

fondée en 1872

Vol. 108 Juin 1979 N°6

L'Union Médicale du Canada



Canada Post / Canada Postage / Canada Postage paid / Port payé

Bulk third class / **En nombre troisième classe**

N°5 Garden Vale PQ H0A 1B0

Des prostaglandines, des coraux et des hommes

Soulagement de la douleur arthritique

Motrin 400

(ibuprofène)

Très efficace

“Les résultats d'études contrôlées et non contrôlées effectuées ici et en Europe ont démontré que l'ibuprofène soulage la douleur, diminue la raideur matinale et améliore la force de préhension et la mobilité articulaire chez les patients atteints d'arthrite rhumatoïde. L'ibuprofène a exercé une action favorable chez la plupart des malades atteints d'affection dégénérative des articulations (ostéo-arthrite).”

Lewis, J.R. (1975). Jour. Amer. Med. Assoc., 233:364.

Bien toléré

Sur un groupe de 1339 patients, on a administré Motrin de façon continue à 1293 patients (96.56%) dont 77 sur 89 (86.6%) ayant des antécédents de problèmes gastro-intestinaux.

Chevrel, B. (1975). Med. Chir. Dig. 4:Supp 1:69-72.

(Renseignements thérapeutiques à la page 599)

Upjohn

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

7811 MARQUE DÉPOSÉE: MOTRIN CF 1029.1



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'ostéoarthritis.

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 anaphylactoides 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 circon-

tances 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 (ballonnement, 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: Alopecie, 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 PRECAUTIONS).

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 PRECAUTIONS).

Sang:

Fréquence de moins de 1%: Leucopénie et baisse du taux de l'hémoglobine et de l'hématocrite.

Rapport de causalité inconnu: Anémie hémolytique, thrombocytopenie, granulocytopenie, 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 dragéifiés de 200 mg (jaunes), 300 mg (blancs), et 400 mg (oranges) en flacons de 100 et de 1000.

Monographie envoyée sur demande.

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.

7811 MARQUE DÉPOSÉE: MOTRIN CF 1029.1

Upjohn

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

MEMBRE

ACIM

PAAB

CCPP

La vérité sur le beurre.

Combien de ces données
sur le beurre,
la margarine
et les
matières grasses
vos patients connaissent-ils?

Donnée: Le beurre ne représente que 6% de la somme des calories consommées quotidiennement.

Plusieurs professionnels de la santé croient à tort que le beurre contribue largement à la surconsommation de gras. Au Canada, la consommation de gras dépasse de beaucoup le niveau de 35% de la somme des calories recommandé par le Ministère de la santé. Toutefois, il est à remarquer que les Canadiens mangent plus de margarine que de beurre, outre des aliments à base de lipides tels la viande, le poisson, la volaille, les oeufs, les céréales et les huiles à salade ou autres.

Donnée: La corrélation entre la consommation d'huiles végétales hydrogénées et l'incidence des cancers du sein et du colon est exposée au grand jour.

L'été dernier, le Dr. Mark Keeny et son équipe de chercheurs de l'université du Maryland ont rendu publics les résultats d'une étude scientifique établissant une relation probable entre la consommation d'huiles végétales hydrogénées et l'incidence des cancers du sein et du colon.

Donnée: L'hydrogénation de la margarine transforme les corps gras polyinsaturés en corps gras saturés.

L'hydrogénation est le procédé qui permet de solidifier les huiles végétales liquides. On obtient ainsi un produit qui se tartine et se conserve bien. Mais, ce procédé change la composition chimique des huiles et transforme les gras polyinsaturés en gras saturés.

Donnée: Le cholestérol est une substance essentielle présente de façon naturelle dans l'organisme et n'affecte le bien-être que des personnes souffrant d'une anomalie du métabolisme des lipides.

Son niveau ne peut être changé de façon appréciable par une modification du régime alimentaire.

Donnée: Le beurre contient exactement le même nombre de calories que la margarine.

Pour consommer moins de calories, vos patients soucieux de leur poids sacrifient le bon goût du beurre et optent pour une matière grasse moins délectable... ils se privent sans raison.

Donnée: Les Canadiens ne consomment individuellement qu'une demi once de beurre par jour.

Ceci représente une fraction de la quantité généralement admise. Les professionnels de la santé croient à tort que les Canadiens consomment beaucoup plus de beurre.

En y regardant de plus près, on découvre la vraie valeur du beurre

BUREAU LAITIER DU CANADA

Donnée: Le beurre est composé à environ 3% d'acide linoléique. D'après de nombreux chercheurs, cet ingrédient est un facteur bénéfique dans la relation régime alimentaire et fonction cardiaque.

On ne s'entend pas encore sur le niveau idéal de présence d'acide linoléique dans les matières grasses.

Donnée: Des scientifiques ont vu une relation certaine, pour des groupes donnés, entre le haut niveau de consommation de gras animal et la faible incidence des maladies du coeur.

Les peuples Masai et Inuit illustrent bien cette relation. Nous pouvons également remarquer ce phénomène chez les Irlandais qui consomment beaucoup plus de beurre que leurs cousins d'Amérique. L'incidence des maladies du coeur chez les premiers est beaucoup plus faible que chez les seconds.

SOURCES:

Mary C. Enig, Robert J. Munn and Mark Keeney. Dietary fat and cancer trends — a critique Federation Proceedings 37:2215 — 2220, 1978

Mann, C.V. and Spoerry, A. Studies of a surfactant and cholesteremia in the Masai, Amer. J. Clin. Nutr., 27:464, 1974.

Gershon Hepner, Richard Fried, Sacha, St. Jeor, Lydia Fusetti, and Robert Morin Hypocholesterolemic effect of yogurt and milk, Am. J. Clin. Nutr., 32:19-24, 1979.

La Fédération canadienne des producteurs de lait

Aperçu de l'industrie laitière — quelques données — 1978



fondée en 1872

L'Union Médicale du Canada

Volume 108
Numéro 6

Revue scientifique mensuelle
publiée par l'Association des médecins
de langue française du Canada
1440, rue Ste-Catherine ouest, suite 510
Montréal, H3G 2P9 tél.: 866-2053

Juin 1979

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*

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 Monsieur Jacques Lambert pour la photographie de la page couverture et pour celles qui apparaissent dans l'article "Des prostaglandines, des coraux et des hommes".

Impression:

Imprimerie Coopérative Harpell
1, Pacifique, Ste-Anne-de-Bellevue
H9X 1B0

membre du



Publicité:

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

105, Davenport Rd., suite 210,
Toronto, Ontario M5R 1E6
Tél.: (416) 921-2113

Dépôt légal: Bibliothèque Nationale du Québec - RADAR

ISSN 0041-6959

Librium®

Renseignements posologiques

Indications: Quand l'angoisse, la tension ou la peur domine le tableau clinique et entraîne des troubles fonctionnels ou physiques. Spasmes musculaires d'origine psychique, nerveuse ou musculaire, alcoolisme chronique.

Contre-indications: Ne pas injecter de 'Librium' aux malades comateux ou en état de choc. Myasthénie, hypersensibilité connue au médicament.

Réactions adverses: Somnolence, léthargie, ataxie, nausée, constipation et réactions paradoxales chez les patients psychiatriques.

Précautions: Les patients doivent être très prudents chaque fois qu'ils doivent faire preuve d'acuité mentale ou de réflexes rapides. Ils devraient s'abstenir de consommer de l'alcool pendant un traitement au 'Librium', les réactions individuelles étant imprévisibles. En traitement prolongé, on conseille de pratiquer périodiquement des hémogrammes et des tests de la fonction hépatique.

Posologie (voie orale): Adultes: dose quotidienne moyenne — 20-40 mg; malades âgés ou fragiles, enfants: 5-10 mg.

Voie parentérale: Agitation aiguë (panique, agitation alcoolique, delirium tremens): 50-100 mg i.m. ou i.v.; répéter au bout de 2-3 heures au besoin. Avant l'anesthésie: 100 mg i.m., 1-1½ heure avant l'intervention. Obstétrique, pour accélérer un accouchement normal: 50-100 mg i.m. ou i.v., répéter au besoin.

Présentation: Capsules à 5, 10 et 25 mg; 100, 1000. Ampoules en emballage jumelé: 1 ampoule contenant 100 mg de substance sèche, 1 ampoule contenant 2 ml de solvant spécial pour injection i.m. Boîtes de 25.

Renseignements posologiques complets sur demande.

® Marque déposée



Hoffmann-La Roche Limited
Vaudreuil, Québec
J7V 6B3

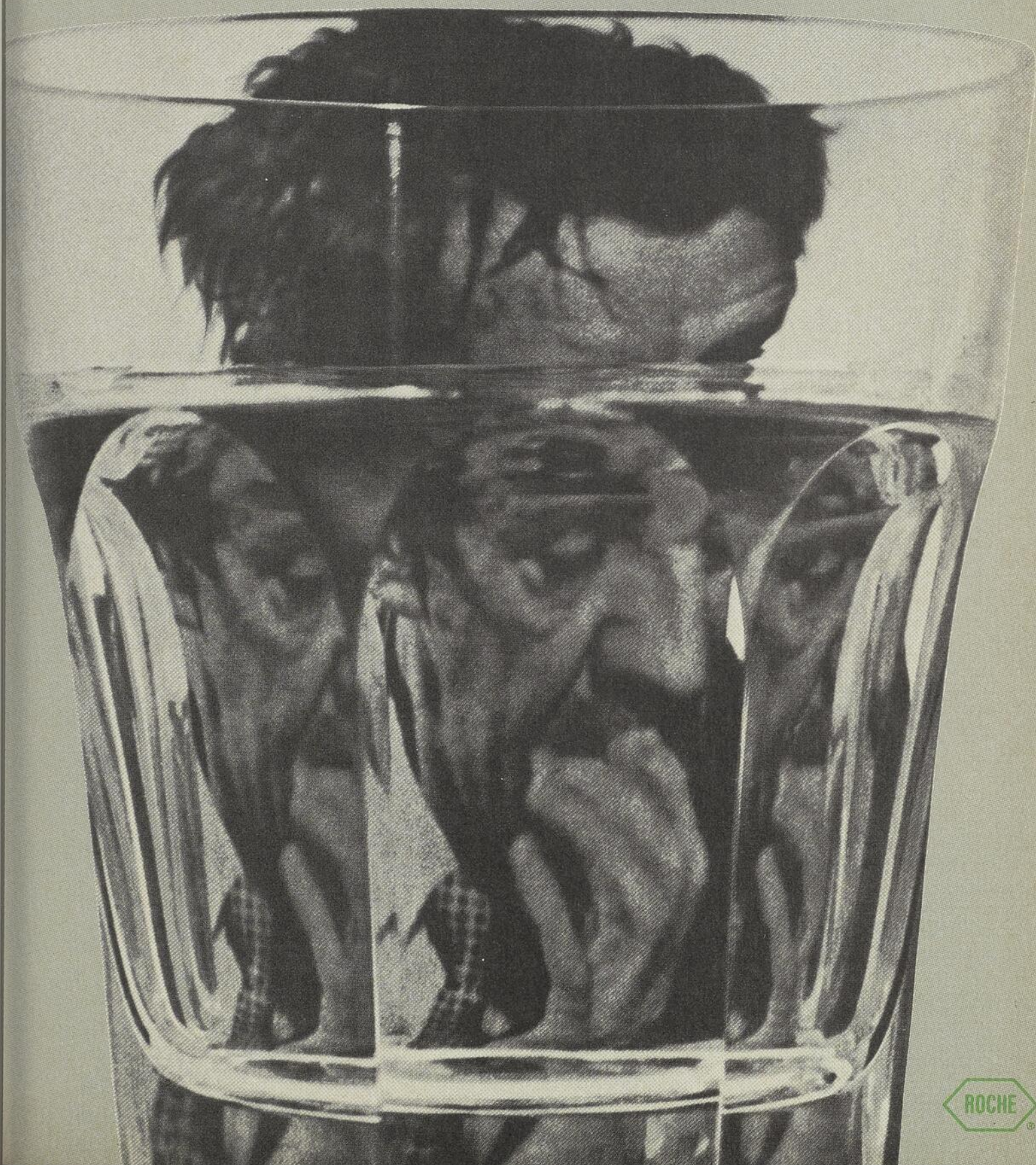



Can. 8058

Lorsque l'alcool déforme
l'image de la réalité . . .

Librium® un complément important
dans le traitement de
l'alcoolisme

*Marque déposée





**un spectacle à vous couper le souffle
n'est pas toujours une expérience agréable**

**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[®] Inhalateur

bromhydrate de fénotérol

GUIDE THÉRAPEUTIQUE

INDICATIONS ET USAGES CLINIQUES

Berotec est indiqué pour le traitement symptomatique de l'asthme bronchique et de diverses affections pulmonaires dans lesquelles un bronchospasme réversible constitue une complication, telle que dans la bronchite chronique ou dans l'emphysème pulmonaire.

CONTRE-INDICATIONS

Comme toutes les amines sympathicomimétiques, Berotec est contre-indiqué aux malades souffrant de tachyrythmie ou aux sujets accusant une sensibilité connue aux amines sympathicomimétiques.

Les agents bêta-bloqueurs, comme par exemple le propranolol, entravent l'activité de Berotec; l'emploi concomitant de ces deux substances est donc contre-indiqué.

MISE EN GARDE

Il faut administrer le produit 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

Nous ne possédons pas de renseignements nous permettant de déterminer les effets ou l'innocuité du fénotérol chez les femmes enceintes.

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

Berotec devrait être administré avec prudence 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 lorsqu'il est associé avec d'autres amines sympathicomimétiques ou des inhibiteurs de la MAO.

Comme pour tous les autres médicaments sympathicomimétiques administrés en aérosol, lorsqu'une dose auparavant efficace s'avère insuffisante, il s'agit généralement d'une détérioration dans la condition de l'asthmatique. Le cas échéant, il faut avertir le malade de consulter immédiatement son médecin et de ne pas excéder en aucun cas les doses recommandées d'aérosol. Une résistance paradoxale grave des voies aériennes a parfois été rapportée par quelques malades après inhalations répétées et excessives de préparations sympathicomimétiques. Des décès ont été rapportés à la suite de l'abus de médicaments contenant des amines sympathicomimétiques administrés en aérosol; cependant, la cause exacte de ces décès n'est pas connue.

EFFETS SECONDAIRES

Aux doses thérapeutiques (1 à 2 bouffées), on a parfois signalé les effets nuisibles suivants: tremblements, surexcitation, palpitations, étourdissements, céphalées, nausées, vertiges et faiblesse. Parmi les autres rares effets médicamenteux indésirables, il faut citer des vomissements, des malaises épigastriques, de la sudation, de la nervosité, un goût désagréable, de la fatigue, des sensations de fourmillement et de picotement dans les membres et de l'agitation.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT D'UN SURDOSAGE

Les symptômes de surdosage, énumérés au paragraphe "Effets secondaires" sont ceux provoqués par une stimulation excessive des récepteurs β adrénergiques. En présence d'une intoxication, l'emploi d'un agent β bloqueur pourrait être envisagé.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Berotec Inhalateur

Une dose unique, d'une ou deux inhalations (0,2 à 0,4 mg) supprime habituellement le bronchospasme. Cette posologie d'une ou deux inhalations peut être répétée au besoin jusqu'à 4 fois par jour au maximum. Si le médicament est administré en doses fractionnées, il devrait y avoir un intervalle d'au moins 4 heures entre chaque dose. En règle générale, les malades ne devraient pas dépasser la dose de 8 inhalations par jour (voir: Précautions à prendre).

PRÉSENTATION

Berotec Inhalateur

Chaque abaissement de la cartouche libère 0,2 mg de Berotec sous forme d'une poudre micronisée. Chaque flacon aérosol-doseur renferme 200 doses de 0,2 mg de Berotec.

Pour de plus amples détails, veuillez consulter la monographie Berotec ou notre délégué médical Boehringer Ingelheim



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

PAAB
CCPP

Berotec[®] Inhalateur

immédiatement pour un soulagement rapide...

60 p. cent de l'amélioration fonctionnelle maximale possible était obtenue une minute après l'inhalation d'une seule bouffée.)*

et une protection prolongée

Berotec exerce un effet bronchodilatateur puissant et de longue durée. Son action se prolonge six heures après l'inhalation. Dans cette période, les VEMS se maintenaient au-dessus de la valeur initiale, huit heures après l'inhalation.)*

particulièrement commode et économique

En raison de sa forme d'administration simple et des plus appropriées, Berotec est aussi efficace autant dans le traitement d'entretien que celui des crises. En suivant la simple posologie, "une bouffée est suffisante", un grand nombre de vos asthmatiques réaliseront que l'inhalateur Berotec offre une thérapie efficace, prolongée, commode et économique.

Topicort® d'abord

pour une multiplicité de dermatoses

Topicort, agent anti-inflammatoire et antiprurigineux a démontré son efficacité pour le soulagement de manifestations inflammatoires de dermatoses répondant à une corticothérapie. Il est utilisé pour des lésions sèches et suintantes, et pour les cas aigus et chroniques. Il est également bien toléré.

efficacité supérieure au stéroïde topique le plus prescrit lors d'essais cliniques de courte et de longue durée¹

des études à double-insu avec groupes parallèles démontrent la supériorité de Topicort sur la crème de valérate de bétaméthasone 0.1% lors d'un traitement de 2 semaines de la dermite atopique et du psoriasis, et lors d'un traitement de 6 mois du psoriasis.¹

excipient unique de crème émoulliente

la composition spéciale de Topicort, émulsion d'eau dans l'huile associe la douceur d'un onguent aux propriétés cosmétiques d'une crème.

