des génomes viraux par hybridation[30,40].

La capacité des virus de type Herpes de demeurer dans une cellule de façon "latente" (sans production de particules ou d'éléments structuraux viraux; sans altération cellulaire détectable) est bien connue. Le HSV-1 a pu être recueilli à partir des cellules nerveuses en culture[41,42], et de cellules du cerveau[43,44]. Qu'arrive-t-il au génome viral durant cette période de latence? La question est mal connue. Mais il semble qu'au moins un génome complet persiste avec la capacité d'être réactivé pour produire des particules complètes.

Quant au HSV-2, la présence d'antigènes HSV-2 dans des cellules obtenues de cancer du col[23,26], l'isolement d'un virus HSV-2 de cellules

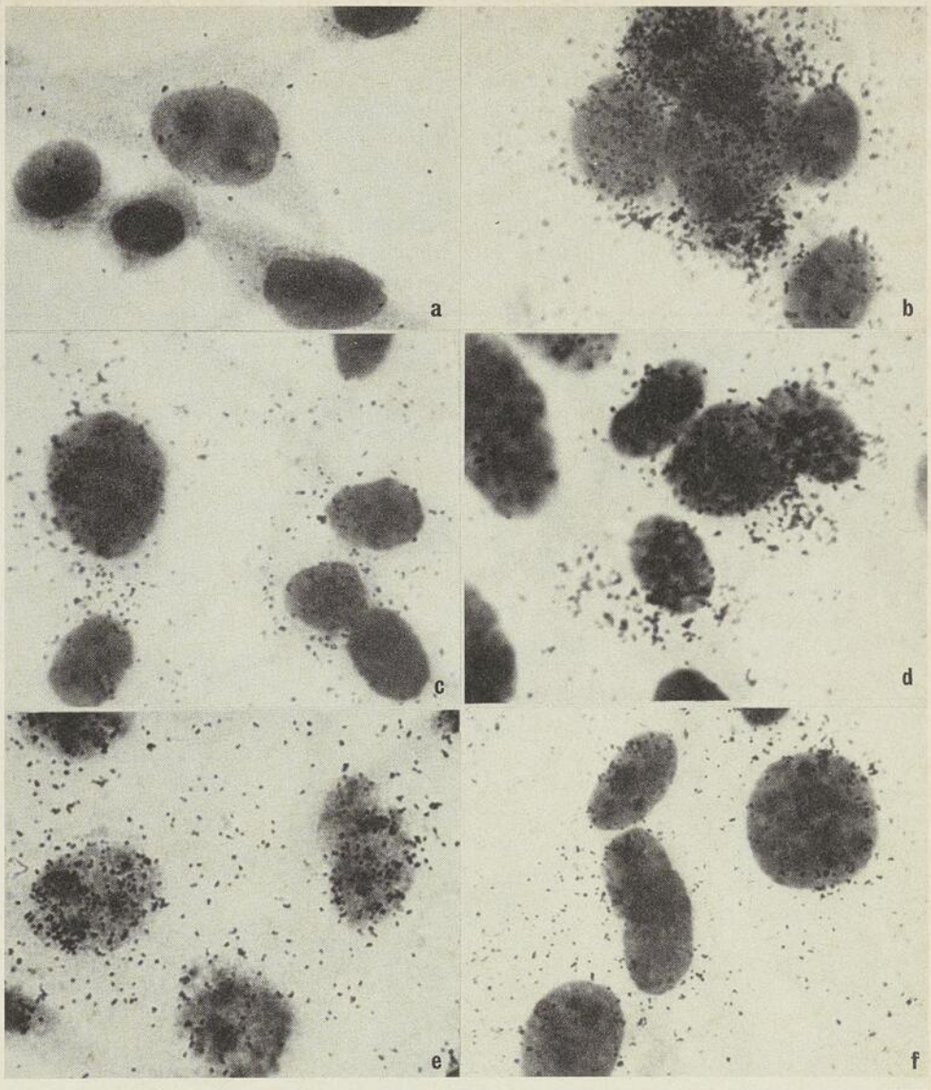


Fig. 2 — Hybridation in situ du DNA de HSV-2 marqué par "nick translation" avec les quatre deoxyribonucléotides tritiés. (a) Fibroblastes de hamster normaux; (b) cellules infectées par le HSV-2 à raison de 1 PFU/cellule; (c) et (e) cellules transformées et (d) et (f) dérivées de tumeurs de hamster (X 1000).

en culture à pH élevé[24], et enfin la démonstration du génome viral dans une tumeur[28] semblent suggérer que l'expression du virus peut être induite dans certaines conditions. De plus chez l'animal, l'infection intravaginale résulte en des atypies cervicales et parfois en des cancers[45,46,47]. Il semble que là aussi l'infection soit récurrente et puisse se manifester selon certaines conditions. Dans ces derniers cas, la situation pourrait ressembler à celle de l'homme.

Dès lors, le virus herpes (HSV) peut à la fois donner des infections chez l'homme dont il est un pathogène commun, passer à l'état de "latence" pour être éventuellement réactivé, et possède des propriétés oncogènes indiscutables similaires à d'autres virus de la même famille. Ces propriétés en font donc un candidat redoutable comme virus oncogène pour l'homme. Déterminer l'étiologie d'un cancer n'est cependant pas une tâche facile et de plus il est évident que l'étude des relations entre virus et tumeurs humaines requiert une approche bien différente de celle utilisée chez les animaux de laboratoire lors de la découverte des premiers virus oncogènes. Il s'agit donc en premier lieu de développer des modèles de travail qui permettent des études aussi précises que possible sur du matériel clinique parfois peu abondant.

Détection d'acides nucléiques viraux par hybridation in situ

Récemment cependant, Jones et coll.[48], ont rapporté la détection de quantités significatives de RNA viral par hybridation in situ DNA-RNA dans des coupes provenant de cancer du col utérin. Contrairement aux méthodes semblables utilisées auparavant, cette technique prend

avantage du fait que les séquences du DNA viral sont amplifiées par la transcription et donc que le RNA viral est plus facilement décelable que le DNA lui-même. De plus la sonde de DNA viral utilisée peut être marqué à de fortes activités spécifiques (jusqu'à 10^8 cpm/μg) par "nick translation" en présence de quatre nucléotides tritiés (voir Kessous et coll. réf. 49).

présents à l'intérieur de cellules suspectes (voir figure 1). La révélation de la présence d'hybrides H_3-DNA-RNA radioactifs se fait par autoradiographie.

Une approche expérimentale contrôlée a permis de vérifier que les données obtenues sont fiables et reproductibles. Ainsi, des cellules de hamster infectées (1 PFU/cellule) ou transformées par le HSV-2 ont été

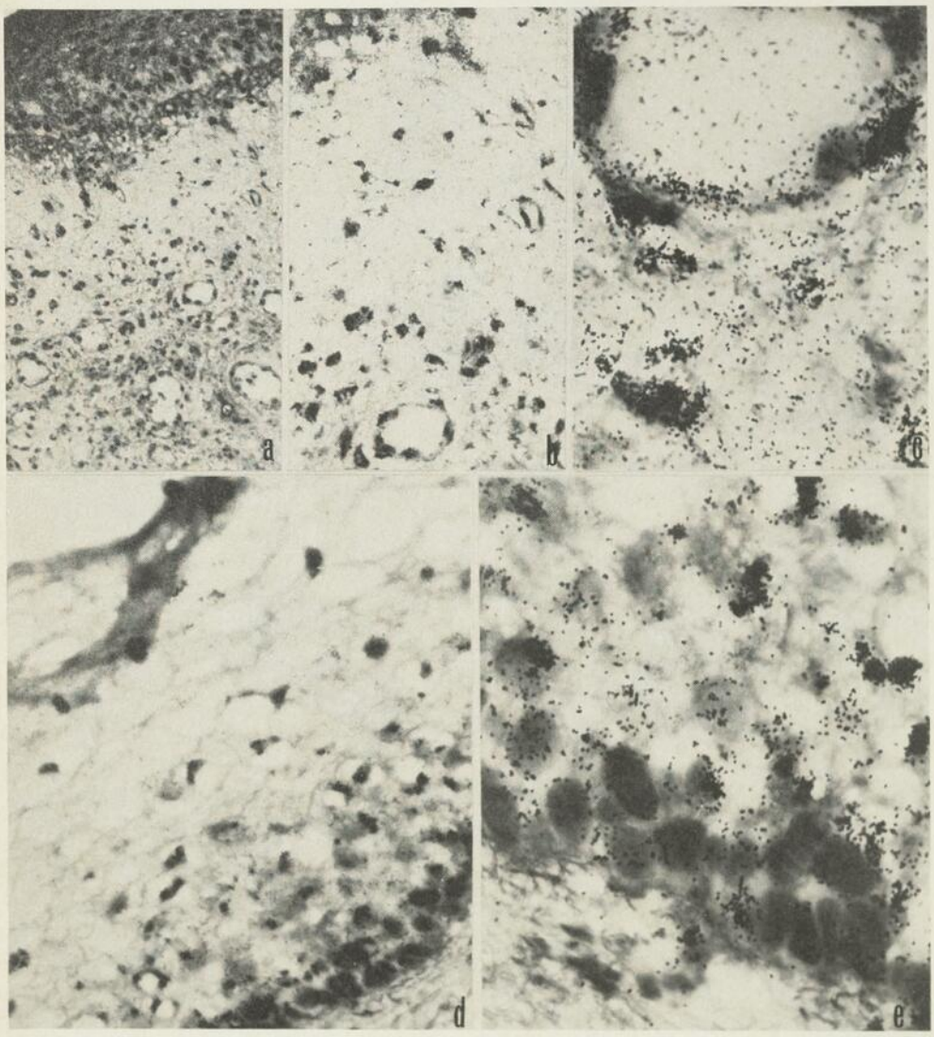


Fig. 3 — (a-c) Vaginite herpétique. L'épithélium malpighien est littéralement "noirci" par la radioactivité (a, X 100). Dans le chorion les grains d'argent sont nombreux sur les noyaux y compris ceux des cellules endothéliales (b, X 400; c, X 1000). (d et e) Cervicite chronique montrant un marquage localisé aux cellules basales et parabasales de l'épithélium malpighien (d X100, e X100).

Brièvement, le DNA viral obtenu de virus purifiés est traité avec une deoxyribonucléase dans le but d'induire des cassures non spécifiques dans chacun des brins du DNA viral. Puis le DNA est réparé avec une DNA polymérase I en présence des quatre deoxyribonucléotides marqués au tritium. Après dénaturation à la chaleur, le H_3-DNA viral simple chaîne obtenu est utilisé comme sonde pour déceler par hybridation, la présence d'acides nucléiques (RNA) complémentaires qui pourraient être utilisées pour des études d'hybridation in situ. Le DNA cellulaire n'ayant pas été dénaturé, seul le RNA viral a pu être mis en évidence. Tel que démontré à la figure 2b, les cellules infectées sont largement marquées aussi bien dans le cytoplasme que dans le noyau. Si on compare aux cellules non infectées (fig. 2a), les cellules transformées ou dérivées de tumeurs (fig. 2c à f) montrent un marquage beaucoup plus élevé soit dans le noyau ou le cytoplasme. Bien que le marquage semble relativement homogène dans le cytoplasme, les noyaux d'une même préparation cytologique possèdent différents niveaux de marquage. Dans toutes nos lignées transformées par le HSV-2, nous avons observé des noyaux fortement marqués distribués au hasard d'une même préparation cytologique. La présence de DNA viral herpétique et de protéines virales a par ailleurs été confirmée dans ces cellules[49,50].

Les figures 3 et 4 regroupent quelques résultats provenant de biopsies sélectionnées. Le premier cas constitue justement un de ces contrôles positifs dont nous parlerons plus loin. La biopsie provient d'une patiente porteuse d'une lésion vaginale blanchâtre, surélevée dont l'aspect oedématié et bulleux fait penser cliniquement à une infection herpétique. L'examen histologique montre une lésion inflammatoire avec foyer de leucokératose. Après hybridation in situ (figure 3a) on retrouve une très forte radioactivité sur la muqueuse malpighienne alors que le chorion sous-jacent montre un marquage plus modéré. Ce sont surtout les noyaux qui sont fortement radioactifs, y compris ceux des cellules endothéliales (figure 3b et c). La présence de RNA viral herpétique en grande quantité confirme ici le diagnostic clinique.

Le deuxième cas provient d'une patiente traitée pour cervicite chronique. A l'examen histologique, la biopsie du col présente de nombreux foyers de cervicite chronique sans évidence de dysplasie ou de néoplasie. La recherche d'acides nucléiques viraux montre un marquage modéré, localisé spécifiquement dans les noyaux des couches basales et parabasales de l'épithélium malpighien. Il n'y a aucun marquage du tissu conjonctif sous-jacent non plus que des couches superficielles de l'épithélium malpighien (figures 3d et e).

Le troisième cas provient d'une biopsie obtenue par colposcopie d'une lésion classifiée comme épithélioma in situ. Il s'agit effectivement d'un épithélioma malpighien intra-épithélial avec absence de microinvasion (figure 4a). L'hybridation in situ montre un marquage modéré mais réparti uniformément sur toutes les travées épithéliales. Le tissu conjonctif sous-jacent est peu marqué (figure 4b). Ce type de marquage est identique aux tumeurs expérimentales induites chez le hamster par le virus herpes[49].

Pour compléter le tableau, nous avons choisi un fragment de

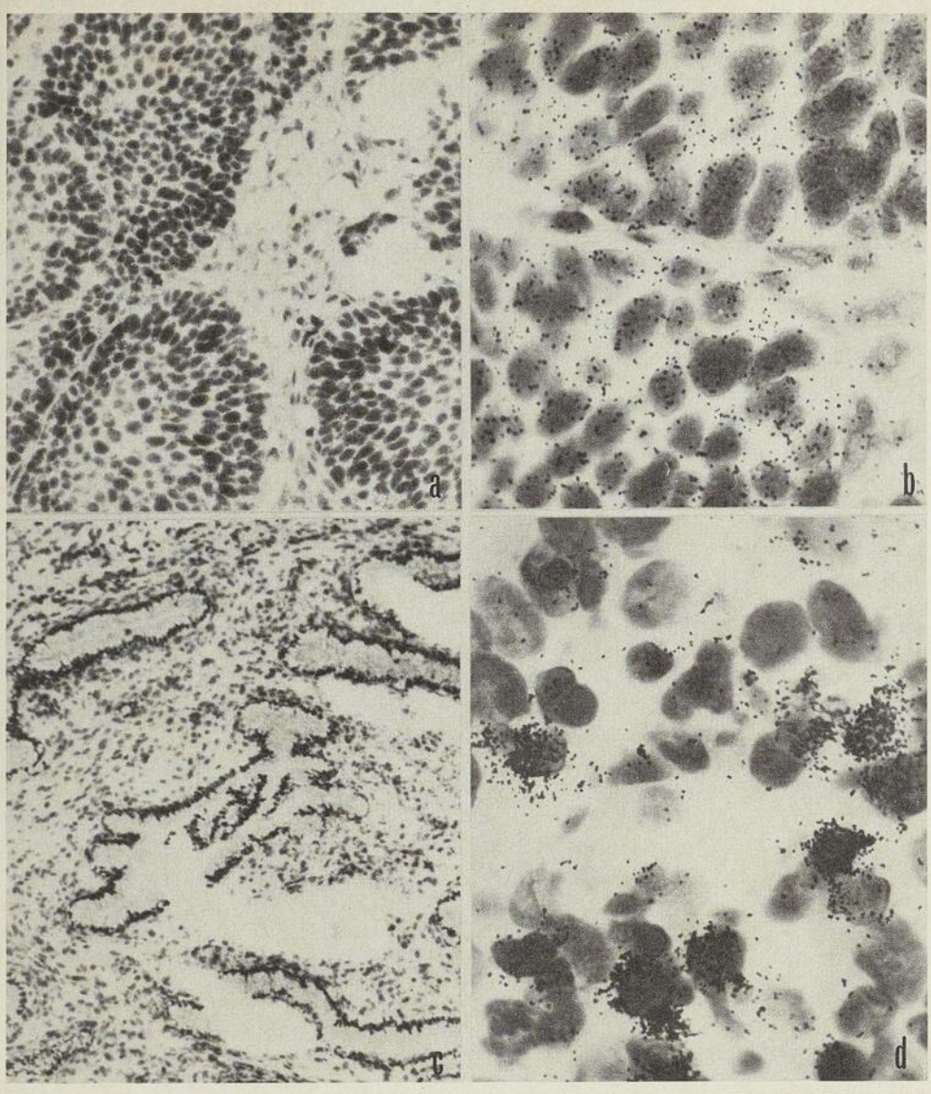


Fig. 4 — (a et b) Epithélioma in situ montrant un marquage diffus des travées épithéliales intraglandulaires (a, X 100; b, X 1000). (c et d) Fragment de muqueuse endocervicale normale montrant des foyers d'activité dans le tissu conjonctif (c, X 100; d, X 1000).

muqueuse endocervicale normale à l'examen histologique (figure 4c). Par ailleurs cette patiente présente une dysplasie modérée diagnostiquée sur une biopsie du col que nous n'avons pas obtenue. L'hybridation in situ montre que les fragments de muqueuse endocervicale sont positifs au niveau du chorion sous-muqueux (figure 4d).

Discussion et conclusion

Quelques remarques s'imposent en ce qui a trait aux méthodes expérimentales que nous utilisons.

1 – Une fois au point, la méthode de l'hybridation in situ est à la fois spécifique et sensible. Mais il est important de déterminer méticuleusement les conditions de fixation, dénaturation et hybridation, sinon des adhésions non spécifiques entre la sonde et la coupe histologique peuvent se produire.

2 – La biopsie à partir de laquelle les coupes à congélation sont obtenues doit être fraîche.

3 – L'une des caractéristiques de cette méthode réside dans le fait qu'il est possible de rechercher les acides nucléiques viraux sur une cellule ou un compartiment tissulaire. Une difficulté majeure, associée à l'utilisation des méthodes biochimiques conventionnelles pour la recherche d'acides nucléiques viraux dans des tumeurs (analyse de **Cot** ou hybridation en solution), réside dans le fait que dans une biopsie donnée, la proportion de cellules cancéreuses pourra varier de 5% à 100%, la limite inférieure étant probablement plus près de la réalité. Dès lors toute technique utilisant une extraction amènera une dilution considérable des acides nucléiques recherchés. Ceci n'est évidemment pas le cas pour la méthode que nous utilisons, mais peut expliquer les résultats négatifs[30].

4 – La lésion histologique décrite sur le fragment jumeau envoyé au laboratoire de pathologie ne sera pas toujours présente sur la coupe à congélation utilisée.

5 – A cause de la fixation au Carnoy et des manipulations subséquentes, la préservation histologique peut parfois laisser à désirer et compliquer l'interprétation des résultats.

6 – A cause à la fois de la nouveauté et de la précision de la méthode et de notre ignorance relative concernant les infections latentes asymptomatiques, il faut bien se rendre compte que les contrôles négatifs ne sont pas évidents. Ainsi des tissus histologiquement et cliniquement normaux pourraient très bien être le siège d'une infection latente décelable par l'hybridation in situ tel que démontré à la figure 4d. Comment classifier ces lésions? Faut-il suivre leur évolution? Existe-t-il un foyer infectieux ailleurs? S'agit-il d'un artéfact pur simple? Autant de questions auxquelles il faudra trouver une réponse. Par contre les contrôles positifs (figure 3a où une lésion herpétique est évidente) nous semblent les plus rigoureux d'autant plus qu'ils peuvent être complétés par l'analyse cytologique de frottis où les lésions virales herpétiques sont caractéristiques.

S'il est encore trop tôt pour établir une corrélation valable entre une lésion quelconque et le virus herpes 2, les résultats préliminaires sont prometteurs. Dans un premier temps, il faudra recueillir un grand nombre de biopsies et de frottis provenant de diverses lésions du col utérin ainsi que d'autres tumeurs en particulier des cancers spino-cellulaires du cou et de la face. En plus de pouvoir servir à établir une relation entre un agent causal et une tumeur donnée, l'intérêt clinique de cette étude réside dans le fait qu'elle peut apporter un diagnostic étiologique à une image histologique donnée (une dysplasie par exemple) et éventuellement permettre de réévaluer une classification souvent arbitraire et empirique.

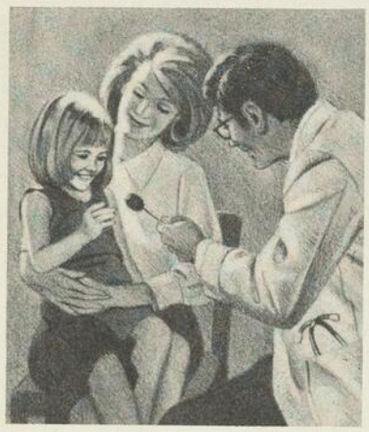
Remerciements

Ce travail a pu être effectué grâce à une subvention de l'Institut National du Cancer. Nous remercions sincèrement Danielle Savard-Trouvé et Chantal Perret pour la qualité de leur travail technique et Lise Allaire pour la rédaction du manuscrit.

Pour prévenir ou combattre les envahisseurs possibles de la peau

L'onguent Neosporin*

(polymyxine B, néomycine, bacitracine)



℞ NEOSPORIN
Onguent, crème, aérosol, poudre

Indications: Aérosol et Poudre: Infections cutanées bactériennes superficielles.
Crème: Troubles dermatologiques infectés, surtout lorsque les lésions sont humides ou suintantes. Pour la prévention de la contamination bactérienne des brûlures, des greffes cutanées, des incisions et autres lésions propres. Dans les cas d'abrasion, de petites coupures et plaies, la crème peut empêcher l'infection et permettre une guérison normale.
Onguent: Toute lésion infectée ou pouvant être infectée par des bactéries.
Contre-indications: Hypersensibilité à l'un quelconque des composants du produit.
Précautions: Comme avec les autres préparations antibiotiques, l'usage prolongé peut donner lieu à une pullulation de germes non sensibles, y compris de fongus. Si cela se produit, les mesures appropriées doivent être appliquées.
Poudre: N'est pas destinée à l'emploi en chirurgie dans des conditions stériles. Si des signes de réaction allergique se manifestent, cesser la médication.
Aérosol: Éviter de pulvériser dans les yeux.
Surdosage, traitement: Lavage d'estomac.
Posologie: Aérosol: Agiter énergiquement avant de s'en servir et entre les pulvérisations. Faire des pulvérisations intermittentes de 1 seconde, à une distance de 8 pouces.
Crème: Appliquer une petite quantité 2 à 5 fois par jour, selon les besoins, en frictionnant doucement si les conditions le permettent.
Poudre: Appliquer sur la région affectée selon les besoins.
Onguent: Appliquer de 2 à 5 fois par jour sur la région affectée. Recouvrir d'un pansement ou laisser à découvert.
Présentation: Aérosol: Chaque gramme de poudre antibiotique renferme 323 000 unités de sulfate de polymyxine B, 26 000 unités de bacitracine zinc, 226 mg de néomycine dispersés dans un propulsif inerte qui s'évapore instantanément lors des pulvérisations, laissant sur la surface traitée une pellicule de fine poudre antibiotique. La durée approximative de la pulvérisation du contenu du récipient est de 100 secondes.
Aérosol de 90 grammes.
Crème: Chaque gramme renferme 10 000 unités de sulfate de polymyxine B, 5 mg de sulfate de néomycine (équivalent à 3,5 mg de néomycine de base), 0,25 mg de gramicidine dans une crème évanescente blanche comme véhicule, et un pH d'environ 5.0.
En tubes de 15 g.
Onguent: Chaque gramme renferme 5 000 unités de sulfate de polymyxine B, 400 unités de bacitracine zinc et 5 mg de sulfate de néomycine dans un excipient de pétroléine à faible point de fusion.
En tubes de 15 et de 30 g.
Poudre: Chaque gramme renferme 5 000 unités de sulfate de polymyxine B, 400 unités de bacitracine zinc, 5 mg de sulfate de néomycine dans un véhicule de poudre soluble.
En flacons poudreurs de 10 g.
Renseignements posologiques supplémentaires disponibles sur demande.

Division médicale Calmic
Burroughs Wellcome Ltd.
LaSalle, Qué.

*Nom déposé PAAB CCPP C-8002

Summary

The various arguments reported in the literature in favor of a relation between cancer of the cervix and herpes virus type 2 (HSV-2) are reviewed and discussed. A new method of detection of viral nucleic acids, in situ hybridization, has been used with success in controlled experimental conditions where cells have been previously infected or transformed by HSV-2. Viral HSV-2 mRNA transcripts could be reproducibly and specifically detected. On biopsies originating from several lesions of the uterine cervix, the presence of viral RNA has been demonstrated in certain cases. The paper discuss the advantages and limitations of this approach.

Bibliographie

1. Klein, G.: Proc. Nat. Acad. Sci., 69: 1056, 1972.
2. Purchase, H.G.: Fed. Proc., 31: 1634, 1972.
3. Tweedell, K.S.: Cancer Res., 27: 2042, 1967.
4. Mizell, M., Toplin, I. et Isaacs, J.J.: Science, 165: 1134, 1969.
5. Granoff, A.: Fed. Proc., 31: 1626, 1972.
6. Collard, W., Thornton, H. Mizell, M. et Green, M.: Science, 181: 448, 1973.
7. De The, G.: dans Oncogenesis and Herpesviruses, IARC editeur, p. 275, 1972.
8. Hinze, H.C.: Infect. Immunol., 3: 350, 1971.
9. Naib, Z.M., Nahmias, A.J. et Kramer, J.H.: Cancer, 23: 940, 1969.
10. Rawls, W.E., Tompkins, W.A.F., Figueroa, M.E. et Melnick, J.L., Science, 101: 1255, 1968.
11. Rawls, W.E., Tompkins, W.A.F. et Melnick, J.L.: Amer. J. Epidm., 89: 547, 1969.
12. Nahmias, A.J., Josey, W.E., Naid, Z.M., Luce, L.F. et Guest, B.A., Amer. J. Epidem., 91: 547, 1970.
13. Royston, I. et Aurelian, L.: Amer. J. Epidem., 91: 531, 1970.
14. Adam, E., Sharma, S.D., Zeigler, O., Iwamoto, K., Melnick, J.L., Levy, A.H. et Rawls, W.E.: J. Nat. Cancer Inst., 48: 65, 1972.
15. Sprecher-Goldberger, S., Thiry, L., Cattoor, J.P., Hooghe, R. et Pestiau, J.: Lancet, 2: 266, 1970.
16. Vestergaard, B.F., Hornsleth, A. et Pedersen, S.N.: Cancer, 30: 68, 1972.
17. Janda, Z., Kanka, J., Wonka, V. et Svoboda, B.: Int. J. Cancer, 12: 626, 1973.
18. Rotkin, I.D.: Amer. J. Pub. Health Nat. Health, 57: 815, 1967.
19. Martin, C.E.: Amer. J. Pub. Health Nat. Health, 57: 803, 1967.
20. Priden, H. et Littlefield, A.M.: Isr. J. Med. Sci., 7: 1465, 1971.
21. Ng, A.B.P., Reagin, J.W. et Yen, S.S.C.: Obstet. Gynecol., 36: 645, 1970 b.
22. Duenas, A., Adam, Melnick, J.L. et Rawls, W.E.: Amer. J. Epidem., 95: 483, 1972.
23. Royston, I. et Aurelian, L.: Proc. Nat. Acad. Sci., 67: 204, 1970.
24. Aurelian, L., Strandberg, J.D., Melendez, L.V. et Johnson, L.A.: Science, 174: 704, 1971.
25. Hollinstead, A., Lee, O.B., McKelway, W., Melnick, J.L. et Rawls, W.E.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 141: 688, 1972.
26. Aurelian, L., Schuman, B., Marcus, R.L. et Davis, H.J.: Science, 181: 161, 1973.
27. Hollinstead, A.C., Leed, O.B., Chretien, P.B., Torpley, J.L., Rawls, W.E. et Adam, E.: Science, 182: 715, 1973.
28. Frenkel, N., Roizman, B., Cassai, E. et Nahmias, A.: Proc. Nat. Acad. Sci., 69: 3784, 1972.
29. Roizman, B. et Frenkel, N.: Cancer Res., 33: 1402, 1973.
30. Zur Hausen, H., Schulte-Holthausen, H., Wolf, H., Dorries, K. et Hegger, H.: Int. J. Cancer, 13: 657, 1974.
31. Rapp, F. et Duff, R.: Fed. Proceedings, 31: 1660, 1972.
32. Rapp, F. et Duff, R.: Cancer Res., 33: 1527, 1973.
33. Albrecht, T. et Rapp, F.: Virology, 33: 1539, 1973.
34. Rapp, F.: Advances Cancer Res. 19: 265, 1974.
35. Chang, R.S. et Golden, H.D., Nature, 234: 359, 1971.
36. Henle, W., Diehl, U., Kohn, G., Zur Hausen, H. et Henle, G.: Science, 157: 1064, 1967.
37. Nilsson, K., Klein, G., Henle, W. et Henle, G.: Int. J. Cancer, 8: 443, 1971.
38. Miller, G. et Lipman, M.: Proc. Nat. Acad. Sci. US, 70: 190, 1973.
39. Reedman, B.M. et Klein, G.: Int. J. Cancer, 11: 499, 1973.
40. Zur Hausen, H. et Schulte-Holthausen, H.: Nature, 227: 245, 1970.
41. Bastian, F.O., Rabson, A.S., Yee, C.L. et Tralka, T.S.: Science, 181: 161, 1972.
42. Barringer, J.R. et Swoveland, P.: New Engl. J. Med., 288: 648, 1973.
43. Shope, T.C., Klein-Robbenhaar, J. Miller, G.: J. Infect. Dis., 125: 542, 1972.
44. O'Neil, F.J., Goldberg, R.J. et Rapp, F.: J. Gen. Virol., 14: 189, 1972.
45. Nahmias, A.J., Naib, Z.M. et Josey, W.E.: Perspect. Virol., 7: 73, 1971.
46. Nahmias, A.J., London, W.T., Catalano, L.W., Fuccillo, D.A., Sever, J.L. et Graham, C.: Science, 171: 297, 1971.
47. Munoz, N.: Cancer Res., 33: 1504, 1973.
48. Jones, K.W., Fenoglio, C.M., Shevchuk-Chaban, M., Maitland, N.J. et McDougall, J.K.: dans Oncogenesis and Herpesviruses III, IARC ed., p. 917, 1978.
49. Kessous, A., Bibor-Hardy, V., Suh, M. et Simard, R.: Cancer Res., 39: 3225, 1979.
50. Bibor-Hardy, V., Kessous, A. et Simard, R.: Can. J. Biochem., 57: 867, 1979.

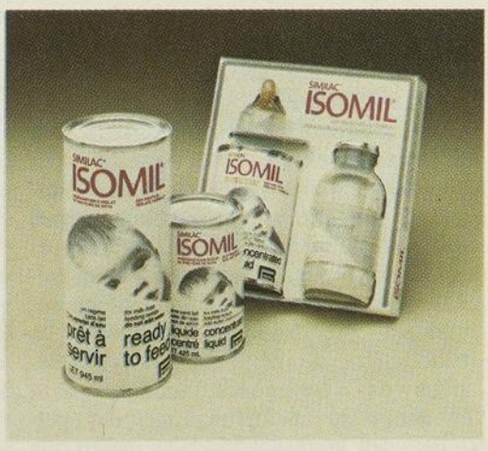
Ses symptômes persistent: ligère-t-il son lait?



i des symptômes vagues t persistants—rhume hronique, irritabilité, him ou pleurs incessants– ous laissent perplexe, ensez à une allergie au it de vache.

Ssayez Isomil!

omil est une préparation sans lait ui confirmera votre diagnostic en oulageant les symptômes d'in- lérance au lait. C'est un mélange hypoallergique[1] d'isolat raffiné de protéine de soya, de glucides sans lactose et d'huiles végétales homogénéisées. Il est bien absorbé et bien digéré, et il ne cause pas de diarrhée imputable au lactose.



Isomil est un bon aliment pour le bébé qui ne digère pas le lait[2]. Et les mamans aussi aiment Isomil car il a l'apparence, l'odeur et la fluidité du lait, il ne tache pas, et il ne cause pas de régurgitations aigres.

Les symptômes d'allergie au lait rendent la vie dure au bébé et à ses parents. Soulagez-les avec Isomil. C'est un bon aliment pour les bébés qui ne digèrent pas le lait.

LABORATOIRES ROSS
Division des Laboratoires Abbott, Limitée
Montréal, Canada H4P 1A5

ISOMIL*

une alimentation équilibrée pour le bébé qui ne digère pas le lait.

1. Harris, M.J., et coll.: Aust J Ped 13:276, 1977
2. Cowan, C.C., et coll.: South Med J 62:4, 1969

*Marque déposée

Mécanisme de l'ovulation au niveau du follicule

André Lanthier et V.V. Patwardhan[1]

Résumé

Le processus d'ovulation ne comprend pas seulement la rupture du follicule mais tous les phénomènes qui la précèdent immédiatement ou qui l'accompagnent. Cet article décrit principalement les mécanismes biochimiques impliquant les gonadotrophines, l'Amp cyclique, les stéroïdes et les prostaglandines au niveau du follicule lui-même, plus précisément de sa paroi. On y souligne aussi l'importance de certains peptides présents dans le liquide folliculaire et probablement sécrétés par les cellules de la granulosa. Le follicule comprend deux parties, la thèque et la granulosa. Chacune a un rôle précis à jouer mais il existe entre elles un certain synergisme qui tend à harmoniser la fonction globale du follicule. Une partie importante de la discussion est consacrée au rôle possible des stéroïdes.

Les fluctuations des diverses sécrétions hormonales hypothalamo - hypophyso-ovariennes qui ont lieu au cours du cycle menstruel sont relativement bien connues et d'excellentes revues ont été publiées[1,2,3]. Ce qui nous intéresse particulièrement ici ce sont les phénomènes qui ont lieu au niveau du follicule sélectionné pour ovuler, habituellement unique chez la femme, alors que plusieurs follicules vont ovuler chez les petits mammifères tels que la rate et la lapine, qui servent habituellement d'animaux d'expérience. Ces phénomènes sont d'ordre morphologique, biochimique et physico-chimique et intimement reliés entre eux. Nous allons insister surtout sur les principaux phénomènes biochimiques car, ici encore, il existe plusieurs revues plus globales de la question[1,4,5,6].

Avant sa rupture, l'expulsion de l'ovule et sa transformation en corps jaune, le follicule subit plusieurs modifications dans sa structure et sa fonction. Le follicule pré-ovulatoire augmente rapidement de volume. On y note une augmentation importante des récepteurs pour la LH hypophysaire[7] qui déclenche par la suite une série de phénomènes aboutissant à l'ovulation et qui impliquent diverses substances telles que les nucléotides cycliques, les stéroïdes, les prostaglandines et un certain nombre de peptides présents dans le liquide folliculaire.

1) Laboratoire d'Endocrinologie, Hôpital Notre-Dame et Département de Médecine, Université de Montréal.

Le follicule est constitué de deux parties distinctes, la thèque (interne et externe) et la granulosa. Il semble bien que chacune de ces structures, thèque et granulosa, a un rôle précis à jouer mais qu'il existe aussi un certain synergisme entre les deux de façon à harmoniser la fonction globale du follicule. Certaines expériences récentes tendent à confirmer cette hypothèse[8,9].