OTTO BOHM

Fit ses études à Prague, à Paris et au Musée des Beaux-Arts de Montréal où il fut l'élève d'Arthur Lismer et de Moe Reinblatt.

Il a exposé dans des dizaines d'expositions de groupe et plusieurs galeries montréalaises lui ont consacré des expositions solo, y compris l'Atelier J. Lukacs en 1976. Bohm travaille à l'aquarelle, au pastel et au charbon de bois.

GCPP

1589/7029F

©Marque déposée de HOECHST, AG, Allemagne



Topicort[®]

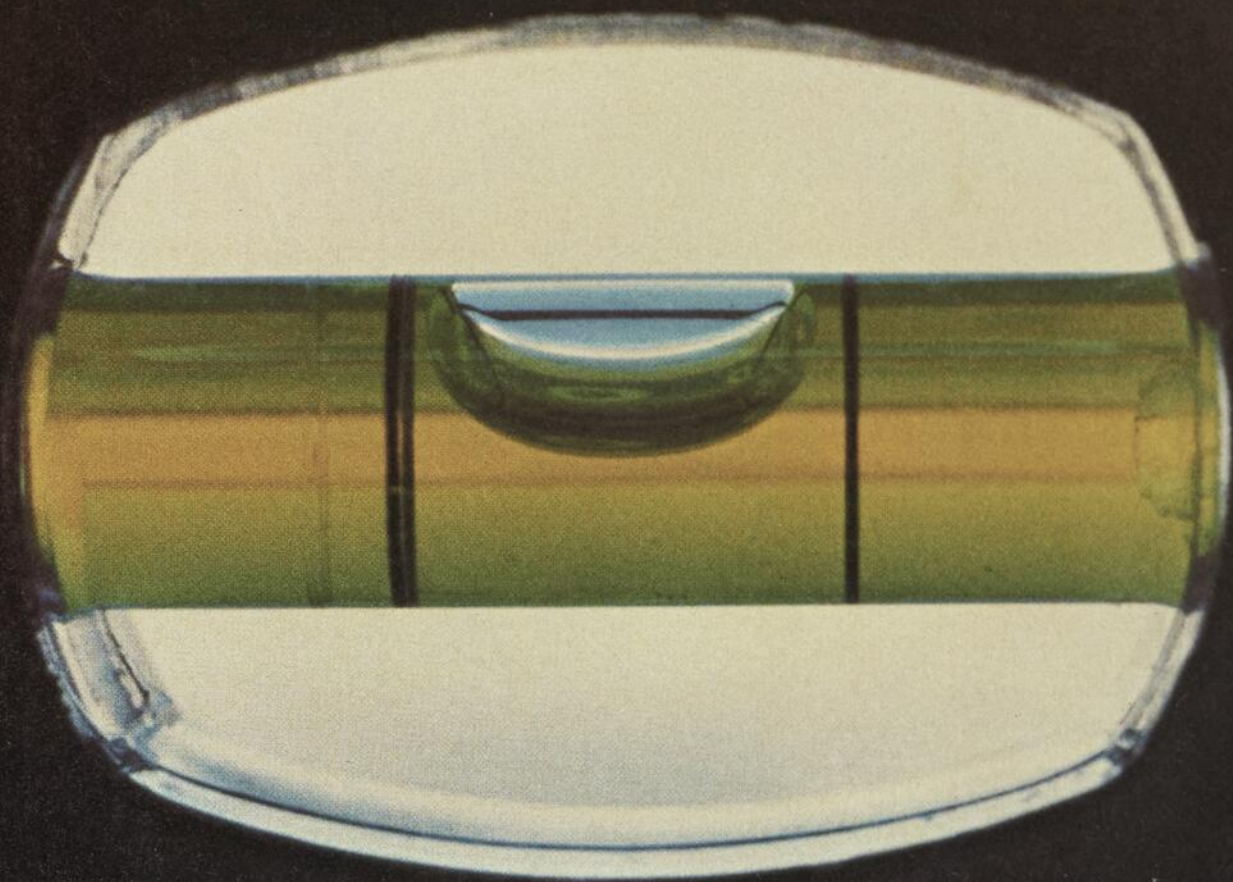
(désoximétasone)

posologie biquotidienne
pratique, facile à suivre,
économique

Hoechst 
Hoechst Canada Inc. - Montréal H4R 1R6

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,

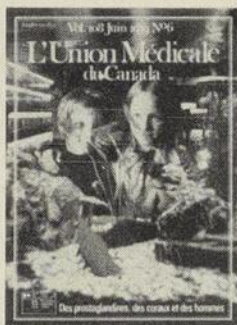
SINEMET* permet de maîtriser les principaux symptômes de la maladie de Parkinson, notamment la rigidité et la bradykinésie, et de réduire, voire éliminer, les effets secondaires périphériques attribuables à la lévodopa. Ainsi, SINEMET* permet au parkinsonien de mener une vie plus productive.

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**

L'Union Médicale du Canada

**Notre couverture:
Des prostaglandines,
des coraux
et des hommes.**



Les prostaglandines constituent une famille de molécules ubiquistes présentes chez de nombreuses espèces végétales et animales. Elles participent à différents phénomènes physiopathologiques, tels que l'agrégation plaquettaire, l'inflammation, la contraction du muscle lisse. Leur caractérisation a permis de nouvelles approches en médecine expérimentale et en thérapeutique.

Les Prostaglandines

- Des prostaglandines, des coraux
et des hommes 612
La Rédaction
- Prostaglandines, kallistéine-kinine et dopamine —
exploitation pratique de ce système vasodilatateur-
natriurétique 621
Lucien Abenhaim et Otto Kuchel
- Utilisation de la prostaglandine E₂, par voie orale
dans le déclenchement du travail 640
*Jacques Gouin, Fernand Gauthier, Roger Leblanc, Carole
Desmarais, Jean-Yves Langevin et Pierre Deschênes*

Formation médicale continue

- Le rôle de l'électronystagmographie 644
Louise A. Monday
- Les vascularites leucocytoclasiques 653
Danielle Marcoux et Jean-Marie Giroux
- La nouvelle classification psychiatrique 661
Hubert Wallot
- Expérience pédagogique — développement d'un
curriculum intégré à un programme de résidence.
Partie I — Le modèle 672
Jacques E. Des Marchais

Articles originaux

- Néoplasie et greffe rénale 681
*Louise Archambault-Couture, Claude Beaudry,
Louis-Philippe Legresley et Louis Laplante*
- Nouvel agent hyposensibilisant dans le traitement
de la rhinite allergique saisonnière (fièvre des
foins) à l'herbe à poux chez l'enfant: le MRTA
(Modified Ragweed Tyrosine Absorbate) 885
John Weisnagel
- Prévention de la spondylarthrite ankylosante
expérimentale chez le rat 691
A. Lussier, R. de Médecis, L. Tétreault et H. Uthoff

Concepts nouveaux en immunologie

- Mécanisme d'action des médiateurs lymphocy-
taires au cours des réactions immunologiques
à médiation cellulaire 698
Takeshi Yoshida
- Macrophages et immunité: mécanisme et effets
de l'activation des macrophages 705
André Dumont

Documents et réflexions

- Analyse des réformes sanitaires survenues au
Québec — I — La participation dans le
secteur de la santé 711
Hubert Wallot
- La Corporation professionnelle des médecins du
Québec et l'éducation médicale continue
au Québec 725
Augustin Roy et François Laramée

Tribune éditoriale

- Les réactions immunologiques à médiation
cellulaire — cellules et médiateurs 731
Micheline Pelletier et Serge Montplaisir
- Recueil d'organes et greffe 732
Louis Laplante

Bloc-Notes

- Informatique et santé 736
André Arsenault

Communiqué spécial

- Les critères de détermination de la mort 737
Commission de réforme du droit au Canada
- Nécrologie — Claude Marchand 722
Pierre Biron
- Nouvelles des associations 743
- Nécrologie 745
- Nos confrères dans la cité 745
- Nouvelles scientifiques 746
- Nouvelles pharmaceutiques 746
- Congrès à venir 746

L'Union Médicale du Canada

**Our front page:
Of Prostaglandins,
Corals
and Man.**



A family of ubiquitous molecules, Prostaglandins are found in numerous vegetal and animal species. They take part in various physiopathological phenomena, such as platelet aggregation, inflammation, smooth muscle contraction. Their characterization has allowed a new approach in experimental medicine and therapeutics.

Prostaglandins

- Of prostaglandins, corals and men 612
The Editors desk
- Prostaglandin, Kallikrein-Kinin and Dopamine, practical implications of this vasodilator-natriuretic system 621
Lucien Abenheim and Otto Kuchel
- Oral prostaglandin E₂ in labor induction 640
Jacques Gouin, Fernand Gauthier, Roger Leblanc, Carole Desmarais, Jean-Yves Langevin and Pierre Deschênes

Continuing Medical Education

- The role of electronystagmography 644
Louise A. Monday
- Leucocytoclastic vasculitis 653
Danielle Marcoux and Jean-Marie Giroux
- The new psychiatric diagnostic classification 661
Hubert Wallot
- Pedagogical experience: Implementation of a curriculum integrated to a training program. Part I — The model 672
Jacques E. Des Marchais

Original Articles

- Neoplasms after renal transplantation 681
Louise Archambault-Couture, Claude Beaudry, Louis-Philippe Legresley and Louis Laplante
- A new hyposensitizing agent in the treatment of ragweed hay fever in children: MRTA (Modified ragweed tyrosine absorbate) 685
John Weisnagel
- Prevention of experimental ankylosing spondylitis in the rat 691
A. Lussier, R. de Médecis, L. Tétreault and H. Uhthoff

New Concepts in Immunology

- The mechanism of action of lymphocyte mediators in cell-mediated immunity 698
Takeshi Yoshida
- Macrophages and immunity: Mechanisms and effects of macrophage activation 705
André Dumont

Facts and Thoughts

- Participation: An historic perspective about health services 711
Hubert Wallot
- The Professional Corporation of Physicians of Quebec and continuing medical education 725
Augustin Roy and François Laramée

Editorials

- Cell mediated immunological reaction — cells and mediators 731
Micheline Pelletier and Serge Montplaisir
- Collecting organs for transplantation 732
Louis Laplante

Bloc-Notes

- Computers and Health 736
André Arsenault

Special Communique

- Criteria for the determination of death 737
Law Reform Commission of Canada

Les statistiques indiquent que Halog fournit aux patients atteints de psoriasis une meilleure chance de soulagement qu'avec le fluocinonide

Car

dans des comparaisons en paires et à double insu

Halog[®]

s'est révélé supérieur plus souvent en cas de psoriasis

Halog supérieur au fluocinonide

"Le résultat clinique global obtenu dans les lésions avec l'halcinonide était supérieur chez 61 patients (43,5%), le fluocinonide n'étant supérieur que chez 38 (27,1%). Cette différence favorisait l'halcinonide de façon significative." (P < 0,05)

Sudilovsky A., Clewe T.H.: J. Clin. Pharmacol 15:779-784 1975

Preuve d'Excellence

EFFETS

Les préparations Halog fournissent un soulagement du prurit et des brûlements associés aux conditions inflammatoires, en vertu des effets anti-inflammatoires, anti-prurigineux et vasoconstricteurs importants de l'halcinonide.

INDICATIONS

Les préparations Halog sont indiquées pour l'application topique pour le soulagement de dermatoses aiguës ou chroniques traitables au moyen de corticostéroïdes, y compris la dermatite atopique, la dermatite de contact, la neurodermatite, la dermatite eczémateuse et le psoriasis.

La Crème Halog à 0,025% est utile dans le traitement des formes légères de dermatoses traitables au moyen de la corticothérapie ainsi que dans l'usage pédiatrique. Elle est également indiquée pour le traitement d'entretien après le contrôle de la condition au moyen de la Crème Halog à 0,1%.

CONTRE-INDICATIONS

Lésions tuberculeuses et fongiques et la plupart des lésions virales de la peau (y compris l'herpès simplex, la vaccine et la varicelle).

Halog est aussi contre-indiqué chez les patients avec des antécédents d'hypersensibilité à un des constituants des préparations Halog.

Halog n'est pas destiné à l'emploi ophtalmique et ne devrait également pas être appliqué aux conduits auditifs externes des patients dont les tympanes sont perforés.

PRÉCAUTIONS EN GARDE

La suppression des surrénales et d'autres effets secondaires systémiques peuvent survenir et doivent être gardés en vue, durant l'emploi sur de grandes surfaces ou pour de longues périodes de temps. Un patient qui a été soumis à un traitement prolongé, particulièrement avec un pansement occlusif, peut développer des symptômes de retrait des stéroïdes quand le médicament est cessé.

Grossesse et lactation

L'innocuité n'a pas été établie; les avantages potentiels doivent être pesés contre le risque d'effets possibles sur le fœtus ou le nourrisson.

Monographie du produit disponible sur demande.

PRECAUTIONS

En cas d'infection bactérienne de la peau, on doit employer des substances antibactériennes comme traitement primaire. On peut, si cela est jugé nécessaire, employer le Halog comme traitement adjuvant pour contrôler l'inflammation, l'érythème et le prurit. Si une amélioration symptomatique n'a pas lieu en quelques jours jusqu'à une semaine on doit cesser l'application topique du stéroïde jusqu'à ce que l'infection soit contrôlée.

Si l'irritation locale ou la sensibilisation surviennent, on doit cesser l'application de Halog et entreprendre un traitement approprié.

On doit user de prudence si on applique les corticostéroïdes topiques aux lésions proches des yeux.

Aviser les patients de la nécessité d'informer leurs médecins subséquents de l'emploi antérieur des corticostéroïdes.

Technique de pansement occlusif:

L'emploi de pansements occlusifs augmente l'absorption percutanée des corticostéroïdes; leur emploi étendu augmente la possibilité des effets systémiques.

Veuillez consulter la monographie Halog avant d'utiliser ce mode d'emploi.

EFFETS NOCIFS

L'halcinonide est bien tolérée. L'irritation locale significative est peu fréquente. Une sensation passagère de brûlement peut survenir chez quelques patients. Il est connu que l'usage des corticostéroïdes sous les pansements occlusifs produit la miliaire, la folliculite, la pyodermie ou l'atrophie cutanée localisée. Des stries peuvent occasionnellement se produire quand les corticostéroïdes sont employés de façon étendue dans les régions intertrigineuses ou sous les pansements occlusifs. L'érythème, la sécheresse, le prurit, l'hypertrichosis et des modifications de la pigmentation de la peau ont été signalés avec les stéroïdes topiques.

La suppression des surrénales a également été signalée après l'application topique des corticostéroïdes. Des cataractes sous-capsulaires postérieures ont été signalées après l'emploi systématique des corticostéroïdes.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Les effets toxiques peuvent comprendre une suppression légère et réversible de la fonction des surrénales, des ecchymoses de la peau, l'ulcération gastro-duodénale, l'hypertension, l'aggravation de l'infection, l'hirsutisme, l'acné, l'oedème et la faiblesse musculaire due à la déperdition protéinique. Les études chez les animaux suggèrent que le surdosage peut causer l'enflure des glandes mammaires ou la lactation. Le traitement doit être essentiellement symptomatique et l'administration du corticostéroïde doit être cessée.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Adultes: 2 ou 3 fois par jour.

FORMES POSOLOGIQUES

Les préparations d'Halog sont fournies sous forme de:

Crème 0,1% dans des tubes de 15, 30 et 60 g.

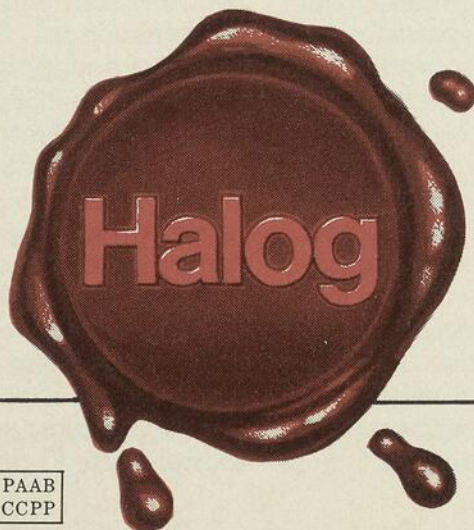
Crème 0,025% dans des tubes de 30 et 60 g.

Onguent 0,1% dans des tubes de 15, 30 et 60 g.

Solution 0,1% dans des bouteilles en plastique de 20 et 60 ml.

ENTREPOSAGE

Garder à la température ambiante. Éviter le gel et l'entreposage prolongé à des températures dépassant 30°C.



MEMBRE

ACIM

PAAB

CCPP

E. R. SQUIBB & SONS LTD.,
2365, CÔTE DE LIESSE, MONTRÉAL, QUÉ.



SQUIBB

Qualité Squibb — le Principe inestimable

Des prostaglandines, des coraux et des hommes



La Rédaction

C'est en 1930 que deux gynécologues new-yorkais, Raphaël Kurzrok et Charles Lieb, montrèrent que le sperme humain contenait un facteur capable de provoquer la contraction du muscle lisse, fait confirmé par Ulf von Euler et par Maurice Goldblatt quelques années plus tard.