L'ovulation ne consiste pas simplement en la rupture du follicule et l'expulsion de l'oocyte mais comprend au moins trois phénomènes distincts mais liés entre eux: la reprise du processus de meïose au niveau de l'oocyte, un changement sécrétoire du follicule favorisant la production de progestérone aux dépens des estrogènes accompagnant le début de la lutéinisation des cellules de la granulosa et enfin, la rupture de follicule et l'expulsion de l'oocyte.

Rôle des gonadotrophines

a) Stéroïdes

On ne connaît pas encore le mécanisme de sélection du follicule qui va ovuler. Durant la période immédiatement pré-ovulatoire, on assiste à une croissance rapide du follicule, surtout durant la période correspondant à la partie ascendante du pic de la LH plasmatique. La FSH dont les récepteurs sont situés exclusivement dans les cellules de la granulosa[10] augmente la synthèse des estrogènes par celles-ci. Cet effet de la FSH aurait lieu par l'aromatisation des androgènes[9] synthétisés dans la thèque[11]. Les actions combinées de FSH et des estrogènes ont pour effet d'augmenter le nombre des récepteurs pour LH, particulièrement dans la thèque et la granulosa[7].

Il est important de noter ici le rôle différent et le synergisme entre les deux gonadotrophines FSH et LH, les deux compartiments de la paroi folliculaire, la thèque et la granulosa dans la synthèse des stéroïdes

et la production de récepteurs pour la LH. La LH fixée aux récepteurs membranaires active rapidement l'adenylate cyclase[12], communément appelée le second messager, qui réagit avec une protéine kinase et provoque l'activation enzymatique nécessaire à la stéroïdogenèse. La synthèse de stéroïdes varie selon l'espèce animale, le niveau de développement du follicule et le type cellulaire. En se basant surtout sur des expériences faites chez la rate et la lapine, on constate que la synthèse d'estrogènes prédomine pendant le début de la maturation du follicule pour céder la place à la synthèse de progestérone à mesure que le processus avance et même bien avant la rupture du follicule[13,14].

Le site principal d'action de LH dans la stéroïdogénèse se situe entre le cholestérol et la pregnenolone[15] via l'AMP cyclique[12]. Cette stimulation se fait à trois niveaux soit la stimulation de la cholestérol estérase[16], le transport du cholestérol dans les mitochondries[17] et peut être aussi une stimulation directe de l'enzyme responsable du clivage de la chaîne latérale du cholestérol[18].

b) **Prostaglandines**

Plusieurs expériences démontrent que les prostaglandines sont nécessaires à la rupture du follicule et fort probablement par un effet local. L'administration d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines tels que l'indométhacine et l'aspirine inhibe l'ovulation chez la rate[19,20] et la lapine[21,22] et l'administration de LH exogène ne réussit pas à renverser cette inhibition[20]. Il semble bien que cet effet des prostaglandines soit local au niveau du follicule car Armstrong et coll.[23] ont inhibé l'ovulation chez la lapine par l'injection intrafolliculaire d'indométhacine et d'anticorps anti-prostaglandines. Le mécanisme par lequel les prostaglandines provoquent la rupture du follicule n'est pas encore connu mais certains auteurs proposent l'hypothèse de l'activation de l'enzyme ovulatoire de la paroi folliculaire, celle de l'augmentation de la contractilité de cette paroi ou des modifications circulatoires locales[24]. Quant à savoir laquelle des prostaglandines PGE ou PGF est impliquée dans la rupture du follicule n'est pas clair non plus; il existe autant d'expériences favorisant l'une que l'autre[23,25,26].

Alors que l'effet de LH sur la synthèse des stéroïdes par le follicule est très rapide, celui de LH sur la synthèse des prostaglandines est plus tardif, débutant environ cinq heures après la stimulation pour atteindre un maximum neuf à dix heures après LH, soit à la période correspondant à la rupture du follicule[27,28]. Cet effet de LH sur la synthèse des prostaglandines est dû à la stimulation de la prostaglandine synthétase pour certains auteurs[29], à l'augmentation de la disponibilité du précurseur (acide arachidonique) pour d'autres[30] et probablement à ces deux mécanismes à la fois.

Certaines expériences récentes semblent confirmer que les prostaglandines sont aussi essentielles à l'ovulation chez les primates, en particulier chez le singe Rhésus[31,32]. Chez la femme, la question est loin d'être réglée mais certaines observations indirectes[33,34] et d'autres plus directes[35] favorisent cette hypothèse.

Rôle du liquide folliculaire

Depuis longtemps déjà, on sait que le liquide folliculaire contient divers stéroïdes originant de la paroi du follicule et dont le rôle est encore mal défini[36]. Par contre, depuis quelques années, on a isolé un certain nombre de polypeptides dans ce même liquide qui ont des rôles importants à jouer. Un de ces polypeptides, appelé facteur d'inhibition de la maturation de l'oocyte, a été isolé du liquide folliculaire de plusieurs espèces telles que le lapin[37], le porc[38] et le rat[39]. Il semble que ce facteur soit aussi présent chez la femme[40]. On le retrouve surtout dans le follicule en voie de développement et ses effets sont annulés dans le follicule pré-ovulatoire par LH[41]. Un autre peptide inhibe la lutéinisation des cellules de la granulosa et se trouve surtout dans les petits follicules[42]. Enfin un autre peptide important appelé folliculostatine, analogue à l'inhibine testiculaire, aurait pour rôle d'inhiber la sécrétion de FSH par l'hypophyse[43] soit directement, soit via l'hypothalamus.

En ce qui concerne l'ovulation et la rupture du follicule, il semble bien que l'ancienne théorie de la pression hydrostatique ne puisse plus être soutenue de nos jours[4].

Mécanisme biochimique intégré de l'ovulation

On peut donc concevoir une séquence de phénomènes où d'abord la FSH prépare la granulosa à la synthèse d'estrogènes. Par la suite, FSH et estrogènes sensibilisent le follicule à l'action subséquente de LH qui, via l'AMP cyclique, stimule au début d'une part la stéroïdogénèse et d'autre part plus tard, la synthèse des prostaglandines. Le processus de meïose de l'oocyte, arrêté sous l'influence du facteur d'inhibition présent dans le liquide folliculaire, est à nouveau déclenché sous l'influence de LH. La stéroïdogénèse change rapidement de la production d'estrogènes à la production de progestérone. Il semble admis que les prostaglandines sont indispensables à la seule rupture du follicule mais qu'elles n'ont probablement aucune influence sur les autres phénomènes déjà décrits. Plus on approche du moment de la rupture du follicule, on note une forte diminution de la sensibilité du follicule à LH qui se manifeste par une chute de la génération d'AMP cyclique[44] et de la stéroïdogénèse[45].

Il est clair qu'il reste encore plusieurs questions à résoudre en rapport avec l'ovulation dont une en particulier à laquelle nous allons nous arrêter, soit celle du rôle des stéroïdes, en particulier les androgènes, les estrogènes et la progestérone.

Rôle des stéroïdes dans l'ovulation

Depuis longtemps déjà on sait que c'est le follicule qui est la source principale de stéroïdes dans l'ovaire[46], sauf évidemment durant la phase lutéale.

a) **Androgènes et estrogènes**

Les cellules de la granulosa possèdent des récepteurs pour les androgènes[47]. L'androstènedione et la testostérone sont formés principalement dans la thèque[11]. L'administration exogène d'androgènes provoque l'atrésie des follicules[48]. Par ailleurs l'aromatisation rapide des androgènes en estrogènes par les cellules de la granulosa[8,9] favorise la croissance du follicule et l'augmentation des récepteurs pour LH[7]. Ces résultats d'expériences suggèrent que le sort ultime d'un follicule pourrait fort bien dépendre d'un équilibre délicat entre la synthèse d'androgènes et d'estrogènes à un stade critique de son développement. Par contre plus on approche de la rupture du follicule plus la synthèse des androgènes et des estrogènes diminue[13,14].

b) **Progestérone**

Les expériences initiales démontrant que la progestérone est nécessaire à la rupture du follicule ont été faites **in vitro** avec des follicules

DOCTEUR EN MÉDECINE, VOUS AVEZ AU MOINS MILLE RAISONS DE POURSUIVRE UNE CARRIÈRE COMME OFFICIER DANS LES FORCES CANADIENNES.

PASSEZ NOUS VOIR NOUS VOUS EN DONNERONS UNE AUTRE.

Pour plus de renseignements sur les Forces régulières ou de Réserves, communiquez avec le centre de recrutement des Forces canadiennes le plus près de chez vous ou consultez les Pages Jaunes sous la rubrique "Recrutement".

LES FORCES ARMÉES CANADIENNES

de grenouilles où l'addition de gonadotrophines, de progestérone ou de pregnenolone au milieu d'incubation provoquait le déclenchement du phénomène[49]. Si la synthèse de progestérone avait été préalablement bloquée par l'administration **in vivo** de cyanokétone, un inhibiteur de la synthèse de la progestérone, alors seule l'addition de progestérone provoquait l'ovulation[50]. Plus récemment d'autres expériences chez les mammifères favorisent aussi l'hypothèse de l'importance de la progestérone. Ainsi Lipner et coll.[51,52] ont démontré que l'administration de cyanokétone ou d'aminoglutéthimide (un autre inhibiteur de la synthèse de la progestérone) inhibe l'ovulation chez des rates immatures stimulées par les gonadotrophines. D'autres études **in vitro** sur la capacité d'extension de languettes de parois folliculaires ont conduit aux mêmes conclusions[53].

Par contre d'autres travaux suggèrent la conclusion inverse c'est-à-dire que la progestérone n'est pas impliquée dans le processus de rupture du follicule. Les doses d'inhibiteurs de la synthèse des stéroïdes utilisées par Lipner et Greep étaient très élevées. Bullock et Kappauf[54] ont utilisé des doses beaucoup plus faibles. Avec l'aminoglutéthimide ils pouvaient provoquer l'inhibition de la synthèse des stéroïdes provoquée par HCG sans affecter l'ovulation. De plus avec une certaine dose de cyanokétone, ils pouvaient inhiber l'ovulation sans affecter la stéroïdogénèse. Donc dans leurs conditions expérimentales, il leur était possible de dissocier les deux phénomènes. Un autre argument utilisé contre la progestérone est que l'augmentation de sécrétion provoquée par LH est de très courte durée dans le sang veineux périphérique et ovarien et que les concentrations sont même faibles au moment de l'ovulation[55,56]. Mills et Savard[57] par des études **in vitro** en sont venus à des conclusions similaires. Un des problèmes soulevés par les études **in vivo** est le fait que la concentration des stéroïdes mesurée dans le sang veineux périphérique ou ovarien ne reflète pas nécessairement leur concentration dans la paroi folliculaire où le processus de l'ovulation a effectivement lieu. Nous avons mesuré les concentrations d'estrone, d'estradiol et de progestérone dans le tissu folliculaire de lapines, obtenu avant et à divers intervalles après l'administration d'une dose ovulatoire de LH[58]. Cette étude a démontré que les taux d'estrogènes ne s'élevaient jamais au-dessus des valeurs contrôles mais plutôt qu'elles descendaient régulièrement jusqu'à des taux très bas près du moment de l'ovulation. Les taux d'androsténedione et de testostérone suivaient exactement ceux des estrogènes[59]. Par contre les taux de progestérone montaient et demeuraient élevés jusqu'à trois heures après LH et ne descendaient audessous des valeurs de contrôle qu'environ six heures plus tard. Donc dans la paroi folliculaire de la lapine, seule la concentration de progestérone s'élève après une dose ovulatoire de LH et ce uniquement durant les premières heures alors que l'augmentation de la synthèse des prostaglandines ne commence qu'après quatre heures pour atteindre un maximum au moment de la rupture du follicule dix heures plus tard[27,28]. Cette observation semble suggérer un rôle qui reste à définir pour la progestérone dans l'ovulation. Swanson et Lipner[60] ont réussi à bloquer l'ovulation provoquée par le coït chez la lapine par l'injection intra-folliculaire d'un antisérum antiprogestérone. Pour produire cet effet ils devaient injecter l'antisérum cinq heures après le coït; de plus l'administration de progestérone déclenchait l'ovulation. Il semble donc que la progestérone ait un rôle à jouer dans l'ovulation au niveau du follicule et dans les cinq premières heures qui suivent un stimulus ovulatoire, coït ou LH. Cette conclusion, valable pour la lapine, reste à démontrer chez d'autres mammifères. Chez la femme évidemment la question reste en suspens.

Summary

The process of ovulation is not limited to the rupture of the follicle but is a composite response that comprises all the phenomena that immediately precede or accompany this rupture. This article describes the most important biochemical mechanisms such as the role of the gonadotropins, cyclic AMP, steroids and the prostaglandins in the follicular wall itself. The particular role of certain peptides present in follicular fluid and probably originating from the granulosa is presented. The follicle is formed of two separate components, the theca and the granulosa. Each of the two has a precise function but there is also a synergism between them which tends to harmonize the global function of the follicle. An important part of the discussion concentrates on the possible role of steroids.

► Bibliographie p. 114



(amoxicilline)

AMOXIL* (amoxicilline)—Une pénicilline à large spectre de la nouvelle génération. **INDICATIONS**: Dans le traitement des infections causées par les souches sensibles des germes gram négatifs suivants: H. influenzae, E. coli, P. mirabilis et N. gonorrhoeae et gram positifs suivants: streptocoques, D. pneumoniae et staphylocoques pénicillino-sensibles. Dans les cas urgents, on peut, en attendant les résultats de l'antibiogramme, instaurer le traitement avec AMOXIL en se fondant sur l'aspect clinique. **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**: Dans les infections à streptocoques, à pneumocoques et à staphylocoques pénicillino-sensibles des oreilles, du nez et de la gorge; dans les infections à H. influenzae des voies respiratoires supérieures; dans les infections des voies génito-urinaires à colibacilles, à P. mirabilis et à S. faecalis; dans les infections à streptocoques, à staphylocoques pénicillino-sensibles et à colibacilles de la peau et des tissus mous: **Doses ordinaires**: Adultes—250 mg aux 8 heures. Enfants—50 mg/kg/jour aux 8 heures, fractionnés en prises égales. Les prises ne doivent pas dépasser la posologie recommandée pour les adultes. Dans les infections graves ou lorsque des germes réfractaires sont impliqués, la dose pour adultes est de 500 mg aux 8 heures et pour enfants, elle est de 50 mg/kg/jour aux huit heures, fractionnés en prises égales. Dans les infections à streptocoques, à pneumocoques, à staphylocoques pénicillino-sensibles et à H. influenzae des voies respiratoires inférieures: **Doses ordinaires**: Adultes—500 mg aux 8 heures. Enfants—50 mg/kg/jour aux huit heures, fractionnés en prises égales. Les prises ne doivent pas dépasser la posologie recommandée pour les adultes. Dans l'urétrite à N. gonorrhoeae: 3 g en une prise unique. Chez les sujets atteints de blennorragie, qui pourrait être associée à une syphilis, on doit procéder à un examen microscopique sur fond noir avant d'administrer AMOXIL et à une épreuve sérologique mensuelle pendant 4 mois. Dans le traitement des infections urinaires chroniques, il faut procéder à de fréquentes determinations bactériologiques et cliniques. Ne **pas** administrer de doses plus faibles que celles qui sont recommandées plus haut. Les infections tenaces requièrent parfois des traitements de plusieurs semaines à des doses plus élevées. On recommande de contrôler périodiquement la sensibilité bactériologique. Il peut être nécessaire de continuer la révision clinique ou bactériologique pendant plusieurs mois après l'interruption du traitement. Poursuivre le traitement pendant au moins 48 à 72 heures après la disparition des symptômes ou jusqu'à preuve de l'éradication bactérienne. Contre toute infection à streptocoques ß-hémolytiques, traiter le malade au moins 10 jours pour prévenir les séquelles de rhumatisme articulaire aigu ou de glomérulonéphrite. **CONTRE-INDICATIONS**: Antécédents de réactions allergiques aux pénicillines ou aux céphalosporines. **PRÉCAUTIONS**: On recommande au cours de traitement prolongé avec AMOXIL, de procéder à des vérifications périodiques des fonctions rénale, hépatique et hématopoïétique. À l'instar des autres pénicillines, AMOXIL est excrété en grande part par le rein. Chez les sujets porteurs d'une lésion de la fonction rénale, réduire la posologie en fonction du taux de fonctionnement de l'organe. On ne doit pas perdre de vue la possibilité d'une surinfection à germes mycotiques ou bactériens pathogènes. En cas de surinfection (les plus fréquentes sont à Aerobacter, à Pseudomonas ou à Candida), interrompre le traitement et prendre les mesures appropriées. **RÉACTIONS INATTENDUES**: De même que pour toutes les pénicillines, on peut s'attendre à ce que les réactions les plus communes se manifestent sous forme de sensibilité comme c'est le cas avec l'ampicilline. Elles sont plus aptes à se produire chez les sujets qui ont des antécédents d'hypersensibilisation aux pénicillines, d'allergie, d'asthme, de fièvre des foins ou d'urticaire. (Renseignements détaillés dans la monographie délivrée sur demande). **PRÉSENTATION**: AMOXIL-250, gélules dosées à 250 mg d'amoxicilline, en flacons de 100 et de 500. AMOXIL-500, gélules dosées à 500 mg d'amoxicilline, en flacons de 100. AMOXIL-125, suspension dosée à 125 mg d'amoxicilline aux 5 ml, en flacons de 75, 100 et 150 ml. AMOXIL-250, suspension dosée à 250 mg d'amoxicilline aux 5 ml, en flacons de 75, 100 et 150 ml. AMOXIL, gouttes pédiatriques dosées à 50 mg d'amoxicilline au ml, en flacons de 15 ml.

LABORATOIRES AYERST
division de Ayerst, McKenna & Harrison, Limitée
Montréal, Canada
Fabrication canadienne selon accord avec
*déposé BEECHAM, INC.

Bibliographie

1. Schwartz, N.B. et Hoffman, J.C.: Reproductive Biology (Balin, H. and Glasser, S. Ed.). Excerpta Medica, Amsterdam, p. 438, 1972.
2. Shaw, R.W.: Clinics Endocr. Metab., 7: 531, 1978.
3. Ross, G.T. et Lipsett, M.B.: Clinics Endocr. Metab., 7: 561, 1978.
4. Espey, L.L.: Biol. Reprod., 10: 216, 1974.
5. Channing, C.P. et Tsafriri, A.: Metabolism, 26: 413, 1977.
6. Lindner, H.R. et coll.: J. Reprod. Fert., 51: 215, 1977.
7. Channing, C.P. et Kammerman, S.: Biol. Reprod., 10: 179, 1974.
8. Moon, Y.S., Dorrington, J.H. et Armstrong, D.T.: Endocrinol., 97: 244, 1975.
9. Dorrington, J.H., Moon, Y.S. et Armstrong, D.T.: Endocrinol., 97: 1328, 1975.
10. Midgley, A.R. in O'Malley, B.W. (Means, A.R. Ed.). Advances in Exper. Biol. Med., 36: 365, 1973.
11. Makris, A. et Ryan, K.J.: Endocrinol., 96: 694, 1975.
12. Marsh, J.M.: in Advances in Cyclic Nucleotide Research (New York, Raven) vol. 6, p. 137, 1975.
13. Lindner, H.R. et coll.: Recent Prog. Horm. Res., 30: 79, 1974.
14. Lieberman, M.E. et coll.: Endocrinol., 96: 1553, 1975.
15. Channing, C.P. et Villee, C.A.: Biochim. Biophys. Acta, 127: 1, 1966.
16. Behrman, H.R. et Armstrong, D.T.: Endocrinol., 85: 474, 1969.
17. Robinson, J. et coll.: Mol. Cell Endocr., 2: 149, 1975.
18. Caron, M.G. et coll.: J. Biol. Chem., 250: 5137, 1975.
19. Orczyk, G.P. et Behrman, H.R.: Prostaglandins, 1: 3, 1972.
20. Armstrong, D.T. et Grinwich, D.L.: Prostaglandins, 1: 21, 1972.
21. Grinwich, D.L., Kennedy, T.G. et Armstrong, D.T.: Prostaglandins, 1: 89, 1972.
22. O'Grady, J.P. et coll.: Prostaglandins, 1: 97, 1972.
23. Armstrong, D.T. et coll.: Life Sciences, 14: 129, 1974.
24. Marsh, J.M., Yang, N.S.T. et LeMaire, W.J.: Prostaglandins, 7: 269, 1974.
25. Kuehl, F.A.: Prostaglandins, 5: 325, 1974.
26. Diaz-Infante, A. Jr., Wright, K.H. et Wallach, E.E.: Prostaglandins, 5: 567, 1974.
27. LeMaire, W.J. et coll.: Prostaglandins, 3: 367, 1973.
28. LeMaire, W.J., Leidner, R. et Marsh, J.M.: Prostaglandins, 9: 221, 1975.
29. Bauminger, S. et Lindner, H.R.: Prostaglandins, 9: 737, 1975.
30. Marsh, J.M. et Clark, M.R. et LeMaire, W.J.: Endocrinol., 102: 39, **1978.**
31. Wallach, E.E. et Coll.: Prostaglandins, 9: 645, 1975.
32. Wallach, E.E. et coll.: Prostaglandins, 10: 129, 1975.
33. Edwards, R.G. et Steptoe, P.C.: J. Reprod. Fertil., Suppl., 22, p. 121, 1975.
34. Plunkett, E.R. et coll.: Amer. J. Obstet. Gynecol., 123: 391, 1975.
35. Patwardhan, V.V. et Lanthier, A.: observation personnelle.
36. McNatty, K.P.: Clinics Endocr. Metab., 7: 577, 1978.
37. Chang, M.C.: J. Exper. Zool., 128: 378, 1955.
38. Tsafriri, A. et Channing, C.P.: Endocrinol., 96: 922, 1975.
39. Tsafriri, A. et coll.: J. Endocr., 75: 285, 1977.
40. Hillensjo, T. et coll.: J. Clin. Endocr. Metab., 47: 1332, 1978.
41. Tsafriri, A., Pomerantz, S.H. et Channing, C.P.: in Serono Symposium, Ovulation in the Human (New York, Academic Press) p. 31, 1976.
42. Ledwitz-Rigby, F.I. et coll., J. Endocr., 74: 175, 1977.
43. Marder, M.L.: Channing, C.P. et Schwartz, N.B.: Endocrinol., 101: 1639, 1977.
44. Marsh, J.M., Mills, T.M. et LeMaire, W.J.: Biochim. Biophys. Acta, 304: 197, 1973.
45. Mills, T.M., Telegdy, G. et Savard, K.: Steroids, 19: 621, 1972.
46. Somma, M., Sandor, T. et Lanthier, A.: J. Clin. Endocr. Metab. 29: 457, 1969.
47. Schreiber, J.R., Reid, R. et Ross, G.T.: Endocrinol., 98: 1206, 1976.
48. Payne, R.W. et Runsen, R.H.: Endocrinol., 62: 313, 1958.
49. Wright, P.A.: Gen. Comp. Endocr., 1: 20, 1968.
50. Wright, P.A.: Gen. Comp. Endocr., 16: 511, 1971.
51. Lipner, H. et Greep, R.O.: Endocrinol., 88: 602, 1971.
52. Lipner, H. et Wendelken, L.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 136: 1141, 1971.
53. Rondell, P.: Biol. Reprod., 10: 199, 1974.
54. Bullock, D.W. et Kappauf, B.H.: Endocrinol., 92: 1625, 1973.
55. Hilliard, J. et Eaton, L.W.: Endocrinol., 89: 522, 1971.
56. Bjersing, L. et coll.: J. Endocr., 52: 465, 1972.
57. Mills, T.M. et Savard, K.: Endocrinol., 92: 788, 1973.
58. Patwardhan, V.V. et Lanthier, A.: Acta Endocr., 82: 792, 1976.
59. Patwardhan, V.V. et Lanthier, A.: observation personnelle.
60. Swanson, R.J. et Lipner, H.: Fed. Proc. Abstract no 645, 1977.

ANTURAN
(sulfinpyrazone)

INDICATIONS:
1 États cliniques où le comportement plaquettaire anormal est un facteur causal ou un phénomène associé tel que démontré par:
—la thrombo-embolie chez les malades porteurs de prothèses cardiaques ou vasculaires
—la thrombose veineuse récidivante
—la thrombose lors d'un shunt artério-veineux
2 Goutte chronique, tant à la phase intercritique ou silencieuse qu'au stade de l'arthrite goutteuse.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION:
États thrombo-emboliques—La posologie habituelle est de 600 à 800 mg par jour, en doses fractionnées. On recommande de ne pas dépasser la dose de 1000 mg par jour (soit 20 mg/kg pour un poids de 50 kg).
Goutte—La posologie habituelle est de 200 à 400 mg par jour, en doses fractionnées. On peut augmenter cette posologie moyenne jusqu'à 800 mg par jour, si nécessaire, ou la réduire à 200 mg par jour une fois que l'uricémie a été abaissée de façon satisfaisante.
Il est important de répartir le mieux possible la dose totale sur 24 heures. On recommande de prendre le médicament avec les repas.

CONTRE-INDICATIONS:
La sécurité de la sulfinpyrazone chez la femme enceinte n'a pas encore été établie.
Ulcère gastro-duodénal en évolution.
Hypersensibilité à la sulfinpyrazone et aux autres dérivés pyrazolés. Affection hépatique ou rénale grave, sauf dans les cas où l'agrégation plaquettaire est en cause.

MISE EN GARDE:
(i) Les salicylates et les citrates antagonisent l'action uricosurique de la sulfinpyrazone.
(ii) Les salicylates sont susceptibles de provoquer une prolongation majeure du temps de saignement, et en association avec la sulfinpyrazone, ils peuvent entraîner des épisodes hémorragiques.
(iii) User de prudence chez les patients ayant des antécédents d'ulcère gastro-duodénal guéri.

PRÉCAUTIONS:
Comme avec tous les composés pyrazolés, on doit surveiller de près les patients traités avec la sulfinpyrazone, et il est conseillé d'effectuer des numérations globulaires périodiques en cours de traitement.
User de prudence en association avec tous les agents reconnus pour leur capacité de se substituer ou d'être remplacés par d'autres substances aux sites de liaison sérum-albumine comme par exemple l'insuline, les sulfamides et les agents hypoglycémiants sulfonylurés.
Chez les patients atteints d'hyperuricémie, il convient de prescrire des liquides en quantité suffisante, de même que des alcalins durant le traitement initial.
User de prudence lorsque utilisé conjointement avec certains antagonistes de la vitamine K.

RÉACTIONS ADVERSES:
Troubles gastriques, aggravation ou réactivation de l'ulcère gastro-duodénal, hémorragie gastro-intestinale. Rarement, éruptions cutanées, anémie, leucopénie, agranulocytose, thrombocytopénie.

PRÉSENTATION:
Anturan 100 mg: Chaque comprimé blanc, rainuré, monogrammé GEIGY et portant les lettres d'identification FK, renferme 100 mg de sulfinpyrazone. Flacons de 100 et de 1000.

Anturan 200 mg: Chaque dragée blanche, imprimée
ANT-
URAN
sur une face et monogrammée GEIGY sur l'autre face, renferme 200 mg de sulfinpyrazone. Flacons de 100 et 500.

Monographie fournie sur demande.

GEIGY CCPP
Dorval, Qué. H9S 1B1 G-9104

Le mourir : une maladie?

Yves Quenneville[1]

Résumé

Tout en reconnaissant la pertinence et la qualité de certaines observations et théories sur le sujet de la mort, l'auteur souligne l'importance de savoir se méfier de ces concepts pour se tourner vers le patient et le prendre là où il est, durant sa maladie terminale.

Il est intéressant de noter que la littérature pertinente à la mort et au mourant se fait de plus en plus abondante. Au chapitre de ce que l'on appelle les aspects psychologiques du mourir, on ne peut que reconnaître les efforts qui ont été faits pour fournir aux cliniciens un outil de travail leur permettant de s'y retrouver un tant soit peu. Comment ne pas voir dans les écrits d'Elisabeth Kübler-Ross un premier pas vers une meilleure compréhension de la psychologie du mourant, et une invitation très claire à une attitude nouvelle à l'égard de ce patient? Beaucoup de ce qui a été écrit ensuite – pour ou contre – trouve son point de référence ou d'origine dans les propos du Kübler-Ross: on ne peut guère aborder la question de la mort et du "mourir" sans l'évoquer. Ça serait presque comme parler psychanalyse sans mentionner Freud.

Pour le clinicien qui s'intéresse aux soins à donner aux patients dits terminaux, les écrits théoriques sur les aspects psychologiques de l'affaire peuvent aussi devenir, malheureusement, un outil qui, mal utilisé, sera inutile. Ce n'est pas d'avoir lu quelques livres qui fera qu'on sera un expert.

Kübler-Ross, pour une, propose entre autres, cinq étapes principales qui suivent le diagnostic d'une maladie à issue fatale:

1 – la dénégation
2 – la colère
3 – le marchandage
4 – la dépression
5 – la résignation

Cette classification, appuyée sur une vaste expérience clinique, est, si l'on rejette précisément l'aspect "classification" per se, un remarquable effort de défrichement. L'auteur propose et réitère à plusieurs occasions qu'il ne s'agit pas là d'étapes successives, chronologiquement déterminées, mais dont l'apparition peut bien ne pas survenir, ou encore alterner avec une autre étape ou la chevaucher. Elle est très claire là-dessus. Pourtant, il apparaît que les effets produits chez beaucoup de ses lecteurs par ce qu'elle aurait peut-être dû annoncer simplement comme des états d'âme ou d'esprit, ne sont pas ceux qu'elle visait au départ. Il faudra y revenir plus bas.

Glaser et Strauss, quant à eux, proposent quatre différentes trajectoires devant la mort, qui reposent sur deux notions variables, le temps et la mort elle-même, notions elles-mêmes modulées par la certitude ou l'incertitude:

1 – Une mort certaine dans un laps de temps connu
2 – Une mort certaine dans un laps de temps inconnu
3 – Une mort incertaine, mais la question sera résolue dans un laps de temps certain
4 – Une mort incertaine et sans résolution prévisible de la question

L'observation est juste, le concept est ingénieux mais n'offre guère plus qu'une classification alternative.

Pattison propose quant à lui trois phases cliniques: la phase de crise aiguë, la phase chronique intermédiaire et la phase terminale. Pour lui, la prise de connaissance de la mort prochaine constitue un état de crise répondant en tous points aux autres crises de la vie, à savoir qu'un problème se pose, lequel problème dépasse les ressources psychologiques de l'intéressé, constitue une menace et s'accompagne d'une flambée d'anxiété; enfin, il fait ressurgir de vieux conflits passés.

Puis, dans la phase chronique intermédiaire, Pattison propose ce qu'il appelle les "peurs spécifiques à cette phase", c'est-à-dire:

1 – la peur de l'inconnu
2 – la peur de la solitude
3 – la peur de la tristesse
4 – la peur de la perte du corps
5 – la peur de la perte du contrôle de soi
6 – la peur de la souffrance
7 – la peur de la douleur
8 – la peur de perdre son identité
9 – la peur de la régression

Le tout est amené avec beaucoup de justesse et l'auteur esquisse des approches qui sont tout à fait fidèles au propos de l'Ego-psychology. Enfin, il définit, pour la phase terminale, quatre types de mort: la mort sociologique, la mort psycholo-

► p. 118

1) M.D., F.R.C.P. (C), psychiatre-consultant à L'unité de Soins Palliatifs, Hôpital Notre-Dame, Montréal. Consultant au Service de Psychosomatique, Cité de la Santé, Laval. Adjoint de Clinique, Université de Montréal.


Si vous
prescrivez
le co-trimoxazol††,
renseignez-vous
sur AMOXIL,
l'antibiotique
le plus
souvent prescrit
au Canada.
AMOXIL-250*
AMOXICILLIN
CAPSULES
100 capsules No. 695
Ayerst

- **AMOXIL** est une pénicilline à large spectre qui possède la sécurité des autres pénicillines. AMOXIL est efficace contre une gamme importante de germes gram positifs et gram négatifs.

- **AMOXIL** est efficace dans le traitement des infections des voies respiratoires supérieures et inférieures de même que des oreilles, du nez et de la gorge.
- **AMOXIL** est efficace dans le traitement des infections des voies génito-urinaires.
- **AMOXIL** est efficace dans le traitement des infections à germes sensibles de la peau et des tissus mous.
- **AMOXIL** produit constamment des taux sériques élevés même chez les sujets dont l'absorption est lente et même en présence d'aliments. La posologie, à raison de trois doses par jour, est commode et économique; les troubles gastro-intestinaux secondaires à l'administration sont rares.

D'AUTRE PART...

"...dans le domaine des infections respiratoires chroniques, il reste à trouver un sulfamide que l'on puisse associer avec le co-trimoxazol" "...l'amoxicilline semble être le traitement de choix chez les sujets souffrant d'exacerbations purulentes bénignes ou modérées de bronchite chronique."

Pines, A. et coll.,
Chemotherapy Vol. 23, pp. 58-64, 1977.

"L'efficacité du mélange triméthoprime-sulfaméthoxazol (TMP-SMZ) est inférieure à celle de la pénicilline dans le traitement des infections streptococciques β-hémolytiques du groupe A. Les taux de guérison sont moindres et les récidives sont plus fréquentes. Dans une étude, le taux d'échec bactériologique était de 50% avec TMP-SMZ." "Actuellement, la combinaison TMP-SMZ n'est pas le premier choix pour n'importe quelle maladie connue, sauf peut-être dans les cas d'infections à P. carinii."

Wormser, Gary P.,
New York State Journal of Medicine,
Pp. 2058-2067, novembre 1978.

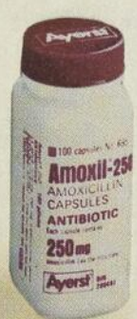
"En dépit de l'usage courant du co-trimoxazol, certains aspects de la thérapeutique avec cette substance devraient être réexaminés. Ce sont la résistance des germes envers la triméthoprime, la posologie de la substance et son emploi seul."

Reeves, D.S. et coll.
British Medical Journal,
Vol. 2, pp. 410-413, 5 août 1978.

Voilà quelques-unes des raisons qui incitent les médecins canadiens à préférer AMOXIL à tous les autres antibiotiques. Si l'on tient compte du nombre d'ordonnances rédigées, AMOXIL peut sûrement être considéré comme l'antibiotique de premier choix dans la plupart des infections bactériennes.

Amoxil*

(amoxicilline)



L'antibiotique le plus fréquemment prescrit au Canada pour de nombreuses raisons...

CCPP MEMBRE ACIM

Fabrication canadienne selon accord avec BEECHAM, INC.
Les renseignements détaillés sont délivrés sur demande.
*Marque déposée

†Usager inscrit

††triméthoprime-sulfaméthoxazol

LABORATOIRES AYERST†
division de Ayerst, McKenna & Harrison, inc.
Montréal, Canada

Il n'y a pas de substitut pour la qualité — Ayerst

Renseignements thérapeutiques page 113

gique, la mort biologique et la mort physiologique.

Voilà, en définitive, un autre exercice en compréhension et en classification-étiquetage qui est digne de louange, qu'on serait mal venu de balayer du revers de la main, d'autant plus qu'il offre au clinicien une autre "grille de lecture" de son patient, si l'on peut oser l'expression.

Quoique le projet ne consiste pas ici à faire une révision, un résumé de toutes les propositions théoriques sur la mort et le mourir, un autre est toutefois inévitable de mention, tant il s'impose par la profondeur de sa réflexion analytique; c'est l'article de Michel de M'Uzan ("Le travail de trépas") – analogie évidente au travail de deuil – où il propose précisément cette visée tout à fait dynamique qu'est celle de travail et cette notion relationnelle importante qu'il appelle la "dernière dyade". On ne peut décemment s'abstenir de le lire si l'on s'intéresse au sujet de la mort et du mourir.

On l'aura vite compris, ils s'agit donc, dans un premier temps, de reconnaître et accepter l'abondance de conceptualisations théoriques sur le phénomène de la mort et du mourir, et de saluer du même coup un regain d'intérêt pour un sujet que la littérature psychologique et psychanalytique avait, jusqu'à tout récemment, assez négligé.

Mais il s'agit aussi de savoir quoi en faire quand on se trouve auprès du patient. Il semble que ces conceptualisations aient engendré – et sans doute contre le gré de leurs auteurs – ce qui dans certains cas prend l'allure d'une sorte de système; en clair, une lecture superficielle peut aisément conduire le lecteur là où on ne devrait pas le retrouver: dans le carcan des stades, des phases et des étapes, empêtré dans les classifications et les étiquettes. Et dire qu'il veut mieux aider son patient! Pour peu que l'on évolue soi-même dans un milieu qui s'intéresse au malade terminal, on voit que c'est à cause même d'une lecture mal comprise que d'aucuns en viennent presque à identifier des déviations de la norme, comme des pathologies du mourir.

Il est évident que de la lecture à l'interprétation et à la modulation d'un texte, il n'y a qu'un pas; ça ne serait pas très grave si l'on pouvait toujours avoir la certitude qu'on a bien lu les lignes avant de lire entre elles. Dans la littérature qui nous intéresse ici, le lecteur cherche un point de repère, voire une façon de sécuriser face à un patient très souvent troublant; et comme il a raison!

Là où il y a un risque, c'est quand le malade mourant ou en phase terminale devient si difficile à comprendre, si déroutant, si complètement différent de la description ou de la schématisation du livre, qu'on en vienne à se demander si ce patient n'a pas des problèmes psychologiques. Le tableau ainsi tracé ressemble à une caricature, il faut en convenir, mais il rend bien ce qui arrive à celui qui mise trop sur les textes et pas assez sur l'écoute du patient qui, lui, ne suit pas le livre, ou si rarement. Kübler-Ross elle-même, bien au-delà des étapes du mourir qu'elle propose, revient sans cesse sur la nécessité d'une écoute attentive et disponible du patient; la nécessité, écrit Pattison, de prendre le patient là où il est.

Il ne fait plus de doute que dans la relation avec le patient mourant, c'est cette attitude précisément qui est la plus difficile à acquérir. C'est là l'exercice nécessaire auquel doit se livrer sans cesse l'équipe soignante, celui d'apprendre et constamment de réapprendre à savoir où se trouve le patient dans son évolution propre, reconnaître où l'on se trouve soi-même; devenir le plus possible conscient de ce qui est le désir du patient, si facilement oblitéré par le désir des thérapeutes. Non que le désir du thérapeute ne soit pas juste; c'est qu'il peut mener soit à une compassion exagérée soit au détachement.

C'est là que le rôle du psychiatre-consultant auprès de l'équipe soignante s'avère important. En tout cas, il est certes le mieux placé pour distinguer le normal du déviant, au moins en termes de présence ou d'absence de maladie psychiatrique. Il est mieux habilité à situer le patient dans le contexte; par l'observation de la relation patient-thérapeutes, il peut aider l'équipe soignante à comprendre et assister le patient précisément par la compréhension de la relation du patient avec cette même équipe: à cet égard, c'est la manière propre du patient d'entrer en relation – que ce soit avec les siens ou ses soignants – qui le caractérise et l'identifie. A l'usage, cette approche s'avère plus utile au patient et au personnel traitant que toute autre généralisation théorique, parce qu'elle se veut moulée sur ceux-là même qui sont impliqués, ainsi que sur leurs besoins; et non l'inverse. Elle permet que chacun s'y retrouve et à sa juste place.

L'exercice ainsi décrit est loin d'être facile, bien qu'il soit élémentaire; mais seule l'écoute empathique, disponible, centrée sur celui qui parle, éviterait le brouillamini créé par tous les concepts théoriques disponibles et de gaspiller l'héritage de Kübler-Ross et de ses suivants. De toute façon, l'élémentaire n'aura jamais été assez dit.

Summary

While recognizing the advent of pertinent and accurate observations and theories on the subject of death and dying, the author stresses the importance of being able to keep a certain distance from these concepts and of being patient-centered during the process of terminal illness.

Bibliographie

1. De M'uzan: Freud et la Mort (1968), in: De l'art à la mort. Ed. Gallimard, 1977.
2. De M'uzan, Michel: S.J.E.M. (1974), Ibidem.
3. De M'uzan, Michel: Le Travail du Trépas (1976), Ibidem.
4. Engel, G.: Is grief a disease? Psychosomatic, Medecine, 23: 18-22, 1961.
5. Fortin, J.N.: Le monde des malades cancéreux: les répercussions psychologiques de la maladie, in: Cancer: horizons nouveaux, Assoc. des Médecins de langue française du Canada, 1973.
6. Glaser, B.G. et A.L. Strauss: Awareness of Dying. Aldine, Chicago, 1966.
7. Handal, P.J., Rychlak, J.F.: Curvilinearity between dream content and death anxiety in the relationship of death anxiety to repression sensibilization. J. Abnorm. Psychol. 77: 11-16, 1971.
8. Kastenbaum, R., Costa, Paul T. Jr: Ann. Rev. Psychol., 28: 225-249, 1977.
9. Kübler-Ross, E.: On death and Dying. New York, Mac Millan Co., 1969.
10. Lindemann, E.: Symptomatology and management of Acute grief, Amer. J. Psychiat., 101: 141, 1944.
11. Mount, Balfour: Palliative Care of the Terminally III, Royal College Lecture. Jan. 1978.
12. Pattison, E.M.: The Experience of Dying. Prentice-Hall. Englewood Cliffs, N.J., 1976.
13. Pelletier-Baillargeon, H. et Baillargeon, J. Le Médecin devant la mort. Médecin Québec, 13: nos 5 et 6, avril et mai 1977.
14. Royal Victoria Hosp., Oct. 1976 Report, Palliative Care Service, 1976.
15. Schulz, R., Anderman, D. Clinical Research and the stages of dying. Omega 5: 137-43, 1974.
16. Vilar, H.P.: Emotions immunité et cancer. Médecin Québec, 13: no 6 45-51, (juin) 1978.
17. Ziegler, Jean: Les vivants et la mort. Ed. du Seuil, Collection Points.

Le pharmacien d'industrie au Québec

Jean-Paul Marsan[1]

Résumé

Les pharmaciens d'industrie ne forment qu'environ 5 pour cent de l'ensemble des pharmaciens québécois, mais leur nombre devrait s'accroître éventuellement. En effet, ce champ d'activité répond adéquatement à la formation académique du pharmacien tout en lui apportant un éventail de neuf grands secteurs qui sont décrits dans cet article : la recherche fondamentale, la division scientifique, le département de recherches et développement, le département de fabrication, le laboratoire du contrôle de la qualité, les affaires régulatoires, les études de marché, la gérance de produit, la formation des représentants, la publicité et l'information et, enfin, la représentation médicale et pharmaceutique.

Peu de pharmaciens, au Québec, choisissent de s'orienter en pharmacie industrielle. Pourquoi en est-il ainsi ?

On peut penser que les étudiants en pharmacie sont plus portés vers la pharmacie communautaire qui apporte autonomie et revenu appropriés. Pourtant, une enquête récente,[1], effectuée par les étudiants en pharmacie du Québec,, révèle que ces derniers, dans une proportion de 53.74 pour cent, considèrent le salariat comme mode idéal de rémunération. D'autre part, le milieu hospitalier, qui attire bon nombre de jeunes pharmaciens, n'offre pas à ceux-ci des revenus plus élevés que l'industrie pharmaceutique. Aussi, nous pensons plutôt que c'est par marque d'information sur les nombreux avantages d'une carrière en pharmacie industrielle que ces jeunes pharmaciens manifestent moins d'intérêt pour l'industrie. C'est l'objectif du présent article que de pallier à ce manque d'information.

Au Québec, une centaine seulement des trois mille inscrits à l'Ordre des Pharmaciens oeuvrent dans l'industrie pharmaceutique. D'autre part, environ la moitié des sociétés pharmaceutiques canadiennes est installée au Québec. C'est au Montréal Métropolitain que se situe le réservoir d'emplois le plus important.

(1) Pharmacien aux laboratoires Nordic Inc., 2775 rue Bovet, Laval, P.Q., fait partie du service du Marketing où il est gérant de produits.

L'industrie pharmaceutique offre un éventail de fonctions qui peut convenir à tous les goûts et aptitudes d'un pharmacien, tant au plan technique qu'à la mise en marché. Pour ceux qui se sentent plutôt attirés vers un travail technique, six grands domaines s'offrent à eux :

1. La recherche fondamentale.
2. La division scientifique (recherches cliniques, préparation de dossiers, etc.).
3. Le département de recherches et développement (formulation, études de stabilité, etc.).
4. Le département de fabrication.
5. Le laboratoire du contrôle de la qualité.
6. Les affaires régulatoires.

Ceux qui se sentent plutôt orientés vers la mise en marché peuvent s'insérer dans l'un des cinq secteurs suivants :

1. Etude du marché.
2. Gérance de produit.
3. Formation des représentants.
4. Publicité et information.
5. Représentation médicale et pharmaceutique.

Description des secteurs d'activité en industrie

Il est d'intérêt de tenter de décrire le travail dans chacun de ces secteurs [2] d'activité pharmaceutique. Compte tenu de l'expertise du pharmacien, il lui sera souvent possible d'assumer la direction d'un de ces services, comme c'est fréquemment le cas.

Au plan technique

La recherche fondamentale

Le pharmacien d'industrie oeuvrant en recherches fondamentales travaille en laboratoire, aussi bien en chimie de synthèse, en toxicologie qu'en pharmacologie. C'est à ce niveau que l'on étudie la toxicité et l'efficacité des médicaments sur les animaux de laboratoire. On emploie maintenant des techniques ultra-modernes, et l'informatique y joue un grand rôle. Il y a peu de débouchés au Canada pour un travail en recherches fondamentales, car la grande majorité des maisons pharmaceuti-

ques canadiennes sont des filiales de compagnies étrangères, et la recherche fondamentale est habituellement localisée dans le pays d'origine de ces laboratoires. A Montréal, toutefois, on rencontre de quatre à cinq laboratoires pharmaceutiques où s'effectue la recherche fondamentale sur une haute échelle.

La division scientifique

De plus en plus, on retrouve des pharmaciens pharmacologues dans ce secteur traditionnellement réservé aux médecins. Le pharmacien oeuvrant à ce niveau conseille l'entreprise au sujet des médicaments nouveaux et élabore les protocoles d'études cliniques en collaboration avec les médecins cliniciens. Il supervise les essais toxicologiques, pharmacologiques et cliniques. C'est lui qui prépare les dossiers pré-cliniques et de nouveaux médicaments, pour soumission aux autorités gouvernementales fédérales (Direction de la protection de la Santé), en vue de l'obtention d'un avis de conformité permettant la vente d'un nouveau produit.

Enfin, il collabore avec le service du Marketing, en jouant un rôle important dans la formation des représentants et en répondant aux demandes de renseignements des professionnels de la santé.

Le département de recherches et développement

Le pharmacien engagé dans ce secteur travaille au développement de la formule finale et du procédé de fabrication d'un produit pharmaceutique, avant sa mise en marché finale. Il supervise les études de stabilité, recommande les conditions d'entreposage, détermine les dates de peremption et évalue le matériel de conditionnement.

Ce rôle du pharmacien est des plus importants et se situe à la mesure de sa formation scientifique. Il met ainsi en pratique toutes les notions de physico-chimie, biopharmacie, fabrication pharmaceutique, pharmacotechnie et de pharmacocinétique acquises au cours de sa formation.

Le département de fabrication

Le pharmacien est certes des mieux formés pour bien diriger un département de fabrication. Il doit voir à l'application rigoureuse des normes de bonne pratique pharmaceutique (good manufacturing practices). Il s'occupe de la planification des différentes cédules de fabrication et d'emballage, de la gestion du personnel et de l'évaluation de l'équipement. Il s'assure de la rentabilité des opérations, tout en ne négligeant rien pour fournir un produit de la plus haute qualité, à l'aide des informations fournies par le département de recherches et développement.

Le laboratoire de contrôle de la qualité

La formation de base du pharmacien le prépare bien à oeuvrer dans ce département-clef que possède toute industrie pharmaceutique. Il faut se rappeler que toutes les matières premières et matériel de conditionnement entrant dans la fabrication ou l'emballage d'un produit pharmaceutique, doivent subir certaines épreuves de contrôle. Ce département effectue également les analyses d'usage en cours de fabrication et, lorsque la fabrication est terminée, une analyse complète du produit fini (physique, chimique et bactériologique). Le produit est alors libéré, conditionné et distribué pour la vente, à la condition qu'il corresponde aux normes établies. Ce département enfin effectue les analyses du programme de stabilité et est responsable du dossier de toutes plaintes pouvant lui être acheminées par le service du Marketing.

Les affaires régulatoires

Le pharmacien de ce département est responsable des communications entre les différents organismes gouvernementaux et l'industrie. Ainsi, une fois le produit accepté pour commercialisation par le Bureau des Drogues Nouvelles du gouvernement fédéral, le pharmacien préparera les formules nécessaires à l'obtention d'un numéro DIN (drug identification number). C'est lui encore qui est responsable de l'enregistrement annuel de tous les produits, qui accueille les inspecteurs qui veillent au respect des normes canadiennes de fabrication, de contrôle et distribution des produits pharmaceutiques, ainsi que les inspecteurs du département des drogues dangereuses, et qui voit à mettre en application les changements requis dans leurs recommandations. Le pharmacien du département des affaires régulatoires est enfin responsable de l'enregistrement des produits dans les différents formulaires provinciaux.

De fait, les différents gouvernements devant se pencher régulièrement sur les opérations d'une industrie pharmaceutique, il en ressort que le rôle d'un directeur des affaires régulatoires devient des plus importants.

Au plan marketing

Etude du marché

Ce département, comme ceux de la gérance de produit, de la publicité et information, de la formation des représentants et des ventes, se trouve à l'intérieur du grand secteur Marketing. Le pharmacien est un candidat idéal pour le département de recherche en Marketing, car il est familier avec les différents produits pharmaceutiques sur le marché. Il connaît ceux qui obtiennent beaucoup de succès et peut facilement classer chaque produit pharmaceutique à l'intérieur des différentes classifications pharmacologiques. Son rôle consiste alors à tenir sa compagnie au courant de l'évolution du marché en général. Il doit indiquer la progression des ventes, en comparaison avec les produits des autres maisons concurrentes. Il doit prévoir l'évolution du marché à court et moyen terme. Il doit déterminer la perception des médecins et des pharmaciens au sujet des produits de sa compagnie et suggérer les correctifs à la stratégie de Marketing.

Gérance de produit

Le pharmacien, qui se voit assigner la tâche de gérant de produit, voit à coordonner tous les services de la compagnie, afin d'assurer le succès commercial de chacun des produits qui lui sont confiés. Il est donc responsable des ventes et profits de ses produits, et doit collaborer étroitement avec le personnel des autres départements. Il développe les programmes de stratégie et de promotion, en fonction des besoins de la compagnie et du marché. Il prépare les présentations aux médecins et pharmaciens cliniciens, en collaboration avec la direction scientifique. Il établit les budgets de ventes et analyse à intervalle régulier les profits et ventes. Il doit connaître les produits compétitifs et ajuster sa stratégie en fonction des résultats obtenus face à la concurrence.

La gérance de produit est un secteur où le pharmacien doit faire appel à un grand nombre de connaissances pharmaceutiques, étant donné qu'il doit travailler en étroite collaboration avec les directeurs de nombreux services, aussi bien techniques que commerciaux.

Formation des représentants

Un pharmacien intéressé à l'enseignement possède toutes les qualités requises pour oeuvrer au sein du département de la formation des représentants. La majeure partie de

► p. 126

Une révolution thérapeutique dans le traitement de l'hyperacidité

Tagamet®
(cimétidine)

"L'avènement de la cimétidine représente une révolution pharmacologique: inhibition spécifique de la sécrétion d'acide gastrique sans autres effets cliniques importants."

Drugs of Choice, 1978-79*



Antagoniste du récepteur H_2

Inhibiteur spécifique de l'acide gastrique

SK&F
une société SmithKline

*Walter Modell et coll.: Drugs in Disorders of the Gastrointestinal Tract, 1978-1979, Drugs of Choice, p. 343.

Tagamet®
(cimétidine)

Contre les troubles gast



Traitement d'entretien contre l

Réduit notablement le nombre de récidives de l'ulcère duodén

Les résultats obtenus jusqu'ici indiquent clairement une réduction de la fréquence des récidives de l'ulcère chez les malades recevant un traitement d'entretien à l'aide de 'Tagamet'. Voici le résumé de quelques études cliniques à ce sujet:

	Nb. de malades	Durée de l'étude	% des récidives Tagamet®	% des récidives Placeb
Bodemar, G. et Walan, A. (1978) Lancet i, 403	68**	1 an	18.8	83.3
Gudmand-Høyer, E. et coll. (1978) Brit. Med. J, 1, 1095	51	1 an	11.5	80
Gray, G.R. et coll. (1978) Gastroenterology, 74, 397	56*	6 mois	26.9	80

*Ces malades ont été envoyés en chirurgie gastrique
**Y compris les malades atteints d'ulcère gastrique



Ulcère duodénal et ulcère gastriq

Assure une cicatrisation rapide dans les cas d'ulcère gastro-duodénal

L'effet spectaculaire d'inhibition de l'acide gastrique exercé par 'Tagamet' assure, dans les cas d'ulcère duodénal, des taux constants de cicatrisation de 70 à 80 p. 100 après 4 semaines de traitement[2], et jusqu'à 95 p. 100 après 6 semaines dans les cas d'ulcère gastrique non malin.[3]



Oesophagite peptique

Assure un soulagement spectaculaire de la douleur nocturne

Selon un récent essai clinique à double insu: "A la fin de la première semaine de traitement par la cimétidine, plus de 50 p. 100 des malades signalaient l'absence de symptômes nocturnes; cette amélioration s'est maintenue pendant toute l'étude. Au cours de la sixième semaine d'évaluation, 70 p. 100 des malades traités par la cimétidine n'avaient plus de douleurs nocturnes comparativement à 24 p. 100 seulement des malades du groupe placebo."[5]

Antagoniste du récepteur H_2–

inhibiteur spécifique de l'acide gastrique

estinaux dus à l'hyperacidité

cidives de l'ulcère duodénal

n toléré dans la thérapeutique de long cours

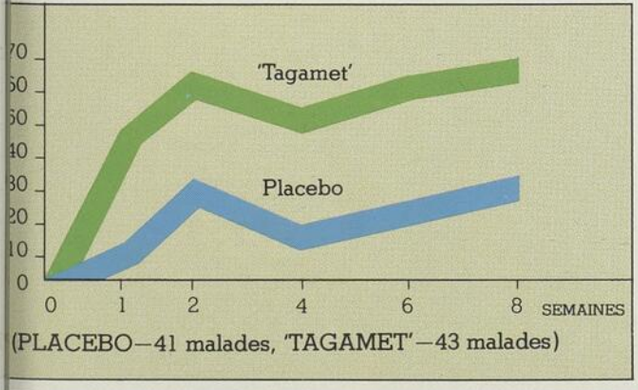
des essais cliniques, une surveillance étroite n'a révélé aucun facteur susceptible de limiter ploi généralisé de 'Tagamet', à la dose recommandée, pour des traitements de plus longue ance. Un traitement d'entretien d'un an avec 'Tagamet' n'a entraîné aucune tolérance; en outre, n rebond d'acide ne s'est manifesté deux jours ou même 3.5 mois après cessation de la cure.[1]

on malin

ure, jour et soulagement symptomatique effectif et soutenu

malades souffrant d'ulcère duodénal ou gastrique non malin ressentent moins de douleur—de comme de nuit—lorsqu'ils sont traités par 'Tagamet', tandis que de nombreux malades n'en entent aucune pendant tout le cours de la thérapeutique.[4,1]

MALADES N'ÉPROUVANT PLUS DE DOULEUR (nuit)



(PLACEBO—41 malades, 'TAGAMET'—43 malades)

Réduit notablement la consommation d'antiacides

Une étude au su effectuée sur 25 malades souffrant d'oesophagite peptique a permis de constater une cicatrisation complète ou une amélioration chez 68 p. 100 des malades après 4 semaines de traitement. "Le traitement entraînait une diminution de la consommation d'antiacides; celle-ci semblait être liée de très près au soulagement symptomatique et à l'amélioration de l'oesophagite observée à l'endoscopie."[6]

mar, G., Walan, A: Maintenance Treatment of Recurrent Peptic Ulcer by Cimetidine, The Lancet, 8061:403-407 (fév.) 1978

nip, D.H.: Cimetidine in the Treatment of Duodenal Ulcer: Review and Commentary, Gastroenterology 74:402-406 (fév.) 1978

t, H. et coll.: Cimetidine is Effective in the Treatment of Gastric Ulcers. VIe congrès mondial de gastroentérologie (juin) 1978

, P.C. et Hawkins, B.W.: Efficacy and Safety of Cimetidine. Actes du 2e colloque international sur les antagonistes du récepteur H_2 de l'histamine. pta Medica, 358-366, 1977

, J. et coll.: Cimetidine in the Treatment of Symptomatic Gastroesophageal Reflux, Gastroenterology, 74:441-447 (fév.) 1978

uskie, R.E. et coll.: Cimetidine in the Treatment of Oesophagitis. Actes du 2e colloque international sur les antagonistes du récepteur H_2 de mine, Excerpta Medica, 297-304, 1977.

Tagamet®
(cimétidine)

- Réduction importante de la sécrétion d'acide gastrique—de jour comme de nuit
- Cicatrisation complète et soulagement rapide des symptômes dans les cas d'ulcère duodénal et d'ulcère gastrique non malin
- Prévention de la récidive de l'ulcère duodénal
- Diminution notable des symptômes dans l'oesophagite peptique
- Posologie simple favorisant la fidélité du malade au traitement
- Bien toléré



Antagoniste du récepteur H_2–
éprouvé en laboratoire et en clinique

SK&F
une société SmithKline

Pr Tagamet®

(cimétidine)

Comprimés et injectable

(Les médecins peuvent recevoir la monographie sur demande.)

CLASSIFICATION PHARMACODYNAMIQUE

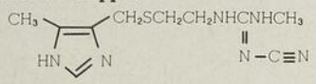
Antagoniste du récepteur H_2 de l'histamine

PROPRIÉTÉS CHIMIQUES

Dénomination chimique:

La cimétidine est la *N*''-cyano-*N*-méthyl-*N*'-[2[[(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl) méthyl] thio] éthyl] guanidine.

Formule développée:



Formule moléculaire: $C_{10}H_{16}N_6S$

ACTION

La cimétidine inhibe de façon compétitive l'action de l'histamine au niveau du récepteur H_2. Elle représente donc une nouvelle classe de médicaments: les antagonistes du récepteur H_2 de l'histamine.

La cimétidine n'est pas un anticholinergique. Des études ont montré que la cimétidine inhibe, nuit et jour, la sécrétion basale d'acide gastrique. Elle inhibe également la sécrétion d'acide gastrique stimulée par les aliments, l'histamine, la pentagastrine, la caféine et l'insuline. Sa propriété d'inhiber la sécrétion d'acide gastrique par ce mécanisme particulier permet de considérer sous un autre angle le traitement des troubles gastro-intestinaux liés à l'hyperacidité.

La cimétidine est rapidement absorbée après administration orale. La demi-vie biologique plasmatique est d'environ deux heures. La principale voie d'élimination est l'urine.

Le degré et la durée d'inhibition de la sécrétion d'acide gastrique basale et stimulée sont fonction de la dose; d'après les antécédents cliniques, on peut obtenir une inhibition d'au moins 80 p. 100 en 24 heures avec une posologie de 300 mg quatre fois par jour, aux repas et au coucher.

Par suite de la diminution du suc gastrique, 300 mg de cimétidine réduisent la sécrétion totale de pepsine. Le médicament n'a pas d'effet sur le rythme d'évacuation gastrique ni sur la pression du sphincter oesophagien inférieur (S.O.I.)

INDICATIONS

'Tagamet' (cimétidine) constitue le traitement principal des cas pathologiques ou une inhibition de la sécrétion d'acide gastrique peut avoir un effet salutaire:

- —ulcère duodénal
- —ulcère gastrique non malin
- —reflux gastro-oesophagien
- —hémorragie des voies gastro-intestinales supérieures
- —hypersécrétion liée au syndrome de Zollinger-Ellison, mastocytose et adénomes endocriniens multiples.

CONTRE-INDICATIONS

Il n'existe aucune contre-indication connue à l'emploi de 'Tagamet' (cimétidine).

PRÉCAUTIONS

État gravidique. Allaitement—Il n'y a pas, jusqu'ici, d'antécédents cliniques sur l'emploi de 'Tagamet' (cimétidine) chez la femme enceinte. Des études génétiques effectuées sur le rat, la souris et le lapin n'ont révélé aucune altération de la fertilité ni aucun effet délétère sur le foetus dus à 'Tagamet'. Les études ont démontré que 'Tagamet' traverse la barrière placentaire. Il est également sécrété dans le lait des animaux. 'Tagamet' ne doit être prescrit dans les cas de grossesse ou d'allaitement, ou encore chez la femme en âge d'enfanter, que si, selon le médecin, les effets salutaires prévus dépassent les risques potentiels.

Enfants—Les antécédents cliniques sur l'administration chez l'enfant sont limités. Par conséquent, 'Tagamet' (cimétidine) ne peut être conseillé chez l'enfant à moins que, selon le médecin, les effets salutaires prévus dépassent les risques potentiels. Dans un nombre de cas très restreints, on a administré, en doses fractionnées, 20 à 40 mg/kg par jour par voie orale ou intraveineuse.

Troubles de la fonction rénale—Comme 'Tagamet' (cimétidine) est éliminé par le rein, les personnes souffrant d'un trouble rénal fonctionnel doivent normalement recevoir une dose plus faible. (Voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Interaction médicamenteuse—Chez les malades recevant des anticoagulants du type coumarine, en même temps que 'Tagamet', on a observé une prolongation du temps de prothrombine. C'est pourquoi l'on conseille une étroite surveillance du malade et, si nécessaire, un ajustement de la dose d'anticoagulant lorsque ces produits sont administrés conjointement.

Ulcère gastrique—La réaction symptomatique à 'Tagamet' n'élimine pas l'existence possible d'un cancer gastrique.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Durant le traitement à l'aide de 'Tagamet' (cimétidine), on a observé, chez un petit nombre de malades, de la diarrhée légère et transitoire, des douleurs musculaires, des étourdissements et des éruptions. Quelques cas d'états confusionnels réversibles ont été signalés, surtout chez les malades âgés, gravement atteints, comme ceux qui souffrent d'insuffisance rénale ou de psychose organique. Dans certains cas, il se peut que le surdosage ait joué un rôle. Ces états confusionnels disparaissent généralement dans les 24 heures qui suivent le retrait du médicament. On a signalé chez de rares malades, l'apparition d'une gynécomastie légère non évolutive lors d'un traitement prolongé. Aucune dysendocrinie provoquée par le médicament n'a été constatée et la continuation du traitement par 'Tagamet' n'a pas modifié cette manifestation. On a signalé quelques rares cas de fièvre et de néphrite interstitielle qui ont disparu après retrait du médicament. Il y a eu également des cas d'augmentation de la créatinine plasmatique et des transaminases du sérum.

SURDOSAGE

Dans les cas signalés à ce jour, ou les sujets avaient absorbé jusqu'à 10 g de 'Tagamet' (cimétidine), aucun effet indésirable ne fut observé et le rétablissement s'effectua sans incidents.

Traitement—On emploiera les mesures habituelles pour éliminer des voies digestives le produit non encore absorbé, la surveillance clinique et un traitement visant à maintenir les grandes constantes physiologiques. Des études sur les animaux révèlent que la respiration assistée peut être utile et que la tachycardie peut être maîtrisée par l'administration d'un bêta-bloquant.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION—ADULTES

(Les expériences avec 'Tagamet' chez l'enfant sont limitées et le produit n'a pas fait l'objet d'études cliniques dans ce domaine—voir PRÉCAUTIONS).

Lors des études cliniques, 'Tagamet' (cimétidine) a été utilisé, en doses fractionnées, jusqu'à 2400 mg par jour.

ULCÈRE DUODÉNAL

La posologie orale usuelle pour adultes dans les cas d'ulcère duodénal est de 300 mg, quatre fois par jour, aux repas et au coucher.

Même si, avec 'Tagamet', la cicatrisation se produit souvent au cours de la première ou de la deuxième semaine, il faut poursuivre le traitement pendant quatre semaines au moins, sauf si la cicatrisation a été prouvée par examen endoscopique.

Même si l'état de certains malades peut nécessiter, au début, l'administration conjointe d'antiacides, 'Tagamet' seul favorise un soulagement rapide des symptômes.

Un traitement d'entretien quotidien peut être prescrit aux malades chez qui la diminution de la sécrétion d'acide gastrique aurait un effet salutaire ainsi que chez les sujets qui souffrent de récidives fréquentes d'ulcère duodénal. Après la cicatrisation, un traitement d'entretien peut être institué pendant 6 à 12 mois selon une posologie réduite, la dernière dose quotidienne étant absorbée au coucher. Par la suite, le malade doit être périodiquement examiné, de préférence par endoscopie.

ULCÈRE GASTRIQUE NON MALIN ET REFLUX GASTRO-OESOPHAGIEN

La posologie orale conseillée pour adultes dans les cas d'ulcère gastrique non malin et de reflux gastro-oesophagien est de 300 mg quatre fois par jour, aux repas et au coucher. Même si la cicatrisation d'un ulcère gastrique non malin peut se produire au cours des deux premières semaines, il faut poursuivre le traitement *pendant six semaines au moins,* sauf si la cicatrisation a été prouvée par examen endoscopique.

Même si l'état de certains malades peut nécessiter, au début, l'administration conjointe d'antiacides, 'Tagamet' seul favorise un soulagement rapide des symptômes.

TRAITEMENT DES HÉMORRAGIES DES VOIES GASTRO-INTESTINALES SUPÉRIEURES

Chez les malades dont le trouble revêt une telle ampleur que des transfusions sont nécessaires, 'Tagamet' doit être administré par voie parentérale, de préférence en injection intraveineuse ou en perfusion intermittente jusqu'à 48 heures après l'arrêt de l'hémorragie. A ce moment, on peut prescrire une administration orale qui devra se poursuivre pendant au moins 7 à 10 jours.

Posologie usuelle pour administration orale: 300 mg toutes les 6 heures.

Posologie usuelle pour administration intramusculaire: 300 mg toutes les 6 heures. Injecter tout le contenu d'une ampoule de 2 ml.

Posologie usuelle pour administration intraveineuse: 300 mg toutes les 6 heures. Diluer 'Tagamet' dans du chlorure de sodium pour injection (0.9%) (ou autre solution i.v. compatible) pour obtenir un volume total de 20 ml, puis injecter pendant 1 à 2 minutes.

Posologie usuelle pour perfusion intraveineuse intermittente: 300 mg toutes les 6 heures. Diluer 300 mg de 'Tagamet' dans 100 ml de dextrose pour injection (5%) (ou autre solution i.v. compatible) et perfuser pendant 15 à 20 minutes.

Chez certains malades, il peut être nécessaire d'accroître la posologie. Si cela est nécessaire, l'accroissement doit se faire par des administrations plus fréquentes des doses de 300 mg, mais la dose quotidienne totale ne doit pas dépasser 2400 mg.

AJUSTEMENT POSOLOGIQUE POUR LES MALADES ATTEINTS DE TROUBLES RÉNAUX FONCTIONNELS

L'emploi de la cimétidine chez des malades atteints de graves troubles rénaux a été très limité. On a constaté que la demi-vie biologique de la cimétidine chez ces malades se présente comme suit:

Clearance de la créatinine	Demi-vie biologique de la cimétidine
50 à 80 ml/mn	2.6 h
10 à 50 ml/mn	2.9 h
<10 ml/mn	3.7 h

D'après ces données, la posologie usuelle chez les malades accusant des taux d'épuration inférieurs à 10 ml/mn (en l'absence même de toute fonction rénale) est de 300 mg toutes les 12 heures par voie buccale, par injection i.v. ou i.m. Si l'état du malade l'exige, l'administration peut être effectuée toutes les 8 heures ou même plus fréquemment en prenant des précautions.

Hémodialyse: une seule hémodialyse de 4 heures entraîne plus de 80% d'épuration pour une dose i.v. de 300 mg. Cette épuration est complète après 8 heures.

Dialyse péritonéale: la dialyse péritonéale ne semble pas éliminer de grandes quantités de cimétidine.

PATHOLOGIE DE L'HYPERSÉCRÉTION

(syndrome de Zollinger-Ellison, par exemple)

Posologie orale usuelle pour adultes: 300 mg quatre fois par jour aux repas et au coucher. Chez certains malades il peut être nécessaire d'administrer plus fréquemment des doses de 300 mg pour maîtriser les symptômes. La posologie doit être ajustée selon chaque cas, mais généralement elle ne doit pas dépasser 2400 mg par jour. Si l'administration intraveineuse est nécessaire, la posologie doit être la même que pour la maîtrise des hémorragies des voies gastro-intestinales supérieures.

CAS PARTICULIERS

Chez les malades dont il est nécessaire de contrôler la sécrétion d'acide gastrique, la posologie orale usuelle de 'Tagamet' est de 300 mg quatre fois par jour, aux repas et au coucher. Si l'administration intraveineuse est nécessaire, la posologie doit être la même que pour la maîtrise des hémorragies des voies gastro-intestinales supérieures.

STABILITÉ DE LA FORME INJECTABLE

'Tagamet' injectable est stable pendant 48 heures à la température normale de la pièce lorsqu'on l'ajoute à la plupart des solutions intraveineuses, comme la solution de chlorure de sodium pour injection (0.9%) ou la dextrose pour injection (5% ou 10%) ou lorsqu'on le dilue dans ces solutions.

'Tagamet' injectable ne doit pas être réfrigéré.

PRÉSENTATION

Comprimés: enrobés, circulaires et biconvexes, vert pâle, renfermant 300 mg de cimétidine (monogramme SKF T13). Flacons de 100.