Pensant que ce facteur, non identifié à l'époque, était sécrété par la glande prostatique, von Euler le dénomma "prostaglandine", ce qui s'avéra impropre, car c'est la vésicule séminale qui sécrète le facteur qu'ils étudiaient. Le nom resta cependant et, depuis, les travaux de Lüne Bergström qui identifia, dans les années de l'après-guerre, deux prostaglandines, l'on a constaté qu'il s'agissait d'une véritable famille de molécules à activité physiopathologique multiple.

L'ubiquité des PGs est telle qu'on les retrouve dans la plupart des espèces : poissons, reptiles, mais aussi corail (plexanta homomalla par exemple) et certaines plantes. Leur rôle est donc bien étendu, et l'on peut s'imaginer que ce système ait été utilisé tout au long de la phylogénèse, peut-être de façon différente. L'article sur le système vaso-dilatateur natriurétique de ce présent numéro soulève l'hypothèse que le système auquel participent les PGs ait été un moyen de lutter contre la surcharge sodée chez les poissons. Selon ces auteurs, ce système pourrait être réactivé dans des conditions nécessitant à nouveau de se débarrasser d'une surcharge sodée, — comme ce serait le cas dans l'espèce humaine étant donné sa diète.

Par ailleurs, apparemment tous les types de cellules, chez les mammifères, possèdent les enzymes nécessaires à la synthèse de ces précurseurs des prostaglandines que sont les endopoxydes, mais toutes les cellules n'y ont pas recours à tout moment. Pour bien comprendre, il faut savoir que la plupart des PGs individualisées aujourd'hui proviennent du métabolisme d'un seul acide gras, l'acide arachidonique, qui a 20 carbones et 4 doubles liaisons.

Celui-ci est nécessairement peroxydé en deux endroits et transformé en endopoxyde de prostaglandine (PGG₂) sous l'action d'une enzyme clé, la cyclo-oxygénase d'acide gras. C'est l'endopéroxyde suivant, PGH₂, qui va être la plaque tournante d'une série de transformations aboutissant à la formation des PGs principales à deux doubles liaisons. Des isomérases terminales vont chacune donner naissance à une sorte de PGs : PGF_{2α}, PGD₂, PGE₂; la thromboxane synthétase préside à la formation de thromboxane A₂ (TxA₂), et la prostacycline synthétase à la formation de prostacycline (PGI₂). Chacune de ces PGs a un effet fort différent de celui des autres. Or, chacun des composés n'est pas automatiquement synthétisé par chaque cellule. La mise en marche d'une ou l'autre des voies de synthèse va aboutir à un effet spécifique, différent d'un système, d'un organe, voire d'une cellule à l'autre.

De plus, une véritable "balance" semble exister entre la prostacycline et le TxA₂. Là où la

première semble être synthétisée ce n'est pas le cas de l'autre, et, sur un même système, chacune a des actions rigoureusement opposées (agrégation plaquettaire, vasoactivité, etc.).*

Voici donc des substances au métabolisme simple dérivant d'un acide gras bien connu et ubiquiste, avec lesquelles l'organisme peut facilement "jouer".

Nous n'avons abordé ici que les PGs de la série 2, mais il faut savoir qu'il existe aussi des PGs à une et trois doubles liaisons, dérivées d'autres acides gras et qui ne forment qu'une faible fraction des PGs.

PGs : Synonyme d'avortement?

Dans l'esprit de nombreux médecins, les PGs restent associées avec la notion d'avortement. C'est que les propriétés constrictives des PGs sur le muscle lisse, l'orientation vers l'utérus des premières études, avaient amené à l'idée de leur utilisation thérapeutique pour déclencher le "travail" et les avortements.

Mais l'activité utérotopique des PGs n'est pas la plus importante, même si elle peut être utilisée aujourd'hui, comme le montre l'article de J. Gouin et G. Gauthier.**

L'article de L. Abenheim et O. Kuchel fait le point sur les propriétés vasodilatatrices et natriurétiques des PGs. Peut-être est-il utile de rappeler ici ce qu'il en est de l'inflammation et de l'agrégation plaquettaire, car dans ces deux domaines la compréhension du rôle des PGs est de grande conséquence sur le plan pharmacologique et thérapeutique.

Le processus inflammatoire

La participation des PGs aux processus inflammatoires ne fait plus de doute. Les prostaglandines sont non seulement libérées par les cellules lorsque celles-ci sont lésées, mais, de plus, elles sont produites en plus grande quantité lorsque les cellules sont endommagées si peu que ce soit.

*Voir l'article de L. Abenheim et O. Kuchel dans ce numéro de l'Union Médicale du Canada.

**Voir article p. 621 de ce numéro de l'Union Médicale du Canada.



Cela a des conséquences cliniques, puisque les PGs de la série E sont elles-mêmes phlogogènes. Ainsi l'on trouve une quantité accrue de PGs dans le liquide phlycténaire ou dans le liquide synovial de la polyarthrite rhumatoïde. Il est certain que les PGs ne sont pas les seules en cause dans le processus inflammatoire mais qu'elles participent à l'effet des médiateurs chimiques classiques.

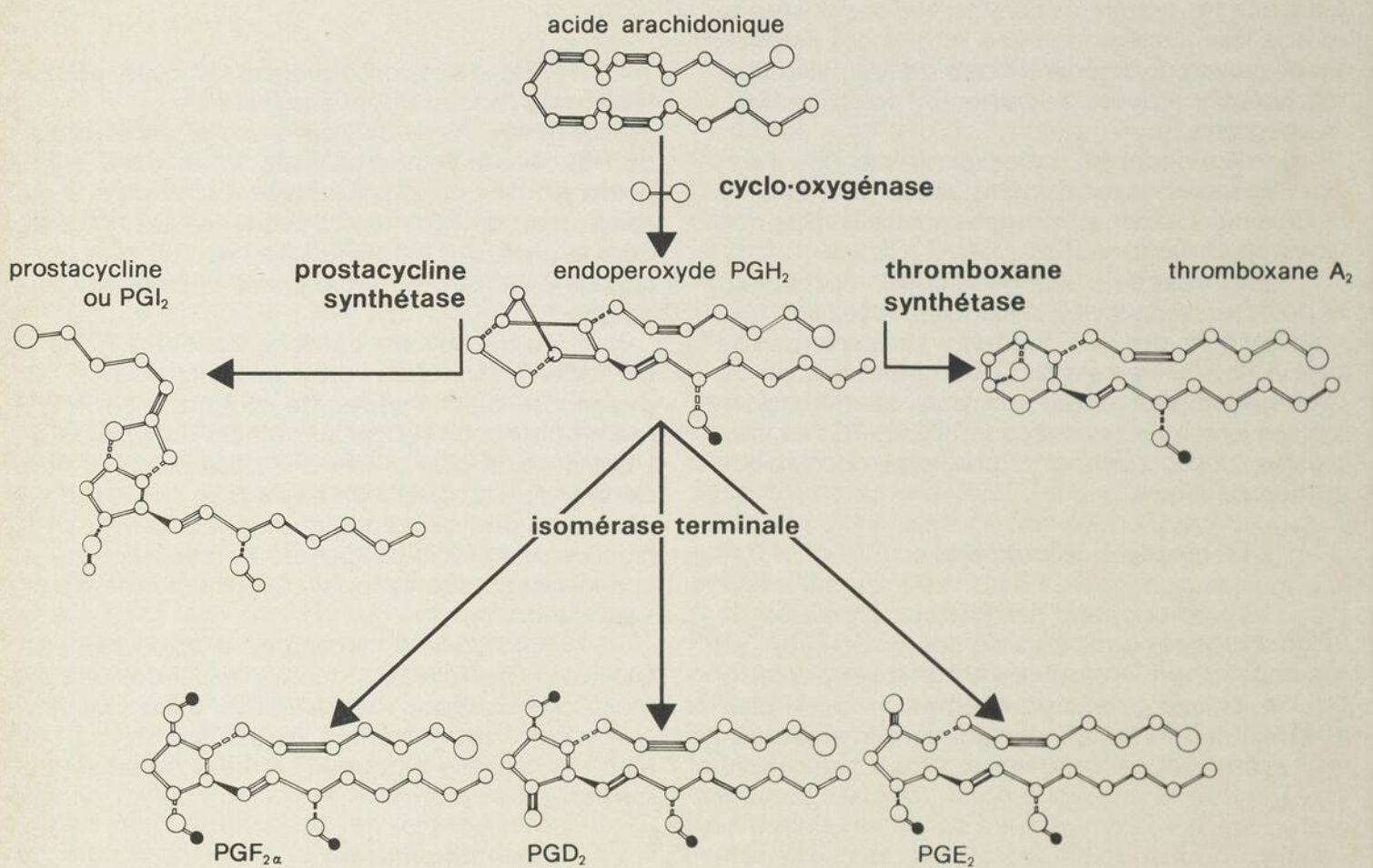
La découverte par John Vane, en 1971, de l'effet inhibiteur de l'aspirine sur la cyclo-oxygénase a enfin permis de comprendre comment agissent toutes ces substances du type de l'aspirine et la plupart des anti-inflammatoires non stéroïdiens. La corrélation très étroite qui existe pour la plupart des produits entre leur activité inhibitrice sur la cyclo-oxygénase et leur propriété anti-inflammatoire est particulièrement riche de signification.

Voici donc le mécanisme d'action de cette aspirine-à-tout-faire, qui hantait l'esprit des pharmacologistes depuis tant d'années, enfin élucidé. Et guère étonnant, justement, qu'elle soit "à tout faire", puisqu'elle bloque la synthèse de telles substances!

PGs et thrombose

Un des modèles les plus intéressants est probablement représenté par les plaquettes sanguines. Celles-ci possèdent l'arsenal nécessaire à

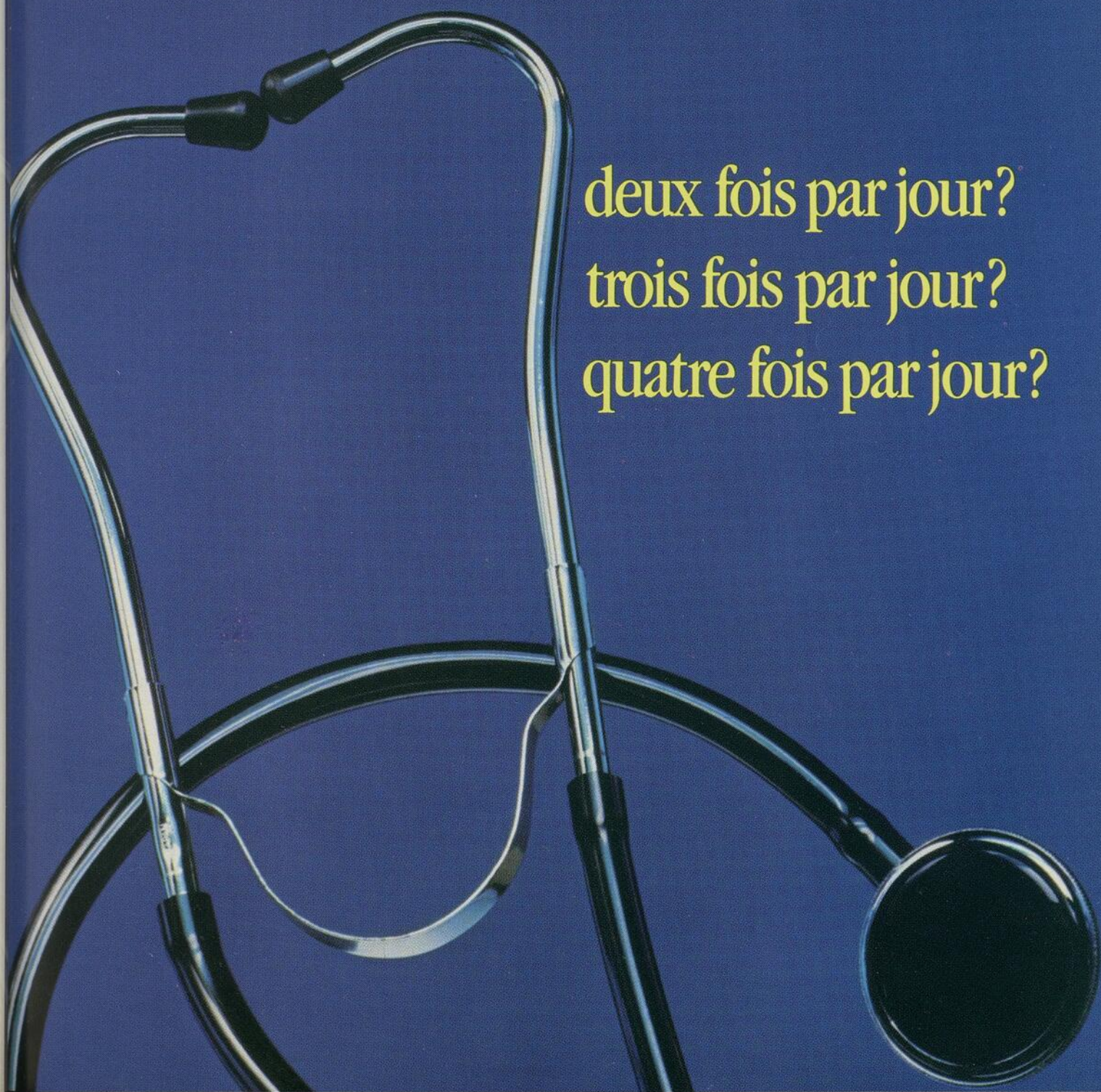
La biosynthèse des prostaglandines



dans l'hypertension

Quelle est l'importance de la
fréquence des doses en
thérapeutique bêta-bloquante?

*deux fois par jour?
trois fois par jour?
quatre fois par jour?*



dans les faits

La fréquence optimale des prises peut varier d'un sujet à l'autre...

Le régime posologique d'INDÉRAL peut être ajusté pour répondre aux besoins de la plupart des malades

Dans le traitement de l'hypertension, INDÉRAL peut être prescrit à raison de 2, 3 ou 4 prises par jour. Dans les cas où la posologie est de 320 mg ou moins, on recommande DEUX PRISES d'INDÉRAL PAR JOUR, ce qui peut avoir pour effet d'améliorer l'observance thérapeutique du malade. La vaste gamme de concentrations des comprimés sécables, soit 10, 40, 80 et 120 mg permet d'ajuster la posologie aux besoins individuels du sujet.

INDÉRAL a été le bêta-bloqueur le plus universellement prescrit pendant plus de 10 ans... et il le demeure!

indéral*

(propranolol)

le bêta-bloqueur en avance d'une décennie sur les autres



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

la synthèse des PGs, et en particulier du TxA_2 , qui est un très puissant agent agrégant plaquettaire.

Il faut noter que les PGs ne semblent avoir ici qu'un effet négatif, puisque leur production et leur libération aboutissent à l'augmentation de signes de l'inflammation, tous gênants. Mais l'on peut être finaliste et se dire qu'il s'agit là d'une sonnette d'alarme ou d'un "marqueur" utile de l'inflammation. Il ne faut cependant pas négliger l'effet vaso-dilatateur local de la PGE, qui facilite la venue des leucocytes sur le lieu de la lésion, ce qui est très "utile" en cas de corps étrangers ou d'agression infectieuse.

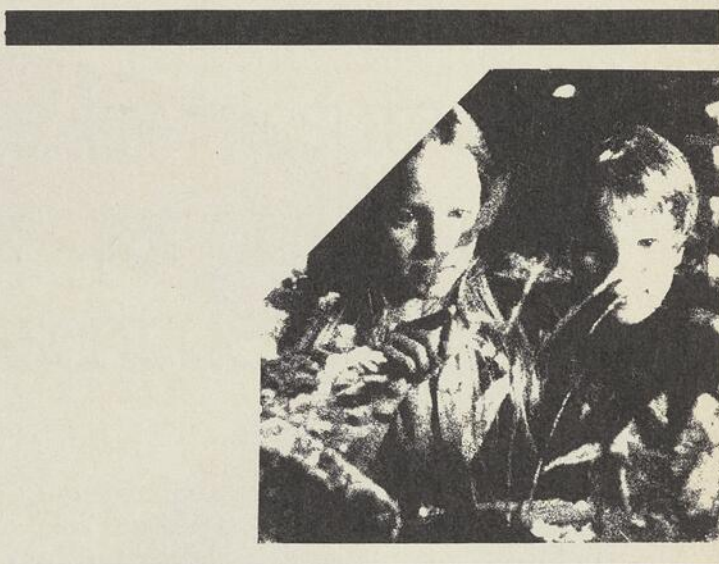
Lorsqu'elles rentrent en contact avec une paroi vasculaire endommagée, les plaquettes agrègent spontanément, pour former le "clou plaquettaire" ou thrombus blanc. Cette agrégation est possiblement présidée par l'action du TxA_2 .

Cette agrégation ne s'effectue pas quand les plaquettes rentrent en contact avec la paroi vasculaire normale. C'est heureux, mais pourquoi? Bunting, Gryglewski et Moncada ont proposé une explication qui semble répondre de manière satisfaisante à cette question. Dans les plaquettes, la plus grande partie de la PGH_2 est convertie en TxA_2 qui a une puissante activité pro-agrégante plaquettaire. Mais l'endothélium vasculaire normal possède, lui, une enzyme, la prostacycline synthétase, qui, à partir aussi de la PGH_2 , génère la prostacycline (PGI_2), puissamment anti-agrégante. La prostacycline s'oppose donc à l'agrégation des plaquettes qui rentrent en collision avec la paroi vasculaire normale.

Par contre, si la paroi vasculaire est lésée, aucune PGI_2 ne peut être synthétisée par l'endothélium et toutes les PGH_2 sont transformées par la plaquette en thromboxane (TxA_2), qui favorise l'adhésion et l'agrégation plaquettaire. Le TxA_2 provoque ainsi le gonflement de la plaquette et la libération du contenu des granules ("release") libérant sérotonine, fibrinogène, facteur 4 antihéparine, ADP. . . etc.

Voilà donc expliqué, du même coup, l'effet de l'aspirine et des anti-inflammatoires non stéroïdes sur le temps de saignement. Là encore, c'est par l'inhibition de la cyclo-oxygénase, et donc de la formation de TxA_2 , que les substances de type aspirine agissent.

La conséquence physio-pathologique de l'interaction PGI_2 - TxA_2 sur la formation du thrombus



est considérable. Car ces deux PGs doivent jouer un grand rôle dans la survenue de la thrombose artérielle. Cela d'autant plus que la PGI_2 est par ailleurs vaso-dilatatrice et le TxA_2 vaso-constricteur.*

Les possibilités, du point de vue thérapeutique, de composés qui pourraient avoir la même activité que la prostacycline, sont tellement excitantes — surtout du point de vue de la prévention de la thrombose coronarienne et cérébrale, ou des artérites — que l'on ne doit guère s'étonner de voir des compagnies pharmaceutiques consacrer tant d'attention à ce sujet.

Un problème de Taxonomie

L'ubiquité des PGs est telle que cela pose un problème de taxonomie : faut-il les considérer comme des substances d'intérêt "local"? On avait pu parler, pour répondre formellement à cette question, d'"hormones à action locale", l'inactivation pulmonaire des PGs justifiant cette restriction au qualificatif d'hormone. Mais cette inactivation semble ne pas exister en ce qui concerne la PGI_2 , et l'amélioration des techniques permet même de mesurer les taux circulants de certaines PGs.

L'on doit donc s'attendre à ce que l'élargissement du champ d'investigation et de la compréhension de la physiologie et de la biologie qui ont été permis par la découverte et la caractérisation des prostaglandines soient suivies d'un remaniement de la taxonomie en ce qui les concerne : faudra-t-il créer une classe "à part"?

VOICI



Pr NICORETTE.†

Complexe de résine de nicotine

Vous êtes maintenant en mesure d'offrir à vos malades plus que des conseils pour qu'ils cessent de fumer.

Les risques sont incontestables, mais les habitués de la cigarette refusent de cesser de fumer. Pourquoi?

Cette attitude demeure l'un des aspects les plus déconcertants et troublants de la pratique médicale actuelle. Nous sommes cependant de plus en plus convaincus que cesser de fumer n'est pas uniquement une question de volonté.

Les fumeurs présentent souvent une dépendance physique à la nicotine. C'est pour cette raison qu'on a mis au point Nicorette.

Nicorette est un complexe de résine de nicotine à mastiquer qui libère la nicotine dans la salive afin qu'elle soit absorbée par la muqueuse buccale.

Ce produit n'est offert que sous ordonnance.

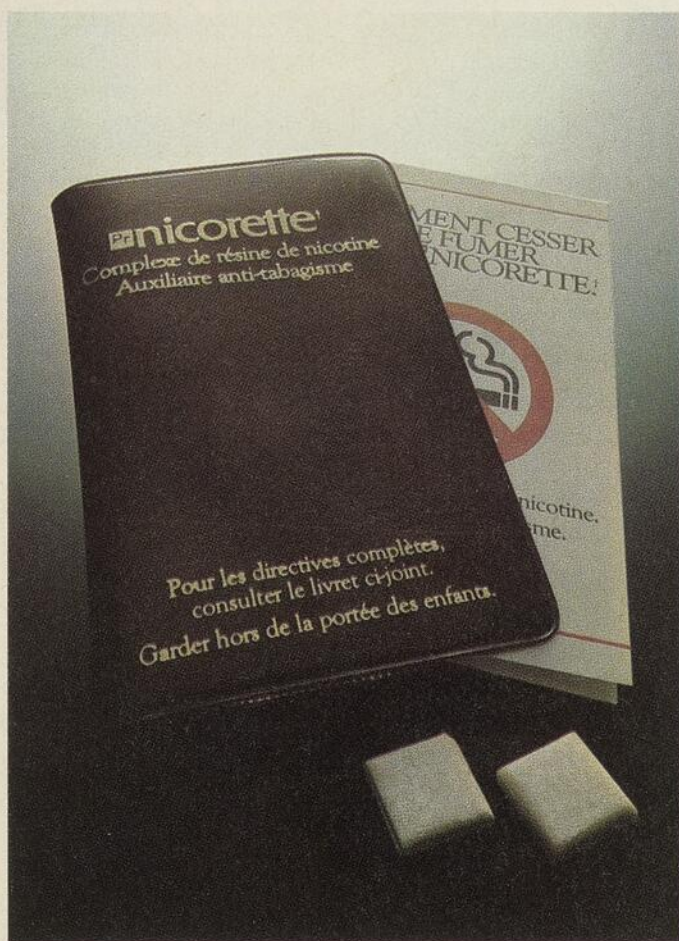
Nicorette aide à satisfaire aux besoins en nicotine de l'organisme. Lorsque la

forte pression exercée par le besoin de fumer n'existe plus, l'esprit du malade peut alors s'attaquer aux aspects sociaux et psychologiques de cette habitude. La satisfaction buccale fournie par Nicorette aide le malade à traverser cette période.

Les études menées au cours des 10 dernières années auprès de 3 000 fumeurs invétérés ont démontré un pourcentage de succès impressionnant avec Nicorette.

Puisque l'auxiliaire anti-tabagique Nicorette est maintenant disponible, cela contribue à placer le malade dans de plus fortes dispositions physiques et mentales possibles et lui permet de briser l'habitude de la cigarette.

Nicorette. Enfin, vous êtes maintenant en mesure d'offrir à vos malades plus que des conseils pour qu'ils cessent de fumer.

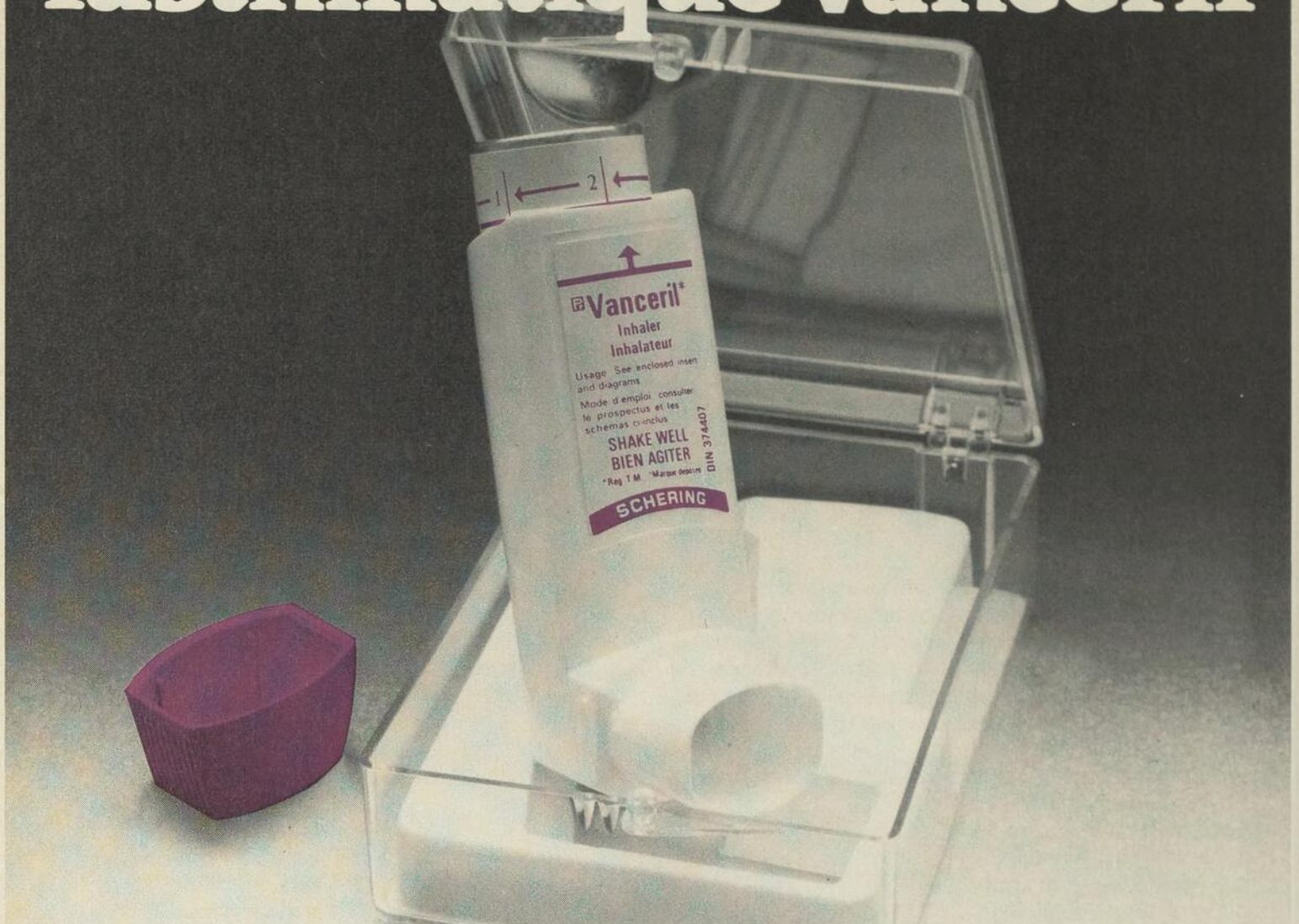


DOW, PRODUITS PHARMACEUTIQUES

Dow Chemical of Canada, Limited
380 Elgin Mills Road, East
Richmond Hill, Ontario L4C 5H2

* Marque de commerce de The Dow Chemical Company
† Marque de commerce de AB LEO, Helsingborg, Suède

La trousse de l'asthmatique Vanceril



Le VANCERIL (dipropionate de béclométhasone) de Schering est le corticostéroïde en aérosol qui a changé l'opinion médicale sur l'emploi de stéroïdes pour le traitement de l'asthme chronique. Voici les avantages de VANCERIL pour le malade:

- Inhalateur sous forme d'aérosol-doseur qui dispense le médicament nécessaire pour enrayer efficacement l'asthme *directement* au niveau de la muqueuse bronchique.
- Puissante action anti-inflammatoire *locale* et élective, *pratiquement dénuée d'effets secondaires* à la posologie recommandée.
- Indiqué pour les cas d'asthme chronique qui ne répondent pas de façon satisfaisante aux médications non stéroïdiques comme les bronchodilatateurs et le cromoglycate sodique.
- Peut remplacer les corticostéroïdes oraux avec un régime de retrait graduel de la médication orale.

Le conditionnement de VANCERIL est conçu pour la plus grande commodité et la bonne coopération du malade.

- 1 Cartouche munie d'un "rappel posologique".
- 2 Boîte de plastique très pratique pour emporter l'inhalateur avec soi.
- 3 Feuille d'instructions en quatre langues.
- 4 Carte d'identité avvertissant que le porteur est asthmatique et suit un traitement à base de corticostéroïdes.

Inhalateur buccal Vanceril

(Inhalateur de dipropionate de béclométhasone)

Prostaglandines, kallicréine-kinine et dopamine⁽¹⁾

exploitation pratique de ce système vasodilatateur-natriurétique

Lucien Abenhaim, m.d.² et
Otto Kuchel, m.d., Sc.D., FRCP(C)²

Grâce aux mécanismes vasoconstricteurs et conservateurs de sodium, l'organisme semble bien équipé pour réagir contre la baisse de la tension artérielle — telle qu'elle peut survenir au cours des épisodes hémorragiques subaigus et chroniques, ou de perte hydrosodée. Par contre, il paraît plus démuné face aux situations hypertensives ou hypervolémiques contre lesquelles on ne connaissait jusqu'à présent que l'inhibition des hormones responsables de la conservation de sodium et de l'eau. Il existe cependant toute une série de substances, organisées en véritable système vasodilatateur et natriurétique (SVN), en particulier le système kallicréine-bradykinine (SKB), certaines prostaglandines (PGs), certains polypeptides et la dopamine (DA). Le système natriurétique apparaît comme un héritage phylogénétique imposé aux espèces animales, probablement au cours de leur vie en milieu marin, et réactivé dans certaines conditions de la vie terrestre. Les relations existant entre le système vasodilatateur et natriurétique d'une part et le système rénine-angiotensine (SRA) d'autre part sont complexes, mais peuvent se résumer en statuant qu'il s'agit d'une *balance* à mécanisme central et périphérique.

1. Cette étude a été rendue possible grâce à une bourse du Conseil Médical de Recherche du Canada accordée à un groupe multidisciplinaire.

2. Institut de Recherches Cliniques, Laboratoire du Système Nerveux Autonome, Université de Montréal.

Correspondance:

Otto Kuchel, m.d.
Institut de Recherches Cliniques
110, avenue des Pins ouest
Montréal, Québec
H2W 1R7

Abréviations:

Ang II: angiotensine II
AINS: anti-inflammatoires non-stéroïdiens
DA: dopamine
HH: hypoaldostéronisme hyporéninémique
PG(s): prostaglandine(s)
SKB: système kallicréine-bradykinine
SNA: système nerveux autonome
SRA: système rénine-angiotensine
SVN: système vasodilatateur natriurétique
TxA₂: thromboxane A₂

Ainsi, le SRA, conservateur de sodium, est-il étroitement sous la dépendance du système nerveux autonome (SNA) et de la vasoconstriction des artérols afférents glomérulaires. L'angiotensine II est elle-même douée de propriétés vasoconstrictrices puissantes. A l'opposé, la "cascade" DA-SKB-PG, toutes vasodilatatrices et natriurétiques (Fig. 1) semble être en connexion avec le SNA au moins par l'intermédiaire de la dopamine (Fig. 2). Une hiérarchie semble exister entre toutes ces substances, ainsi la dopamine semble-t-elle capable de stimuler la kallicréine et la bradykinine au niveau rénal, et celles-ci, à leur tour, de mobiliser les prostaglandines (PGE₂, PGA₂, PGI₂) (1). Ceci n'est cependant pas définitif car les relations PGs-SKB pourraient être à double sens. La place des substances polypeptidiques dans le système n'est pas encore élucidée; des facteurs humoraux de haut et de bas poids moléculaires, ont été soupçonnés de participer au SVN (2) mais le peu d'information et surtout l'hétérogénéité des molécules qui semblent concernées (PM 500 à 50,000) ne permettent pas de les y intégrer définitivement.

La dopamine, le système kallicréine-kinine et plusieurs prostaglandines sont doués de propriétés vasodilatatrices au niveau rénal, et natriurétiques — les unes expliquant en partie les autres, selon l'hypothèse de Guyton (3). Toutes ces substances possèdent une vasoactivité hors du rein. Celle-ci semblait limitée pour les prostaglandines à cause de leur inactivation par le parenchyme pulmonaire, mais l'on sait maintenant que la PGA₂ et la PGI₂ échappent à cette inactivation.

La cohésion du système vasodilatateur-natriurétique est illustrée par la participation des substances qui le composent à toute une série de manifestations bien connues des praticiens, telles que l'hypertension artérielle, l'hypotension orthostatique, le syndrome de Bartter, l'oedème idiopathique, les néphropathies iatrogènes, l'angine de poitrine, etc.

Plutôt que de rentrer dans les détails physiopathologiques, qui sont d'ailleurs loin d'être parfaitement élucidés, nous nous efforcerons ici de résumer ce qui est connu de la participation des PGs, DA et SKB aux syndromes énumérés ci-dessus. L'utilisation en thérapeutique courante de molécules interférant directement avec les composantes du système vasodilatateur-natriurétique, telles

que l'indométhacine, la lévodopa, la bromocriptine, la cyproheptadine, etc, justifie à nos yeux cette mise au point. Les figures 1 et 2 résument les relations entre PGs, DA, SKB et SRA. Ces relations sont nécessairement une simplification, car le champ est très vaste et toutes les relations ne sont pas encore parfaitement élucidées. Le tableau I résume les principaux désordres liés au SVN.

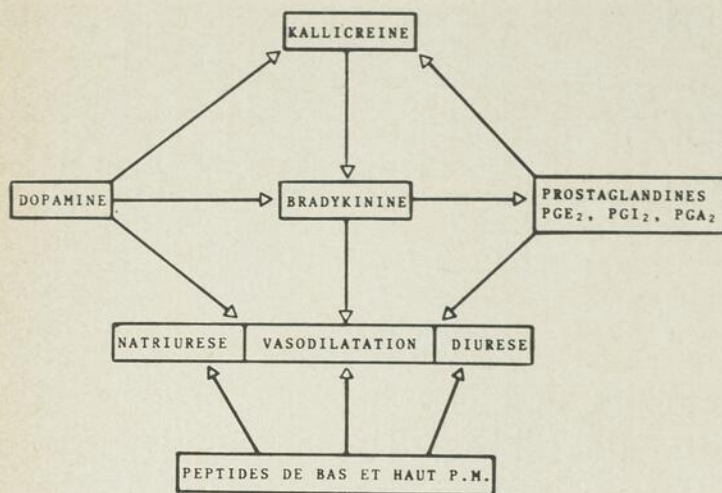


Fig. 1 — Interrelations entre la dopamine, le système kallibréine-bradykinine et les prostaglandines participant au système vasodilatateur natriurétique (SVN). Eventuel rôle des peptides de bas et haut poids moléculaire dans le SVN.