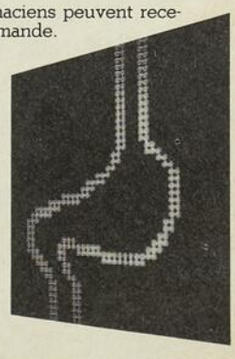
Injectable: une dose de 2 ml renferme du chlorhydrate de cimétidine équivalant à 300 mg de cimétidine, dans de l'eau stérile pour injection. Phénol à 0.5% comme agent conservateur. Ampoules de 2 ml, en boîtes de 10.

BIBLIOGRAPHIE

Les praticiens et les pharmaciens peuvent recevoir la bibliographie sur demande.

Une révolution thérapeutique dans le traitement de l'hyperacidité

PAAB
CCPP



SK&F
une société SmithKline

SMITH KLINE & FRENCH CANADA LTD.
Montréal (Québec) H4M 2L6

l'information destinée aux professionnels de la santé est véhiculée par le représentant médical et pharmaceutique. Aussi, il est important que celui-ci soit formé adéquatement.

Le pharmacien qui contribue à la formation des représentants a pour responsabilité de leur donner toutes les données nécessaires à la compréhension pharmacologique des produits qu'ils auront à présenter, afin de pouvoir dialoguer adéquatement avec le médecin. Cette formation peut varier de 2 à 6 semaines, selon les compagnies, et comprendre des éléments de technique de vente et de présentation. Des cours d'éducation continue viendront parfaire cette formation, en cours d'emploi.

Enfin, lors de l'introduction d'un nouveau produit, une période intensive de formation est alors destinée à chaque représentant, avec la coopération étroite du pharmacien concerné et à l'aide des moyens modernes de communication audio-visuelle.

Publicité et information

Le pharmacien, qui a le goût et le talent de la communication, trouvera beaucoup de satisfaction dans ce secteur de l'industrie pharmaceutique. Nous avons déjà dit que le représentant était le principal véhicule de l'information auprès des professionnels de la santé. C'est le rôle du directeur de la publicité et de l'information de fournir aux représentants les outils nécessaires ,afin que ces derniers puissent adéquatement véhiculer l'information sur les produits : cassettes, diapositives, films, pièces de présentation, cartes-fiches, tirés à part, etc.

Le pharmacien oeuvrant à la publicité et à l'information est le lien entre la compagnie et les différentes associations médicales et pharmaceutiques. Il coordonne les démonstrations techniques à l'occasion des divers congrès médicaux et pharmaceutiques, répond aux différentes demandes de subvention destinées aux séminaires et subventionne les conférenciers à l'occasion des séances d'éducation continue.

Le service d'information et de publicité doit également voir à ce que le travail du représentant soit supporté par de l'information dans les revues médicales, et coordonner la relance postale, en particulier en ce qui a trait aux nombreuses demandes de renseignements des professionnels de la santé, sur de nombreux sujets touchant, de près ou de loin, les différents produits de la compagnie.

Représentation médicale et pharmaceutique

Nul doute que, par sa formation de base (anatomie, physiologie, chimie, pharmacologie clinique et fondamentale), le pharmacien est la personne toute désignée pour apporter l'information nécessaire concernant l'emploi rationnel des médicaments. En effet, le pharmacien peut adéquatement discuter de la structure chimique d'un produit, de son métabolisme, de ses effets au niveau de l'organisme, de son mode d'action, de ses effets toxiques et de son application clinique. De plus, parce qu'il connaît les médicaments appartenant à une même classe, il peut facilement discuter des avantages et désavantages de produits divers, au sein d'une même classe. En plus de sa formation académique, le pharmacien a effectué plusieurs milliers d'heures de stage en pharmacie communautaire et hospitalière. Il est ainsi bien préparé à communiquer avec les professionnels de la santé dans ces deux milieux, et en connaît bien l'organisation. La représentation médicale est habituellement un excellent tremplin pour accéder à des postes de commandes à l'intérieur d'une industrie pharmaceutique. En effet, la majorité des dirigeants de l'industrie pharmaceutique canadienne ont, à un moment donné, effectué un stage au niveau de la représentation médicale et pharmaceutique. On peut donc penser que le milieu de l'industrie offre de nombreuses possibilités de progrès et d'avancement.

Formation

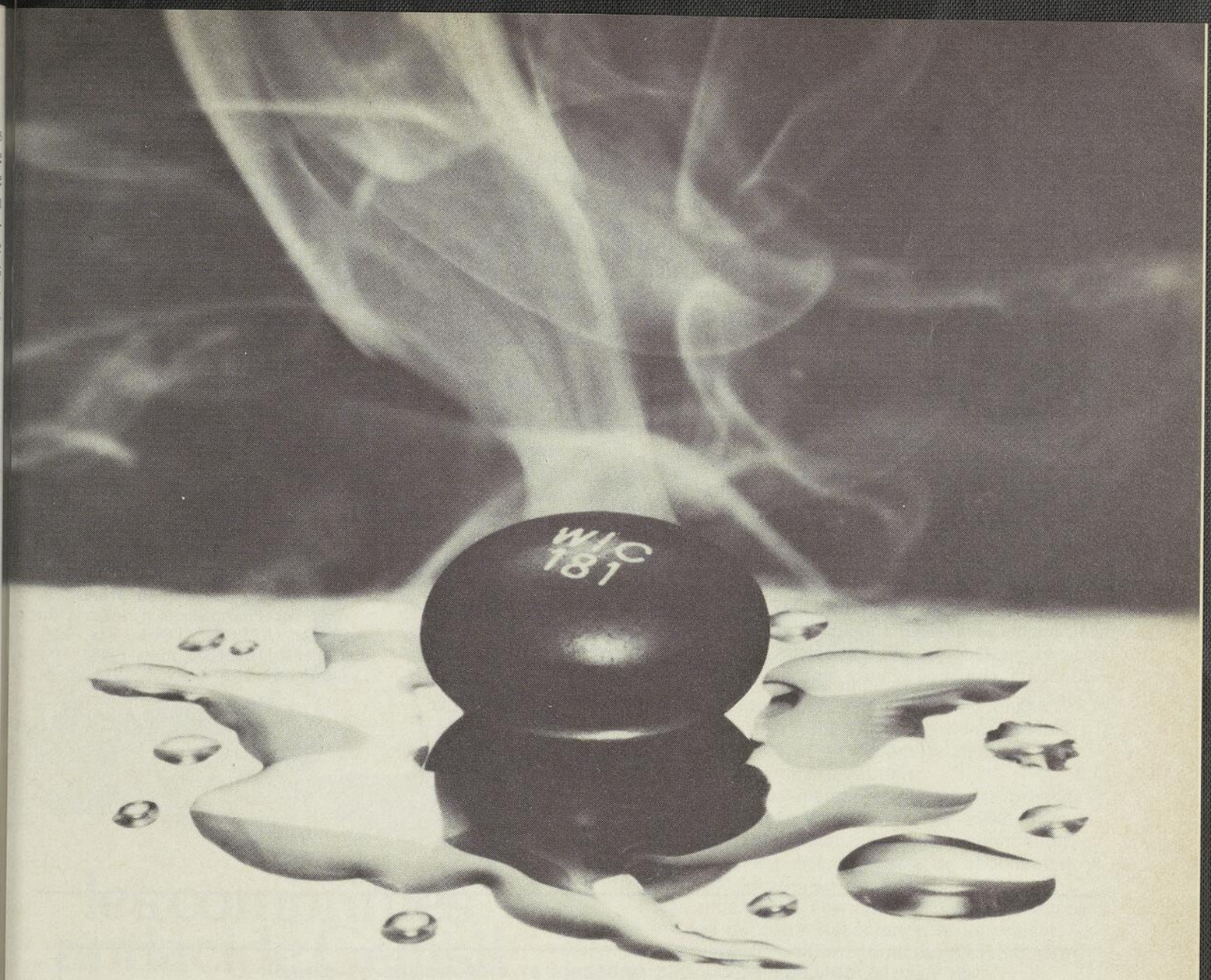
On a remarqué, surtout depuis le début des années 60, que les pharmaciens d'industrie poussaient leurs études à un niveau plus élevé. Ainsi, ceux qui oeuvrent au niveau "technique" sont de plus en plus souvent pourvus d'une maîtrise ou un doctorat. Ceux qui sont plutôt orientés dans le secteur "mise en marché" se spécialisent en Marketing et en sciences administratives, ce qui est loin de leur nuire pour accéder à des postes de commande au sein de leur compagnie.

Association

Au Québec, les pharmaciens d'industrie sont regroupés dans une association qui est connue sous le vocable de l'APPIQ (l'Association Professionnelle des Pharmaciens d'Industrie du Québec). Le but de cette association est de permettre à ses membres d'échanger des renseignements et des opinions, de traiter des problèmes professionnels et techniques relevant de l'industrie pharmaceutique et de leur procurer le moyen de prendre une part active dans le domaine de la pharmacie au Québec et au Canada.

Ainsi, ils peuvent, par le truchement de cet organisme, appuyer et soutenir les objectifs généraux de l'Ordre des Pharmaciens du Québec, promouvoir les plus hautes normes de pratique professionnelle dans l'industrie pharmaceutique, favoriser le développement de l'enseignement universitaire en pharmacie industrielle et promouvoir le statut professionnel des membres.

► p. 128



Pyridium étouffe le feu

Pyridium procure un soulagement rapide des brûlures
qui accompagnent la cystite et autres affections inflammatoires
de la voie urinaire inférieure, quel qu'en soit l'étiologie.
Pyridium est un analgésique urinaire bien toléré
qui se combine avec tout traitement antibactérien de votre choix.
Etouffez le feu, avant même d'en connaître la cause.

INDICATIONS: Pour le soulagement rapide de la douleur accompagnant la cystite, la prostatite, l'urétrite et les autres affections des voies urinaires inférieures (que l'inflammation soit causée par l'infection ou l'irritation).

ACTION: Le Pyridium (HCl de phénazopyridine) est un analgésique des voies urinaires seulement, et son activité s'exerce au niveau de la muqueuse de l'appareil urinaire. Il n'exerce aucune activité antibactérienne; au contraire, il permet, au besoin, le choix personnel d'un antibactérien.

CONTRE-INDICATIONS: Néphrite glomérulaire, hépatite grave, urémie et pyélonéphrite accompagnées de perturbations gastrointestinales.

MISE EN GARDE: Les malades doivent être avertis que leur urine prendra une teinte rouge orangée peu après l'ingestion du médicament. Des réactions allergiques occasionnelles ou une idiosyncrasie peuvent nécessiter la cessation du traitement. En de rares occasions, des doses supérieures aux doses recommandées peuvent provoquer une méthémoglobinémie.

POSOLOGIE: Adultes: 200 mg trois fois par jour avant les repas. Enfants de 9 à 12 ans: 100 mg trois fois par jour avant les repas.

PRÉSENTATION: Pyridium 200 mg est disponible en flacons de 100 et 500 comprimés. Pyridium dosé à 100 mg est aussi disponible en flacons de 50, 500 et 1000 comprimés.

De plus amples renseignements sont disponibles sur demande.

Pyridium 200 mg

PARKE-DAVIS

Parke, Davis & Company, Ltd.
Scarborough, Ontario M1K 5C5

MEMBRE ACIM

PAAB CCPP

Conclusion

Les possibilités d'emploi en pharmacie industrielle augmentent à un rythme accéléré, que ce soit au niveau "technique" ou au niveau "mise en marché". Actuellement, 60 pour cent des pharmaciens d'industrie oeuvrent au niveau "technique" et 40 pour cent au niveau de la mise en marché. Le Québec, où 50 pour cent des industries pharmaceutiques canadiennes sont concentrées, est un excellent débouché pour le pharmacien. C'est d'ailleurs au Québec que se déploie la plus grande part de la recherche fondamentale de l'industrie pharmaceutique canadienne.

L'essentiel des grands travaux de recherches et de mise au point de nouveaux produits pharmaceutiques est exécuté dans la région de Montréal. Soixante pour cent des médicaments vendus au Canada sont fabriqués au Québec, et ces sociétés réalisent un chiffre d'affaires annuel de plus de 300 millions. L'industrie pharmaceutique québécoise procure du travail à plus de 7,000 québécois des plus scolarisés, dont 25 pour cent détiennent un diplôme universitaire et 5 pour cent sont pharmaciens. Enfin, c'est au Québec que l'industrie pharmaceutique canadienne dépense au-delà de 80 pour cent (21 millions) des fonds alloués à la recherche [3]. On décrit souvent le pharmacien comme le spécialiste du médicament. Si tel est le cas, on peut affirmer que l'industrie lui permet de se surspécialiser selon ses goûts et son talent. La pharmacie industrielle est vraiment un secteur qui permet à chacun de se valoriser et d'atteindre un niveau d'excellence correspondant à ses aptitudes et efforts de progrès. C'est un secteur très dynamique, mais malheureusement méconnu. Il est à espérer que cet article permettra de le mieux connaître et de l'apprécier à sa juste valeur.

Summary

Industrial pharmacists do represent only 5% of the total Quebec graduate pharmacists. However, this percentage should rapidly increase because the industrial pharmacist is well prepared to assume his responsibilities within the industry and also because he can choose between nine different departments which are presented in this paper : Basis research, scientific department, research and development, manufacturing, quality control, regulatory affairs, marketing research, product management, representative training, publicity and information and, finally, medical and pharmaceutical representation.

Bibliographie

1. Le Pharmacien, février 1979, pp. 22-24.
2. Mémoire de l'association professionnelle des Pharmaciens d'industrie du Québec (APPIQ) à l'Ordre des Pharmaciens du Québec, mars 1978.
3. Le Pharmacien, janvier 1978, page 32.

LE COLLÈGE ROYAL DES MÉDECINS ET CHIRURGIENS DU CANADA

EXAMENS

Les examens du Collège royal ont lieu en septembre de chaque année. Les candidats qui espèrent se présenter aux examens devront noter les points suivants:

1. Chaque candidat éventuel doit soumettre une demande d'appréciation préliminaire de sa formation.
2. Les candidats qui poursuivent leur formation au Canada devraient soumettre une demande d'appréciation préliminaire de leur formation au moins un an avant la date des examens auxquels ils désirent se présenter, c.a.d. avant le 1er septembre de l'année précédente. Les candidats qui ont obtenu toute ou la majeure partie de leur formation à l'extérieur devraient soumettre leur demande d'appréciation préliminaire de leur formation au moins dix-huit mois avant la date des examens, c.a.d. avant le 1er mars de l'année précédente. Seuls les candidats dont la formation a été appréciée pourront se présenter aux examens.
3. Les candidats qui ont fait apprécier leur formation de la façon indiquée ci-dessus et qui désirent se présenter aux examens devront faire part au Collège de cette intention, par écrit, avant le 1er février de l'année de l'examen. Sur réception de cet avis le Collège obtiendra les rapports d'appréciation en cours de formation au sujet du candidat et les ajoutera dans son dossier. Les candidats seront avisés par la suite s'ils sont éligibles aux examens et si oui, ils recevront la formule d'inscription.
4. On peut obtenir la documentation suivante du bureau du Collège:
   a) la formule de demande d'appréciation préliminaire de la formation;
   b) le livret de renseignements généraux au sujet des normes de formation et des examens;
   c) les feuillets décrivant les normes de formation et les examens au sujet de chaque spécialité. Les candidats devront mentionner la(les) spécialité(s) qui les intéresse(nt);
   d) la liste des programmes de formation au Canada qui sont agréés par le Collège royal.
5. Toute demande doit être adressée comme suit:

Division de la formation et de l'évaluation
Le Collège Royal des Médecins et Chirurgiens du Canada,
74, avenue Stanley, Ottawa, Ontario K1M 1P4
Tél.: (613) 746-8177

Elle ne peut traîner le flacon partout...



les comprimés antiacide Gelusil viennent à la rescousse juste au bon moment.



Les comprimés Gelusil favorisent de plusieurs façons la fidélité du patient au traitement — ils sont agréables au goût et se glissent facilement dans la poche ou le sac à main.

Le liquide Gelusil à domicile et les comprimés Gelusil pour les personnes affairées hors du foyer.

Gelusil ou Gelusil 400 — selon le besoin du patient.

PARKE-DAVIS
Parke, Davis
& Company, Ltd.
Scarborough, Ontario.

PAAB CCPP ACIM

De plus amples renseignements sont disponibles sur demande.

Correspondance

Monsieur le rédacteur en chef

En octobre dernier, vous adressiez à tous les les pharmaciens une lettre les invitant personnellement à collaborer plus étroitement avec les membres de votre profession et, plus particulièrement, à participer activement à la rédaction de votre revue par la publication d'articles d'ordre pharmaceutique. Au nom de l'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec, permettez-moi de vous féliciter pour cette heureuse initiative à laquelle nous ne pouvons nous empêcher de souscrire.

Déjà, au printemps 1979, nous étions heureux d'apprendre que plusieurs pharmaciens d'établissements de santé participeraient à un numéro consacré à la pharmacie clinique. Soucieux de maintenir cet esprit de collaboration, le Conseil d'administration de l'A.P.E.S. décidait, lors d'une réunion tenue les 13 et 14 décembre dernier, de donner suite à votre invitation:

- en incitant nos membres, dans notre prochain bulletin d'information de février 1980, à vous soumettre des manuscrits pour publication
- en souscrivant directement à un abonnement à l'Union Médicale du Canada.

De plus, c'est avec plaisir que nous avons ajouté le nom de votre Association à notre liste d'envoi du Bulletin d'information de l'A.P.E.S. afin de concrétiser davantage notre désir de communication plus étroite.

Souhaitant que plusieurs pharmaciens répondent à votre invitation, je vous prie d'agréer, cher collègue, l'expression de mes sentiments les meilleurs.

Gaétan Dubois, pharmacien, secrétaire,
Association des Pharmaciens des
Etablissements de Santé
le 30 décembre 1979

CoActifed*

Comprimés/Sirop/ Expectorant

Antitussif—Expectorant—
Décongestionnant

Indications: *Sirop/ comprimés.* Pour le traitement de tous les genres de toux surtout celle qui accompagne le rhume banal et la bronchite aiguë.

Expectorant CoActifed. Mêmes indications que pour le sirop et les comprimés contre la toux CoActifed. Indiqué également dans les cas qui nécessitent une action expectorante efficace lorsqu'il y a accumulation de sécrétions dans la trachée et les bronches.

Mise en garde: Prescrire avec prudence aux sujets hypertendus ou recevant des inhibiteurs de la MAO.

Il faut recommander aux sujets dont la tolérance au médicament n'a pas été déterminée de ne pas conduire de véhicule ni de faire fonctionner de machine compliquée. Les effets dépressifs des antihistaminiques s'ajoutent à ceux des autres médicaments affectant le système nerveux central; il faut donc mettre le malade en garde contre la consommation d'alcool ou l'usage concomitant d'hypnotiques, de sédatifs, d'agents psychothérapeutiques ou autres médicaments dépressifs du SNC.

L'administration prolongée d'antihistaminiques peut, à l'occasion, provoquer une dyscrasie sanguine.

Effets secondaires: Certains sujets peuvent ressentir une légère stimulation ou une légère sédation.

Surdosage: *Traitement:* lavage gastrique immédiat avec une solution à 1% de bicarbonate de sodium, oxygène et respiration artificielle. Si l'on a besoin d'un stimulant, donner de la caféine. Tenir le malade au chaud. 10 à 15 mg de chlorhydrate de méthamphétamine constituent un antidote efficace de la codéine qui aide à maintenir la pression sanguine. Donner de la paraldéhyde en cas de convulsions et d'excitation.

Posologie: Adultes et enfants de plus de 12 ans: 2 c. à thé ou 1 comprimé 4 fois par jour. Enfants de 6 à 12 ans: 1 c. à thé ou ½ comprimé 4 fois par jour. Nourrissons et enfants de moins de 6 ans: ½ c. à thé 4 fois par jour. Si l'on préfère administrer le médicament plus fréquemment, on peut alors prescrire la moitié de la dose recommandée ci-dessus, à prendre toutes les 3 heures.

Présentation: *Expectorant:* Chaque 5 ml de sirop orange, aromatisé aux fruits, contient 2 mg de chlorhydrate de triprolidine, 30 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine, 100 mg de gualfenésine et 10 mg de phosphate de codéine. Flacons de 100 ml et de 1 litre.

Sirop: Chaque 5 ml de sirop rouge foncé, aromatisé au cassis, contient 30 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine, 10 mg de phosphate de codéine et 2 mg de chlorhydrate de triprolidine. Flacons de 100 ml et de 1 litre.

Comprimés: Chaque comprimé blanc, biconvexe, de 10.2 mm de diamètre, portant le code Wellcome P4B du même côté que la rainure diagonale, contient 4 mg de chlorhydrate de triprolidine, 60 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine et 20 mg de phosphate de codéine. Chaque comprimé équivaut à 2 cuillerées à thé de sirop. Flacons de 10 et de 50 comprimés.

Renseignements posologiques supplémentaires disponibles sur demande.

Division médicale Wellcome
Burroughs Wellcome Inc.
LaSalle, Qué.

*Nom déposé PAAB CCPP W-8001

SUDAFED*

COMPRIMÉS / SIROP

Chlorhydrate de pseudoéphédrine
Décongestionnant

Indications: Soulagement de la congestion nasale associée à la rhinite allergique, au rhume de cerveau aigu, à la rhinite vasomotrice, à la sinusite aiguë et subaiguë, à l'otite moyenne aiguë, à l'asthme, à l'écoulement post-nasal et à la congestion des trompes d'Eustache. Peut également être utilisé comme complément aux antibiotiques, aux antihistaminiques, aux analgésiques et aux antitussifs dans le traitement des affections énumérées ci-dessus.

Contre-indications: Chez les sujets qui prennent des inhibiteurs de la MAO ou qui en ont pris au cours des 3 dernières semaines; chez ceux qui manifestent une hypersensibilité connue aux aminopresseurs.

Mise en garde: La pseudoéphédrine est une amine sympathicomimétique, elle doit donc être utilisée avec prudence chez les sujets souffrant d'hypertension et de diabète; chez ceux souffrant de glaucome à angle aigu constaté en clinique ou latent, de maladie coronarienne artérielle, d'insuffisance cardiaque congestive, d'hypertrophie prostatique, d'hyperthyroïdisme ou de rétention urinaire.

Effets secondaires: Comme avec les autres amines sympathicomimétiques, les effets secondaires suivants peuvent survenir: céphalées, vertige, insomnie, tremblement, confusion, stimulation du SNC, faiblesse musculaire, bouche sèche, nausée, vomissement, difficulté de miction, palpitations, oppression de la poitrine et syncope.

Surdosage: *Symptômes:* Précipitation du rythme respiratoire et du pouls, stimulation du SNC, désorientation, céphalées, bouche sèche, nausée et vomissement.

Traitement: Lavage gastrique répété au besoin. Acidifier l'urine et instituer les mesures générales de soutien. En cas de stimulation très prononcée du SNC, un barbiturique de courte action peut être administré.

Posologie: Les doses indiquées ci-dessous peuvent être administrées 3 fois par jour. Adultes et enfants âgés de plus de 6 ans: 2 cuillerées à thé de sirop ou 1 comprimé. Enfants âgés de 4 mois à 6 ans: la moitié de la dose adulte. Nourrissons jusqu'à 4 mois: ½ cuillerée à thé de sirop.

Présentation: *Sirop:* chaque 5 ml de sirop clair, rouge pourpre, avec saveur de framboises, contient 30 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine. Flacons de 100 et de 250 ml. *Comprimés:* chaque comprimé blanc, biconvexe, de 8.6 mm de diamètre, portant le code Wellcome S7A du même côté que la rainure diagonale, contient 60 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine. Boîtes de 18 comprimés et flacons de 100 et de 500.

Renseignements posologiques supplémentaires disponibles sur demande.

Division médicale Wellcome
Burroughs Wellcome Inc.
LaSalle, Qué.

*Nom déposé PAAB CCPP W-8004

Une nouvelle série: Les Feuilles volantes

Nous avons décidé d'ouvrir cette année notre grille éditoriale à une série d'articles dont le contenu, la forme et la position dans la revue rompent quelque peu avec ceux auxquels le lecteur de L'Union Médicale du Canada est habitué. Le titre même de cette série, «les Feuilles volantes», illustre son état d'esprit. Il s'agit d'articles courts, de deux à quatre pages, qui seront habituellement répartis tout au long du numéro et répertoriés au sommaire du journal.

Les Feuilles volantes veulent répondre à une double préoccupation: fournir au médecin des éléments de lecture relativement rapide, et présenter sous une forme non conventionnelle, attrayante, des sujets dont la plupart sont souvent considérés par le praticien étranger à la spécialité comme ésotériques et sur-spécialisés. Ainsi des Feuilles volantes de parasitologie, de dermatologie, d'oncologie, d'anatomie clinique, etc., sont prévues dans les mois à venir. Par ailleurs, des textes illustrent le contenu des cassettes audio Sonomed, comme la «Feuille volante Sonomed» que l'on retrouve à la page 139, apparaîtront régulièrement. Chaque Feuille volante aura sa «personnalité», selon la façon qu'aura choisi l'auteur d'aborder son sujet, mais la présentation sera commune à toutes.

Le docteur Pierre Viens a bien voulu relever le défi d'inaugurer cette série avec sa «Feuille volante parasito» qui traite d'une fièvre mystérieuse. Notre Comité de lecture a été enthousiasmé. Nous espérons que le lecteur le sera également.

La Rédaction

Feuille **volante**

parasito

La fièvre qui faillit tuer Mme T.C. et son foetus

Pierre Viens*

Le 25 janvier, le docteur G.P. . . ., médecin à St-Gabriel, m'appelle en consultation téléphonique pour une de ses patientes, Mme T.C. . . ., qui est de retour depuis 20 jours d'Haïti où elle a passé les fêtes de Noël chez sa soeur mariée à un ingénieur qui habite une grande villa dans un quartier périphérique de Port-au-Prince. Quinze jours après son arrivée à St-Gabriel, elle s'est sentie "grippée", nauséeuse; et elle présente, depuis 3 jours, une fièvre continue à 40°C accompagnée de céphalées frontales violentes et, depuis hier, de diarrhée profuse. Mme T.C. est enceinte de 5 mois.

Consultant: Est-ce son premier voyage à Haïti?

Dr G.P.: Oh non! Sa soeur y habite depuis 3 ans où son mari travaille à la construction de barrages, elle a coutume de s'y rendre tous les ans. C'est la première fois, cependant, qu'elle est malade . . .

Consultant: Mais elle n'est tombée malade, en somme, que 2 semaines après avoir quitté le pays?

Dr G.P.: Exact. C'est une personne prudente de nature, qui a toujours fait attention à ce qu'elle mangeait et buvait. Elle a reçu tous les vaccins nécessaires sauf les vaccins viraux à cause de sa grossesse.

Consultant: Et la prophylaxie médicamenteuse anti-malarique?

Dr G.P.: Depuis 2 ans, elle prend consciencieusement 2 comprimés d'Aralen par semaine durant son séjour. D'ailleurs, un médecin local, ami de la famille, leur a mentionné qu'à Port-au-Prince, la malaria était sous contrôle, et que cette prophylaxie était sinon superflue du moins plus que suffisante. J'avoue que cette fois-ci, elle avait un peu peur à cause de sa grossesse . . .

Consultant: Elle n'est pas sortie de la capitale?

Dr G.P.: Non. Les premières années, oui; mais cette fois-ci, elle préféra se reposer et quitta rarement la villa de sa soeur.

Consultant: Qu'avez-vous noté à l'examen physique?

Dr G.P.: A part la fièvre, et ce qu'il m'a semblé être un certain état de confusion mentale (je connais bien cette patiente depuis plusieurs années!), rien de bien spécial. Pas de signes méningés. La grossesse se déroule bien.

* Professeur agrégé, Département de microbiologie et d'immunologie, Université de Montréal, et membre du service des maladies infectieuses de l'Hôtel-Dieu de Montréal.

Consultant: Avez-vous palpé une rate?

Dr G.P.: Rien de spécial de ce côté. L'examen physique est entièrement négatif. Il y a beaucoup de grippe actuellement dans notre région, et Mme T.C. est revenue d'Haïti au mauvais moment!

Consultant: Pouvez-vous me donner une idée des analyses de laboratoire que vous avez fait exécuter?

Dr G.P.: Certainement, quoique cela ne date que de deux jours. L'hémogramme a été pratiqué en urgence dimanche dernier et est dans les limites de la normale, montrant un taux d'hémoglobine à 11,1 gr et une légère leucopénie; la vitesse de sédimentation est à 9mm/h. Le SMA-12 est normal, les urines aussi. Un rapport provisoire de culture de selles suggère la présence d'une flore bactérienne normale.

Consultant: Et son pouls?

Dr G.P.: Quelle question! Avec une fièvre pareille, il oscille entre 110 et 130!!!

Consultant: Il faut agir vite.

Votre diagnostic à ce stade

grippe
septicémie
malaria
fièvre typhoïde
shigellose
encéphalite virale

* * *

Feuille *volante*

Pouvez-vous m'envoyer un frottis sanguin d'urgence?

Dr G.P.: Je viens à Montréal ce soir, je vous en apporte quelques-uns.
Consultant: Prélevés au bout du doigt, sans anticoagulant.
Dr G.P.: Comme vous voulez . . .

Les frottis, colorés au Giemsa alcalin et examinés le soir même, montrèrent plus de 10% des globules rouges infestés par **Plasmodium falciparum.**
Consultant: Votre patiente est-elle hospitalisée?
Dr G.P.: Oui, depuis cet après-midi. Immédiatement après vous avoir téléphoné, la famille m'a prévenu qu'elle délirait et que sa fièvre atteignait 42°C. . .
Consultant: Votre patiente présente un épisode aigu de malaria primaire à **P. falciparum.**
Dr G.P.: Mais . . .
Consultant: Nous en reparlerons dans 10 minutes. En attendant, téléphonez immédiatement à l'hôpital, qu'on lui administre 4 comprimés d'Aralen STAT, 3 demain et 2 par jour pendant les 3 jours suivants. Surveillance serrée de la diurèse. Si, pour quelque raison, elle ne garde pas les 4 comprimés initiaux, dites-le moi tout de suite.
Dr G.P.: Une dose pareille de chloroquine chez une femme enceinte!
Consultant: La chloroquine n'est pas tératogène; ni abortive. La malaria à **P. falciparum,** oui!
Dr G.P., raccrochant l'appareil: L'infirmière-chef me signale que Mme T.C. a pu prendre ses comprimés . . .
Consultant: Nous l'avons échappé belle . . . et Mme T.C. encore plus! Maintenant, je pense que vous avez des questions à me poser?
Dr G.P.: Quelques-unes, en effet! Pourtant, cette patiente a suivi une prophylaxie correcte . . .
Consultant: Mais trop courte. La chloroquine n'empêche pas l'infestation par les piqûres d'anophèles et l'établissement du cycle hépatique pré-érythrocytaire. Ce cycle est silencieux cliniquement, et c'est lui qui fut responsable de l'épisode clinique après 15 jours. C'est classique. Ce cycle s'élimine de lui-même en quelques semaines, c'est pourquoi il est essentiel de se protéger pendant 6 à 8 semaines après le retour.
Dr G.P.: Sa soeur, sa famille et leurs amis, là-bas, ne prennent jamais de chloroquine! D'ailleurs, ce médecin ami n'a-t-il pas affirmé . . .
Consultant: Il y a un bon Dieu pour les innocents. Les autres ont eu plus de chance que Mme T.C. c'est tout. On a trop tendance à croire que la malaria n'existe que dans les zones rurales: elle est là où il fait chaud, humide, et il suffit d'un peu d'eau stagnante dans un vieux bidon oublié pour fournir tout un quartier en anophèles.
Dr. G.P.: J'ai pensé quand même un moment à la malaria, mais 3 circonstances plaidaient contre cette hypothèse: 1) la fièvre n'était pas rythmée, mais continue; 2) il n'y avait pas de splénomégalie; 3) le frottis sanguin ne montrait pas de Plasmodium!
Consultant: Reprenons ces excellents points un par un. 1) Il s'agit ici d'un épisode primaire de malaria, faisant suite au cycle pré-érythrocytaire: quelle que soit l'espèce plasmodiale en cause, ces épisodes donnent toujours une fièvre élevée d'une part (j'ai vu, personnellement, 43°C. . .) et continue. Nous confondons toujours "malaria" et "rechutes": les rechutes surviennent, en général plusieurs mois (en moyenne 6 mois) après avoir quitté la zone d'endémie, et c'est alors qu'on retrouve ces épisodes fébriles de quelques heures, aux 2 ou 3 jours selon l'aspect parasitaire. **P. falciparum,** incidemment, ne comporte pas de cycle exo-érythrocytaire et ne peut être la cause de rechutes de ce type; par contre, il peut être mortel d'emblée . . .
Dr G.P.: Est-ce ce qui explique votre hâte à commencer le traitement?
Consultant: Oui. Il y a deux complications redoutables au cours d'une malaria à **P. falciparum:** la nécrose tubulaire rénale aiguë, et l'accès pernicieux encéphalitique. Je crois que votre patiente glissait vers la deuxième. Le traitement de la malaria est facile s'il est énergique, et surtout entrepris rapidement. Un patient comateux nécessite un traitement intraveineux par le sulfate de quinine, ce qui n'est pas de tout repos! En fait, un patient fébrile, de retour des tropiques depuis moins d'un mois, et chez qui, l'examen physique ne suggère pas de diagnostic particulier, devrait fournir 2 frottis sanguins prélevés au bout du doigt, et être traité d'emblée pour malaria même sans attendre les résultats de l'examen microscopique, surtout si le personnel du laboratoire n'est pas familier avec ce parasite.
Dr G.P.: C'était ma 3e question, le frottis était normal.
Consultant: Regardez au microscope.
Dr G.P.: Je vois un frottis normal!
Consultant: C'est ce que je veux dire! La finesse de ce parasite peut passer inaperçue à un oeil non habitué.
Dr. G.P.: Et l'absence de splénomégalie?
Consultant: La rate se dilate et se contracte plusieurs fois par jour, surtout au début de l'accès fébrile.
Dr. G.P.: Pourquoi m'avoir demandé si j'avais vérifié le pouls?
Consultant: En zone tropicale, la fièvre typhoïde est très fréquente chez les nouveaux venus. Et elle ressemble en tout point, cliniquement, à la malaria; sauf en ce qui concerne la dissociation pouls-température.
Dr G.P.: Bonsoir, et merci. Je vous appelle demain.

* * *

Le lendemain matin, Mme T.C. . . était afébrile et mangeait son petit déjeuner de bon appétit. Un peu fatiguée cependant. Elle se proposait d'écrire à sa soeur le jour même pour lui suggérer quelque chose de fort important . . .

Comment réaliser une bonne étude épidémiologique

Partie I. Préparation d'une étude

Milos Jenicek[1] et Robert Cléroux[2]

Résumé

Les études en épidémiologie clinique ou sur le terrain exigent une approche multidisciplinaire. La première partie de cet article passe en revue quelques questions importantes, qui sont toujours soulevées au cours de la préparation d'une étude épidémiologique et qui doivent être familières à tous les spécialistes participants. La recherche des réponses à ces questions méthodologiques et pratiques avant le début du projet proprement dit est une condition de la réussite d'une étude épidémiologique quant à sa pertinence, à son économie et à sa qualité scientifique. Les priorités de la recherche épidémiologique au Canada et au Québec méritent une sérieuse considération.

Plusieurs professionnels de la santé savent, même s'ils ne sont pas des épidémiologistes expérimentés, qu'une étude épidémiologique peut les aider à répondre aux questions qu'ils se posent en diagnostic, en soins, en thérapeutique ou dans le domaine de l'administration de la santé. Munis des connaissances de base des ouvrages de références, un échange d'expérience avec d'autres spécialistes qui doivent les seconder dans leurs efforts est nécessaire. En effet, la réalisation d'une étude épidémiologique est le résultat de connaissances théoriques aussi bien que d'expérience pratique, l'auto-examen de l'approche du problème, le succès de l'équipe et du résultat de l'étude dépendent en grande partie de la qualité de tels échanges. Ces échanges nous aident en plus dans toutes les phases d'une enquête épidémiologique à voir clairement où l'on va et où l'on veut aller.

La forme du présent texte n'est certainement pas habituelle. On y trouve une série de questions. Il y a autant de réponses à ces questions qu'il y a de sujets ou de méthodes d'études épidémiologiques et de possibilités réelles de les réaliser. Il faut tâcher de répondre au maximum aux questions posées; la valeur de cet exercice est pour l'épidémiologie ce qu'un exercice physique est pour le réseau coronaire. Sans un tel exercice, les "infarctus des études épidémiologiques" immédiats ou subséquents sont prévisibles.

Le travail épidémiologique englobe deux secteurs d'activité distincts.

Le premier regroupe les urgences épidémiologiques telles que les éclosions épidémiques de maladies contagieuses dans les collectivités ou les intoxications par exposition massive aux agents chimiques ou physiques de l'environnement professionnel ou de tout autre habitat. Nous avons expliqué ailleurs les principes du travail épidémiologique dans de telles circonstances [1].

Le deuxième secteur d'activité représente les problèmes sanitaires, habituellement solidement enracinés dans la communauté. Leur caractère permet et exige même une approche réfléchie, préparée, programmée et exécutée de telle façon que l'enchaînement et le rythme des étapes du travail assurent les meilleurs résultats possibles [2].

Les étapes du travail correspondent à la définition la plus large de l'épidémiologie [1] :

- identification du problème (hypothèse)
- description et mise dans un contexte causal,
- analyse de la situation,
- choix de l'action appropriée,
- évaluation des résultats et
- perception de l'évolution consécutive de la santé communautaire.

La méthode épidémiologique est, dans ce sens, soumise aux exigences générales du travail de recherche.

Le déroulement des phases principales de l'enquête épidémiologique est le suivant :

Phase préparatoire

1. Etablissement d'une hypothèse et identification des objectifs de l'étude.
2. Etablissement du plan (structure) de l'étude, choix des facteurs à suivre, de la population à étudier, ainsi que des méthodes de mesure et de classification.

1) Professeur agrégé, Département de Médecine sociale et préventive, Faculté de Médecine, Université de Montréal, C.P. 6128, Succ. A, Montréal, P.Q., H3C 3J7 (tirés à part)

2) Professeur titulaire et Directeur, Département d'informatique et de recherche opérationnelle, Faculté des Arts et des Sciences, Université de Montréal, Montréal.

3. Considération de l'utilité d'une étude pilote (pré-enquête) et sa réalisation éventuelle.
4. Engagement du personnel et localisation des ressources :
5. Approche de la population. (Information, sensibilisation, etc.).

Exécution sur le terrain

6. Recueil du matériel.
7. Traitement du matériel et des données.

Evaluation et synthèse du travail

8. Analyse et interprétation des données.
9. Présentation des résultats.

A partir de ce moment, une enquête s'enchaîne logiquement comme rétroaction de la première.

10. Mise en pratique des résultats de l'étude ainsi que l'étude consécutive de l'évolution future de la santé de la population.

En ce qui concerne le développement pratique des *activités*, il est utile d'établir un tableau des considérations et des activités dans le cadre de la préparation, de l'exécution, et de l'évaluation d'une enquête épidémiologique. Pour chacune de ces trois étapes, nous discuterons des considérations et des "modalités" théoriques et pratiques.

La répartition du travail dans l'ensemble de l'enquête est considérablement disproportionnée. En clinique, le succès du travail repose fréquemment sur l'anamnèse qui représente la première approche dans le cadre des soins individuels. Elle détermine en grande partie les phases subséquentes du travail du clinicien. Une enquête épidémiologique repose sur l'art de poser des questions au début du travail, sur la rigueur logique et sur la qualité du travail préparatoire. Le recueil du matériel représente l'enchaînement, parfois mécanique et fastidieux avec la surveillance pénible des biais réels et potentiels, et l'évaluation revient de nouveau en grande partie à l'ensemble des considérations adoptées au début du travail.

Préparation d'une enquête épidémiologique

Considérations théoriques

1. Quelle est notre connaissance préalable du problème ? Une revue de la littérature professionnelle et scientifique s'impose. Il ne faut pas oublier non plus les rapports périodiques des divers organismes et toutes les sources d'information à l'intention exclusive du milieu professionnel.

Que connait-on du problème en général, à l'échelon mondial, national, ou régional ?

Dans le domaine de l'épidémiologie, la Current Bibliography of Epidemiology (publiée parallèlement à l'Index Medicus par la National Library of Medicine à Bethesda, Md.) est une excellente source d'information.

La Bibliothèque nationale de médecine des Etats-Unis a mis au point un système d'analyse et de recherche de la littérature médicale la plus récente (MEDLARS : Medical Literature Analysis and Retrieval System) accessible par l'intermédiaire des centres MEDLINE instantanés auprès des organismes gouvernementaux, universitaires et industriels. (Il y a actuellement 17 centres au Canada.) En France, le Centre de Documentation de l'INSERM, possède les mêmes facilités. Il n'est pas sans intérêt de considérer la qualité de l'auteur et du journal.

2. Quels sont les buts à court et à long termes de l'étude proposée ? Quelles sont les questions spécifiques qui doivent être résolues par l'enquête ? Une *hypothèse* est formulée au début du travail. On identifie et on limite le problème sur la base des connaissances préalables. L'hypothèse est rarement du type à satisfaire la curiosité non spécifique ("comment ça peut-être . . ."); elle est rattachée à un problème particulier ("si tel est le caractère du problème . . . l'issue dans les circonstances données sera . . .").

De quel type est l'étude au point de vue du raisonnement logique ?

Est-elle du type déductif ? Est-elle du type inductif [3,6] ?

L'erreur fréquente que le néophyte risque de commettre est l'introduction du résultat le plus probable dans l'hypothèse. Or ce résultat doit ressortir (ou être rejeté) par l'étude même à partir de l'hypothèse établie. Par exemple : " . . . je veux prouver que parmi plusieurs facteurs cancérigènes, la cigarette est la cause du cancer du poumon . . .". Mieux : "Plusieurs études expérimentales et sur terrain démontrent l'association du cancer du poumon avec plusieurs agents cancérigènes (dont l'abus de la cigarette). Quel est le caractère de cette association et quelle est la hiérarchie des facteurs étudiés ? "Une éventuelle importance de la cigarette ressortira de l'étude même (rejet de l'hypothèse nulle).

La méthode la moins appropriée en épidémiologie est uniquement l'analyse d'une matériel déjà recueilli en regardant quelle *hypothèse* parmi toutes les hypothèses possibles peut être ainsi confirmée. C'est toujours l'*hypothèse* qui doit primer; le matériel relevant de l'étude faite doit la confirmer ou la rejeter.

3. Une hypothèse englobe une série de variables dépendantes et indépendantes. Quelles seront les vaviables soumises à l'étude proposée ? Il est utile de faire, au début du travail (et surtout dans le cas d'un projet complexe), un tableau ou un organigramme des variables dépendantes et indépendantes en identifiant leur rôle et leurs relations.

4. Quelle est la population-cible de l'étude ? Il faut analyser les numérateurs et les dénominateurs des taux obtenus. Quelle est l'exactitude des numérateurs ? Il faut vérifier la composition des dénominateurs : a-t-on atteint la population-cible ? Le dénominateur doit avoir la composition comparable à celle de la population à laquelle nous voulons appliquer les résultats de l'étude = population-cible.

5. Les variables qu'on se propose d'observer sont-elles *définissables et mesurables* dans les conditions de l'enquête proposée ?

6. A-t-on bien défini, au départ, les méthodes de diagnostic et les critères de normalité ? Quel est la qualité des tests de dépistage ?

Le plan de l'étude et les méthodes choisies sont-elles constantes et reproductibles ?

7. Le problème, tel que défini, doit avoir de préférence une solution et une issue opérationnelles; il doit ouvrir un certain champ d'action. Les connaissances de l'étiologie et de la curabilité d'une maladie la définissent soit pour la recherche, soit en vue d'un programme sanitaire concret.

8. Quel sera le *caractère de l'étude* ? Sera-t-elle purement normative (descriptive, de prévalence, par curiosité) ou analytique ? Ou sera-t-elle plutôt un essai épidémiologique ?

9. Il faut définir, dans l'ensemble du problème, ce dont on tiendra compte dans l'enquête et ce qui ne sera pas pris en considération. En d'autres termes, quels sont les caractères de personnes, de temps, de lieu et quels sont les caractères de la maladie qui seront perçus dans l'enquête sans être suivis. Jusqu'où faut-il aller dans l'appariement des groupes?

10. Quelle est la *pertinence du problème* dans de la discipline et

quelle est son importance dans la communauté concernée ?

11. Quelle est la tendance générale de la recherche sur le problème en question ? S'agit-il d'une étude originale ou d'une répétition ? Dans ce cas, est-elle justifiée ? (Confirmation de l'hypothèse à la popperienne [4]). L'étude rentre-t-elle dans le cadre des activités locales de routine, de la recherche nationale ou internationale ?

12. Quelles sont les personnes qui peuvent s'intéresser aux résultats de l'étude (médecins, nutritionistes, spécialistes en sciences fondamentales ou en santé publique, professionnels ou non-professionnels, la communauté entière, administration civile, services sociaux, industries, etc.) ?

13. Peut-on prédire les *résultats de l'enquête ?* Quelles sont les résultats théoriques et pratiques qui peuvent résulter de l'activité proposée et de sa réalisation ? Quel sera l'impact sur la communauté de sa simple réalisation ? Quelles sont les conséquences possibles des résultats ?

14. *Le plan (structure) de l'étude* est-il nouveau ou est-il déjà éprouvé ? Tient-il compte de toutes les particularités des sujets, du matériel, des méthodes de mesure et d'évaluation ? A-t-on admis les compromis par rapport à un plan idéal ? A-t-on pris en considération des plans différents : pourquoi ont-ils été rejetés ? Le plan respecte-t-il les questions posées ? Est-il acceptable du point de vue de la population, du temps requis et du coût de l'entreprise ?

15. Quel *plan d'échantillonnage* choisir ? Après avoir défini les objectifs à court et à long termes, et après avoir spécifié une hypothèse de travail, l'on procède à l'élaboration du plan d'échantillonnage si une étude exhaustive ne s'impose pas. La population-cible (ou la base du sondage) doit être très bien définie. Et cette définition dépend du caractère à l'étude. Que penser de l'énoncé suivant : "Je veux étudier la relation possible entre la pollution de l'air et la santé mentale dans les pays de l'Afrique centrale" ? L'objectif est-il défini précisément ? Connait-on vraiment le caractère à mesurer ? Quelle est la population-cible ? Si la population-cible est clairement définie, alors les unités expérimentales sont évidentes. Ce sont elles que l'on échantillonne. Il y plusieurs types de sondages aléatoires : simple, en strates, en grappes, combinés, à plusieurs niveaux, etc. Le choix du type de sondage dépend essentiellement de la connaissance que l'on a à priori de la population-cible. Plus on connait la population-cible, meilleure devrait-être la précision de nos résultats. Le choix d'un type de sondage plus complexe permettra d'augmenter cette précision.

16. Quelle est la *précision des résultats* ?

Le caractère à l'étude se mesure sous forme de variable quantitative ou qualitative. Le taux de cholestérol, par exemple, est une variable quantitative continue et on peut s'intéresser au taux de cholestérol moyen chez un certain groupe (population-cible). L'incidence d'une maladie est une variable qualitative, et on peut s'intéresser à la proportion de malades chez un certain groupe (population-cible). Dans les deux cas on échantillonnera des individus selon le type de sondage choisi, on mesurera le caractère à l'étude (taux de cholestérol, présence ou absence de maladie), on estimera le taux de cholestérol moyen ou la proportion de malades, et on calculera la précision de l'estimation (sous forme d'intervalle de confiance, par exemple). On pourra effectuer d'autres expériences statistiques (tests d'hypothèses, comparaison de plusieurs groupes, etc.), mais on devra toujours calculer la précision des estimations. A quoi servent les analyses poussées et les conclusions savantes si les caractères à l'étude sont estimés sans précision ? La précision à atteindre doit donc être considérée dans la phase de la planification du sondage.

17. Que doit être la *taille des échantillons* ? Quel en sera le coût échantillonnal ?

Quel que soit le type de sondage choisi, on peut toujours calculer la taille de l'échantillonnage nécessaire pour atteindre une précision désirée. Par exemple, la précision désirée peut se mesurer par une variance petite, par un intervalle de confiance court ou par un test statistique de grandes puissance. Quand la taille de l'échantillonnage est déterminée, il est facile de calculer les coûts du sondage. On voit alors si l'expérience est réalisable ou non. Et de toutes façons, en procédant dans l'autre sens, on peut calculer la précision d'estimation que l'on peut s'offrir à partir d'un budget pré-déterminé. A quoi servirait un investissement budgétaire quand on saurait à l'avance que la précision d'estimation que l'on peut atteindre avec ce budget particulier n'est pas bonne ?

N.B. : Les estimations de la taille d'un échantillon servant à suivre plusieurs variables et tenant compte des méthodes complexes de l'échantillonnage font l'objet de monographies spéciales [7,9].

La méthode de Schlesselman pour le calcul de la taille des observations dans les études analytiques, qui tient compte de l'estimation du risque relatif et de l'exposition de la population au facteur étudié, est particulièrement appropriée [10,11].

18. Les *méthodes de mesures* sont-elles définies, compréhensibles, standardisées, comparables, reproductibles et adaptées au problème ?

Est-il possible et opportun d'utiliser la méthodologie standardisée pour une meilleure comparabilité des résultats avec d'autres études ?

Sera-t-il nécessaire d'employer des méthodes modifiées ou nouvelles ? Il faut prévoir leur validation préliminaire et leur description détaillée.

Est-ce que l'ensemble des sujets et des éléments de l'environnement choisis sera soumis au même ensemble de tests ? Sinon, quels seront les sous-échantillons (et de quel ordre) soumis aux tests exclusifs ?

19. Quel sera le plan de l'analyse statistique des données ? Le mode d'enregistrement des observations en dépend également.

Les *méthodes statistiques* descriptives et analytiques possèdent-elles les mêmes caractères que les méthodes de mesure, mentionnées ci-dessus ? (Sont-elles comparables les unes avec les autres ?).

20. Des *échelles* ont-elles été établies pour toutes les variables ? Est-ce que la documentation de l'étude a été préparée en fonction de celle-ci ? Le type et la qualité des échelles sont-elles adéquates (mutuellement exclusives, collectivement exhaustives) ?

21. De quels paramètres a-t-on besoin ? Par exemple, l'identification de la tendance centrale des données suffira-t-elle ou sera-t-il nécessaire de connaître la variabilité des données recueillies ?

22. Avons-nous les moyens de mesurer les *erreurs*, pouvant apparaître en cours d'enquête ?

Quels sont ces erreurs ? (inexactitude de l'examen, de l'enregistrement des données, de la lecture, du traitement informatique, défectuosité des appareils et des réactifs) ? Biais possibles ?

Même si la méthodologie est sans faute, mesurons-nous la réalité ? Par exemple les réponses au questionnaire peuvent être précises sans correspondre à la réalité (compréhension, défaut des fonctions cognitives – mémoire à long et à court terme, déclarations fausses à cause de la gène, discrétion pour raisons sociales). Peut-on prévoir et corriger de telles éventualités ?

23. Ne suivra-t-on que les résultats attendus ou peut-on prévoir des événements inattendus ? Seront-ils importants ? Comment va-t-on les mesurer ? Comment la suite des événements et l'issue en seront-ils affectés ?

24. *Quels facteurs devra-t-on contrôler* et de quelle façon ? "Contrôler un facteur" dans une étude épidémiologique signifie s'assurer, par divers moyens, que celui-ci ne jouera aucun rôle au cours de l'enquête [12,13].

Ce contrôle se fait de diverses façons :

a. dans le choix des sujets (appariement),
b. dans l'exposition,
c. par une structure adéquate de l'étude,
d. par des méthodes biométriques appropriées.

Si l'on étudie, par exemple, l'effet du sport sur l'adiposité corporelle, on choisit des sujets d'âge, d'entraînement et d'activité professionnelle comparables. Ailleurs, pour suivre l'effet de la pollution atmosphérique sur les variables hématologiques et biochimiques, les sujets devraient, idéalement, être non fumeurs et avoir un régime et un état de nutrition comparables.

25. Il faut considérer la possibilité d'un *rôle distracteur* de plusieurs facteurs et/ou leur enchaînement. Sera-t-il possible de séparer leur rôle ?

26. Dans le cas d'une étude d'intervention (thérapie, soins, programme complexe), les qualités de l'intervention proposée sont-elles connues (efficacité, acceptabilité, risque de complications, etc.) ?

27. Peut-on s'attendre à des *problèmes d'éthique* professionnelle relevant du caractère de l'étude ? Quelles seront les ajustements nécessaires pour que l'étude n'aille pas à l'encontre des règles de l'éthique ? L'approbation de l'étude par le comité d'éthique doit être obtenue.

28. Le travail analytique reposera-t-il exclusivement sur le matériel recueilli dans le cadre de l'enquête ou sera-t-il nécessaire de le raccorder à d'autres banques de données ? Dans ce cas, quelle est la forme et le contenu de ces autres données ?

Considération pratique

1. De quels *moyens financiers* dispose-t-on pour l'étude proposée ? Cette question a une influence majeure sur la plupart des études.

2. Les moyens économiques disponibles sont-ils proportionnels au résultat espéré ? Un bon rendement est ainsi recherché.

3. Le sujet de l'étude représente-t-il une *priorité sanitaire* dans la communauté ?

4. Suivra-t-on un phénomène de courte ou de longue durée ? De combien de *temps* dispose-t-on pour l'enquête par rapport au phénomène concerné ?

5. Quel est le nombre et la qualité professionnelle du *personnel* disponible ?

6. Quelle sera la *stabilité* du personnel et de l'équipement au cours de l'étude ? Faut-il prévoir des remplaçants, un équipement et un transport de réserve ? Quelles seront les complications et les pannes possibles en cours d'enquête ? Comment pourra-t-on y remédier ? Faudra-t-il remplacer le personnel malade ?

7. Il faut prévoir des pannes de toute sorte (mesures, analyses, transport, fournisseurs). Un pessimisme de bon aloi permet de choisir les moyens palliatifs appropriés.

8. La *documentation* de l'enquête est-elle prête ou faut-il la mettre au point ? Fichiers, questionnaires, feuilles de codification et de données doivent être préparés en fonction des considérations mentionnées ci-dessus. Par exemple le personnel expérimenté se servira des feuilles de données précodées, les questionnaires accompagnés du code seront réservés aux enquêtes à distance, etc. La méthodologie du questionnaire est précise et disponible [14,15]. Il arrive fréquemment qu'un débutant se mette à préparer des outils précis (questionnaires, feuilles de données ou de codification) avant d'avoir défini clairement l'hypothèse, les objectifs et la structure de l'étude. C'est mettre la charrue devant les boeufs.

La préparation de la documentation et des dossiers doit être revisée en accord avec l'épidémiologsite, le statisticien et l'analyste-programmeur qui assumeront ensuite le traitement et l'analyse de données.

9. Il est très utile de préparer certains tableaux, figures et plans géographiques "*à blanc*", sans résultats [15]. Ceci permet de clarifier les idées en vue du traitement statistique, de l'impression des données par l'imprimante de l'ordinateur, de la présentation finale des résultats et en vue de déterminer la valeur des données par rapport à l'hypothèse émise au début. L'enquête Santé Canada a été préparée de cette façon.

10. Il est particulièrement important de *connaître le biotope du* problème de santé soumis à l'enquête (milieu humain et naturel).

Quel est l'habitat physique, chimique, biologique et social de la population concernée ? Quelles sont ses habitudes, traditions, etc. ?

Quelle sera par conséquent la coopération de la population ?

Peut-on prévoir le nombre de refus, de non participations et d'abandons ? Faut-il prévoir des effectifs supplémentaires ?

11. En plus du travail bibliographique, l'examen du problème avec des chercheurs et professionnels expérimentés, avec les spécialistes d'autres disciplines est indispensable (administration civile, industrie, autorités religieuses, partis politiques).

Un *échange de vues* personnelles est extrêmement valable. Les travailleurs moins expérimentés considèrent parfois un tel échange de vues comme une sorte de honte ou un aveu d'incompétence professionnelle. Il est absolument nécessaire de se débarasser de cette attitude, surtout si celle-ci représente le seul obstacle aux contacts directs. Le problème se pose plus au niveau intergroupe qu'au niveau intra-groupe.

Dans tous les cas, il faut consulter et préparer l'étude conjointement avec les professionnels qui se joindront à l'équipe aux étapes suivantes du travail : par exemple l'analyste-programmeur, les spécialistes du laboratoire, les sociologues et les spécialistes du sondage, les démographes, etc. Une confrontation des idées avec les spécialistes des disciplines parallèles qui profiteront de l'étude est aussi indispensable : clinique, sciences sociales, administration, industrie, etc.

12. Un des problèmes chroniques des enquêtes est le fait qu'elles sont planifiées et exécutées par des spécialistes dont l'épidémiologie ne représente pas la spécialité majeure. Le premier contact avec l'épidémiologiste se fait parfois au moment de l'analyse et de l'interprétation des résultats. La contribution de l'épidémiologiste, dans ces circonstances, est plus que limitée. Il est parfois accusé de mauvaise volonté ou on met sa valeur en doute. Cette consultation devrait avoir lieu à l'**avance**, au début de l'enquête en préparation. Un échange tardif des informations est la cause la plus fréquente des échecs des études épidémiologiques.

13. *Qui va profiter de l'étude proposée* (quelle strate de la population, population entière, etc.) ?

Comment les *participants* profiteront-ils personnellement du fait d'avoir accepté de participer à l'étude ? Auront-ils des soins ou traitements meilleurs ou gratuits ou

plus accessibles, une rémunération ou d'autres avantages) ?

Synthèse de la phase préparatoire et présentation du projet de l'étude

La définition des objectifs et l'hypothèse de travail représentent probablement *les étapes les plus difficiles du travail.* En accord avec Friedman [16], nous pensons que des hypothèses et objectifs de grande envergure et flous démontrent l'incertitude de l'investigateur et impliquent un risque d'échec. Un *protocole de départ écrit* aide à remédier à cette situation :

1. Seules des idées claires peuvent être convenablement exprimées.
2. Le protocole peut-être étudié par d'autres personnes (collaborateurs, consultants, supérieurs, censeurs).
3. On évite ainsi d'omettre plusieurs questions qui seraient autrement oubliées.

Friedman [16] suggère qu'une personne qui n'est pas en mesure de mettre sur papier ses idées au début devrait abandonner son projet de travail. A la fin de l'étude, dans une situation encore plus complexe avec tout le matériel recueilli à analyser, interpréter et présenter, le proposant serait fort probablement incapable d'achever et de présenter convenablement le travail. Il lui convient parfois mieux de participer à un travail d'équipe.

Une étude qui nécessite le support et des octrois de différents organismes à plusieurs niveaux doit être présentée d'habitude selon une forme exigeante, parfois désagréable (elle met l'investigateur "à nu"), mais la procédure est efficace. Les études épidémiologiques, surtout celles qui sont basées sur des informations recueillies par une enquête spéciale, sont coûteuses. Elles mobilisent des efforts considérables, et représentent une charge importante pour la population. Elles peuvent avoir un impact économique substantiel : absence des travailleurs ou des écoliers devant passer un exament ou une entrevue, etc.

La majorité des études du secteur de l'épidémiologie clinique est subventionnée par le Conseil de la Recherche médicale du Canada, selon les modalités établies. Les études épidémiologiques dans la population sont appuyées surtout par le Ministère de la Santé et du Bien-être social du Canada.

Au Québec, le Conseil de la Recherche en Santé encourage, surtout, en épidémiologie, les travaux d'épidémiologie descriptive et analytique, les études expérimentales, la validation d'indices de santé. Le Ministère des Affaires Sociales du Québec a publié d'ailleurs un document qui précise ses priorités dans ce domaine [19].

Il convient de comparer les sujets de recherche choisis avec les sujets, considérés comme prioritaires par les organismes fédéraux et provinciaux. Le tableau comparatif suivant résume ces priorités où les chances d'appui sont les plus grandes.

Conclusion

Une demande d'octroi constitue une extension du protocole de l'étude épidémiologique: L'identification du requérant, l'hypothèse du travail et ses objectifs, son budget, le plan du travail, la bibliographie et les curricula vitae en sont une partie indispensable.

Pour toute demande de subvention, il est utile de présenter l'étude aux professionnels enseignants et aux personnes-clés; les avis les plus divers raffermissent la position de l'étude.

Tableau I

Sujets d'intérêt épidémiologique considérés comme prioritaires par les autorités fédérales canadiennes et québecoises.

CANADA	QUÉBEC
Planification à long terme.	**Conseil de la recherche en santé du Québec.**
— Vieillissement, personnes âgées — Santé infantile vs. facteur sociaux — Effet du chômage et du sous-emploi — Effets du travail sur la santé — Effets déagressivité envers soi-même et envers autrui — Effets des nouveaux comportements et de nouvelles valeurs personnelles.	L'accent est mis sur les problèmes reliés au travail, aux facteurs sociaux, inhérents aux strates de population d'âge particulier. — Travaux d'épidémiologie descriptive — Travaux d'épidémiologie analytique — Les études expérimentales — Validation d'indices de santé
Santé publique et soins médicaux.	
— État de santé de l'ensemble de la population — Systèmes de recensement des maladies — Systèmes de compilation de données — Étude des étiologies multi-factorielles — Recherche sur les systèmes de soins — Effets à long terme des diverses affections.	Les nouvelles méthodes d'intervention au niveau de la communauté (implantation des programmes)
Protection de la santé.	
— Mise au point des méthodes d'enquête rapides, robustes et sures — Amélioration des méthodes de laboratoire — Indicateurs précoces de maladies, méthodes de surveillance — Efficacité et rendement des traitements — Santé des groupes praticuliers (autochtones, armée, aviation, groupes isolés).	

Abrégé et adapté des réf. bibl. No 17 et 18.

Bactrim™ Roche®

Résumé posologique

Indications
Traitement des infections suivantes, quand elles sont causées par des germes sensibles:
- infections de l'appareil respiratoire supérieur et inférieur (bronchite chronique, en particulier) ainsi que l'otite moyenne aiguë et chronique
- infections des voies urinaires aiguës, récurrentes et chroniques
- infections des voies génitales: urétrite gonococcique sans complications
- infections gastro-intestinales
- infections de la peau et des tissus mous
- pneumonite à *Pneumocystis carinii* chez le nourrisson et l'enfant.

'Bactrim' n'est pas indiqué dans le traitement des infections virales et des infections à *Pseudomonas* ou à *Mycoplasma*.

Contre-indications
En présence de lésions hépatiques graves ou d'insuffisance rénale lorsqu'il est impossible de déterminer régulièrement les concentrations sériques; en présence de dyscrasies sanguines ou d'hypersensibilité connue à la triméthoprime ou aux sulfamides.
Chez la femme enceinte ainsi que chez les nouveau-nés ou les prématurés pendant les premières semaines de vie.

Précautions
Il convient de mesurer soigneusement les risques aux avantages prévus chez les sujets atteints de lésions hépatique ou rénale, d'obstruction des voies urinaires, de dyscrasies sanguines, d'allergies ou d'asthme bronchique. Il faut diminuer la posologie chez les insuffisants rénaux. Ne pas administrer si le taux de créatinine sérique est supérieur à 2 mg%. On doit envisager la possibilité de surinfection par un organisme non sensible.

Réactions indésirables
Les plus courantes sont: nausées, vomissements, intolérance gastrique et rash.
On rencontre, moins souvent: diarrhée, constipation, flatulence, anorexie, pyrosis, gastrite, gastro-entérite, urticaire, céphalées et altérations hépatiques (élévations anormales de la phosphatase alcaline et de la transaminase sérique).
À l'occasion, on fait état de: glossite, oligurie, hématurie, tremblements, vertige, alopécie et élévation de l'azote uréique sanguin, de l'azote non protéique sanguin et de la créatinine sérique.
Altérations hématologiques: neutropénie et thrombocytopénie surtout, et, plus rarement, leucopénie, anémie aplasique ou hémolytique, purpura, agranulocytose et hypoplasie médullaire. Elles se manifestent surtout chez les personnes âgées et sont habituellement réversibles à l'arrêt du traitement.

Posologie
Enfants de moins de 2 ans: 2.5 ml de suspension deux fois par jour.
Enfants de 2 à 5 ans: 1 ou 2 comprimés pédiatriques ou 2.5–5 ml de suspension deux fois par jour.
Enfants de 6 à 12 ans: 2 à 4 comprimés pédiatriques ou 5–10 ml de suspension deux fois par jour.
La posologie pour enfants correspond approximativement à 6 mg de triméthoprime et à 30 mg de sulfaméthoxazole par kg de poids corporel par jour, divisés en deux prises égales.
Adultes et enfants de 12 ans et plus: Posologie habituelle:
1 comprimé 'Bactrim' DS 'Roche' ou 2 comprimés pour adultes, deux fois par jour.
Posologie minimale et pour un traitement prolongé:
½ comprimé 'Bactrim' DS 'Roche' ou 1 comprimé pour adultes, deux fois par jour.
Posologie maximale (infections graves):
1½ comprimé 'Bactrim' DS 'Roche' ou 3 comprimés pour adultes, deux fois par jour.
Dans les cas d'infections aiguës, prolonger le traitement pendant un minimum de 5 jours ou jusqu'à ce que le malade ait été asymptomatique pendant 48 heures, et, dans les infections des voies urinaires, jusqu'à ce que l'urine soit stérile.
Gonorrhée sans complications: 2 comprimés pour adultes ou 1 comprimé 'Bactrim' DS 'Roche', quatre fois par jour pendant 2 jours.
Pneumonite à *Pneumocystis carinii:* 20 mg/kg/jour de triméthoprime et 100 mg/kg/jour de sulfaméthoxazole en quatre doses fractionnées pendant 14 jours.

Présentation
Comprimé pour adultes: Comprimé vert, capsuliforme, biconvexe, gravé ROCHE C sur une face, rainuré et gravé BACTRIM sur l'autre, dosé à 80 mg de triméthoprime et 400 mg de sulfaméthoxazole.
Flacons de 100 et 500. Conditionnement unitaire, boîtes de 100.
Comprimé DS: Comprimé blanc, capsuliforme, biconvexe, gravé ROCHE sur une face, rainuré et gravé BACTRIM DS sur l'autre, dosé à 160 mg de triméthoprime et 800 mg de sulfaméthoxazole.
Flacons de 100 et 250.
Suspension: Aromatisée à l'anis, contenant 40 mg de triméthoprime et 200 mg de sulfaméthoxazole par 5 ml.
Flacons de 100 et 400 ml.
Comprimé pédiatrique:
Comprimé blanc, cylindrique, biplan, gravé ROCHE sur une face, à rainure simple et gravé C dans chaque hémicycle sur l'autre, dosé à 20 mg de triméthoprime et 100 mg de sulfaméthoxazole.
Flacons de 100.

Monographie disponible sur demande.
TM: Marque de commerce de Hoffmann-La Roche Limitée
® Marque déposée

Le 'Bactrim' 'Roche' est inscrit dans la Liste de médicaments.

ROCHE ® Hoffmann-La Roche Limitée Vaudreuil, Québec J7V 6B3

PAAB CCPP

Les sujets prioritaires et les conditions d'attribution des subventions peuvent varier d'une année à l'autre : il faut toujours vérifier les documents ad hoc pour l'année courante.

Une fois toutes les décisions prises, on peut procéder à la réalisation de l'étude proposée. Nous discuterons cette étape du travail dans la deuxième partie de cet article.

Summary

Contemporary studies in clinical and field epidemiology require a multidisciplinary approach. The first part of this article summarizes the most important questions raised during the preparation of an epidemiological study. The answers to these questions should be known to all participating specialists before the study is realized. This is a condition of its scientific quality, of its economy, of its success and of a good selection of important topics. The priorities and epidemiological research in Canada and in Québec are briefly summarized for comparison with topics which the reader might have in mind.

Bibliographie

1. Jenicek, M.: Introduction à l'épidémiologie. St-Hyacinthe et Paris: EDISEM et Maloine, 1976.
2. Copplestone, J.F.: Organisation d'une enquête épidémiologique sur le terrain. Chron. OMS, 29: 240-244, 1975.
3. Hamilton, M.: Lectures on the Methodology of Clinical Research. Edinburgh and London, Churchill Livingstone, 24 éd., 1974.
4. Buck, C.: Popper's philosophy for epidemiologists. Internat. J. Epidemiol., 4: 159-168, 1975.
5. Jacobsen, M.: Against popperized epidemiology. Internat. J. Epidemiol., 5: 9-11, 1976.
6. Marrot, M.: Facts, opinions and affaires du coeur. Amer. J. Epidemiol., 103: 519-526, 1976.
7. Cochran, W. G.: Sampling Techniques Nel York : J. Wiley, 1973.
8. Schwartz, D., Flammant, R. et Lellouch, J.: L'essai thérapeutique chez l'homme. Paris: Flammarion, 1970.
9. England, J.M.: Medical Research. Edinburgh, London and New York:
10. Schlesselman, J.J.: Sample Size requirements in cohort and case-control studies of disease. Amer. J. Epidemiol., 99: 381-384, 1974.
11. Schlesselman, J.J.: Tables of the sample size requirement for cohort and case-control studies of disease. Bethesda: Nat. Inst. Child Health Hum. Develop. Biometry Branch; Jan. 1974. (disponible sur demande)
12. Byar, D.P., Simon, R.N., Friedwald, W.J., Schlesselman, J.J., DeMets, D.L., Ellenberg, J.H., Gail, M.H., Ware, J.H.: Randomized Clinical trails. Perspectives on some recent ideas. N. Engl. Med., 295: 74-80, 1976.
13. The Principles and Practice of Clinical Trials. Edited by C.S. Good. Proceedings of the Symposium organized by the Association of Medical Advisers in the Pharmaceutical Industry. May 1976. Edinburgh, London and New York: Churchill Livingstone, 1976.
14. Bennet, A.E. et Ritchie, K.: Questionnaires in Medicine. London, New York, Toronto: Oxford University Press, 1975.
15. Abramson, J.M.: Survey Methods in Community Medicine. Edinburgh and London: Churchill Livingstone, 1974.
16. Friedman, G.D.: How to carry out a study. pp. 169-186 in: Primer of Epidemiology, New York: McGraw-Hill, 1974.
17. Direction des programmes de recherche. Programme national de recherche et développement en matière de santé. Ottawa: Ministère de la Santé nationale et du Bien-être social, novembre 1977.
18. Conseil de la recherche en Santé du Québec. Programme de subventions et de bourses 1979-1980. Québec: Ministère des Affaires sociales, Direction des Communications, septembre 1978.