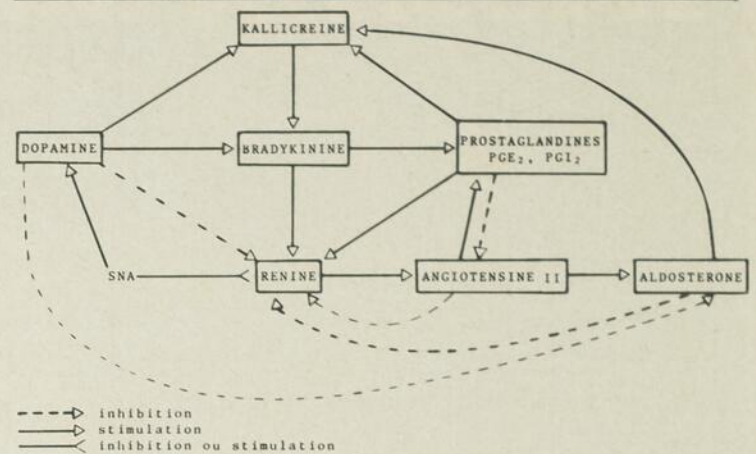


Fig. 2 — Relation entre la DA, le SKB, les PGs d'une part et le SRA-aldostérone d'autre part. Les effets du SVN sur le SRA-aldostérone sont variés: la DA est inhibitrice, le SKB et les PGs concernés sont surtout stimulateurs de la rénine. Le SNA stimule la rénine (effet β -adrénergique). L'angiotensine II effectue un feed-back négatif.

Applications cliniques

L'hypertension artérielle

Les prostaglandines

Une augmentation de prostaglandines de la série A (PGA) a été retrouvée au cours de l'hypertension artérielle labile et rénovasculaire (4), et la PGE₂ principal produit de la cyclo-oxygénase dans le rein (Fig. 3), a été retrouvée augmentée dans ces mêmes types d'hypertension. PGA et PGE₂ sont toutes deux des substances hypotensives. La PGA₂ probablement parce qu'elle inhibe la formation d'angiotensine I (5), mais aussi grâce à son activité vasodilatatrice, et c'est une des PGs à ne pas être inactivée dans les poumons (6).

La PGE₂ est un inhibiteur puissant de l'activité adrénérique et de l'angiotensine II au niveau rénal (7).

L'augmentation de l'une et l'autre pourrait donc représenter un mécanisme compensateur périphérique au cours de l'hypertension. Inversement, la PGF_{2 α} qui possède plutôt des capacités hypertensives a parfois été retrouvée augmentée (4) chez des patients avec hypertension essentielle ou rénovasculaire, et plus fidèlement chez ceux qui présentaient une atrophie rénale unilatérale, faisant ainsi supposer la contribution de cette PG à l'augmentation de la tension artérielle. La découverte de la prostacycline (PGI₂) et du thromboxane A₂ (TxA₂) a mis le rôle de ces prostaglandines de "première génération" en lumière. La prostacycline, synthétisée par les cellules endothéliales de

Tableau I — Principales perturbations du SVN au cours de certains syndromes. L'"hyperfonction" concernant chaque substance peut être primaire ou compensatrice sans qu'on ait pu le déterminer précisément. La "dysfonction" soulève la même ambiguïté.

	hyperfonction	hypofonction	dysfonction
— Activité dopaminergique	— hypotension orthostatique ⁴² — aldostéronisme primaire, ^{37,38}	— oedème idiopathique ⁵⁴	HTA essentielle: syndrome "hyperfonctionnel" pour les taux plasmatiques de DA ³⁷ et plusieurs PGs ⁴ , "hypofonctionnel" pour les taux urinaires de ces substances ^{37,57}
— PGs vasodilatatrices natriurétiques PGE, PGI ₂ (anti-aggrégantes) PGA	— hypotension orthostatique ⁴⁵ — syndrome de Bartter ^{46 52} — tumeur rénale avec production de PGA ⁷³	— néphropathies aux AINS ⁶⁰ — spasme coronarien (PGI ₂) — hypoaldostéronisme hyporéninémique (hyperkaliémie essentielle) ⁶² — diabète juvénile (contenu vasculaire PGI ₂) ⁷⁴	
— PGs vasoconstrictrices TxA ₂ (agrégant) PGF _{2α}	— HTA rénovasculaire ⁴ — HTA rénale ⁴	— syndrome de Bartter ⁴⁷ (PGF _{2α})	
— Système kallibréine-bradykinine	— hypotension orthostatique ⁴⁴ — syndrome de Bartter ⁵³ — aldostéronisme primaire ²¹	— hypertension essentielle ^{19,20}	

SYNCHRONISER

la motilité du tractus
gastrointestinal supérieur

ACCÉLÉRER

le transit
gastroduodénal

Voilà l'action UNIQUE
du MAXERAN —
traitement
d'appoint
des symptômes
suivants:

- DOULEUR
ÉPIGASTRIQUE
- NAUSÉE
- VOMISSEMENT
- BRÛLEMENTS
D'ESTOMAC
- ÉRUCTIONS
- FLATULENCE

Ces malaises peuvent être reliés à une *motilité gastro-intestinale anormale* ou *a-synchrone* qui entraîne un ralentissement de la vidange gastrique et une régurgitation des sécrétions duodénales dans l'estomac. (1)

MAXERAN semble *synchroniser* les contractions du bulbe duodénal avec celles de l'antrum gastrique si elles étaient a-synchrones ou anormales.

MAXERAN *accélère* ainsi la vidange gastrique. (1)

UNIQUE

MAXERAN[®]

(Chlorhydrate de métoclopramide)

(1) Johnson, A.G., British Medical Journal, 1971, 2,25-26

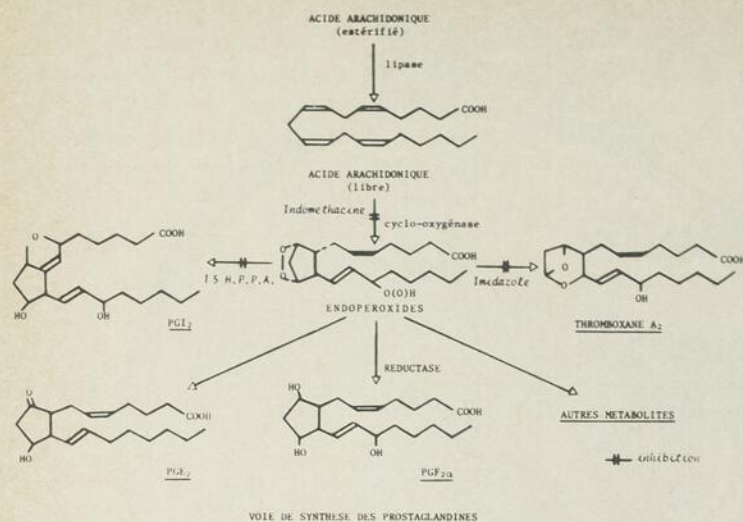


Fig. 3 — Voie de synthèse des prostaglandines à partir de l'acide arachidonique. Inhibiteurs spécifiques connus.

certaines vaisseaux (8), présente en haute concentration dans le cortex du rein, est vasodilatatrice et antithrombotique, c'est le plus puissant anti-aggrégant plaquettaire endogène connu (9). Les évidences manquent sur le rôle systématique des PGs mais des études préliminaires suggèrent que sur le plan de la vasodilatation, PGI₂ est la substance la plus puissante, mettant le rôle de la PGA₂ de plus en plus en doute et déplaçant le rôle de la PGE₂ plutôt vers un rôle natriurétique. Très récemment l'on a montré que l'acide arachidonique pourrait être générateur dans les poumons d'une substance aux effets très proches de ceux de la prostacycline (10). Celle-ci apparaît donc comme le candidat le plus sérieux au rôle de vasodilatateur circulant. Le thromboxane A₂, par contre, est puissamment vasoconstricteur et impliqué peut-être dans les mécanismes de résistance vasculaire (11), c'est un très puissant agent aggrégant d'origine intraplaquettaire (12).

Il est utile de rappeler que le TxA₂ et la PGI₂ sont deux produits dérivés des endopéroxydes produits de l'acide arachidonique sous l'action de la cyclo-oxygénase (Fig. 3). Ces deux substances ont des effets opposés sur un très grand nombre de systèmes, comme cela est illustré par leur action sur l'aggrégation plaquettaire et leur vasoactivité. Une balance prostacycline-thromboxane, synthétisés par des éléments cellulaires différents, pourrait donc jouer un rôle homéostatique important.

Le rôle joué par les prostaglandines au cours de l'hypertension peut tout aussi bien être lié à leurs propriétés au niveau rénal. PGA, PGE₂ et PGI₂ sont vasodilatatrices rénales; PGE₂ possède en plus des propriétés diurétiques et natriurétiques chez l'homme (13,14). Ces prostaglandines sont synthétisées par les cellules interstitielles de la médulla rénale (15) ou par celles du cortex (16), et peuvent diffuser dans le sang et le liquide tubulaire (17) et affecter ainsi le transport du sodium et de l'eau.

Ainsi, l'augmentation des PGs au cours de l'hypertension pourrait représenter un mécanisme natriurétique et diurétique compensateur, l'effet diurétique pouvant s'expliquer aussi en partie par une inhibition ou par une diminution de la réponse tubulaire à la vasopressine (18).

Les premières études reliant la kallibréine à l'hypertension essentielle ont été accomplies en 1934 (19) et il a été confirmé plus récemment (20) que la kallibréine urinaire est subnormale chez les patients présentant une hypertension essentielle et supranormale dans l'aldostéronisme primaire (21), ce qui apparaît ici aussi comme un moyen d'échappement à la surcharge sodée. Rappelons que physiologiquement, la bradykinine et la lysyl-bradykinine, formées à partir du kininogène sous l'action de la kallibréine (Fig. 1) semblent capables d'augmenter l'activité de certaines substances du type des prostaglandines (22) au niveau rénal. Par ailleurs, l'interaction des PGs rénales, du système kallibréine-bradykinine rénal et des hormones minéralocorticoïdes a été illustrée à plusieurs reprises (23,24,25). L'action directe du système kallibréine-kinine sur la natriurèse et la diurèse n'a pu être confirmée par tous les auteurs (26,27), mais si la kallibréine est bien sécrétée dans l'urine au niveau du tubule distal (28), elle peut y stimuler l'activité PG synthétase retrouvée à forte concentration dans le tube collecteur (27,29). Une perturbation de ce système peut donc être soupçonnée dans l'HTA (20) et une activation compensatrice dans l'hypéraldostéronisme primaire (21).

La dopamine

La dopamine, qui possède un effet inotrope au niveau cardiaque, par stimulation des récepteurs β -adrénergiques, sans augmentation du débit cardiaque, est vasodilatatrice au niveau rénal et splanchnique, par stimulation de ces mêmes récepteurs en partie, mais surtout par stimulation des récepteurs dopaminergiques (30). La DA possède de notables propriétés natriurétiques et de nombreuses corrélations ont été observées entre l'excrétion urinaire de sodium et de DA au cours de différentes situations (31-34). Les mécanismes de l'effet natriurétique de la DA sont multiples: elle accroît le flux plasmatique rénal et la filtration glomérulaire, induit une redistribution du flux sanguin intrarénal (35), et inhibe le transport tubulaire de sodium (36).

Les patients présentant une hypertension essentielle ont, comparés aux sujets contrôles, un taux plasmatique plus élevé de DA totale (libre + conjuguée) mais moins de DA libre dans les urines; la DA totale plasmatique et urinaire est par contre plus élevée au cours de l'aldostéronisme primaire (37). L'augmentation de la DA conjuguée semble refléter une activation compensatrice du système vasodilatateur dopaminergique dans l'hypertension; la dopamine urinaire diminuée dans l'hypertension pouvant refléter une déficience intrinsèque, son augmentation dans l'aldostéronisme pouvant être compensatrice du fait des propriétés natriurétiques de la DA (38).

Spasme coronaire et infarctus du myocarde

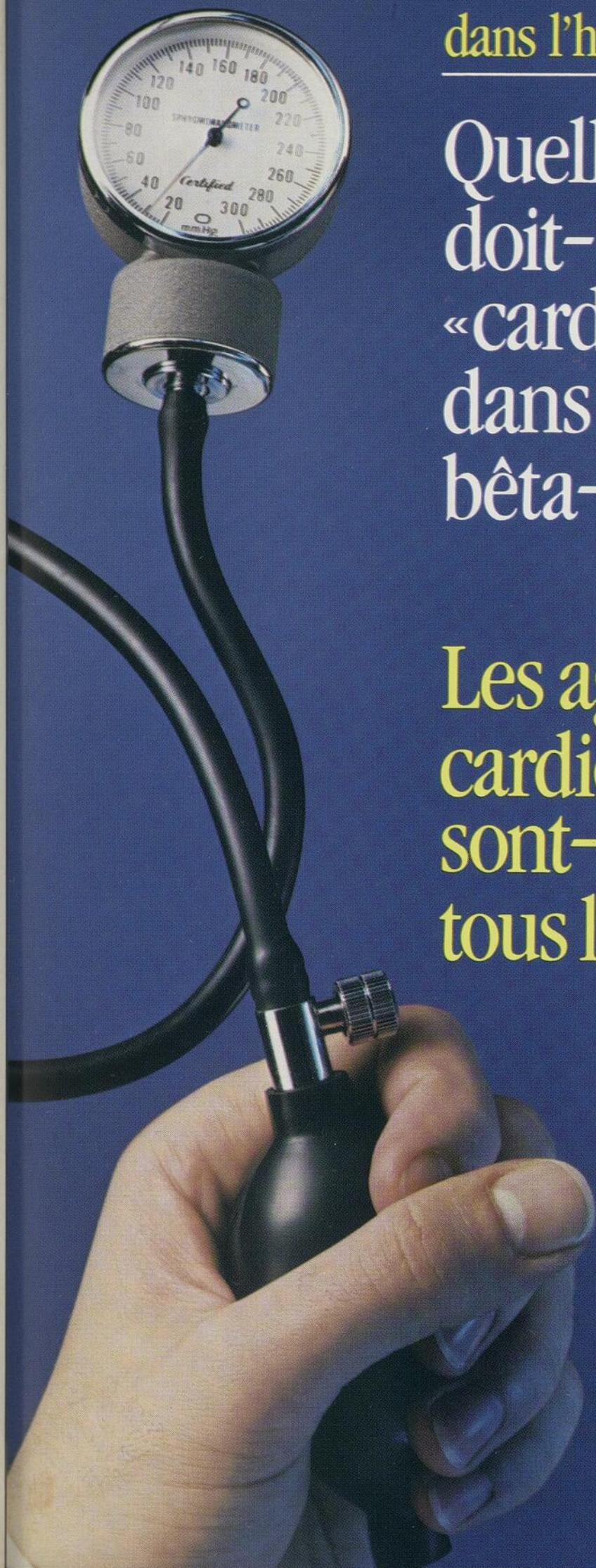
Des études ont montré que l'infarctus peut survenir avant ou parfois même en l'absence de thrombose coronarienne, chez des patients présentant des épisodes angineux au repos (39). C'est que les coronaires sont richement innervées et la stimulation adrénergique pourrait bien être responsable de spasme sur artère saine et peut être même athéroscléreuse.

En ayant à l'esprit que "la thrombose est un processus coagulatif à la mauvaise place", il est intéressant

dans l'hypertension et l'angor

Quelle importance
doit-on accorder à la
«cardiosélectivité»
dans la thérapeutique
bêta-bloquante?

Les agents
cardiosélectifs
sont-ils sûrs chez
tous les malades?



à l'hy-
34 (19)
a kalli-
sésentant
l'aldé-
comme
Rappe-
a lysyl-
l'action
ement
staglan-
ion des
renal e
à plu-
ystème
n'a pu
is si la
eau du
PG sya-
ibe col-
ne peut
tivation
re (21).

rope au
β-adré-
st vaso-
stimula-
tout par
La DA
de nom-
xcrétion
différentes
natriuré-
ux plas-
uit une
n inhibe

n essen-
ux plas-
njuguée)
A totale
evée au
entation
on com-
que dans
ans l'hy-
insèque,
nt être
es de la

eut sur-
rombose
épisodes
res sont
e pour-
saine et

un pro-
téressant

ANADA

dans les faits

Chez l'ensemble de la population,
aucun agent bêta-bloquant ne s'est
révélé plus efficace qu'INDÉRAL!
En présence d'asthme, cependant,
peut-être est-il préférable
de n'employer aucun bêta-bloqueur.