Feuille **volante**

SONOMED

L'alcoolisme: l'identification du patient alcoolique, les types d'alcoolisme et les effets toxiques de l'alcool sur l'organisme

Robert Bourque*

L'identification du patient alcoolique est possible par le questionnaire et l'examen physique. Il est important de poser des questions précises sur la quantité d'alcool consommé quotidiennement, sur les effets que procure l'alcool, sur les antécédents médicaux dus à la prise excessive d'alcool et sur les problèmes familiaux ou sociaux qui y sont liés.

L'examen mettra souvent en évidence le subictère, un nystagmus, une tachycardie, un foie hyperthropié, des télangiectasies, etc. Parmi les examens complémentaires les plus utiles, pour préciser les atteintes toxiques, mentionnons les tests hépatiques, surtout le temps de prothombine, le repas baryté de l'EEG.

L'investigation permettra d'infirmer ou de confirmer un diagnostic d'alcoolisme. Il en existe quatre types: l'alcoolisme **épisodique,** une forme évolutive, l'alcoolisme **habituel,** très répandu, souvent non décelé et susceptible d'être influencé par l'éducation sanitaire, l'alcoolisme **toxicomane** incapable de s'arrêter après le premier verre, et enfin l'alcoolisme **chronique,** le plus difficile à traiter. Cette dernière forme évolue en quatre phases: pré-alcoolique, prodromique, cruciale et de dégénérescence. Dans la phase cruciale tous les signes majeurs de l'alcoolisme sont présents, tandis qu'à la phase de dégénérescence, la perte de contrôle en face de l'alcool est totale, avec détérioration sociale et physique manifeste.

Il importe de connaître les propriétés de l'alcool et ses effets toxiques sur l'être humain. Il est absorbé sans transformation par le tube digestif. Une fraction est éliminée par le rein et par le poumon, mais la presque totalité est métabolisée au niveau du foie, par un système enzymatique, dont le plus important est l'alcool déshydrogénase.

Les effets les plus manifestes de l'alcool se produisent au niveau du cerveau, où il agit comme dépresseur. On rencontre progressivement les signes suivants: diminution des inhibitions, ralentissement de l'activité motrice, confusion, état stuporeux et coma profond. Bon nombre de maladies sont associées à l'alcoolisme et l'alcool entre en interaction significative avec bon nombre de médicaments.

*Membre du Département de médecine générale, Hôpital Santa-Cabrini et Chargé de cours à l'Université de Montréal.

L'infertilité mâle

Françoise Mauffette*

Près de la moitié des problèmes d'infertilité chez un couple sont attribuables à un facteur mâle. Ces facteurs sont de divers types: moins de 10% sont congénitaux (cryptorchidie, anomalies chromosomiques, malformations péniennes); les causes endocriniennes et immunologiques sont encore plus rares. Les causes acquises comptent pour 20% des cas: exposition aux agents physiques, infectieux ou médicamenteux. Le varicocèle et les causes idiopathiques en restent les facteurs les plus courants.

Le spermogramme est un examen essentiel qui fournit des renseignements importants sur la quantité de sperme, la concentration en spermatozoïdes et leur motilité exprimée par un index de mobilité, lequel reste un indice d'une valeur clinique certaine, ainsi que leur morphologie. Un spermogramme normal élimine l'infertilité mâle. Un spermogramme anormal doit être répété après quatre semaines.

*Professeur adjoint de clinique, Université de Montréal et Membre actif du Service d'urologie à l'hôpital Saint-Luc.

Dans les cas d'oligospermie sévère, on doit compléter l'investigation par l'étude chromosomique, le bilan hormonal, la biopsie testiculaire et même une vasographie. Si l'oligospermie est isolée et probablement idiopathique on peut tenter un traitement à l'hormone gonadotrophique chrorionique humaine ou utiliser le clomiphène jusqu'à, dans les deux cas, un contrôle du spermogramme. L'asthénospermie sans oligospermie se traite en stimulant l'épididyme à l'aide d'androgènes.

Si le volume du sperme est inférieur à 1 ml, il faut pratiquer un test post-coïtal. Une pauvre pénétration du mucus suggérera une insémination homologue. La varicocèle se traite par chirurgie avec un taux de l'ordre de 70% dans les cas où le décompte des spermatozoïdes est supérieur à 10 millions/ml.

Réactions immunopathologiques à complexes immuns

Micheline Pelletier*

Cet article est le quatrième d'une série portant sur le système immunitaire:

— Anatomie et physiologie du système immunitaire
Série IV, cassette 8

— Les réactions immunopathologiques
Série IV, cassette 10

— Les réactions immunopathologiques à anticorps cytotoxiques
Série VI, cassette 2

Dans les réactions immunopathologiques à complexes immuns, les anticorps secrétés sont dirigés contre les antigènes circulants solubles. Les anticorps se fixent sur les antigènes, formant des complexes antigènes-anticorps appelés complexes immuns, qui se localisent dans les parois vasculaires où ils produisent des lésions. Il existe deux modèles expérimentaux: la maladie sérique et le phénomène d'Arthus.

*Professeur adjoint à la Faculté de médecine de l'Université de Montréal et Membre du Département de pathologie à l'hôpital Sainte-Justine.

Dans le cas de la maladie sérique expérimentale, l'injection d'albumine de boeuf au lapin induit la formation de complexes albumine bovine anti-albumine bovine, associée après quelques jours aux lésions suivantes: artérite nécrosante et glomérulo-néphrite diffuse. La formation d'anticorps de type IgE, sous la stimulation de l'antigène circulant, entraînerait la dégranulation des basophiles et la libération d'histamine, laquelle favoriserait la localisation vasculaire des lésions.

Le modèle du phénomène d'Arthus est bien distinct: un animal possédant des anticorps circulants, contre un antigène par rapport auquel il a déjà été immunisé, reçoit une deuxième injection de cet antigène. Les anticorps circulants viennent rencontrer l'antigène localement, pour provoquer la formation de complexes immuns déclenchant une réaction inflammatoire locale.

La maladie sérique expérimentale trouve son pendant dans la glomérulonéphrite du lupus érythémateux disséminé, alors que le phénomène d'Arthus se rapproche de la synovite de l'arthrite rhumatoïde. Les théories actuelles sur la physiopathologie de ces atteintes sont expliquées.

MAINTENANT... SPÉCIFIQUE POUR LA DYSMÉNORRHÉE

Ponstan

(acide méfénamique)

soulage la douleur de la dysménorrhée

* traitement non-hormonal, non stupéfiant (traitement simple et à court terme sans risque de dépendance... institué seulement lorsqu'il est requis)

* inhibe l'élaboration des prostaglandines et l'activité des prostaglandines sur le muscle utérin lisse[1] (diminue les contractions utérines et la douleur abdominale)

Ponstan passe à l'action et la patiente peut vaquer à ses activités journalières, tout au long du mois

FAIT: 49% des femmes âgées de 15 à 54 ans souffrent de dysménorrhée [2]

FAIT: 68% des femmes questionnées souffrent de dysménorrhée, à chaque mois

FAIT: La dysménorrhée peut être accompagnée de crampes abdomino-pelviennes, douleur lombaire, crampes dans les jambes, nausées, vomissements, faiblesse et selles plus fréquentes

FAIT: La dysménorrhée est un facteur majeur de l'absentéisme des femmes au travail

FAIT: De nombreuses femmes souffrent en silence croyant qu'il n'existe aucun traitement... 54% d'entre elles n'ont jamais consulté un médecin pour leurs douleurs menstruelles

MISE À JOUR SUR LA DYSMÉNORRHÉE

Traitements traditionnels peu efficaces

Des sondages révèlent que près de 50% de vos patientes peuvent accuser de la douleur durant un sixième de leur vie reproductive. Plusieurs de ces femmes hésitent ou sont gênées de parler de leur problème; elles préfèrent l'auto-médication à l'aide d'analgésiques ou acceptent simplement leur condition. En 1978, 'The Lancet' rapportait que "Le traitement actuel de la dysménorrhée primaire spasmodique n'est pas satisfaisant. De puissants analgésiques risquent de provoquer une dépendance, une dilatation du col peut causer une incompétence utérine et l'emploi de contraceptifs oraux ne semble pas justifié à moins qu'une régulation des naissances ne soit requise." [3]

Les prostaglandines dans le tableau clinique

Dans les années 40, on avait proposé la théorie d'une "toxine menstruelle" responsable de la douleur et des autres malaises menstruels.
De récentes recherches ont démontré qu'une augmentation pré-menstruelle des niveaux de prostaglandines dans l'endomètre (surtout des PG E_2 et F_2 alpha) peut jouer un rôle important dans l'étiologie de la dysménorrhée.

Mode d'action de Ponstan dans le soulagement de la dysménorrhée

La plupart des agents anti-inflammatoires non-stéroïdiques inhibent la synthèse des prostaglandines et le système enzymatique responsable de leur élaboration.
Les composés de fénamate font partie des médicaments anti-inflammatoires et agissent de 2 façons: ils inhibent les enzymes impliqués dans la synthèse des prostaglandines et s'opposent à l'activité des prostaglandines au niveau des sites récepteurs.

Ponstan et les analgésiques conventionnels

De récentes études cliniques ont démontré que Ponstan soulage efficacement la dysménorrhée chez 85.9% des patientes.
Dans une étude à double insu visant à comparer l'efficacité des capsules de dextropropoxyphène/paracétamol (2 capsules de 32.5 mg/325 mg t.i.d.) et Ponstan (2 capsules de 250 mg t.i.d.), Ponstan s'est révélé significativement plus efficace que l'association d'analgésiques pour soulager les symptômes cliniques objectifs et était, de plus, préféré par les patientes.
L'absentéisme a aussi diminué chez les patientes traitées avec Ponstan.[4]

Ponstan et les contraceptifs oraux

Ponstan est un traitement spécifique pour la dysménorrhée et, par conséq plus rationnel que l'administration de contraceptifs oraux.
Au cours d'un récent sondage, 55% d femmes traitées aux contraceptifs ora ont noté que ces produits n'avaient pa soulagé leur dysménorrhée. Ponstan beaucoup plus efficace sans altérer l'équilibre hormonal normal des patientes.
Contrairement aux contraceptifs orau Ponstan est pris seulement lorsqu'il est requis, au moment de la douleur menstruelle. La patiente n'a pas à prendre de médicament pendant le reste du mois.

Ponstan: un traitement simp et à court terme

Les patientes acceptent Ponstan avec enthousiasme. Dès le début de la douleur, la patiente prend immédiatement 2 capsules pour obte un soulagement rapide, et ensuite une capsule q.i.d. durant la durée des symptômes.
Ponstan est bien toléré. Des données considérables supportent le fait que les effets secondaires consécutifs au traitement à court terme à Ponstan se limitent surtout à de légers malaises gastriques et intestinaux.

2 capsules au début de la dysménorrhée,
et ensuite 1 capsule q.i.d. durant la durée des symptômes

Renseignements d'ordonnance
Capsules Ponstan 250 mg

PONSTAN (acide méfénamique) est un analgésique qui possède des propriétés antipyrétique, anti-inflammatoire et antiprostaglandinique. On a démontré que PONSTAN inhibe à la fois la synthèse des prostaglandines et leur activité au niveau des sites récepteurs.

INDICATIONS: Soulagement de la douleur dans les affections aiguës et chroniques suivantes: dysménorrhée, céphalées, douleurs et malaises musculaires n'exigeant généralement pas de stupéfiant.

POSOLOGIE: Administration par voie buccale, de préférence avec des aliments. La posologie recommandée pour les adultes et enfants agés de 14 ans ou plus est une dose initiale de 500 mg suivie de 250 mg à intervalle de 6 heures, au besoin. Ne pas administrer PONSTAN aux enfants de moins de 14 ans.

CONTRE-INDICATIONS: PONSTAN est contre-indiqué chez les patients souffrant d'ulcération intestinale et chez les malades à antécédents d'hypersensibilité à l'acide méfénamique. L'innocuité de son emploi durant la grossesse n'a pas encore été établie.

MISE EN GARDE: PONSTAN doit être administré avec prudence aux malades atteints d'insuffisance rénale, d'asthme ou d'une affection inflammatoire de l'appareil gastro-intestinal. Il faut administrer PONSTAN avec prudence aux patients traités aux anticoagulants car il peut prolonger le temps de prothrombine.
Il faut discontinuer immédiatement le traitement s'il survient une éruption cutanée.
L'acide méfénamique peut prolonger le saignement gastro-intestinal causé par l'acide acétylsalicylique. Cependant, il semble que l'acide méfénamique seul soit moins susceptible de provoquer le saignement gastro-intestinal que l'acide acétylsalicylique.

RÉACTIONS ADVERSES: On a observé dans des études cliniques contrôlées que les effets secondaires produits par PONSTAN, à des doses analgésiques allant jusqu'à 1500 m par jour, étaient relativement bénins et rares. Ces réactions correspondaient aux doses administrées; elles étaient plus fréquentes aux doses plus élevées.
Chez un groupe de 2,594 sujets traités à l'acide méfénamiq durant une période allant d'un à 238 jours, les effets adverse le plus souvent observés étaient la somnolence (68 sujets), agitation (28), nausées (20), vertige (36), malaises gastro-intestinaux (10), diarrhée (11), vomissements (5), et céphalées (2). On a rapporté respectivement un cas d'insor d'urticaire, de dyspnée, d'oedème facial et 2 cas de vision brouillée, flatulence et diaphorèse.
On a signalé quelques rares cas d'effets secondaires hématopoiétiques; on n'a pas établi dans ces cas une relati directe de cause à effet.

PRÉSENTATION: Chaque capsule ivoire et bleu-vert conti 250 mg d'acide méfénamique.
Flacons de 100 et 500 capsules.

RÉFÉRENCES:

1. Smith, I.D., Temple, D.M., et coll: Prostaglandins 10: 45-57, 1975
2. Consensus de recherches indépendantes. 1978. Données en dossier. Parke, Davis & Company, Ltd.
3. Kapida, L., Elder, M.G., Lancet (1): 348-350, 1978
4. Anderson, A.B.M., Haynes, P.J., et coll: Lancet (1): 345-348, 1978

PARKE-DAVIS

Comment réaliser une bonne étude épidémiologique

Partie II. Exécution sur le terrain, rédaction du rapport, évaluation du travail accompli

Milos Jenicek[1] et Robert Cléroux[2]

Résumé

A partir du moment où un projet d'une étude épidémiologique est préparée, on peut procéder à sa réalisation. Cette deuxième partie du texte discute des modalités de la collecte de données et de leur traitement. Une évaluation subséquente du travail permet une rédaction d'un bon rapport général. Le lecteur et le critique devront y trouver les réponses à plusieurs questions importantes relativement à l'hypothèse du travail, à l'atteinte de la population-cible, au contrôle des biais et des facteurs "distracteurs" ainsi qu'à l'interprétation sobre des résultats obtenus. Ces considérations déterminent l'acceptabilité des études pour la publication dans une revue scientifique et pour le développement des programmes de santé sur le plan pratique.

Dans la première partie de cet article[1] nous avons passé en revue le type de raisonnement qui pourrait être utile dans la préparation d'une bonne étude épidémiologique. Dans cette deuxième partie, nous discuterons son parachèvement. L'exécution sur le terrain, la rédaction du rapport et l'évaluation du travail accompli en composent les étapes distinctes.

Exécution sur le terrain

Les précautions à prendre au cours du travail sur le terrain sont plus sommaires mais conservent une importance considérable.

Collecte des données

1. Idéalement, il s'agit *d'éliminer tous les biais possibles* qui pourraient se répercuter sur les résultats.
2. Il est préférable de ne pas changer les méthodes de travail en cours d'enquête (échantillonnage, mesures, etc.). Convient-il, dans ce cas particulier, d'appliquer plusieurs méthodes à la fois?
3. Il est nécessaie de *suivre l'évolution du travail* : non répondants et ceux qui abandonnent, pertes de données dans la documentation, le laboratoire, le transport ou le traitement numérique.

Toutes les sources possibles d'erreurs accidentelles ou systématiques doivent être surveillées:

- fautes techniques (installation, méthodologie),
- défaillances instantanées (pannes),
- personnel non qualifié ou négligent,
- remplaçants inexpérimentés du personnel qualifié en congé, (pour maladie ou autre raison),
- actes du sabotage (violence, grève, etc.).

4. Tout au long de l'enquête (non seulement à son début) il faut s'en tenir au *protocole détaillé* de l'enquête. Les erreurs, les problèmes, les idées nouvelles doivent être notées. On part du principe que tout s'oublie, ce qui est vrai en partie, dans le cas d'étude de longue durée et de grande envergure.
5. L'information doit circuler librement et régulièrement parmi les membres de l'équipe tout au long du travail.

Traitement des données

1. Les données recueillies sont enregistrées sur des feuilles de données selon un code spécial pour chaque feuille.

Le *transfert des informations* des dossiers sur cartes perforées ou sur bandes magnétiques doit être vérifié. Des moyens techniques sont disponibles pour accélérer la vérification fastidieuse du poinçonnage. Cette *vérification doit être faite.*

2. L'analyse biostatique des résultats est effectuée.

L'enquêteur doit trouver un langage commun avec le statisticien et avec d'autres spécialistes des méthodes objectives du traitement et de l'analyse des données. Sa connaissance des éléments du travail des autres membres de l'équipe facilite la communication.

Deux remarques importantes doivent être mentionnées:

a) L'analyse statistique et biométrique peut découvrir des notions

1) Professeur agrégé, Département de Médecine sociale et préventive, Faculté de Médecine, Université de Montréal. C.P. 6128, Suc. A, Montréal, P.Q., H3C3J7 (tirés à part)

2) Professeur titulaire et Directeur, Département d'Informatique et de recherche opérationnelle, Faculté des Arts et des Sciences, Université de Montréal, Montréal.

importantes et inattendues, très valables mais sortant parfois du contexte général du projet. Cette possibilité doit être retenue et exploitée à fond.

b) Dans d'autres cas un collaborateur intéressé par d'autres problèmes méthodologiques et/ou moins expérimenté dans le sujet de l'étude risque de faire glisser l'enquêteur à côté du problème principal.

L'expérience et la compréhension mutuelle de tous les membres de l'équipe épidémiologique permettent de meilleurs résultats.

Les procédés de traitement qui n'excluent pas l'erreur humaine devraient être répétés par deux personnes différentes. (ex.: calculatrices manuelles)

3. L'analyse médicale logique vient ensuite.

Evaluation et synthèse du travail

Revue de l'ensemble du travail

A la fin du travail plusieurs questions doivent être soulevées:

1. L'hypothèse est-elle confirmée ou rejetée?
2. L'analyse numérique de données est-elle suffisante? Faut-il faire une analyse supplémentaire?
3. Si l'hypothèse principale a été rejetée, quelle est l'hypothèse (ou les hypothèses) alternative(s) à vérifier par la suite?
4. Possède-t-on assez de matériel d'appoint pour évaluer les résultats ou doit-on rechercher du matériel supplémentaire?
5. Comment les non répondants et les abandons ont-ils influencé le résultat de l'étude? (c.f. figure 1) A-t-on prévu des palliatifs (examens des effectifs supplémentaires etc.)? Peut-on réaliser ce travail supplémentaire?
6. Tout le problème des biais doit être revu de façon complète. La comptabilité de l'étude doit être faite. Les informations budgétaires serviront aussi à la préparation d'études futures.

Avant la rédaction du rapport et de la présentation des résultats, il faut revenir au protocole de l'étude et réexaminer les questions et problèmes qui se sont accumulés depuis le début. Les corrections nécessaires doivent être faites.

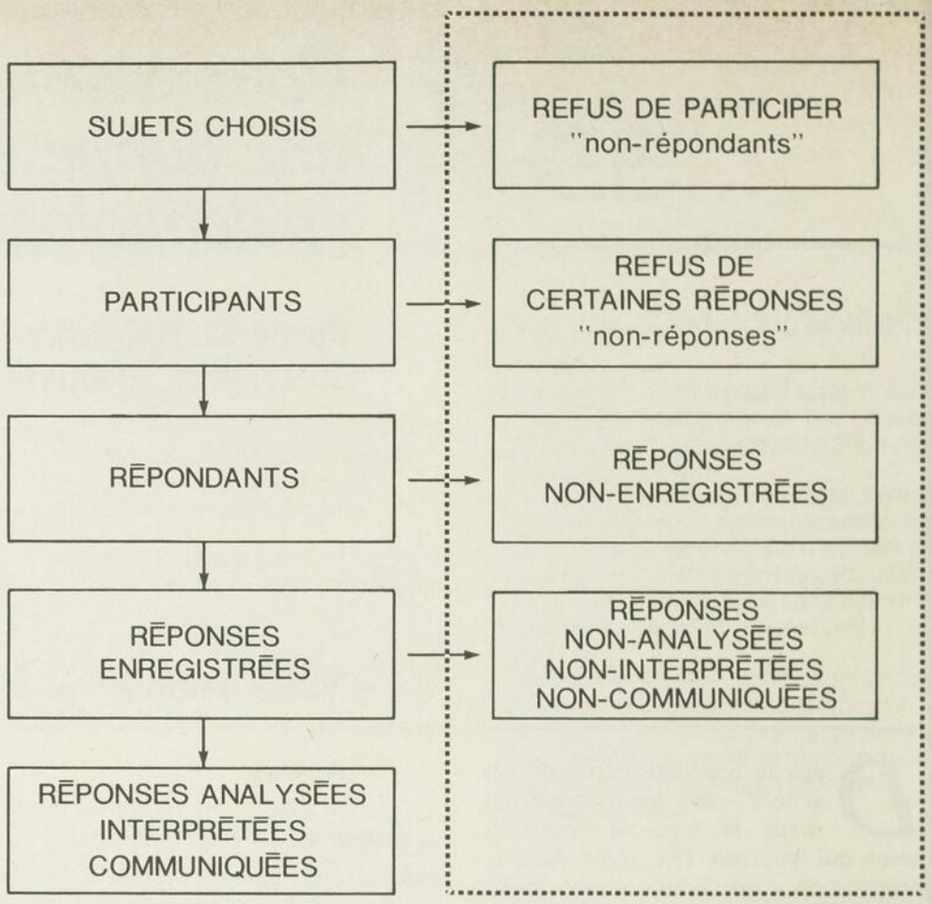


Fig. 1 — Risques d'éloignement de l'étude épidémiologique de ses objectifs et de sa population-cible.

Rédaction du rapport général

Les résultats doivent être présentés sous forme d'un rapport général et doivent être aussi soumis à la critique et à l'information du milieu professionnel par des articles dans les revues spécialisées. Ensuite les médias communautaires peuvent être informés.

Les conclusions d'une étude doivent être si possible opérationnelles. Il faut qu'il soit possible de proposer des programmes de santé sur la base des résultats. C'est ce qui permet l'implantation des soins par des spécialistes de l'administration de la santé, conjointement avec les équipes d'épidémiologie, de médecine préventive et sociale et les équipes sur le terrain.

De cette façon, une étude épidémiologique conduit à une étude d'intervention et à la surveillance de l'état sanitaire de la population.

Critique du travail parachevé

Le critique du contenu cherchera dans l'étude des réponses aux questions majeures suivantes qui déterminent la qualité et l'acceptabilité du travail accompli et présenté:

A. **Sur le plan de la forme**

Est-ce que l'étude est présentée sous la forme habituelle? D'excellents guides ont été mis récemment à la disposition du lecteur[2-9]. Récemment de nombreux journaux médicaux importants ont adhéré aux recommandations d'une forme standardisée de l'article médical[10].

Si la publication est de qualité, les réponses claires aux questions suivantes doivent être trouvées facilement dans (ou par) le texte:

B. **Sur le plan du contenu** [11-14]

Connaissances préliminaires

Quelles sont les connaissances générales du problème que l'on propose d'étudier? Quelles sont les informations disponibles sur le sujet jusqu'à présent?

Tous les travaux importants sont-ils relevés et cités de façon complète, (revue bibliographique)?

Buts et objectifs de l'étude

Quels sont les buts à court et à long termes de l'étude?

Lorsque l'inflammation restreint les mouvements

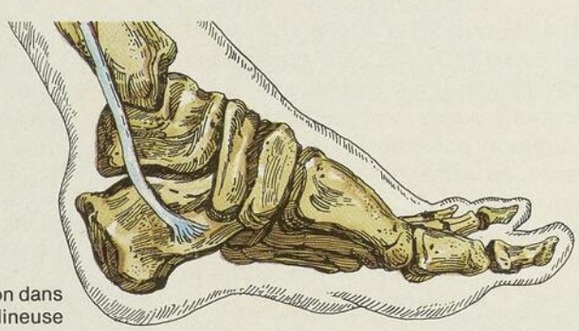
DEPO-MEDROL

(acétate de méthylprednisolone)

restitue au patient sa mobilité



injection dans le coude



injection dans la gaine tendineuse



injection dans la bourse séreuse

injection dans le genou



L'inflammation causée par l'arthrite, la bursite et la tendinite peut sérieusement limiter les activités de votre patient. Une injection locale de Depo-Medrol procure une forte concentration de corticoïde au siège de l'inflammation, soulage la douleur et favorise le rétablissement de la mobilité. Le soulagement est rapide, et une seule injection a un effet de longue durée, qui persiste souvent jusqu'à cinq semaines.

Posologie et mode d'administration
Arthrite rhumatoïde, ostéo-arthrite
Voici une posologie pouvant servir de guide:

Grosse articulation (genou, cheville, épaule)	20 à 80 mg
Articulation moyenne (coude, poignet)	10 à 40 mg
Petite articulation (métacarpo-phalangienne, inter-phalangienne, sterno-claviculaire, acromio-claviculaire)	4 à 10 mg

Au besoin, le traitement peut être répété à intervalles de une à cinq semaines ou plus, selon le soulagement obtenu lors de l'injection initiale.
Bursite sous-deltoïde, bursite prérotulienne, bursite de l'olécrâne. A injecter directement dans les bourses séreuses ..... 4 à 30 mg
Dans la plupart des cas aigus, il n'est pas nécessaire de répéter l'injection.

Tendinite, téno-synovite dans la gaine tendineuse	4 à 30 mg

Mise en garde: Les précautions et contre-indications inhérentes à la corticothérapie générale et locale doivent être respectées. Faire les injections intramusculaires profondément dans le muscle fessier. Les injections intrasynoviales doivent être faites avec soin, après localisation anatomique précise. Prendre bien garde d'éviter les principaux nerfs et vaisseaux. Pour éviter une administration intravasculaire accidentelle, ne pas néglier d'aspirer avant d'injecter. Ne pas administrer superficiellement ou par voie sous-cutanée les doses indiquées par voie intramusculaire.
Ne pas utiliser le Depo-Medrol avec lidocaïne par voie intraveineuse ou intra-rachidienne, ni chez les sujets pouvant être allergiques à un anesthésique. Les injections dans les articulations, les bourses séreuses et les gaines tendineuses sont contre-indiquées en présence d'infection aiguë.

Effets secondaires:
Des atrophies cutanées et sous-cutanées ont été associées à l'injection de corticoïdes.

Monographie envoyée sur demande.

Présentation: Sous forme d'acétate de méthylprednisolone à 20 mg/ml, en fioles de 1 et 5 ml; à 40 mg/ml, en fioles de 1, 2 et 5 ml; à 80 mg/ml, en fioles de 1 et 5 ml.

un produit de la recherche
Upjohn
sur les stéroïdes

MEMBRE ACIM

PAAB CCPP

776 MARQUE DÉPOSÉE: MEDROL
MARQUE DE COMMERCE: DEPO-MEDROL CF 9220.2
LA COMPAGNIE UPJOHN DU CANADA
865 YORK MILLS ROAD, DON MILLS, ONTARIO

Quelles sont les questions spécifiques qui doivent être résolues par l'étude?

L'hypothèse et les objectifs sont-ils clairement définis?

L'étude définit-elle clairement le secteur d'intérêt et ses limites?

Les conséquences possibles du travail sont-elles mentionnées?

Quelle est la population à laquelle les résultats de l'étude doivent être appliqués?

Structure de l'étude

L'étude est-elle une expérience, une observation à la base d'un plan pré-établi, ou est-elle basée sur du matériel spécialement recueilli?

Comment l'échantillon a-t-il été choisi, si l'étude est basée sur les observations d'un échantillon particulier?

Est-ce que l'échantillonnage a été fait de façon correcte? Y-a-t-il des facteurs possibles qui pourraient conduire à des résultats non représentatifs de la réalité?

Qu'est-ce qui a été fait pour éviter les biais éventuels?

Il faut identifier clairement tous les biais possibles qui auraient pu s'introduire dans l'étude. Quelles sont les limites de l'étude dans son interprétation et dans sa portée (applications)? Cette analyse doit être sobre et sans auto-accusation.

Quelles sont les sources de données: statistiques sanitaires courantes, dossiers hospitaliers, questionnaires ou entrevues, examens particuliers, cliniques ou de laboratoire?

Définitions et observations

Les critères du diagnostic ont-ils été clairement définis? La maladie a-t-elle été bien définie, selon les critères conventionnels?

Les caractères de personnes, de temps et de lieu ont-ils été bien définis?

La méthodologie est-elle suffisamment décrite, reproductible par d'autres et adaptée au problème?

La méthodologie est-elle standardisée? Les méthodes nouvelles de l'étude ont-elles été clairement décrites et de façon complète?

La méthodologie statistique et biométrique est-elle adéquate?

Les observations sont-elles fiables et reproductibles?

Analyse

Si une relation causale est identifiée (cf. saccharine – cancer), comment peut-on juger son importance? Est-ce une évaluation isolée? Ou bien, juge-t-on aussi son importance selon les conséquences contraires ou favorables de contrôle du facteur causal dans d'autres domaines que ceux de la maladie étudiée?

Quelles sont les considérations d'une association causale, confirmées par l'étude (si celle-ci est une étude de causalité)?

L'étude a-t-elle répondu aux questions posées? Les problèmes à résoudre ont-ils été solutionnés et expliqués et dans quelle mesure?

Les conclusions ne s'appliquent-elles de façon critique qu'aux circonstances particulières, ou a-t-on eu tendance à trop généraliser ces conclusions?

Questions globales

Quelles sont les personnes qui peuvent s'intéresser aux résultats de l'étude (médecins, nutritionistes, scientifiques, communauté entière, administration civile, etc.)?

L'étude a-t-elle fourni une contribution à la recherche de base, ou constitue-t-elle un outil pour le travail pratique médical? L'étude peut-elle servir comme base des programmes particuliers de soins médicaux, de services communautaires et non médicaux?

Possibilités d'amélioration de l'étude

Si vous deviez planifier, réaliser et interpréter une telle étude de quelle façon procéderiez-vous pour qu'elle soit aussi parfaite que possible? Quelles seraient les erreurs à éviter? Une bonne façon de répondre à ces questions est d'étudier des travaux dont les résultats sont publiés et de se demander comment elles pourraient être améliorées.

Conclusion

Après avoir passé en revue tout cet ensemble de questions soulevées autour des études en épidémiologie clinique ou sur le terrain, le lecteur aura parfois le besoin de quelques références succintes, lui permettant de comprendre plusieurs principes épidémiologiques de base, sans aller tout de suite rechercher les réponses dans les volumes. De bons points de repère peuvent être trouvés dans les séries d'articles récents de Rose et Barker[15-25] ou bien de Schoenberg[26,27].

Les études épidémiologiques sont habituellement longues et coûteuses et en conséquence il est important de bien les préparer pour bien les réaliser. Les étapes décrites précédemment sont nombreuses et exigent une certaine discipline de la part de l'équipe responsable. Nous croyons cependant qu'il vaut la peine de toutes les franchir. Les résultats de l'étude seront alors plus riches et plus précis.

Summary

Only after a serious preparation of the project of an epidemiological study data may be collected. The second part of the present article reviews several important points which should be kept in mind while gathering data, during their analysis and evaluation and while writing a report. A good confrontation of the results with the original hypothesis, the analysis of biases due to confounding factors and the fact that the population is well represented in the study are the most important factors determining the values of the study, its worth of publication (and acceptability by journals) and its value as basis for health intervention.

Bibliographie

1. Jenicek, M. et Cléroux, R.: Comment réaliser une bonne étude épidémiologique. Partie I. Préparation d'une étude. Union Méd. Canada, 109: 133-138, 1980.
2. Bésançon, F.: Votre première publication. Comment construire et exposer votre première publication: thèse, mémoire, article de médecine, de biologie. 2e éd. Paris: Expansion Scientifique Française, 1974.
3. O'Connor, M. et Woodford, F.P.: Writing Scientific Papers in English. An ELSE-Ciba Foundation Guide for Authors. Amsterdam: Elsevier. Excerpta Medica-North Holland, 1975.
4. Paul, J.K.: Scientific writing. Oral Surg., 30: 185-191, 1970.
5. Small, W.P. et Krause, U.: The presentation of results. pp. 101-121 in: An Introduction to Clinical Research. Edinburgh and London: Churchill Livingstone, 1972.
6. Southgate, M.T.: Advice to authors. Guide to preparation of manuscripts submitted to the Journal of the American Medical Association and the AMA specialty journals. J. Amer. Med. Ass., 190: 113-116, 1964.
7. Maillard, J.-N. et Benhamou, J.-P.: L'article médical. La communication orale. Paris: Expansion Scientifique Française, 1970.
8. Bénichoux, J.: Comment écrire en médecine. Paris: Masson, 1973.
9. Baue, A.E.: Writing a good abstract is not abstract writing. Arch. Surg., 114: 11-12, Jan. 1979.
10. International Steering Committee of Medical Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical Journals. Brit. Med. J., 1: 532-535 (24 fév.) 1979.

► p. 154

Pour l'hypertension ainsi que l'angine de poitrine ... nouveau

Corgard

NADOLOL

Le seul bêtabloqueur à dose quotidienne unique.



SQUIBB

Qualité Squibb—le Principe inestimable

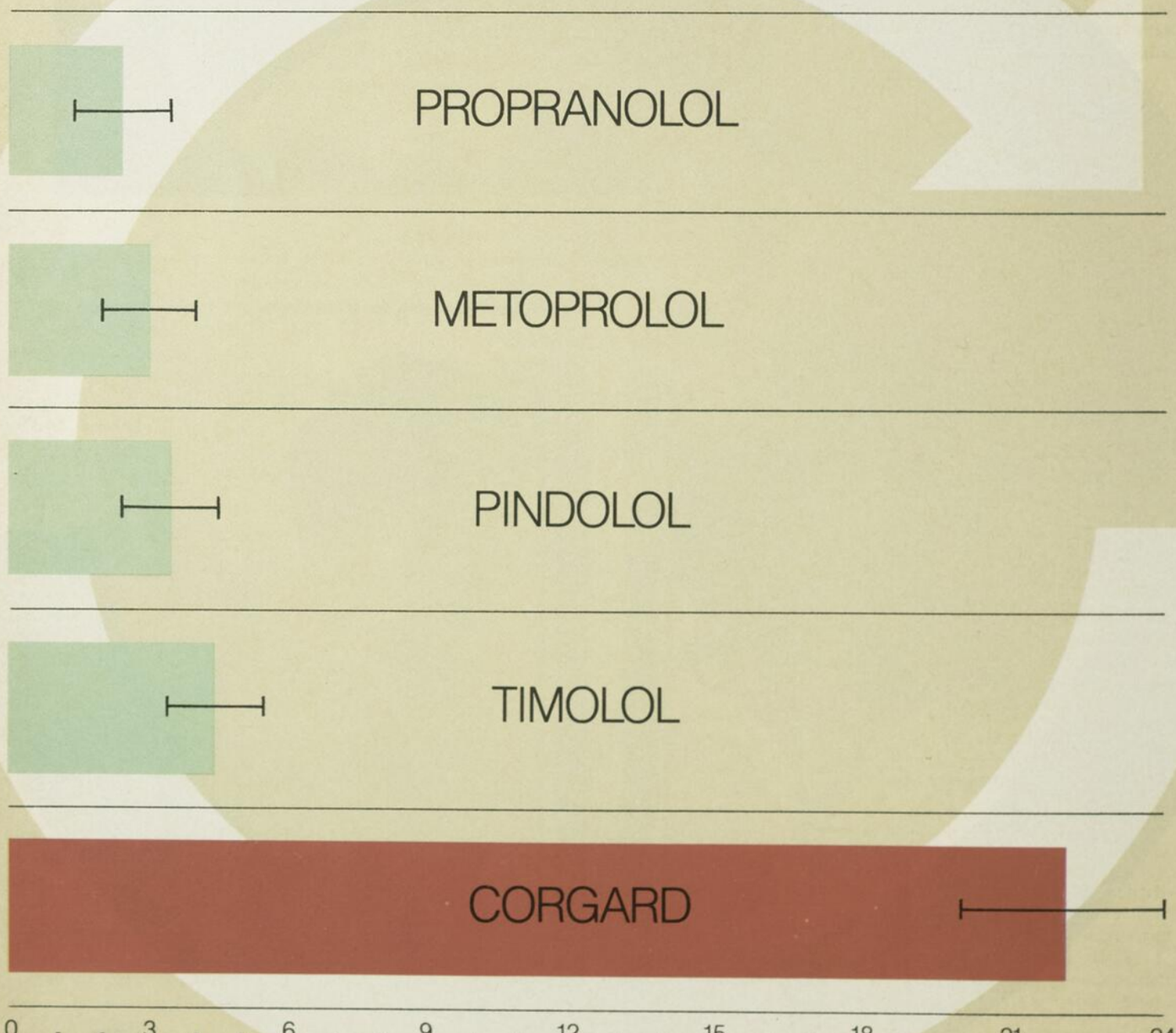
APMR RAIPP MEMBRE AQIM

E.R. SQUIBB & SONS LTD.
2365 COTE DE LIESSE,
MONTREAL, QUE.

PAAB
CCPP

Pour l'hypertension ainsi que l'angine de poitrine... le seul bêtabloqueur qui offre une protection de 24 heures avec une dose quotidienne unique.

Tableau comparatif des demi-vies biologiques après administration par voie buccale*



*D'après les monographies des produits.

Pour l'hypertension ainsi que l'angine... nouveau

Corgard

Le seul bêtabloqueur à dose quotidienne unique.

Efficacité démontrée, avec une dose quotidienne unique. Pour l'hypertension, un effet thérapeutique significatif chez 91,5% des malades.†

Effet de Corgard sur la tension artérielle diastolique en décubitus



Effet maximal: stabilisation de la tension artérielle à un niveau normal (90 mm Hg ou moins).
Effet satisfaisant: stabilisation de la tension artérielle entre 75% et 99% de la baisse requise pour atteindre un niveau normal (90 mm Hg).
Effet approprié: stabilisation de la tension artérielle entre 25% et 74% de la baisse requise pour atteindre un niveau normal (90 mm Hg).

Pour l'angine de poitrine, réduction de 59% de la fréquence des crises†



Innocuité relative démontrée Seuls les effets secondaires spécifiques à cette classe de médicaments ont été observés.

Collaboration accrue de la part du malade La commodité d'une dose quotidienne unique, prise avec ou sans nourriture, améliore la collaboration du malade.

Seul le médicament est actif Corgard n'est pas métabolisé, cette caractéristique peut contribuer à produire un effet thérapeutique prévisible.

Simplicité de la posologie de départ Pour l'hypertension et l'angine de poitrine, la posologie de départ se résume à un comprimé de 80 mg par jour. (Voir le guide thérapeutique au verso.)

†Documentation disponible au Squibb Institute for Medical Research.

COMPRIMÉS **CORGARD**
(nadolol) 80 mg

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE
Antiangineux et hypotenseur

EFFETS: CORGARD (nadolol) est un bloqueur des récepteurs bêta-adrénergiques dont l'action ne s'exerce pas uniquement sur le coeur.

Le mécanisme exact par lequel CORGARD produit son effet antiangineux n'est pas certain mais il se peut qu'il réduise les besoins du coeur en oxygène, en bloquant les augmentations de la fréquence cardiaque, de la pression systolique, et de la vitesse et de l'étendue de la contraction du myocarde qui sont causées par les catécholamines. Toutefois, les besoins en oxygène peuvent être augmentés par des effets tels que l'augmentation de la longueur des fibres du ventricule gauche, de la pression en fin de diastole et de la période d'éjection systolique. Quand l'effet physiologique net est avantageux pour les angineux, il se manifeste durant l'effort ou le stress par un retard du début de la douleur et une réduction de la fréquence et de la sévérité des crises d'angine. CORGARD peut donc augmenter la capacité de ces patients à travailler ou à faire de l'exercice.

Le mécanisme de l'effet antihypertenseur de CORGARD n'a pas encore été établi. Certains des éléments qui peuvent être impliqués sont:

(a) sa capacité compétitive à contre-carrer, au niveau des récepteurs bêta du coeur, la tachycardie causée par les catécholamines, diminuant ainsi le débit cardiaque.
(b) inhibition de la libération de rénine par les reins.
(c) inhibition des centres vasomoteurs.

Pharmacodynamie: Chez l'humain, environ 37 p. cent du nadolol, administré par voie buccale, est absorbé lentement. Environ 30 p. cent du nadolol sérique est lié aux protéines plasmatiques de façon réversible; une grande partie du médicament est distribuée hors des vaisseaux dans les tissus. La concentration sérique maximale est atteinte de 2 à 4 heures après l'administration par voie buccale; la concentration sérique stable est atteinte 6 à 9 jours après l'administration. À des doses thérapeutiques, la demie-vie biologique est de 20 à 24 heures.

Chez l'humain, le nadolol n'est pas métabolisé de façon décelable. Chez l'humain, après administration par voie buccale, en moyenne 20 p. cent du médicament était excrété dans les urines et 70 p. cent dans les selles. Chez les malades atteints d'insuffisance rénale, l'élimination du nadolol était proportionnelle à la clearance de la créatinine. Chez les malades atteints d'une insuffisance rénale grave (clearance de créatinine $<$ 5 ml/mn), la demie-vie biologique moyenne du nadolol était de 45 heures; la majeure partie du médicament était excrétée par des voies autres que les reins. L'hémodialyse permet de retirer le nadolol de la circulation sanguine.

INDICATIONS: Angine: CORGARD (nadolol) est indiqué comme agent prophylactique contre l'angine de poitrine.

Hypertension: CORGARD est indiqué chez les patients atteints d'hypertension légère ou moyenne. CORGARD est habituellement employé en combinaison avec d'autres médicaments, particulièrement les diurétiques du groupe des thiazides. Toutefois, il peut être essayé seul comme médication d'attaque chez les patients qui, selon le jugement du médecin, devraient recevoir un traitement initial au moyen d'un bloqueur bêta plutôt que d'un diurétique.

La combinaison de CORGARD avec un diurétique a été trouvée compatible et généralement plus efficace que CORGARD seul. On n'a observé aucun signe d'incompatibilité dans les quelques cas où CORGARD fut associé à des vasodilatateurs périphériques.

CORGARD n'est pas recommandé pour le traitement d'urgence des crises hypertensives.

CONTRE-INDICATIONS: Rhinite allergique, bronchospasme (y compris l'asthme bronchique), ou pneumopathie obstructive chronique grave (voir PRÉCAUTIONS).

Bradycardie sinusale. — Bloc A-V du deuxième ou du troisième degré. — Insuffisance ventriculaire droite secondaire à l'hypertension pulmonaire. — Insuffisance cardiaque (voir MISE EN GARDE). — Choc cardiogène. — Anesthésie au moyen de substances qui produisent une insuffisance du myocarde, par exemple l'éther.

MISE EN GARDE: Insuffisance cardiaque: Une grande prudence est nécessaire quand on administre CORGARD (nadolol) à des patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque. La stimulation sympathique est un principe vital qui maintient la fonction circulatoire en cas d'insuffisance cardiaque, et son inhibition au moyen du blocage des récepteurs bêta constitue toujours un risque potentiel d'une déficience plus grande de la contractilité du myocarde et du déclenchement de l'insuffisance cardiaque. Chez les patients sans antécédents d'insuffisance cardiaque, la déficience du myocarde d'une certaine durée peut, dans certains cas, causer l'insuffisance cardiaque. C'est pourquoi dès l'apparition du premier signe ou symptôme d'insuffisance cardiaque durant le traitement au CORGARD, les patients doivent recevoir des doses entières de digitale, et/ou un diurétique; de plus l'évolution de la maladie doit être étroitement surveillée.

CORGARD agit de façon sélective sans bloquer l'effet inotrope de la digitale sur le muscle cardiaque. Toutefois, l'effet inotrope positif de la digitale peut être réduit par l'effet inotrope négatif de CORGARD quand les deux médicaments sont administrés simultanément. Les effets de CORGARD et de la digitale sont additifs pour la dépression de la conduction A-V. Si l'insuffisance cardiaque persiste malgré une digitalisation adéquate et l'administration de dieurétique, on doit cesser le traitement au CORGARD (voir MISE EN GARDE ci-dessous).

Interruption brusque du traitement au CORGARD: Les patients atteints d'angine doivent être avisés de ne pas cesser brusquement l'ingestion de CORGARD. Des rapports ont signalé une exacerbation grave de l'angine, un infarctus du myocarde ou une arythmie cardiaque chez les patients atteints d'angine après l'arrêt brusque du traitement à base de bloqueurs bêta. Ces deux dernières complications peuvent survenir avec ou sans exacerbation de l'angine de poitrine.

C'est pourquoi, quand on envisage l'arrêt du CORGARD chez les patients atteints d'angine de poitrine, on doit diminuer graduellement la dose sur une période d'environ deux semaines, et surveiller étroitement le patient. On doit maintenir la même fréquence d'administration. Dans les situations d'urgence, le traitement au CORGARD doit être interrompu de façon progressive et sous étroite surveillance. Si l'angine s'aggrave ou si une insuffisance coronarienne aiguë apparaît, on recommande de reprendre au moins temporairement le traitement au CORGARD.

On a signalé des éruptions cutanées diverses et un xérosis de la conjonctive avec des bloqueurs bêta, y compris CORGARD. Un syndrome grave (syndrome oculo-muco-cutané) dont les signes comprennent la keratoconjunctivitis sicca, des éruptions psoriasiformes, l'otite et la sérosite sclérosante est survenu avec l'emploi chronique d'un bloqueur des récepteurs bêta adrénergiques (practolol). Ce syndrome n'a pas été observé avec CORGARD ou avec n'importe quelle autre substance semblable. Toutefois, les médecins doivent demeurer conscients de la possibilité de ces réactions, et doivent interrompre le traitement si elles surviennent.

Une bradycardie sinusale grave, causée par l'activité sans antagonisme du nerf vague, survient chez environ 3 p. cent des patients après l'administration de CORGARD. Dans de tels cas, on doit réduire la posologie ou envisager l'administration intravenineuse d'atropine. S'il n'y a pas d'amélioration, on doit envisager l'administration d'isoprotérénol par voie intraveineuse.

Chez les patients atteints de thyrotoxicose, CORGARD peut donner une fausse impression d'amélioration en réduisant les manifestations périphériques de l'hyperthyroïdie sans améliorer la fonction thyroïdienne; par conséquent, une brusque interruption de la médication peut entraîner une exacerbation des symptômes de thyrotoxicose, y compris la thyrotoxicose fulminante.

PRÉCAUTIONS: CORGARD (nadolol) doit être administré avec prudence aux patients enclins au bronchospasme non allergique (par exemple bronchite chronique, emphysème) car il peut inhiber la bronchodilatation causée par la stimulation endogène et exogène des récepteurs bêta par les catécholamines.

CORGARD doit être administré avec prudence aux patients sujets à l'hypoglicémie spontanée ou aux patients diabétiques (particulièrement quand le diabète est instable) qui reçoivent de l'insuline ou des substances hypoglycémiantes buccales. Les bloqueurs bêta-adrénergiques peuvent masquer les signes et les symptômes précurseurs de l'hypoglycémie aiguë. Le blocage bêta réduisant également la libération de l'insuline en réponse à l'hyperglycémie, il peut être nécessaire d'ajuster la posologie des médicaments utilisé le diabète.

La posologie de CORGARD doit être ajustée indivuellement, quand il est employé si nément avec d'autres substances antihypertensives (voir POSOLOGIE ET ADMINI TION).

Les patients recevant des médicaments qui causent une baisse des catécholamines cor réserpine et la guanéthidine, doivent être surveillés étroitement quand le CORGAI administré simultanément. L'effet de blocage supplémentaire des catécholamines p par CORGARD peut entraîner une réduction excessive de l'activité du système n sympathique au repos.

On doit effectuer les épreuves de laboratoire appropriées à intervalles réguliers et u prudence chez les patients atteints d'hypofonctionnement rénal ou hépatique. COR étant excrété principalement par les reins, une réduction de la posologie peut être néc en cas d'insuffisance rénale.

Chez les patients soumis à une intervention chirurgicale urgente ou non: La conduite tement des patients recevant des bloqueurs bêta et qui sont soumis à une chirurgie u ou non est controversée. Bien que le blocage des récepteurs bêta-adrénergiques dim capacité du coeur à répondre aux stimulations des réflexes transmis par les récepteurs, l'arrêt soudain du traitement au CORGARD peut être suivi par des complic graves (voir MISE EN GARDE). Certains patients recevant des bloqueurs bêta ont été s une hypotension grave et prolongée durant l'anestésie. On a également signalé une di à reprendre et à maintenir les battements cardiaques.

Pour ces raisons, on doit cesser graduellement le traitement au CORGARD chez les p atteints d'angine qui sont soumis à la chirurgie non urgente, selon les recommenc mentionnées sous « Interruption brusque du traitement » (voir MISE EN GARDE). Les p disponibles suggèrent que les effets du blocage des récepteurs bêta causé par COR sont pratiquement disparus 5 jours après l'arrêt de la thérapie.

En cas de chirurgie urgente, et parce que CORGARD est un inhibiteur compéti agonistes des récepteurs bêta-adrénergiques, on peut, si nécessaire, produire une inv de ces effets en administrant des doses suffisantes de ces agonistes tels que l'isoprot ou le lévartérénol.

Usage durant la grossesse: CORGARD n'ayant pas été étudié durant la grossesse c êtres humains, on ne doit pas administrer le médicament aux femmes enceintes. L'us n'importe quel médicament chez les patientes en âge d'enfanter exige que les ava escomptés soient évalués en fonction des risques potentiels.

Chez la rate enceinte, le nadolol traverse facilement la barrière placentaire. On a éga décelé la présence de nadolol dans le lait des rates nourrices. Chez l'humain, on ne d d'aucun renseignement. Par conséquent, il n'est pas recommandé d'administrer ce m ment à la femme qui allaite.

Usage chez les enfants: Il n'existe aucune donnée sur l'emploi de CORGARD p traitement des enfants.

EFFETS NOCIFS: L'insuffisance cardiaque, le bloc A-V et le bronchospasme constitu effets nocifs les plus graves.

La bradycardie grave (3 p. cent), les étourdissements (3 p. cent), la fatique (2 p. l'hypotension (1 p. cent), l'insuffisance cardiaque (1 p. cent) et une sensation de fro cent) constituent les effets nocifs les plus fréquents.

Voici les effets nocifs spécifiques à chaque appareil de l'organisme:

Appareil cardiovasculaire: Insuffisance cardiaque, oedème pulmonaire, hypertroph diaque. — Trouble du rythme ou de la conduction incluant le bloc A-V, le bigéminisn maladie d'Adams-Stokes. — Douleur précordiale — Bradycardie grave — Hypote hypotension orthostatique, syncope — Insuffisance vasculaire périphérique inclu claudication intermittente et le refroidissement des extrémités — Oedème.

Appareil respiratoire: Bronchospasme — Dyspnée — Toux

Système nerveux central: Étourdissements — Dépression, angoisses, nervosité, irrit hallucinations —Léthargie, fatigue — Perturbations du sommeil incluant les insomnie cauchemars — Paresthésies —Céphalées — Acouphènes — Difficultés à articuler

Appareil gastro-intestinal: Douleur ou oppression abdominale — Nausées, vomisse diarrhée, constipation, météorisme — Gastrite — Anorexie

Téguments (voir MISE EN GARDE): Éruption cutanée — Prurit — Sécheresse de la

Atteintes oculaires: Conjonctivite — Trouble de la vision — Alacrymie

Atteintes diverses: Impuissance, diminution de la libido — Hypertrophie de la thyro Congestion nasale, sécheresse de la bouche, sudation — Augmentation du poids co

Épreuves de laboratoire: Les substances suivantes sont celles dont les taux ont été souvent anormaux: triglycérides sériques, glucose sanguin, potassium plasmatique, SGPT, LDH et azote uréique sanguin.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE: Les signes les plus fréque surdosage aux bloqueurs bêta-adrénergiques sont les suivants: bradycardie, insuff cardiaque, hypotension, bronchospasme et hypoglycémie.

Si le surdosage survient, on doit, dans tous les cas, interrompe le traitement au COR (nadolol) et surveiller étroitement le patient. De plus, si nécessaire, les mesures théra ques suivantes sont suggérées:

1. **Bradycardie:** Atropine ou autre médicament anticholinergique.
2. **Bloc cardiaque** (deuxième ou trosième degré): Isoprotérénol ou stimulateur car transveineux (pacemaker).
3. **Insuffisance cardiaque:** Traitement habituel.
4. **Hypotension** (selon les facteurs associés): L'épinéphrine plutôt que l'isoprotéréno norépinéphrine peut être utile, en plus de l'atropine et de la digitale.
5. **Bronchospasme:** Aminophylline ou isoprotérénol.
6. **Hypoglycémie:** Glucose intraveineux.

On doit se souvenir que CORGARD est un antagoniste compétitif de l'isoprotéréno pourquoi on peut s'attendre à ce que de fortes doses d'isoprotérénol produisent une inv de plusieurs des effets des doses excessives du CORGARD. Toutefois, on ne doit pas n les complications d'un excès d'isoprotérénol.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION: On recommande d'administrer CORGARD (na une seule fois par jour. On peut administrer CORGARD sans égard aux repas car la pr d'aliments dans le système gastro-intestinal n'altère pas le taux ou le degré d'absorp nadolol.

La posologie de CORGARD doit toujours être ajustée selon les besoins du patient d'ap directives suivantes:

Angine de poitrine: Le traitement au CORGARD doit être commencé par doses de 80 jour. Si on n'observe pas de résultat après 2 semaines, la posologie peut être augmen paliers de 80 mg toutes les deux semaines jusqu'à l'obtention d'un résultat satisfais dose quotidienne maximale recommandée est de 240 mg. Chez le malade dont l d'entretien est de 80 mg par jour, on peut faire l'essai d'une dose de 40 mg par jour, ca certains cas, on a constaté l'efficacité d'un traitement à cette dose.

Pour l'angine de poitrine, la valeur et l'innocuité des doses dépassant 240 mg par jou pas été établies.

Hypertension: Le traitement au CORGARD doit être commencé par doses de 80 mg p S'il n'y a pas de résultat après une semaine, on peut augmenter la posologie par palier mg à intervalles d'une semaine jusqu'à l'obtention d'un résultat satisfaisant. La quotidienne maximale recommandée est de 320 mg, bien que la plupart des patients besoin que de 240 mg ou moins.

La valeur et l'innocuité des doses dépassant 320 mg par jour n'ont pas été établies.

PRÉSENTATION: Chaque comprimé bi-convexe blanc et rond sécable d'un côté et portan « SQUIBB » de l'autre, contient 80 mg de nadolol. Le CORGARD est disponible en bou de 100 comprimés, et doit être gardé hermétiquement clos, à la température de la piè téger de la chaleur, de la lumière et de l'humidité.

Calendrier des Activités scientifiques

Les fêtes du centenaire
Un Siècle de Progrès

Hôpital Notre-Dame
1880-1980

LES MEMBRES DU COMITÉ DU CENTENAIRE

M. le docteur Pierre Audet-Lapointe, président
M. le docteur Jean L. Perrault, secrétaire-trésorier
M. le docteur Michel Dupuis
Responsable des activités scientifiques
Madame Hélène Beaulieu-Dorval
Mademoiselle Paule Benfante
Monsieur André Bisson
Monsieur Jacques Charbonneau
Révérende Soeur Claire Jeannotte
Monsieur Marcel H. Labbé
Mademoiselle Hélène Lacoste
Madame Lucille Léger
Madame Ginette Rodger
Madame Georgette Touchette

Secrétariat
Madame Huguette Richard
(514) 876-8080

LIEU

A HÔTEL MÉRIDIEN
Complexe Desjardins
(514) 285-1450

B HÔTEL LE QUATRE SAISONS
1050 ouest, rue Sherbrooke
Montréal, Québec

C AUDITORIUM ROUSSELOT
HÔPITAL NOTRE-DAME
Rez-de-chausée, Pavillon Lachapelle

INSCRIPTIONS

1 ASSOCIATION DES MÉDECINS DE LANGUE FRANÇAISE DU CANADA
(514) 866—2053

2 CLINIQUE DENTAIRE
HÔPITAL NOTRE-DAME
(514) 876-7093 poste 270

3 DÉPARTEMENT DE PATHOLOGIE
HÔPITAL NOTRE-DAME
(514) 876-7054

4 FÉDÉRATION DES MÉDECINS OMNIPRATICIENS DU QUÉBEC
(514) 878-1911

5 INSTITUT DU CANCER DE MONTRÉAL
HÔPITAL NOTRE-DAME
(514) 876-7078

6 SERVICE D'ÉDUCATION MÉDICALE CONTINUE
Université de Montréal
(514) 343-6367

7 SOINS INFIRMIERS, SECTION ÉDUCATION
HÔPITAL NOTRE-DAME
(514) 876-6550

Janvier 1980

9-10-11
Otologie industrielle **C-6**

8-16-23-30
Le soin des malades en neurologie et en neurochirurgie **C-7**

12
L'otologie clinique **C-6**

24
Infection chez les personnes âgées **C-6**

Février 1980

1-2
Nouveautés en obstétrique-gynécologie **C-6**

6-13-20-27
Le soin de la mère et l'enfant **C-7**

9
Mise à jour en urologie **C-6**

Mars 1980

5-12-19-26
Le soin des malades en oncologie **C-7**

8
L'asthme et l'insuffisance respiratoire **C-6**

21
Le médecin: sa naissance, sa sexualité, sa mort **C-6**

28-29
Progrès récents en obstétrique-gynécologie **C-6**

Avril 1980

2-16-23-30
Les soins d'urgence et ambulatoires **C-7**

Mai 1980

8-9
La maladie coronarienne **C-6**

16
Journée de rhumatologie **C-6**

22-23-24
Symposium en neuro-ophtalmologie **C-6**

Juin 1980

6
Société canadienne d'histoire de la médecine **C-**

Septembre 1980

9 et 24 et 1er octobre
Le soin des malades en phase intensive **C-7**

10-11-12
Symposium: neuro-otologie clinique **C-6**

13-14-15-16-17-18
Journées de rhinologie **C-6**

19
Journée onco-hématologique **C-6**

26
Symposium: la fatigue des muscles respiratoires et le contrôle de la ventilation **C-6**

25-26-27
Congrès A.M.L.F.C. **A-1**

25
Acquisitions récentes en chirurgie **A-1**

26
Acquisitions récentes en médecine **A-1**

27
Communications libres **A-1**

Octobre 1980

1-2-3
Symposium dans le cadre du Congrès de l'Association des pathologistes du Québec **C-3**

6-7
Symposium: détection précoce et localisation des cancers pulmonaires dans les groupes à risques élevés **B-5**

8-15-22-29
Le malade en soins prolongés **C-7**

17
Dépistage et traitement des principales pathologies cancéreuses **C-4**

23
Le praticien médecin de première ligne en soins oculaires **C-6**

30
Présentation clinico-pathologique et chirurgicale du complexe oro et maxillo-facial **C-2**

31 - 1er novembre
Actualités neurologiques **C-6**

Novembre 1980

5-12-19-26
Le soin en santé mentale **C-7**

7-8
Colloque sur l'informatique **C-6**

14-15
Journées chirurgicales **C-6**

21
Symposium sur l'utilisation optimale des données biochimiques **C-6**

28-29-30
Le cancer urologique **C-6**

Décembre 1980

5-6
L'insuffisance rénale chronique **C-6**

6-7
Le nursing de la prochaine décennie **C-7**

12
L'ultrasonographie diagnostique **C-6**

13
Les lombalgies **C-6**

11. Département d'Epidémiologie Clinique et de Médecine Sociale, Ecole de Médecine de l'Hôpital Saint-Thomas, Londres, Angleterre. Guide d'analyse d'une étude projetée ou réalisée. pp. 190-191 dans: Epidémiologie. Un guide de méthodes d'enseignement. Rédigé par C.R. Lowe et J. Kostrzewski; traduit par L.M.F. Massé. Varsovie: Editions Médicales, Polonaises, 1973.
12. Département des Soins Médicaux et des Hôpitaux, Université John Hopkins, Ecole d'Hygiène et de Santé Publique, Baltimore, Md., U.S.A. Etapes de l'élaboration d'un plan de recherche épidémiologique. pp. 189-191 dans: Epidémiologie. Un guide de méthodes d'enseignement. Rédigé par C.R. Lowe et J. Kostrzewski; traduit par L.M.F. Massé. Varsovie: Editions Médicales Polonaises, 1973.
13. French, R.M.: Introduction to research. pp. 115-129 in: The Dynamics of Health Care. New York: McGraw-Hill, 1974.
14. Colton, T.: Critical reading of the medical literature, pp. 315-322 in: T. Colton, Statistics in Medicine. Boston: Little, Brown, 1974.
15. Rose, G. et Barker, D.J.P.: Rates. Brit. Med. J., 2: 941-942, 1978.
16. Rose, G. et Barker, D.J.P.: Observer variation. Brit. Med. J., 2: 1006-1007, 1978.
17. Rose, G. et Barker, D.J.P.: Planning a survey. Brit. Med. J., 2: 1142-1143, 1978.
18. Rose, G. et Barker, D.J.P.: Conduct of surveys. Brit. Med. J., 2: 1201-1202, 1978.
19. Rose, G. et Barker, D.J.P.: Comparing rates. Brit. Med. J., 2: 1282-1283, 1978.
20. Rose, G. et Barker, D.J.P.: Prognosis and outcome, Brit. Med. J., 2: 1355-1356, 1978.
21. Rose, G. et Barker, D.J.P.: Screening. Brit. Med. J., 2: 1417-1418, 1978.
22. Rose, G. et Barker, D.J.P.: Aetiology – comparison between communities. Brit. Med. J., 2: 1483-1484, 1978.
23. Rose, G. et Barker, D.J.P.: Aetiology of disease – selection of controls. Brit. Med. J., 2: 1616-1617, 1978.
24. Rose, G. et Barker, D.J.P.: Experimental studies. Brit. Med. J., 2: 1687-1688, 1978.
25. Rose, G. et Barker, D.J.P.: Outbreaks of disease. Brit. Med. J., 1: 43-44, 1979.
26. Schoenberg, B.S.: Descriptive epidemiology. Adv. Neurol., 19: 17-42, 1978.
27. Schoenberg, B.S.: Analytic, experimental and theoretical epidemiology. Adv. Neurol., 19: 43-54, 1978.

Considérez **Demulen 30...** parce qu'en contraception orale, sa première expérience est très importante.

RÉSUMÉ DES RENSEIGNEMENTS POSOLOGIQUES

DEMULEN 30 (diacétate d'éthynodiol/éthinyloestradiol)
Contraceptif oral de type combiné

Indication
Prévention de la grossesse

Contre-indications
Présence ou soupçons de tumeurs malignes des seins ou des voies génitales, ou de néoplasie oestrogéno-dépendante; présence d'un dysfonctionnement hépatique significatif ou antécédents d'ictère idiopathique récidivant (ou prurit) en fin de grossesse; pendant l'allaitement. Saignements vaginaux anormaux et non diagnostiqués. Antécédents d'un accident cérébrovasculaire, de thrombose coronaire, d'un infarctus du myocarde, ou présence de migraine classique. Antécédents ou présence de thrombophlébite ou de maladie thromboembolique. Toute lésion oculaire due à une maladie vasculaire ophtalmique. Grossesse connue ou soupçonnée.

Mise en garde
Discontinuer la médication dès l'apparition des symptômes suivants: (1) TROUBLES THROMBOEMBOLIQUES. Le degré de risque ne semble pas associé à la durée du traitement dans les troubles précités. (2) DÉFAUTS DE VISION, PARTIELS OU COMPLETS. (3) PROPTOSE, DIPLOPIE, MAUX DE TÊTE GRAVES NON DIAGNOSTIQUÉS OU MAUX DE TÊTE RÉCURRENTS ET PERSISTANTS. (4) PAPILLITE ET LÉSIONS VASCULAIRES OPHTALMIQUES. Écarter la possibilité de grossesse dès la première absence de menstrues. Des anomalies foetales ont été signalées dans la progéniture de femmes ayant consommé des associations oestro-progestatives au début de leur grossesse. Ce médicament peut entraîner une rétention hydrique. Les personnes souffrant de diabète sucré, d'épilepsie, d'asthme et de dysfonctionnement cardiaque, hépatique et rénal doivent faire l'objet d'une grande surveillance. Chez les femmes présentant des facteurs de prédisposition aux maladies coronariennes, il a été démontré que les associations oestro-progestatives présentent un facteur de risque supplémentaire. CHEZ LES FEMMES ÂGÉES DE PLUS DE 40 ANS DÉSIRANT UN CONTRÔLE DE LA FERTILITÉ, LES ASSOCIATIONS OESTRO-PROGESTATIVES NE SERONT PRESCRITES QUE DANS DES CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES ET LORSQUE LE RAPPORT RISQUE/BÉNÉFICE A ÉTÉ SOIGNEUSEMENT ÉVALUÉ À LA FOIS PAR LA PATIENTE ET PAR LE MÉDECIN. Faire preuve de prudence quant à une exacerbation possible de l'hypertension, une altération de la tolérance aux hydrates de carbone et la rétention sodique.

Précautions
Avant de prescrire DEMULEN, on doit procéder à une évaluation complète des antécédents et effectuer un examen physique complet. Le premier examen périodique doit être effectué dans les six premiers mois et ces examens seront répétés au moins une fois par année. Chaque examen doit comprendre toutes les épreuves effectuées lors de la première visite. On a noté des nodules hépatiques. Bien que rares, de telles lésions ont causé des hémorragies intraabdominales mortelles. Ces lésions peuvent se présenter sous forme de masse abdominale et d'un abdomen aigu. Les associations oestro-progestatives ne seront administrées aux patientes ayant des antécédents d'ictère que sous surveillance étroite. S'il s'agit d'antécédents d'ictère cholestatique, surtout associé à la grossesse, prescrire d'autres méthodes contraceptives. L'apparition d'ictère ou de prurit grave généralisé fera envisager une atteinte hépatique et on doit interrompre la médication jusqu'à ce que le problème soit résolu. Si l'ictère est du type cholestatique, ne pas reprendre le traitement. On a signalé des changements dans la composition de la bile et la formation de calculs biliaires. Les résultats des épreuves de laboratoire suivantes ne devraient pas être considérés comme concluants à moins d'avoir cessé le traitement aux associations oestro-progestatives pendant 2 à 4 mois: tests de la fonction hépatique; tests de la coagulation; tests de la fonction thyroïdienne; tests de la fonction surrénalienne; modifications des fonctions endocrines du système reproductif. Informer le médecin pathologiste du traitement aux associations oestro-progestatives lorsqu'on lui soumet des spécimens pertinents. Les patientes diabétiques ou apparentées à des diabétiques devraient être observées soigneusement. On peut administrer des associations oestro-progestatives aux patientes qui manifestent des signes de diabète latent à condition qu'elles se soumettent à une surveillance étroite. Les patientes jeunes, atteintes d'un diabète manifeste, récent et bien contrôlé et qui ne présentent aucun signe d'hypertension ou d'autre maladie vasculaire, peuvent utiliser les associations oestro-progestatives pour un temps limité et sous surveillance étroite. Tout saignement vaginal irrégulier et persistant exige un diagnostic particulièrement soigné. En présence de maladies métaboliques ou endocriniennes et lorsque le métabolisme du calcium ou du phosphore est anormal, procéder à une évaluation clinique soigneuse avant de prescrire le médicament, et effectuer des examens régulièrement par la suite. Des études plus poussées sont requises pour déceler l'effet possible du traitement sur les fonctions hypophysaire, ovarienne, surrénale, thyroïdienne, hépatique ou utérine. Les associations oestro-progestatives présentement en usage ne semblent présenter qu'un risque minime de complications dues à l'insuffisance cortico surrénale. Examiner les adolescentes avec soin pour s'assurer que le développement du squelette est adéquat car les associations oestro-progestatives peuvent accélérer la soudure des épiphyses. Les femmes présentent au cours de leurs dernières années reproductives un risque accru de complications circulatoires et métaboliques, surtout de 35 à 40 ans. Il est donc recommandé d'utiliser plus brièvement les associations oestro-progestatives et d'éviter de fumer la cigarette. Interrompre la médication en cas d'augmentation soudaine de volume, de douleur ou de sensibilité des fibromyomes utérins. Les patientes ayant des antécédents de troubles émotionnels, surtout de type dépressif, sont plus sujettes à des rechutes. Les patientes qui manifestent une aphasie passagère, de la paralysie ou une perte de connaissance doivent cesser la médication. Les patientes souffrant d'hypertension essentielle doivent faire l'objet d'une surveillance étroite. Cesser la prise du médicament dès qu'on enregistre une élévation significative de la tension artérielle. Après avoir cessé d'utiliser les associations oestro-progestatives, la patiente devrait attendre la reprise des cycles ovulatoires habituels avant de chercher à devenir enceinte. Une autre méthode de contraception devrait être utilisée pendant cette période. Les femmes présentant des antécédents d'oligoménorrhée, d'aménorrhée secondaire ou de cycles irréguliers peuvent rester anovulatoires ou souffrir d'aménorrhée après avoir pris des associations oestro-progestatives. Éviter de prescrire des associations oestro-progestatives aux patientes dont les antécédents démontrent de longs épisodes d'aménorrhée ou d'infertilité. L'aménorrhée, surtout si elle est associée à une sécrétion mammaire, continuant six mois ou plus après la cessation du traitement, exige une évaluation soigneuse de la fonction hypothalamo-hypophysaire. Apporter une attention particulière aux patientes dont la mère ou les soeurs ont souffert de cancer du sein. En présence de cancer du sein, les médicaments oestrogéniques peuvent occasionner une progression rapide de la maladie lorsque le cancer est hormono-dépendant. On fera preuve de jugement particulier chez les femmes qui souffrent de maladie fibrokystique des seins. Un traitement concomitant aux barbituriques, à la rifampine, à la phénylbutazone à la phénytoïne ou à l'ampicilline peut diminuer l'efficacité des associations oestro-progestatives et augmenter la fréquence des saignements intermenstruels. On devrait cesser la médication et y substituer une méthode de contraception non hormonale au moins un mois avant toute intervention chirurgicale de nature élective. Le traitement aux associations oestro-progestatives ne sera pas repris avant au moins deux semaines suivant la sortie de l'hôpital. Les associations oestro-progestatives sont susceptibles de causer une augmentation des lipoprotéines plasmatiques. Des épisodes prolongés de vomissements et/ou diarrhée peuvent diminuer l'absorption des associations oestro-progestatives et leur degré d'efficacité. Les utilisatrices de lentilles cornéennes qui notent des modifications visuelles ou une altération de la tolérance à ces lentilles devraient faire l'objet d'une évaluation par un ophtalmologiste.