«... aucun bêta-bloqueur, même les prétendus cardiosélectifs, n'est absolument sûr pour les asthmatiques.»¹

«En pratique, cependant, puisque la cardiosélectivité diminue à mesure qu'augmente la posologie, et puisque chez les hypertendus, les doses doivent être plus importantes que les doses requises pour bloquer les récepteurs- β_1 , la cardiosélectivité n'est que relative et elle n'offre que peu ou pas d'avantages réels.»²

«Il est important d'attirer l'attention sur le fait que la cardiosélectivité est une caractéristique relative plutôt que spécifique. Non seulement la réponse des malades varie-t-elle—c'est-à-dire que l'état de certains sujets souffrant d'obstruction des voies aériennes peut bien ne pas être aggravé en clinique par l'administration de substances non sélectives, alors que d'autres traités avec les cardiosélectifs feront de l'asthme—it reste que les études chez les animaux ont toujours démontré que la sélectivité peut bien être fonction des doses.»³

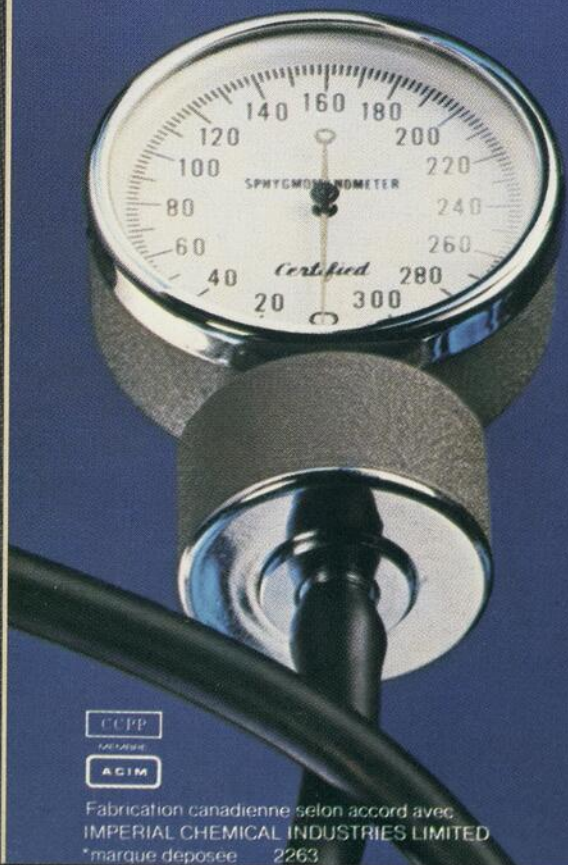
Bibliographie:

1. Decalmer, P.B.S., et coll. Beta-blockers and asthma, British Heart Journal, 40, p. 188, 1978.
2. Imhof, P.R., Beta-blockers—present status and future prospects, Edité par W. Schweizer, Basle University Park Press, 1974.
3. McDevitt, D.G., Br. J. Clin. Pharmac. 4, p. 420, 1977.

INDÉRAL a été le bêta-bloqueur
le plus universellement prescrit
pendant plus de 10 ans...
et il le demeure!

indéral^{*}
(propranolol)

le bêta-bloqueur en avance
d'une décennie sur les autres



Fabrication canadienne selon accord avec
IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED
*marque déposée 2263

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

Il n'y a pas de substitut
pour la qualité

Ayerst

de noter que les plaquettes, tête de pont de la formation du caillot, synthétisent le thromboxane A_2 , puissant vasoconstricteur et aggrégant plaquettaire (12). Le rôle de cette substance dans le spasme et la thrombose coronaire pourrait donc être double, particulièrement si l'hypothèse que les vaisseaux athérosclérotiques sont déficients en prostacycline s'avère confirmée. L'aspirine, l'indométhacine, la sulfinyprazole ou le dipyridamole s'opposent à l'aggrégation plaquettaire en bloquant la cyclo-oxygénase et sont donc particulièrement intéressants car ils inhibent ainsi la génération du TxA_2 vasoconstricteur. Un doute reste cependant, compte tenu du fait que ce blocage devrait s'exercer aussi sur les prostaglandines à effet inverse du TxA_2 telle que la PGI_2 . Les α -bloqueurs, les β -bloqueurs cardiosélectifs (sans action sur les coronaires) sont largement utilisés dans la prévention du spasme coronaire. D'autres agents, tels la dopamine, connue pour ses propriétés cardiogéniques et vasodilatatrices coronaires seraient probablement efficaces dans ce cadre. La prostacycline serait aussi un traitement antithrombotique et vasodilatateur des plus prometteurs mais sa demi-vie est très brève (3 minutes) et elle n'est pas disponible sous forme stable pour l'instant. Les études expérimentales permettent d'envisager l'utilisation de l'acide arachidonique comme précurseur de la prostacycline (10) alternative d'autant plus intéressante que l'on possède des molécules qui, par inhibition sélective de la biosynthèse de certaines PGs, pourraient nous permettre d'orienter la transformation de l'acide arachidonique en PGI_2 (Fig. 3).

L'hypotension orthostatique

La dopamine

Retrouvée au cours du traitement du syndrome de Parkinson par la L-dopa, précurseur de la DA, l'hypotension orthostatique apparaît liée dans certains cas à un mécanisme central, parfois à un mécanisme périphérique, souvent aux deux. Parmi les mécanismes possibles, citons la diminution de l'activité sympathique à la suite du remplacement de la noradrénaline par la DA aux lieux de stockage, la DA ne possédant pas les propriétés vasoactives de la noradrénaline. D'autre part, les effets rénovasculaires décrits chez les patients traités par la lévodopa (40-41) tels que l'augmentation de la filtration glomérulaire et du flux plasmatique rénal, ainsi que ses effets natriurétiques peuvent contribuer à l'installation de l'hypotension orthostatique. L'inhibition de la synthèse de la DA par la carbidopa s'est par ailleurs révélée payante dans le traitement de l'hypotension orthostatique survenue après sympathectomie étendue et associée avec une hyperfonction dopaminergique (42). Allant dans le même sens, l'on a décrit des hypotensions orthostatiques et des diminutions de la tension artérielle au cours du traitement des hyperprolactinémies par la bromocriptine (43), puissant dopaminomimétique endogène.

Le système kallibréine-kinine et les prostaglandines

Des hypotensions orthostatiques avec hyperbradykininisme ont été décrites (44), traitées avec succès par la cyproheptadine (Périactin®) antagoniste de la bradykinine. D'autres hypotensions orthostatiques ont été traitées grâce à l'indométhacine (45) inhibiteur puissant de la cyclo-oxygénase, illustrant ainsi la participation des prostaglandines au cours des syndromes en question.

Le syndrome de Bartter

Ce désordre complexe et rare est caractérisé par une fuite rénale de sodium, une hyperplasie juxtaglomérulaire, une hyperréninémie, un hyperaldostéronisme secondaire avec ses conséquences (hyperkaliurie, hypokaliémie). Une augmentation des prostaglandines urinaires a été mise en évidence au cours de ce syndrome, et l'hyperréninémie semble en fait dépendante de la synthèse des prostaglandines de la série E (46). Allant dans le même sens, une diminution des $PGF_{2\alpha}$ a été retrouvée (47). Ces modifications ont amené plusieurs auteurs à considérer que la synthèse accrue des PGs pourrait représenter le primum movens du syndrome, aboutissant à l'hyperréninémie et à la fuite sodée.

Ceci se comprend aisément si l'on sait que, à l'état physiologique, les interrelations entre le SRA et le système vasodilatateur-natriurétique sont nombreuses, en balance d'ailleurs avec les interactions SRA-vasoconstriction notées plus haut. La figure 2 résume les principales voies de stimulation et d'inhibition connues à l'état normal. Notons brièvement que l'angiotensine II semble capable de stimuler des prostaglandines (48), et celles-ci, à leur tour, de stimuler la rénine (49). Par ailleurs, les minéralocorticoïdes telle l'aldostérone, stimulent la kallibréine (24). L'activité dopaminergique est capable d'inhiber l'aldostérone par une voie indépendante de la rénine (50) et par ailleurs elle est capable en présence d'un hyperréninisme d'inhiber la libération de la rénine (51).

Ainsi une caractéristique remarquable du syndrome, à savoir l'absence d'hypertension malgré l'hyperréninémie et l'augmentation de l'angiotensine II pourrait parfaitement s'expliquer par cette augmentation des PGE (46,52) et de la kallibréine (53). D'ailleurs, l'indométhacine s'est montrée efficace dans le traitement du syndrome de Bartter.

L'oedème idiopathique

La dopamine et les prostaglandines

Autre manifestation présentant des aspects hémodynamiques et des aspects liés à la natriurèse, l'oedème idiopathique s'accompagne d'une diminution de l'excrétion urinaire du sodium et de la dopamine, ce qui a pu faire avancer l'hypothèse d'une insuffisance dopaminergique à l'origine de certaines formes de ce syndrome si courant, qui touche surtout les femmes (54).

Cette insuffisance natriurétique liée à l'insuffisance dopaminergique pourrait avoir pour corollaire l'existence d'une insuffisance en prostaglandines ou du système kallibréine-kinine, mais les preuves manquent encore à ce niveau. La part des prostaglandines, particulièrement de la $PGF_{2\alpha}$, et de la dopamine dans la dystonie veineuse reste à déterminer (55). Une déficience de ces deux dernières substances pourrait expliquer le malajustement postural de ces patientes à cause d'une distensibilité veineuse excessive, d'une séquestration du sang veineux et d'une stimulation du système rénine-angiotensine. Au sujet de l'incidence de cette maladie chez les femmes on peut noter que les taux plasmatiques de $PGF_{2\alpha}$ (56) et de l'excrétion urinaire de PGE (57) sont nettement plus bas chez elles que chez les hommes.

La bromocriptine, en palliant l'insuffisance dopaminergique, s'est révélée efficace au cours du traitement de l'oedème idiopathique prémenstruel (58), et la L-dopa avec carbidopa chez les patientes souffrant de la forme habituelle de la maladie (59).

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, larmolement, rougeur de la conjonctive, dyspnée, symptômes d'angine, éruption cutanée, fièvre, irritabilité 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 antipyrindoxinique 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.

C I B A
DORVAL, QUÉBEC

C-5003

Guide thérapeutique concis

PA Anafranil®

Antidépresseur

Indications et utilisation clinique

L'Anafranil (chlorhydrate de clomipramine) est indiqué dans le traitement médicamenteux de la maladie dépressive, y compris la phase dépressive de la psychose maniaco-dépressive et la mélancolie d'involution. L'Anafranil semble doué d'un léger effet sédatif qui peut être utile dans le soulagement de la composante anxieuse souvent présente dans la dépression. Il semble que l'Anafranil ait également quelque utilité comme traitement d'appoint des manifestations de la dépression agitée qui exacerbe parfois la névrose obsessionnelle.

Contre-indications

On ne doit pas administrer l'Anafranil en même temps que, ou moins de quatorze jours après l'administration d'un inhibiteur de la monoamine oxydase sans s'exposer à l'apparition de crises d'hypertension sévère avec, parfois, issue fatale. L'Anafranil est contre-indiqué chez les patients atteints de troubles hépatiques; ne pas l'administrer lorsque l'anamnèse révèle des dyscrasies sanguines.

L'Anafranil est contre-indiqué chez les patients qu'on sait hypersensibles à cet agent.

L'Anafranil est contre-indiqué en présence de glaucome car ses effets atropiniques peuvent aggraver cet état.

Utilisation durant la grossesse:

L'innocuité de cet agent chez les femmes enceintes n'a pas été établie. L'Anafranil ne doit donc pas être administré aux femmes en âge d'avoir des enfants, surtout durant le premier trimestre de grossesse, à moins que, de l'opinion du médecin traitant, les avantages prévus pour la patiente ne l'emportent sur les dangers possibles pour le foetus.

Mises en garde

Les avertissements suivants s'appliquent à l'Anafranil et aux autres antidépresseurs tricycliques.

Les agents tricycliques peuvent abaisser le seuil de convulsion. Leur administration doit donc se faire avec prudence chez les patients atteints de troubles convulsifs.

L'étude d'électrocardiogramme suggère que l'Anafranil ne doit pas être utilisé en présence d'insuffisance cardiaque ou circulatoire prononcée, ni après un infarctus myocardique de date récente ou une cardiopathie ischémique.

L'Anafranil possède aussi une action hypotensive qui peut être nuisible dans ces cas; la prudence s'impose donc chez les patients susceptibles d'avoir des accès d'hypotension.

Les agents tricycliques peuvent produire une rétention urinaire; les utiliser avec circonspection chez les patients atteints de troubles urinaires, surtout en présence d'hypertrophie prostatique. Les antidépresseurs tricycliques peuvent provoquer un iléus paralytique, surtout chez les patients âgés ou hospitalisés. Il faut donc prendre des mesures appropriées si la constipation survient. Tenir l'Anafranil dans un endroit sûr, hors de la portée des enfants.

Précautions à observer

Ne pas perdre de vue le fait que les patients très déprimés peuvent avoir des idées de suicide, et ce, même après une rémission marquée de leur maladie. Une surveillance étroite de ces patients s'impose donc durant le traitement à l'Anafranil; au besoin, les hospitaliser ou les soumettre simultanément à une électrothérapie.

Possibilité de réveil d'une schizophrénie latente, ou d'aggravation de manifestations psychotiques déjà existantes chez les schizophrènes. Les patients avec tendances maniaco-dépressives peuvent montrer des changements vers des manifestations hypomaniaques ou maniaques; possibilité de stimulation excessive chez les patients hyperactifs ou agités. Dans ces cas, considérer une réduction ou l'arrêt de l'Anafranil.

Comme l'Anafranil peut produire une sédation, surtout durant la phase initiale du traitement, on doit avertir les patients du danger de s'engager dans des activités exigeant une vigilance mentale, du jugement et une coordination physique.

Se souvenir que l'Anafranil peut bloquer les effets pharmacologiques des hypotenseurs comme la guanéthidine et autres agents semblables.

La prudence s'impose lorsqu'on prescrit l'Anafranil en présence d'hyperthyroïdie ou à des patients qui prennent conjointement une médi-

cation thyroïdienne. Bien que rarement, l'administration concomitante de composés tricycliques et d'une médication thyroïdienne a été suivie d'arythmies cardiaques transitoires.

On a signalé des cas d'ictère par obstruction et d'hypoplasie médullaire avec agranulocytose. On recommande de faire des numérations globulaires périodiques et des tests de la fonction hépatique chez les patients qui reçoivent l'Anafranil durant des périodes prolongées.

Réactions indésirables

Les réactions suivantes ont été signalées en cours de traitement à l'Anafranil ou à d'autres antidépresseurs tricycliques.

Effets sur le système nerveux central: somnolence, fatigue excessive, insomnie, effets extrapyramidaux comme tremblements et ataxie, céphalée, anorexie et convulsions. Des neuropathies périphériques ont aussi été signalées durant l'administration d'agents tricycliques.

Effets sur le comportement: agitation, excitation, accès de manie ou d'hypomanie, réveil d'une psychose, confusion, concentration perturbée, hallucinations visuelles.

Effets sur le système nerveux autonome: xérostomie, vision trouble, difficultés de l'accommodation, constipation, iléus paralytique, troubles de la miction, diaphorèse, nausées et vomissements.

Effets cardiovasculaires: hypotension (orthostatique surtout, avec vertiges), tachycardie, syncope, arythmie, asystolie, changements dans l'électrocardiogramme (y compris aplatissement ou inversion de l'onde T) et perturbations de la conduction cardiaque.

Effets hématologiques et autres effets toxiques: une agranulocytose, qui représente une réaction d'hypersensibilité, a été signalée. Possibilité d'éosinophilie. Ictère par obstruction, réactions cutanées de nature allergique, photosensibilisation, troubles intermittents de l'appétit, douleurs abdominales, changements dans la libido et gain pondéral.

Posologie et mode d'emploi

Patients âgés et adolescents exceptés: 25 mg 3 fois par jour au début; augmenter jusqu'à 150 mg ou plus par jour, selon le besoin. On ne recommande pas habituellement une posologie excédant 200 mg par jour en traitement ambulatoire. Des doses allant jusqu'à 300 mg par jour peuvent parfois être nécessaires chez des patients plus gravement malades et hospitalisés.

Patients âgés et adolescents: 20 à 30 mg par jour; augmenter de 10 mg par jour au besoin, selon la tolérance et la réponse du patient au médicament.

Présentation

Chaque dragée lenticulaire, jaune pâle, renferme 25 mg de chlorhydrate de clomipramine. Également, dragées triangulaires, jaune pâle, dosées à 10 mg de chlorhydrate de clomipramine. Flacons de 50 et de 500. Monographie fournie sur demande.

Références:

1. Rompel, H.: The Treatment of Depression, Med. Proc. 73, 631, (1967)
2. Clarke, F.C.: The Treatment of Depression in General Practice. S. Afr. Med. J. 45, 23, (1969)
3. Lasich, A.J.: Clinical Evaluation of a New Anti-Depressant (Anafranil), Med. Proc. 74, 312 (1968)

Geigy

Dorval, Qué. H9S 1B1

PAAB
CCPP

G-7004-R-1

l'admini-
cycloques
à suivre
struction et
coyrose
ions globu-
nction
ent
gées.
ées en cours
es anti-
somnia-
lets extra-
ataxia.
es neurt-
gnales
ciques.
excitation,
si d'une
perturbée,
me: névros-
comm-
e, troubles
vomisse-
n (arthros-
rie, syn-
ris dans
latissement
ions de la
toxicques:
une réaction
sibilité
réactions
sensibilisa-
nt, douleurs
oido et
enter
le besoin.
ent une
en traitement
à 300 mg par
chez des
hospitalisés.

1 mg par jour
course du

ble, renferme
line.
une pilule
lompramine.

2 500 (1987)
toris 5. An. Med. J. 4
an (Anafranil), Med. Pro.

PAR
CEP
G-7004-R

CANADA



Grâce à Anafranil, la vie a repris son cours normal.

Anafranil procure au patient:

- 1 une amélioration de l'humeur (souvent en 3 à 5 jours)¹
- 2 un soulagement des symptômes somatiques²
- 3 un apaisement de l'anxiété liée à la dépression³

**Maintenant indiqué dans le
traitement de la dépression agitée
avec exacerbation
de névrose obsessionnelle**



Anafranil[®]
Geigy

Dorval, Qué.
H9S 1B1

Le numéro de page de prescription
figure dans la liste des annonceurs.

G-7004-R

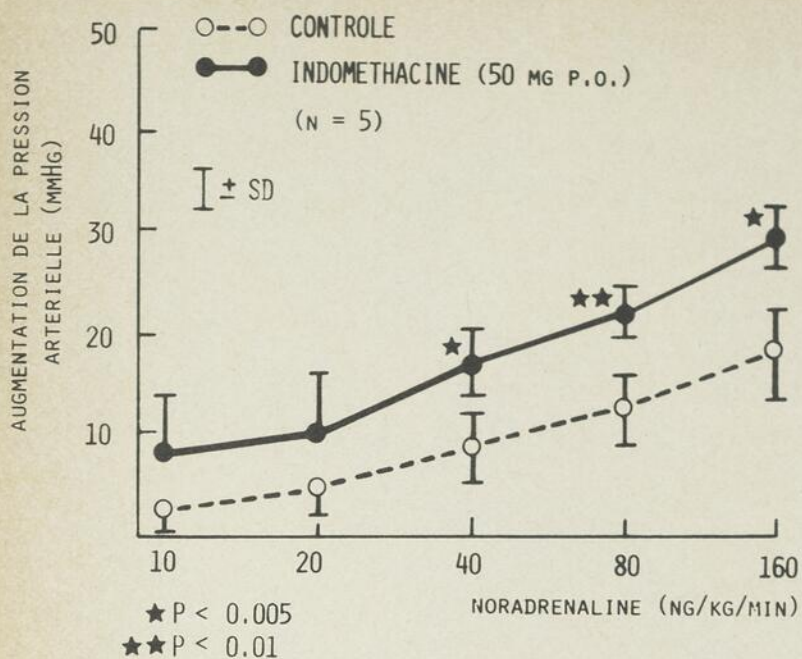


Fig. 4 — Effet potentialisateur de l'indométhacine sur l'augmentation de la pression artérielle induite par l'infusion de noradrénaline⁶¹.

On ne sait pas précisément quelle est la part de cette inhibition de la cyclo-oxygénase dans l'activité de ces anti-inflammatoires anti-algésiques — car il ne faut pas oublier qu'ils perturbent aussi l'activité du système kallikréine-kinine et inhibent la phosphodiesterase, entre autres! Même si cet effet n'est "que" secondaire, il n'en reste pas moins qu'il peut être lourd de conséquence. Ainsi les *néphropathies* rencontrées au cours du traitement, et si connues des praticiens, pourraient bien s'expliquer par une ischémie rénale consécutive à une diminution de la perfusion rénale faite de prostaglandines (60). Sans compter que l'indométhacine augmente la sensibilité vasculaire à l'angiotensine II et à la noradrénaline (61) (Fig. 4). La difficulté dans l'élucidation des modifications physiopathologiques induite par ces substances aspirin-like réside dans le fait qu'elles inhibent la synthèse des prostaglandines "en bloc", et que la part de l'inhibition de l'une ou de l'autre n'est pas élucidée.

Parmi les effets de l'indométhacine et des autres anti-inflammatoires non-stéroïdiens, il faut connaître les hyperkaliémies toxiques chez les patients souffrant de glomérulonéphrite chronique ou de diabète. Ceci s'explique par un hypoaldostéronisme hyporéninémique (HH). Selon une étude récente, l'HH serait à l'origine d'au moins la moitié des hyperkaliémies inexplicables (62).

Tableau II — Substances interférant avec ou stimulant la synthèse des prostaglandines.

Inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines	Analogues, précurseurs et stimulants de la synthèse des prostaglandines
a) <i>au niveau de la cyclo-oxygénase</i> Indométhacine Acide méclofénamique Aspirine Autres anti-inflammatoires non stéroïdiens et "aspirin-like"	a) prostacycline ⁷⁷ b) Acide arachidonique (plus inhibiteurs sélectifs pour diriger la synthèse dans la direction désirée, 15 H.P.P.A. ou Imidazole)
b) <i>au niveau de l'enzyme microsomal de la paroi artérielle</i> 15 H.P.P.A.	c) Furosémide ⁶⁸ (élévation de l'acide arachidonique libre)
c) <i>au niveau de la Thromboxane synthétase</i> Imidazole Hydralazine, diazoxide ⁶⁷	d) Ticlopidine ⁶⁶ (synthèse de PGE ₁ intra-plaquettaire)

Antagonistes et agonistes partiels⁷⁶

Chloroquine, Quinine, Procaïne, Quinidine, Anti-dépresseurs tricycliques, Méthylxanthines

Conséquences thérapeutiques

Les substances interférant avec les prostaglandines

Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens

L'indométhacine, l'aspirine, l'acide méclofénamique et, d'une manière générale, toutes les substances dites "aspirin-like" ou *anti-inflammatoires non-stéroïdiens*, sont des inhibiteurs plus ou moins puissants de la cyclo-oxygénase, donc de la synthèse des prostaglandines (Tableau II). Le mieux connu d'entre eux est probablement l'indométhacine. L'acide méclofénamique s'est parfois révélé plus puissant encore que l'indométhacine dans la réduction du flux sanguin rénal.

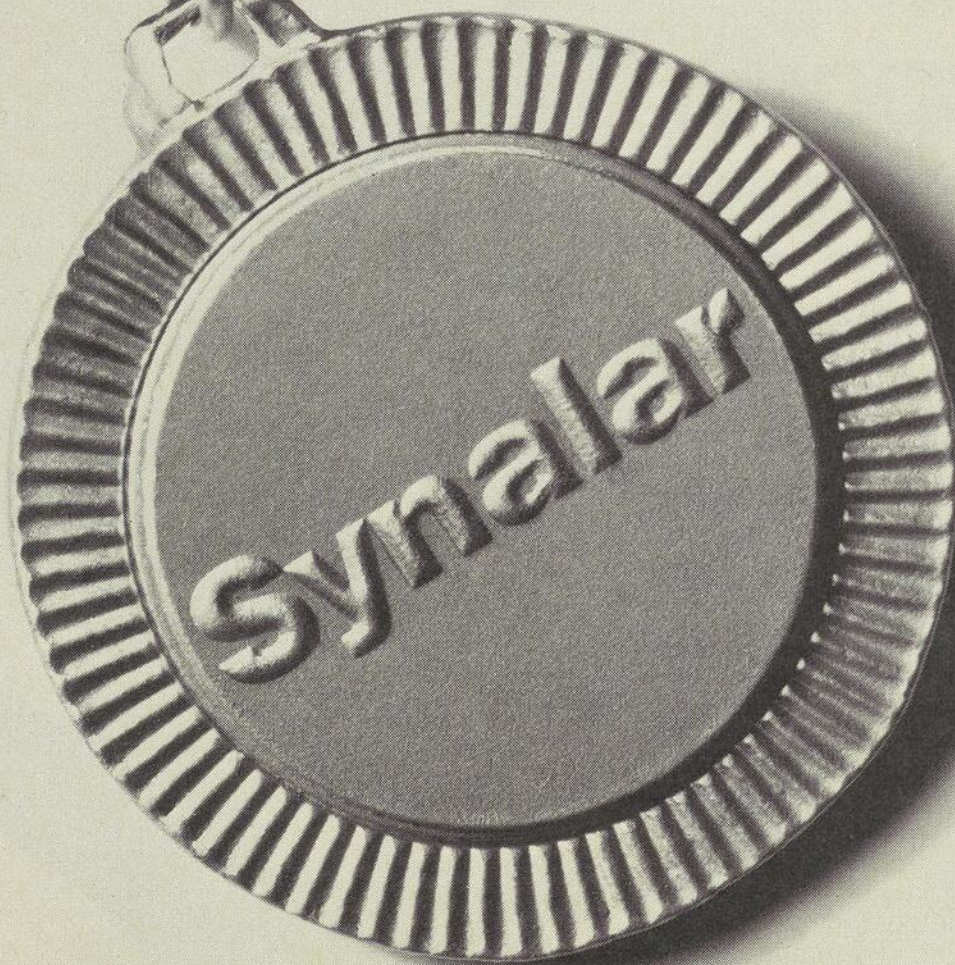
Nous avons observé une augmentation de la tension artérielle consécutive à la prise d'indométhacine (61), qui peut aussi diminuer fortement l'effet hypotenseur des diurétiques et des β -bloqueurs (63). Chez les patientes souffrant d'oedème idiopathique nous avons observé une oligo-anurie avec une insuffisance rénale progressive, réversible après l'arrêt de la médication. Il s'agit des patientes qui avaient l'excrétion de dopamine la plus basse dans la série. Il est probable qu'en présence d'une déficience dopaminergique ces patientes deviennent dépendantes de manière aiguë des prostaglandines (PGE₂, PGI₂) pour maintenir une natriurèse et une perfusion

SYNTEX

Syntex Ltée
Montréal, Québec H4P 2B5

Synalar® — en crème,
onguent ou solution
(acétonide de fluocinolone)

Classification: stéroïde topique
Monographie
disponible sur demande



**Un service exceptionnel
dans le domaine des stéroïdes topiques**

Calme l'inflammation
Combat l'infection

Cortisporin*

gouttes otiques

(polymyxine B-néomycine-hydrocortisone) stériles

Soulage en plus, la démangeaison

À cause de son action à large spectre, les gouttes otiques Cortisporin réagit contre les organismes gram négatifs et gram positifs, y compris ceux qui sont les plus souvent associés aux otites: *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* et streptocoques.

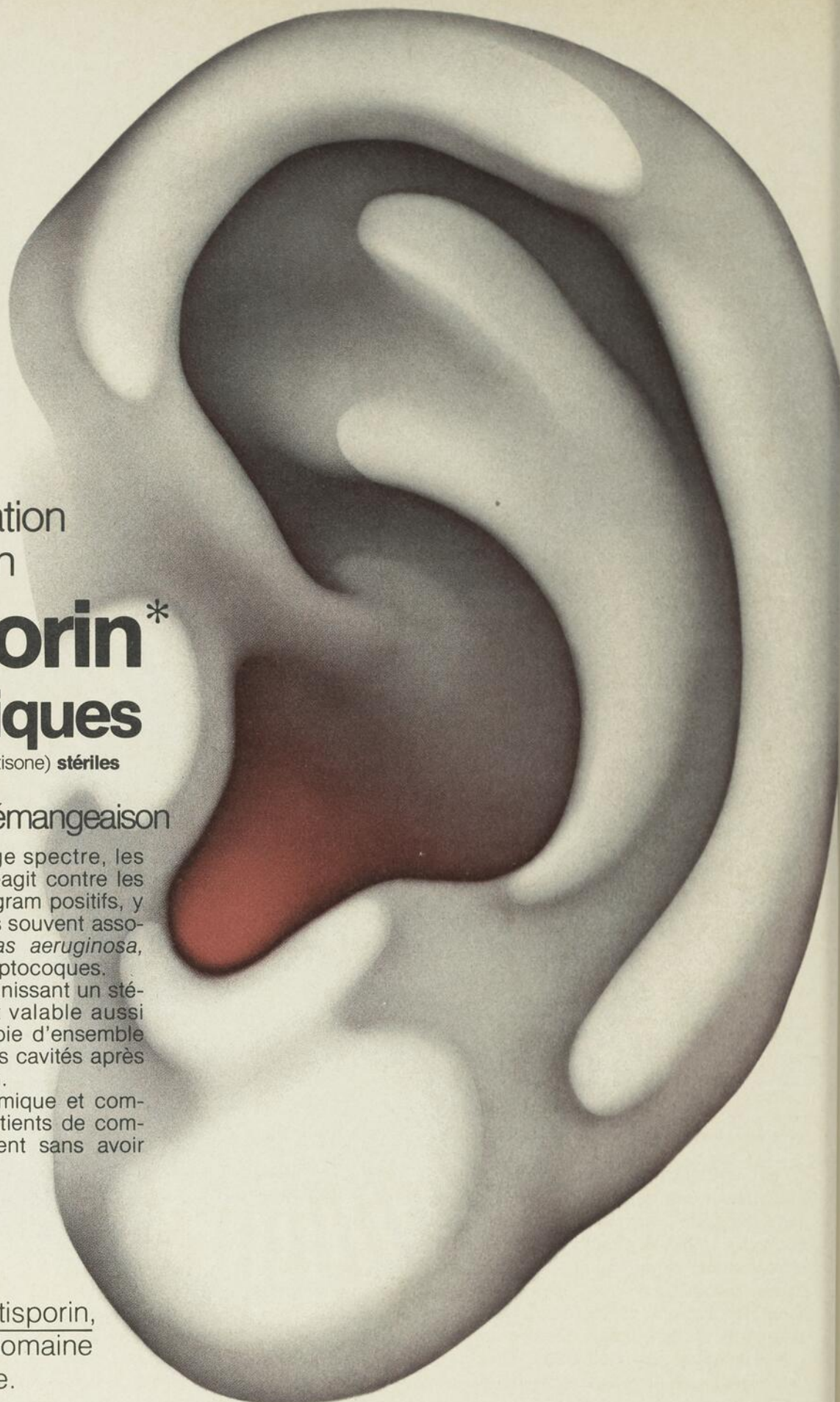
L'approche de Cortisporin unissant un stéroïde et un antibactérien est valable aussi comme adjuvant à une thérapie d'ensemble dans l'infection secondaire des cavités après mastoïdectomie et fénéstration.

Le flacon au format économique et commode de 7 ml permet aux patients de compléter entièrement le traitement sans avoir recours à un autre flacon.

Les gouttes otiques Cortisporin,
un chef de file dans le domaine
du traitement otologique.

 **CALMIC**

*Nom déposé



rénale minimale; l'inhibition médicamenteuse de la synthèse de ces PGs peut avoir ici des conséquences désastreuses.

Enfin, il faut tenir compte de l'effet intrinsèque minéralo-corticoïde de plusieurs anti-inflammatoires non-stéroïdiens (64), allant ici en partie dans le sens de la rétention sodée, rajoutant cet effet à l'inhibition de la synthèse des PGs.

Parmi les effets bénéfiques de l'indométhacine, rappelons son efficacité dans certaines hypotensions orthostatiques (45) et au cours du syndrome de Bartter (65).

Les agonistes et stimulants des PGs

Rappelons tout d'abord ce qui a été dit plus haut, à savoir que les PGs ne sont pas disponibles sous forme pharmacologique suffisamment stable pour être utilisées en thérapeutique. L'on imagine pouvoir utiliser l'acide arachidonique en bloquant plus ou moins sélectivement la synthèse de certaines PGs. L'on pourrait ainsi "jouer" sur la balance PGI₂-TxA₂: l'hydroperoxy-arachidonic acid (15 H.P.P.A.) inhibant la synthèse de PGI₂ et, au contraire, l'imidazole inhibant celle du TxA₂.

Autre molécule promise à un avenir intéressant la ticlopidine (pas encore disponible aux USA ni au Canada) est utilisée en Europe comme anti-aggrégant plaquettaire. La ticlopidine s'est en effet montrée capable d'augmenter la formation de PGE₁ et celle de PG de la série 2, en particulier PGD₂ (66). Son mécanisme d'action est donc différent de celui des anti-inflammatoires non-stéroïdiens. Peu de choses ont été rapportées concernant son effet systématique sur les PGs, mais son utilisation commerciale en Europe permettra certainement d'avoir bientôt des informations à ce sujet.

Les vasodilatateurs "d'action directe" et diurétique

Des observations récentes ont suggéré que l'hydralazine et le diazoxide sont des inhibiteurs sélectifs de la biosynthèse du TxA₂ donc d'une PG à action vasoconstrictrice (67). Cette découverte permettrait de lever le voile sur le mode d'action de ces produits, utilisés comme vasodilatateurs depuis longtemps et qu'on disait, par ignorance, avoir une action "directe". Le furosémide est capable d'entraîner une grande élévation de l'acide arachidonique libre (68) ce qui pourrait expliquer son effet sur les PGs et la rénine.

Tableau III — Substances interférant avec le système kallibréine-bradykinine.

Inhibiteurs ou antagonistes du système kallibréine-bradykinine	Stimulant de la bradykinine
Cyproheptadine (Périactin®)	Captopril ^{69, 70} (SQ 14225)
Aprotinin (Trasylol®)	

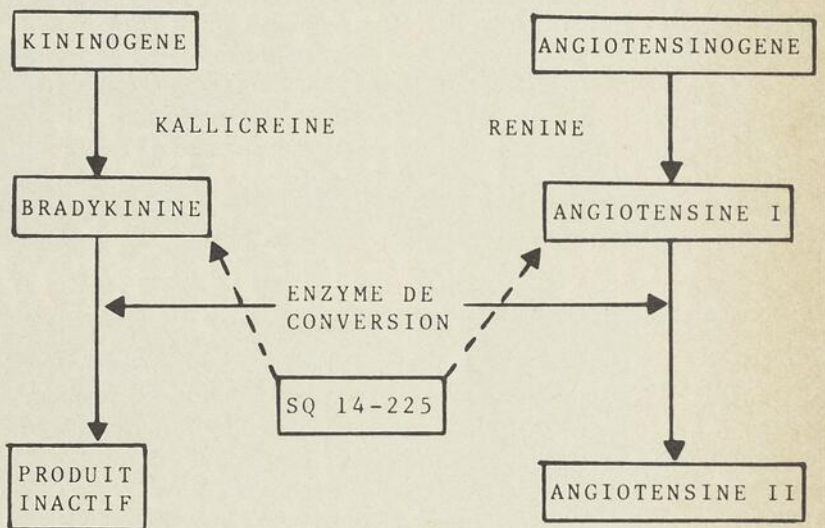


Fig. 5 — Le SQ 14-225 est un inhibiteur de l'enzyme de conversion qui est responsable à la fois de la formation d'angiotensine II à partir de l'angiotensine I et de la dégradation de la bradykinine.