Effets secondaires
L'utilisation des associations oestro-progestatives est associée à un risque accru de réactions défavorables, à savoir: thrombophlébite, embolie pulmonaire, thrombose mésentérique, lésions neuro-oculaires (thrombose rétinienne et névrite optique), infarctus du myocarde, thrombose cérébrale, hémorragie cérébrale, hypertension, tumeurs hépatiques bénignes, maladie de la vésicule biliaire, anomalies congénitales. Les réactions défavorables suivantes ont également été signalées: nausées et vomissements (normalement la réaction défavorable la plus fréquente se produisant chez approximativement 10% et moins des patientes pendant le premier cycle), symptômes gastro-intestinaux (tels que flatulence et crampes abdominales), saignements intermenstruels, saignotements, modification du flux menstruel, dysménorrhée, aménorrhée, stérilité temporaire, oedème, chloasma ou mélasme susceptible de se prolonger, modifications des seins, modification du poids, hyperplasies endocervicales, diminution de la lactation, ictère cholestatique, migraine, augmentation de la taille des léiomyomes utérins, rash, dépression, diminution de la tolérance aux hydrates de carbone, candidiase vaginale, syndrome prémenstruel, intolérance aux lentilles cornéennes, modification de la courbure de la cornée, cataractes, modifications de la libido, chorée, modification de l'appétit, syndrome de pseudo-cystite, céphalées, nervosité, étourdissements, hirsutisme, chute des cheveux, érythème multiforme, érythème noueux, éruption hémorragique, vaginite, porphyrie, altération de la fonction rénale.

Posologie
DEMULEN 30 — Régime de 21 jours: Un comprimé par jour. Administration cyclique, 3 semaines de comprimés et 1 semaine de pause.

DEMULEN 30 — Régime de 28 jours: Un comprimé par jour. Administration continue, 21 comprimés actifs suivis de 7 comprimés inertes.

Présentation
Chaque comprimé blanc, rond, portant le nom "SEARLE" sur un côté, contient 2 mg de diacétate d'éthynodiol et 0.03 mg d'éthinyl-oestradiol. Présenté en distributeurs Compack® de 21 et 28 jours.

Monographie envoyée aux médecins et pharmaciens, sur demande.

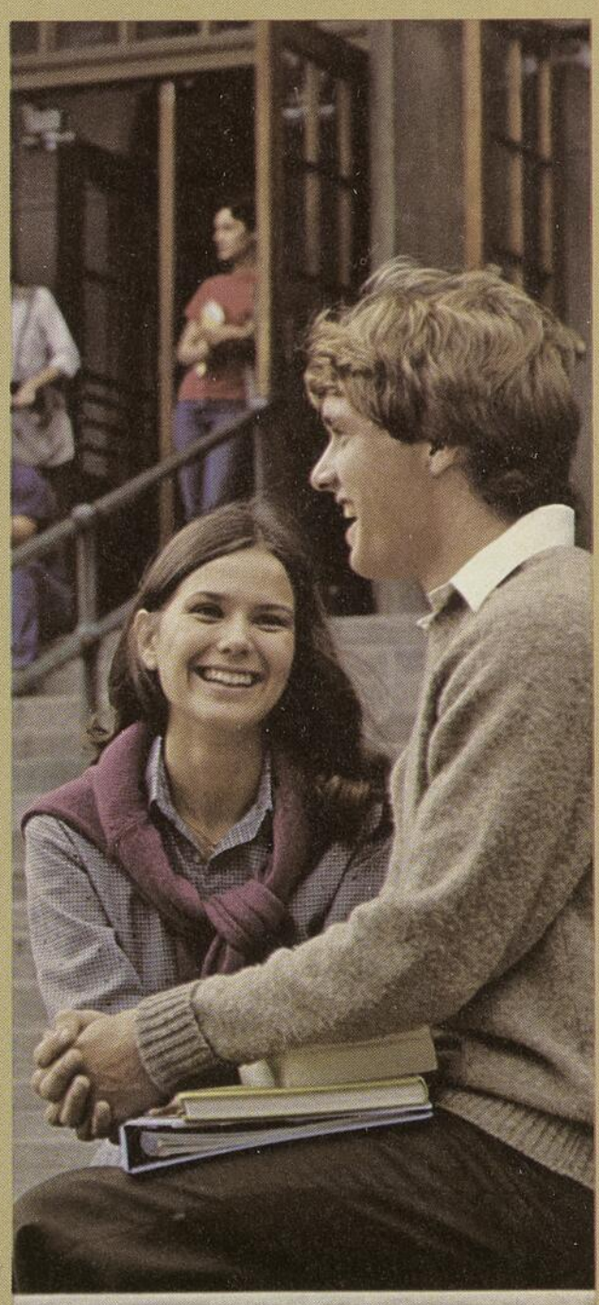
SEARLE

Searle Pharmaceutiques
Division de G. D. Searle & Cie du Canada, Ltée
Oakville, Ontario L6H 1M5

PAAB
CCPP

Référence:
1. Monographie du produit Demulen 30.

Les saignements intermenstruels compliquent l'existence… et pour elle… et pour vous



Les jeunes patientes attachent beaucoup d'importance au côté esthétique, et elles se préoccupent souvent de réactions telles que l'acné et le gain de poids. Avec Demulen 30, une nouvelle association de diacétate d'éthynodiol et d'éthinyloestradiol, la fréquence de bien des effets secondaires, dont les saignements intermenstruels, est faible.[1]

Considérez Demulen 30… car en contraception orale, sa première expérience est très importante.

SEARLE

"À l'avant-garde de la planification familiale"

Nous vous présentons

Demulen® 30

(diacétate d'éthynodiol 2 mg éthinyloestradiol 30 mcg)

Le 1ER janvier 1980...



POULENC LIMITÉE
prend le nom de
RHÔNE-POULENC PHARMA Inc.
pour mieux marquer son affiliation
au Groupe Rhône-Poulenc.

Neuvième groupe chimique
et pharmaceutique mondial,
RHÔNE-POULENC
doit son expansion, pour une
bonne part,
à la recherche active que
poursuivent de par le monde
ses 7500 chercheurs.

Au Canada,
RHÔNE-POULENC PHARMA Inc.,
c'est une équipe de
200 personnes qui se consacrent
sans relâche au progrès continuel
de la thérapeutique.

RHÔNE-POULENC PHARMA Inc.

8580 Esplanade, Montréal, Québec H2P 2R9

au service de la médecine et de la pharmacie.

Tribune éditoriale

Pierre Bois[1]

Le centenaire de l'Hôpital Notre-Dame

L'Hôpital Notre-Dame, l'un des grands milieux d'enseignement de la médecine clinique et des sciences de la santé de Montréal, célèbre en 1980 son centenaire de fondation. Cet événement mérite d'être souligné et largement diffusé. Il marque une étape d'importance pour l'Hôpital et pour la Faculté de médecine qui ont à plusieurs égards une histoire commune et interdépendante.

Fondé en 1880 pour répondre aux besoins de la population montréalaise, l'Hôpital Notre-Dame avait aussi pour mission de servir de centre d'enseignement pour les étudiants d'une nouvelle faculté de médecine à Montréal, appelée Succursale de l'Université Laval. Cette mission s'est amplifiée dix ans plus tard lorsque les deux facultés de médecine francophones fusionnèrent en une seule qui devint en 1920 la Faculté de médecine de l'actuelle Université de Montréal, au moment où celle-ci obtenait sa charte et sa complète autonomie

L'Hôpital Notre-Dame a été le premier hôpital de notre milieu dont l'un des buts spécifiques dès sa fondation était de participer à l'enseignement de la médecine et à la formation des futurs médecins. Le docteur Emmanuel Persillier-Lachapelle, maître d'oeuvre et principal artisan du nouvel hôpital, devenu plus tard doyen de la Faculté, l'avait clairement établi au départ.

Dans de telles circonstances, il était naturel que l'Hôpital Notre-Dame s'adjoigne et forme un grand nombre de cliniciens éducateurs dont l'influence a été souvent déterminante sur l'évolution des programmes d'études médicales autant que sur la qualité des soins dispensés aux malades.

La Faculté a recruté plusieurs de ses doyens parmi les médecins de l'Hôpital Notre-Dame : les docteurs Jean-Philippe Rottot, Louis de Lotbinière Harwood, Télesphore Parizeau et Albert LeSage. Ils sont restés fidèles à la mission que le docteur Lachapelle avait confiée à l'hôpital.

Pour souligner le centenaire de l'Hôpital Notre-Dame, il me semble approprié de rappeler les grands traits de la carrière de l'un des plus remarquables d'entre eux, le docteur Louis de Lotbinière Harwood.

Né à Vaudreuil, le docteur Harwood fit ses études médicales à Montréal. Il fut de la dernière promotion de la Succursale de Laval à Montréal en 1891. Il complétait par la suite des études en Europe auprès des maîtres de la gynécologie de l'époque, notamment ceux de Paris. L'Hôpital Notre-Dame l'accueillit chaleureusement à son retour d'Europe; à trente-huit ans, le docteur Harwood déjà reconnu pour ses qualités professionnelles, son jugement sûr et sa compétence exceptionnelle comme enseignant et chirurgien-gynélogue, accédait à la chaire de gynécologie.

A l'été 1918, le Conseil de la Faculté de médecine le désigna par élection pour occuper le poste de doyen. Elire un doyen renversait la tradition qui voulait que la Faculté choisisse un professeur en fin de carrière par droit d'ancienneté. La Faculté exprimait par cette innovation son intention bien arrêtée d'apporter des changements majeurs à sa direction et à son orientation. L'accord se manifesta spontanément autour du doyen Harwood. Professeur dynamique et estimé dont la réputation était déjà très étendue, il devait demeurer à la direction de la Faculté pendant seize ans.

Lorsque la Législature du Québec adopta, le 29 janvier 1920, la loi créant l'Université de Montréal, le docteur Harwood devenait automatiquement le premier doyen de sa Faculté de médecine.

Ce qui caractérisa davantage le décanat du docteur Harwood a été la refonte des études médicales et l'addition de l'enseignement des sciences telles que la physique, la chimie et la biologie, comme prérequis aux études de médecine. Le docteur Harwood participa à la fondation de la Faculté des sciences de l'Université de Montréal; il préconisa l'année pré-médicale et stimula le développement des sciences biologiques à l'Université. En ce faisant, le doyen Harwood rejoignait les recommandations de la Commssion Flexner qui ont révolutionné les programmes d'enseignement de la médecine aux Etats-Unis et au Canada. C'est sous le mandat du doyen Harwood que la Faculté de médecine et ses centres cliniques ont été reconnus et agréés pour la première fois par l'Association médicale américaine en 1925. Le doyen Harwood a été l'un des premiers promoteurs de la construction de l'Université sur son site actuel et l'un de ceux qui préconisaient la création d'un hôpital universitaire jusqu'à son décès subit survenu le 15 mai 1934.

L'Hôpital Notre-Dame et l'Université de Montréal doivent beaucoup au clinicien éminent et à l'universitaire à large vue que fut Louis de Lotbinière Harwood.

L'occasion des Fêtes du Centenaire est un moment propice pour reconnaître et rendre hommage à tous ceux qui ont fait l'Hôpital et qui ont accompli en un siècle un travail immense dans des conditions souvent difficiles.

► p. 158

1) M.D., Ph.D., doyen de la Faculté de Médecine, Université de Montréal.

* Je remercie le docteur Edouard Desjardins, historien, de la Faculté, de ses précieux conseils.

(Suite de la page 157)

En terminant, j'aimerais rappeler de façon toute particulière la contribution des Soeurs Grises de la Charité, essentielle dès la première heure et celle non moins importante, par la suite, de nombreux administrateurs qui, au cours des années, ont consacré leur carrière et le meilleur de leurs efforts pour assurer l'essor de l'Hôpital.

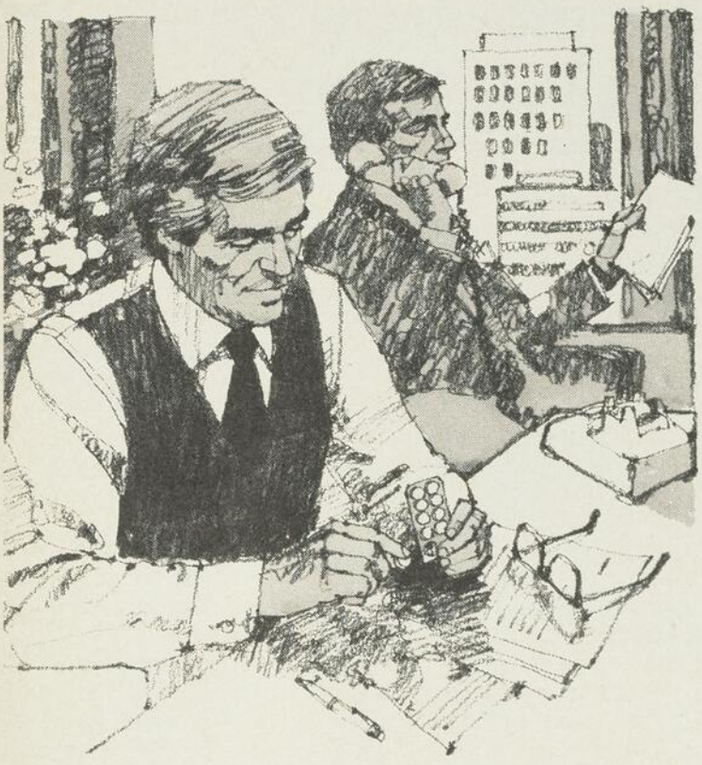
L'Hôpital Notre-Dame de 1980 est une oeuvre digne d'envie, je lui souhaite un deuxième centenaire encore plus brillant que le premier et l'assure de la collaboration entière de la Faculté de médecine.

Erratum

Une omission a été commise dans notre numéro du mois de décembre 1979 concernant l'article des docteurs Gilles Delage et coll., intitulé: «La coqueluche — Etude rétrospective des cas de Sainte-Justine «1973-1978». En effet, il a été omis de faire référence à la suite de la bibliographie de cet article, suite que le lecteur pouvait retrouver à la page 1510.

Nous sommes navrés de cette omission.

Il ne peut traîner le flacon partout...



les comprimés antiacide Gelusil viennent à la rescousse juste au bon moment.



Les comprimés Gelusil favorisent de plusieurs façons la fidélité du patient au traitement — ils sont agréables au goût et se glissent facilement dans la poche ou le sac à main.

Le liquide Gelusil à domicile et les comprimés Gelusil pour les personnes affairées hors du foyer.

Gelusil ou Gelusil 400 — selon le besoin du patient.

PARKE-DAVIS
Parke, Davis & Company, Ltd.
Scarborough, Ontario.

PAAB CCPP ACIM

De plus amples renseignements sont disponibles sur demande.

Locaux professionnels à louer

Cabinets pour omnipraticiens et spécialistes dans Centre Médical de l'Est, 30 est, boul. Saint-Joseph, suite 912, Montréal H2T 1G9.

Services de:
Laboratoire - Pharmacie - Radiologie et d'Urgence.

Téléphone: 288-5066

Index des annonceurs

Anca Laboratories
(Triaminic) 51-96

Ayerst, Laboratoires
(Inderide) 33-34-35-36
(Inderal) 87-88-89
(Amoxil) 113-116-117

Boehringer, Ingelheim (Canada) Ltée
(Berotec) 14-15
(Persantine) 69-70

Burroughs Wellcome Ltd.
(Sudafed) 53-130
(Co-Actifed) 93-130

Calmic Inc.
(Neosporin) 75-108

Ciba Pharmaceuticals
(Apresoline) ..... 4e couv. et 5

Collège Royal des médecins et chirurgiens du Canada
(Examens) 128

C.E. Frosst
(Entrophen) 26-27

Geigy Pharmaceuticals
(Anturan) 83-114

Hoffmann-LaRoche Ltée
(Bactrim) 85-138

Locaux professionnels à louer
..... 158

Merck Sharp & Dohme Canada Ltd.
(Flexeril) 2-3-4
(Sinemet) 18-19
(Indocid) 46-47

W.S. Merrell Co.
(Chronulac) 54-55

Ministère de la Défence Nationale
(Médecins) 112

Ministère de l'Education du Québec
(Bourse de l'enseignement) 40

Ortho Pharmaceutical (Canada) Ltd.
(ModaCon) 23

Parke Davis
(Pyridium) 127
(Gelusil) 129-158
(Postan) 141-142-143-144

Pfizer Canada Inc.
(Diabinese) 31

Poulenc Ltée
(Corporate) 156

Ross Laboratories
(Isomil) 109

Sandoz Canada Ltd.
(Visken) 6-7-8

Schering Canada Inc.
(O.T.C. Drixoral) 63-95

Searle Pharmaceuticals
(Lomotil) 11-12
(Aldactazide) 66-67
(Demulen) 154-155

Smith Kline & French Canada Ltée
(Tagamet) 121-122-123-124-125
(Dyazide) ..... 3e couv. et 159-160

E.R. Squibb Ltd.
(Ecostatin) 38-39
(Corgard) 149-150-151-152

Sterling Drug Ltd.
(C/S Aspirin) 59
(Aspirin) 100-101

Syntex Ltd.
(Norinyl) 43
(Synalar) 73
(Naprosyn) 77-78-79-80

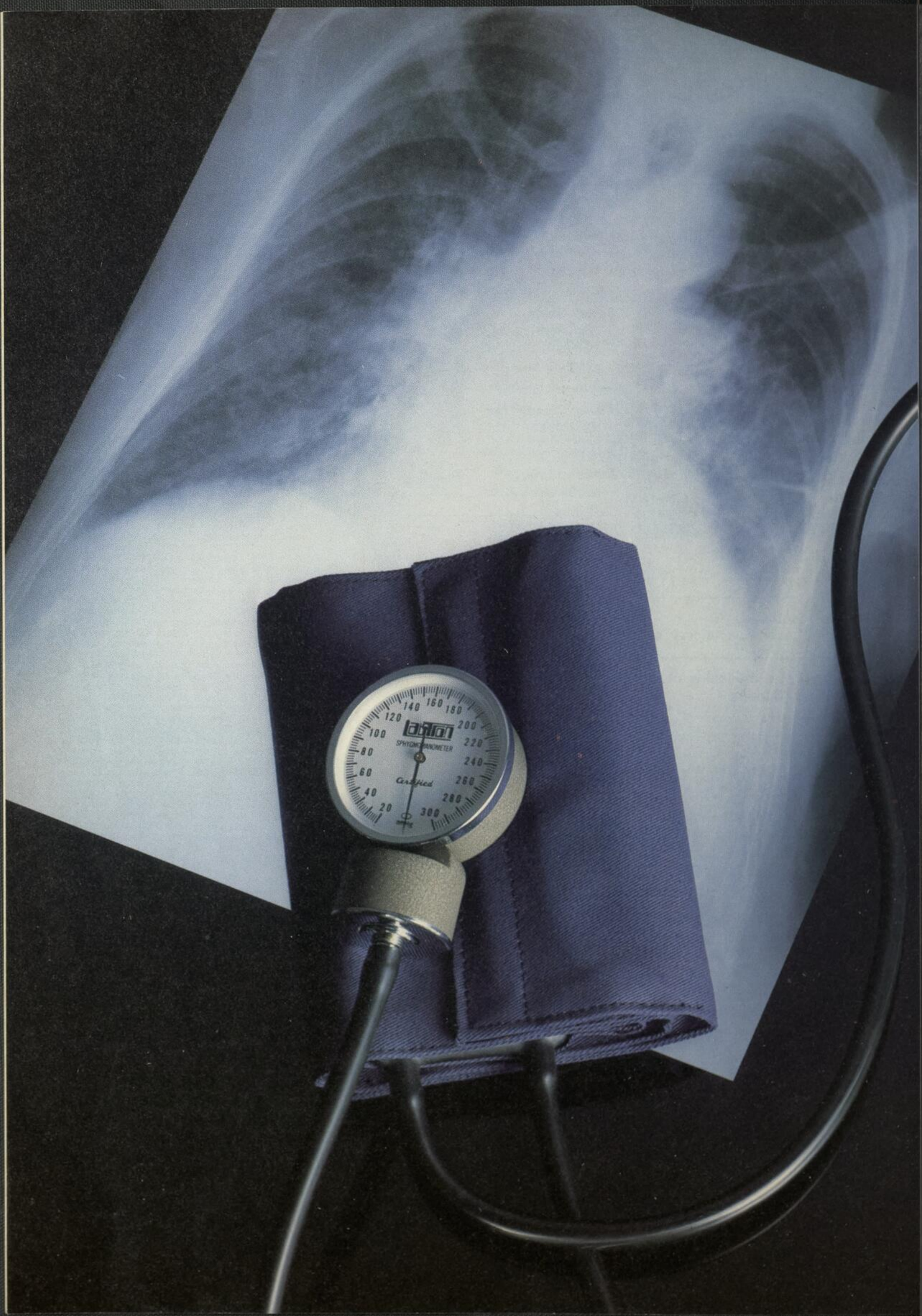
Upjohn, Compagnie du Canada
(Motrin) ..... 2e couv. et 1
(Depo-Medrol) 147

SI L'ÉQUILIBRE POTASSIQUE EST UNE SOURCE D'INQUIÉTUDE L'ANTIKALIURIQUE DYAZIDE® EST LE CHOIX LOGIQUE.

POSOLOGIE ADULTE: Hypertension – la posologie d'attaque est d'un comprimé deux foix par jour, après les repas. La dose peut ensuite être augmentée ou réduite, selon les cas. Si deux comprimés par jour, ou plus, sont nécessaires, on les administrera en doses fractionnées. Oedème – la posologie d'attaque est d'un comprimé deux fois par jour, après les repas. Après retour au poids normal, on peut instituer une cure d'entretien d'un comprimé par jour. Ne pas dépasser quatre comprimés par jour.
INDICATIONS: Hypertension légère ou modérée chez les malades accusant de l'hypokaliémie et chez ceux pour qui la déplétion potassique est tout particulièrement dangereuse (digitalisés, par. ex.). Les médecins ne sont pas unanimes sur l'occurrence et/ou la signification clinique de l'hypokaliémie chez l'hypertendu traité aux diurétiques du type thiazide seuls, ni sur l'emploi des associations antikaliuriques comme traitement systématique de l'hypertension. Oedèmes liés à l'insuffisance cardiaque globale, à la cirrhose, au syndrome néphrotique; oedème produit par les stéroïdes et oedème idiopathique. 'Dyazide' est précieux chez les oedémateux dont la réaction aux autres diurétiques est inadéquate.
CONTRE-INDICATIONS: Dysergie rénale ou évolutive (notamment augmentation de l'oligurie et de l'azotémie) ou accroissement de l'atteinte fonctionnelle hépatique. Hypersensibilité. Potassium sérique élevé. Allaitement.
MISE EN GARDE: Les suppléments potassiques ne doivent pas être employés avec 'Dyazide' car l'hyperkaliémie peut en résulter. On a signalé de l'hyperkaliémie (>5.4 mEq/l) chez divers malades: de 4% chez les moins de 60 ans à 12% chez les personnes de 60 ans et plus – l'occurrence totale étant inférieure à 8%. En de rares cas, on a observé conjointement des troubles cardiaques. Procéder à des dosages périodiques du potassium, surtout chez les personnes âgées, chez les diabétiques ou lorsqu'une insuffisance rénale est soupçonnée ou avérée. Si l'hyperkaliémie se manifeste, cesser l'administration de 'Dyazide' et le remplacer par une thiazide seule. L'occurrence d'hypokaliémie est plus faible avec 'Dyazide' qu'avec les thiazides seules; toutefois, si elle se manifeste, elle peut entraîner une intoxication digitalique.
PRÉCAUTIONS: Effectuer périodiquement des épreuves de laboratoire (azote uréique, électrolytes, par ex.) et un E.C.G., surtout chez les personnes âgées, chez les diabétiques, dans les cas d'insuffisance rénale et chez ceux qui ont accusé de l'hyperkaliémie au cours d'un précédent traitement à l'aide de 'Dyazide'. Il peut se produire un déséquilibre électrolytique, notamment chez les malades soumis à des régimes pauvres en sel ou à de fortes doses de 'Dyazide' pendant de longues périodes. Suivre de près les cirrhotiques aigus pour déceler rapidement tout signe de coma hépatique. On peut observer une rétention d'azote réversible. Les malades doivent être observés régulièrement par suite de l'occurrence possible de dyscrasies sanguines, d'atteinte hépatique ou d'autres réactions idiosyncrasiques. Effectuer les épreuves de laboratoire nécessaires. Des réactions de sensibilisation peuvent se produire chez les malades ayant des antécédents d'allergie ou d'asthme. Il est recommandé de pratiquer des analyses hématologiques périodiques chez les cirrhotiques avec splénomégalie. Ajuster la posologie des antihypertenseurs administrés conjointement. Les effets antihypertenseurs de 'Dyazide' peuvent être accrus chez le malade ayant subi une sympathectomie. L'hyperglycémie et la glycosurie peuvent se produire. Chez les diabétiques, les besoins en insuline peuvent se trouver modifiés. Il arrive qu'apparaissent l'hyperuricémie et la goutte. On a signalé que les thiazides provoquent parfois une exacerbation ou une activation du lupus érythémateux disséminé. On a constaté des altérations pathologiques des parathyroïdes chez des personnes soumises à un traitement prolongé par les thiazides. Le triamtérène peut provoquer une diminution de la réserve alcaline avec possibilité d'acidose métabolique. Il est possible que l'administration de 'Dyazide' provoque une élévation des transaminases. Les thiazides peuvent diminuer la réaction artérielle à la noradrénaline et accroître l'effet paralysant de la tubocurarine; par conséquent, on agira avec circonspection chez des malades sur le point de subir une intervention chirurgicale. Les thiazides traversent la barrière placentaire et se retrouvent dans le lait maternel. Il peut en résulter, chez le foetus ou le nouveau-né, une hyperbilirubinémie, une thrombocytopénie, une altération du métabolisme glucidique et autres réactions indésirables qui se sont produites chez l'adulte. Ne pas prescrire aux femmes enceintes à moins que le médicament ne soit considéré comme essentiel à la santé de la malade.
RÉACTIONS INDÉSIRABLES: Les effets secondaires suivants sont liés à l'emploi des thiazides ou du triamtérène:
Voies digestives: xérostomie, anorexie, irritation gastrique, nausées, vomissements, diarrhée, constipation, ictère cholestatique, pancréatite, inflammation des glandes salivaires. Les nausées peuvent généralement être évitées en administrant le médicament après les repas. Ne pas oublier que les nausées et les vomissements peuvent aussi indiquer un déséquilibre électrolytique (voir "Précautions"). Système nerveux central: étourdissements, vertiges, paresthésies, céphalées, xanthopsie.
Réactions dermatologiques par hypersensibilité: fièvre, purpura, anaphylaxie, photophobie, éruptions cutanées, urticaire, périartérite noueuse.
Réactions hématologiques: leucopénie, thrombocytopénie, agranulocytose, anémie aplastique.
Réactions cardiovasculaires: l'hypotension orthostatique peut se manifester et peut être aggravée par l'alcool, les barbituriques ou les narcotiques. Déséquilibre électrolytique (voir "Précautions").
Réactions diverses: hyperglycémie, glycosurie, hyperuricémie, spasmes musculaires, faiblesse, impatience motrice, troubles transitoires de l'accommodation.
PRÉSENTATION: Comprimés couleur pêche, sécables, monogrammés SKF E93, en flacons de 100, 500, 1,000 et 2,500. DIN 181528.

PAAB CCPP Renseignements généraux disponibles sur demande.
© Smith Kline & French Canada Ltd, 1980 (DZ:M:19F)

Dyazide®
(25 mg d'hydrochlorothiazide, 50 mg de triamtérène)
SK&F
une société SmithKline
SMITH KLINE & FRENCH CANADA LTD
1940 Argentia Road, Mississauga, Ont. L5N 2V7


140
160
180
120
200
100
220
80
240
60
260
40
280
20
300
Certified

QUAND L'HYPOKALIÉMIE VIENT COMPLIQUER LE TRAITEMENT DIURÉTIQUE

DYAZIDE® DANS L'HYPERTENSION. Quand l'hypokaliémie se développe au cours du traitement diurétique, c'est rassurant de savoir que vous pouvez adopter Dyazide.® Dyazide® vous permettra de conserver le potassium tout en maîtrisant l'hypertension et pour le malade qui n'est pas fidèle au traitement, Dyazide® est certainement le choix logique: plus besoin d'absorber de suppléments potassiques quotidiens ni de suivre de régimes alimentaires spéciaux. Dyazide®... la façon logique et simple de limiter la fuite potassique liée au traitement diurétique.

DYAZIDE® DANS L'ŒDÈME ET L'INSUFFISANCE CARDIAQUE GLOBALE. Pour les malades qui requièrent un traitement diurétique prolongé, Dyazide® doit certainement être envisagé. Dyazide® assure la diurèse régulière et efficace nécessaire au cours du traitement d'entretien, tout en évitant la tolérance qui pourrait accompagner un hyperaldostéronisme secondaire. Et comme Dyazide® permet d'épargner le potassium, on évite habituellement les symptômes d'hypokaliémie (crampes musculaires, léthargie, malaise général). L'épargne potassique, spécialement importante pour le sujet devant recevoir de façon concomitante digitale et diurétique, réduit le risque d'intoxication à la digitale. Dyazide® dans l'œdème cardiaque à long terme... une décision logique pour plusieurs raisons des plus importantes.

L'ANTIKALIURIQUE 



DYAZIDE® EST LE CHOIX LOGIQUE

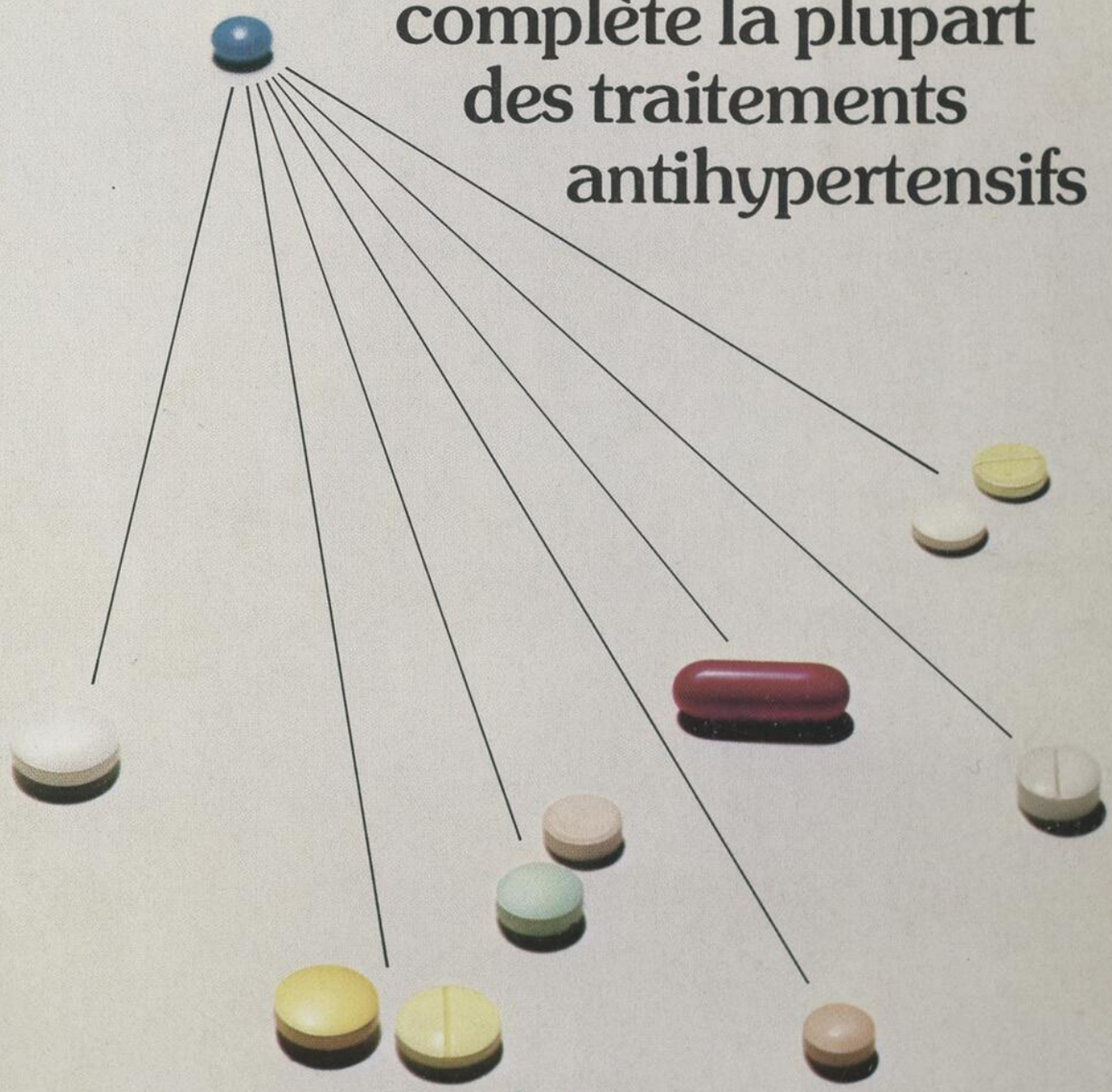
Dyazide®

(25 mg d'hydrochlorothiazide, 50 mg de triamtérène)

SK&F
une société SmithKline

Apresoline®

complète la plupart des traitements antihypertensifs



et fait toute la différence dans les résultats — effets secondaires minimes

BIBLIOTHÈQUE NATIONALE DU QUÉBEC
REÇU LE
FEV 26 1990

CIBA
DORVAL, QUÉBEC