Tableau IV — Substances interférant avec ou stimulant la synthèse de la dopamine, agonistes et antagonistes des récepteurs dopaminergiques.

Agonistes des récepteurs	Inhibiteurs de la recaptation de la dopamine	Antagonistes des récepteurs	Précurseurs et Analogues	Autres
a) directs Bromocriptine Apomorphine Piribedil Lergotrile b) indirects (libération de la dopamine) Amphétamine	Nomifensin ⁷⁵ Réserpine	Métoprololamide Chlorpromazine Triflupérazine Pimozide Phénothiazines Halopéridol	Levodopa γ-glutamyl-dopa ⁷¹ γ-glutamine-dopamine ⁷² ester de N-méthyl-dopamine ⁷⁸ dopamine-HCl	a) inhibiteurs de la synthèse de la dopamine — Carbidopa — α-méthyl-p-tyrosine b) inhibiteurs de la dégradation de la dopamine — I.M.A.O. (e.g. pheniprazine) — inhibiteurs de la COMT (e.g. 3, 4 diOH-2-méthyl-propriaphenone)

Les molécules interférant avec le SKB

Antagonistes de la bradykinine (Tableau III)

Antagoniste de la bradykinine, la *cyproheptadine* (Periactin®) est utilisée sur une large échelle pour ses propriétés antihistaminiques et anti-sérotoninergiques, et en particulier comme stimulant de l'appétit. Sa spécificité anti-bradykinine n'est donc pas absolue mais semble utile dans le traitement de l'hypotension orthostatique (44) et il est donc intéressant de garder cette propriété à l'esprit.

Un autre principe de traitement antibradykininique est l'utilisation d'*aprotinine* (Trasylo®) lequel en dehors de son effet inhibiteur sur la trypsine, est un inhibiteur de la kallikréine. Cet effet aide à prévenir la défaillance circulatoire dans la pancréatite aiguë due à un hyperbradykininisme.

Stimulant de la bradykinine

Connu pour son activité inhibitrice de l'enzyme de conversion, le *Captopril* (SQ 14 225) et d'autres inhibiteurs similaires de l'enzyme de conversion activent aussi puissamment la bradykinine (69). Leur activité anti-hypertensive peut donc s'expliquer soit par une inhibition de la transformation de la bradykinine en produit inactif, soit par une inhibition de la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II, ces deux réactions étant catalysées par le même système enzymatique (Fig. 5). Ainsi le traitement par le Captopril a entraîné une baisse de la tension artérielle qui ne peut s'expliquer par son mécanisme d'action classique et on doit tenir compte de son activité positive sur la bradykinine (70).

Les antagonistes des récepteurs dopaminergiques

Le tableau IV rappelle les principales molécules possédant cette propriété. Il s'agit donc de substances à tropisme pour le système nerveux central, *neuroleptiques*, comme l'*halopéridol*, très utilisé pour ses propriétés anti-dopaminergiques, la *chlorpromazine*, les *phénothiazines*, le *métoclopramide* (Maxéran®), etc. Nous n'insisterons pas ici sur les effets secondaires de type parkinsoniens, largement documentés, rencontrés avec ces produits. Il est cependant utile de savoir que le blocage des récepteurs de la DA est aussi périphérique.

Les principales conséquences de cette dernière action sont la diminution de la natriurèse, probablement celle du débit sanguin rénal. Dans les cas d'hypotension orthostatique avec excès de DA, ces substances sont très utiles grâce à leur blocage des récepteurs dopaminergiques. Le *métoclopramide*, utilisé pour ses propriétés anti-nauséuses, possède une telle activité de façon puissante. Ceci est illustré par sa capacité d'augmenter la rénine plasmatique et l'aldostérone plasmatique (59), la dopamine ou la stimulation dopaminergique étant au contraire inhibiteurs de la rénine et/ou de l'aldostérone respectivement (50). Des conséquences hémodynamiques sur la tension artérielle et l'équilibre sodé sont donc à attendre au cours des traitements avec ces substances utilisées sur une grande échelle.

Les analogues de la dopamine et les agonistes dopaminergiques

Le tableau IV fait la liste des principaux produits connus à ce jour. Nous ne reviendrons pas sur la *lévodopa*, dont l'activité rénale, notamment sur l'excrétion du sodium et le flux sanguin rénal, et l'effet hypotenseur, ont été décrits au chapitre "hypotension orthostatique".

Par contre, il semble utile d'insister sur la *bromocriptine*, moins connue, car plus récente, et qui semble vouée à un assez large avenir thérapeutique. Aujourd'hui utilisé pour ses propriétés anti-prolactiniques et dans le traitement de l'acromégalie, ce dérivé semi-synthétique de l'ergot de seigle est un puissant dopaminomimétique. Son indication actuelle est donc représentée par les syndromes aménorrhée-galactorrhée type Chiari-Frommel, les stérilités avec hyperprolactinémies, plus fréquentes qu'on ne le pensait, et, pour certains auteurs, l'inhibition de la montée laiteuse. Elle a été testée, mais avec moins de succès cependant que la L-dopa, dans le syndrome de Parkinson, ainsi que dans l'acromégalie et l'hypertension artérielle avec un certain effet.

Une des possibilités thérapeutiques d'avenir semble donc être ouverte à ce dopaminomimétique du côté de l'hypertension artérielle, en particulier les formes où la place de l'insuffisance dopaminergique pourrait être établie. La bromocriptine peut aussi être utilisée dans le traitement des oedèmes de plusieurs étiologies comme cela a été déjà fait.

Le développement récent de produits comme la *gamma-glutamyl-dopa* (71) et la *gamma-glutamyl-dopamine* (72), qui ont la propriété de libérer quasi exclusivement au niveau rénal la dopa et la dopamine semble particulièrement intéressant. Tous les syndromes cités dans la présente revue, nécessitant une meilleure excrétion du sodium, pourraient en profiter. En particulier, bien sûr, les oedèmes, mais aussi l'hypertension artérielle. Cette molécule pourrait représenter un véritable "diurétique physiologique" avec une sélectivité rénale. Ce peut être donc un traitement non seulement symptomatologique à l'instar des diurétiques connus, mais aussi étiologique dans un bon nombre de cas.

Avant d'en terminer avec les analogues de la dopamine, rappelons que la *dopamine-HCl* est utilisée depuis plusieurs années dans le traitement du choc cardiogénique et de l'insuffisance rénale aiguë.

Conclusion

Méconnu depuis longtemps car l'attention avait surtout été attirée par les systèmes conservateurs du sodium et plutôt vasoconstricteurs, il semble bien exister un véritable système vasodilatateur et natriurétique dans l'organisme, en balance avec le premier. Ceci est particulièrement intéressant car par sa stimulation ou son blocage, de nombreuses applications cliniques sont possibles, citées plus haut. Avoir à l'esprit que des médicaments aussi couramment utilisés que l'aspirine, l'indométhacine d'une part, les neuroleptiques tels que l'halopéridol, le métoclopramide, d'autre part, ou encore la L-dopa et la bromocriptine, interagissent avec la synthèse des prostaglandines pour les premières et la dopamine pour les autres est probablement très utile en thérapeutique courante et pour la meilleure compréhension de bien des effets secondaires.

pro-
sur la
excré-
hypo-
ortho-
a bro-
semble
ord'hui
ans le
étique
étique.
s syn-
mmel.
quences
ibition
moins
me de
ension
r sem-
u côté
nes où
it être
ans le
comme
me la
-lopa-
lusive-
le par-
s dans
on du
en sûr.
Celle
étique
ut être
ique à
ogique
de la
utilisée
oc car-
avait
du so-
exister
e dans
parti-
u son
t pos-
édica-
domé-
alopé-
la L-
nthèse
amine
rapeu-
on de
IADA

dans l'hypertension et l'angor

A hand is shown holding a stethoscope, with the chest piece positioned over the hand. The stethoscope's tubing and binaural are visible, extending downwards. The background is a solid, dark blue color.

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 Lancet¹ 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?

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.



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

Le système vasodilatateur-natriurétique (SVN) composé du système nerveux autonome, de la dopamine (DA), du système kallibréine-bradykinine (SKB) et des prostaglandines (PGE₂, PGA₂, prostacycline) semble être un mécanisme homéostatique tendant à s'opposer aux surcharges volémiques et sodées. Le SVN est en balance avec le système rénine-angiotensine-aldostérone qui est vasoconstricteur et conservateur de sodium. Une hyperfonction du SVN ou de certaines de ses composantes semble être à l'origine de nombreux types d'hypotension orthostatique (rôle de la DA, du SKB, des PGs) et du syndrome de Bartter (rôle des PGE surtout). Une hypofonction du SVN a été suggérée au cours de situations telles que l'œdème idiopathique (dopamine), l'hypoadostéronisme hyporéninémique (PGE surtout), les néphropathies aux anti-inflammatoires non-stéroïdiens, etc. Une dysfonction du SVN semble exister au cours de l'hypertension artérielle essentielle avec des éléments d'hypofonction au niveau rénal mais plutôt d'hyperfonction au niveau plasmatique. La balance prostacycline-thromboxane A₂, responsable de l'aggrégation plaquettaire, participe aussi à la balance vasodilatation-vasoconstriction, d'où sa place probablement primordiale dans l'équilibre hémodynamique, la fonction rénale, le spasme coronaire et l'athérosclérose. Les conséquences cliniques et thérapeutiques de la compréhension de ce système sont nombreuses et les tableaux I, II et III rappellent les différentes substances interférant avec ce système et ayant un potentiel thérapeutique.

The vasodilator-natriuretic system (VNS) appears to be a phylogenetic heritage from aquatic life and serves as a homeostatic response to sodium and volume loading. It has remained unexplored until recently because more attention has been given to the vasoconstrictor-antinatriuretic system (renin-angiotensin-aldosterone). The VNS appears to be involved in numerous clinical conditions. Figure 1 summarizes the cascade by which the sympathetic nervous system, dopamine (DA) particularly, is capable of stimulating intrarenally kallikrein and bradykinin and to stimulate synthesis of the vasodilator and natriuretic prostaglandins (PGE₂, PGA₂). The participation of some other low and high molecular weight peptides in the VNS remains controversial. The numerous interrelations between the VNS and the renin-angiotensin-aldosterone system (Figure 2) are probably responsible for the physiological balance between these two systems. Table IV summarizes the main disorders related to a dysfunction of DA, the kallikrein-bradykinin system (KBS) and prostaglandins. A hyperfunction of the VNS appears to be involved in some forms of orthostatic hypotension; more specifically DA and KBS are hyperactive in primary aldosteronism, PGE₂ and KBS in Bartter's syndrome. It is always difficult to determine whether the hyperfunction of the VNS represents a factor causing the diseases or a compensatory mechanism. This dilemma is particularly evident in essential hypertension where plasma levels of DA and some PGs are increased while urinary excretion of DA, kallikrein and PGE₂ are low. A hypofunction of DA, a natriuretic component of the VNS, could be contributing to "idiopathic" edema and

sexual differences in some PGs could explain its exclusive incidence in women; a hyporeninemic hypoaldosteronism secondary to the deficiency of some PGs modulating renin release has been related to the majority of otherwise unexplained cases of hyperkalemia. Tables I, II and III summarize the main substances interfering with the metabolism or action of PGs, KBS and DA. Non steroid anti-inflammatory drugs are known to inhibit cyclo-oxygenase and, therefore, PGs synthesis (Figure 3). The nephropathies described with some of these "aspirin-like" or analgetic drugs could be explained by renal ischemia due to a suppression of the synthesis of vasodilating PGs. By using arachidonic acid as a precursor and inhibitors such as 15 H.P.P.A. or imidazole one could divert the synthesis of PGs toward TxA₂ or PGI₂ respectively, and modify the balance between these two substances. Ticlopidine is a specific PGE₁ stimulator in platelets. Cyprohep-

tadin and aprotinin are antagonists of the KBS, the first useful in treatment of the hyperbradykininism in orthostatic hypotension, the second of that in acute pancreatitis. Captopril is an inhibitor of the converting enzyme (Figure 5) exerting its hypotensive effect by inhibition of angiotensin II but also by stimulation of bradykinin. Bromocriptine, an agonist of the dopaminergic receptors used for treatment of hyperprolactinemia and acromegaly, may be very efficient in treatment of idiopathic edema and hypertension. Gamma-glutamyl-dopamine, a prodrug releasing DA selectively in the kidney, could be a promising new treatment of hypertension, congestive heart failure and edema. Metoclopramide and some neuroleptics are potent antagonists of the DA receptors, useful in hyperdopaminergic conditions such as some forms of orthostatic hypotension.

Bibliographie

- Eisenbach, G.M., Brod, J. (eds): *dans* Contributions to Nephrology, volume 12 "Vasoactive Renal Hormones" et volume 13 "Non vasoactive Renal Hormones", S. Karger, New York, 1978.
- Dirks, J.H., Seely, J.F. et Levy, M: Control of extracellular fluid volume and the pathophysiology of edema formation, *dans* The Kidney, Brenner, B.M. et Rector, F.C. Jr (eds), W.B. Saunders, Philadelphia, chapitre 14, pp 495-552, 1976.
- Guyton, A.C., Coleman, T.G., Cowley, A.W. Jr., Manning, R.D. Jr., Norman, R.A. Jr. et Ferguson, J.D.: A system analysis approach to understanding long-range arterial blood pressure control and hypertension. *Circ. Res.* 35: 159-176, 1974.
- Hornych, A.: Prostaglandins and high blood pressure. *Contr. Nephrol.* 12: 54-68, 1978.
- Kotchen, T.A. et Miller, M.C.: Effect of prostaglandins on renin activity. *Am. J. Physiol.* 226: 314-318, 1974.
- Ferreira, S.H. et Vane, J.R.: Prostaglandins: Their disappearance from and release into the circulation. *Nature (Lond.)* 216: 868-873, 1967.
- McGiff, J.C. et Itskovitz, H.D.: Prostaglandins and the kidney. *Circ. Res.* 33: 479-488, 1973.
- Moncada, A., Gryglewski, R., Bunting, S. et Vane, J.R.: An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature*: 263: 663-665, 1976.
- Gryglewski, R.J., Bunting, S., Moncada, S., Flower, R.J. et Vane, J.R.: Arterial walls are protected against deposition of platelet thrombi by a substance (prostaglandin x) which they make from prostaglandin endoperoxides. *Prostaglandins* 12: 685-713, 1976.
- Dusting, G.J., Moncada, S., Mullane, K.M. et Vane, J.R.: Implications of prostacyclin generation for modulation of vascular tone. *Clin. Sci. Mol. Med.* 55: 195s-198s, 1978.
- Hamberg, M., Svensson J. et Samuelsson, B.: Prostaglandin endoperoxides. A new concept concerning the mode of action and release of prostaglandins. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 71: 3824-3828, 1974.
- Svensson, J., Hamberg, M. et Samuelsson, B.: Prostaglandin endoperoxides IX. Characterization of rabbit aorta contracting substance (RCS) from guinea pig lung and human platelets. *Acta Physiol. Scand.* 94: 222-228, 1975.
- Jaffe, B.M., Behrman, H.R. et Parker, C.W.: Radioimmunoassay measurement of Prostaglandins E, A and F in human plasma. *J. Clin. Invest.* 52: 398-405, 1973.

14. Nakano, J.: General pharmacology of prostaglandins, dans *The Prostaglandins: Pharmacological and Therapeutic Advances*, Cuthbert (ed), Heineman, London, 1973, pp 23-124.
15. Muirhead, E.E., Germain, G., Leach, B.E., Pitcock, J.A., Stephenson, P. Brooks, B., Brosius, W.L., Daniels, E.G. et Hinman, J.W.: Production of renomedullary prostaglandins by renomedullary interstitial cells grown in tissue culture. *Circ. Res.* 31: suppl. II: 161-172, 1972.
16. Larsson, C., et Anggard, E.: Regional differences in the formation and metabolism of prostaglandins in the rabbit kidney. *Eur. J. Pharmacol.* 21: 30-36, 1975.
17. Kauker, M.L.: Prostaglandins E₂ effect from the luminal side on renal tubular ²²Na efflux: Tracer micro-injection studies (39653). *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 154: 274-277, 1977.
18. Grantham, J.J. et Orloff, J.: Effect of prostaglandins E₁ on the permeability response of the isolated collecting tubule to vasopressin, adenosine 3'5'-monophosphate and theophylline. *J. Clin. Invest.* 47: 1154-1161, 1968.
19. Elliot, A.H. et Nuzum, F.R.: The urinary excretion of a depressor substance (kallikrein of Frey and Kraut) in arterial hypertension. *Endocrinology* 18: 462-474, 1934.
20. Margolius H.S., Horwitz, D., Pisano, J.J. et Keiser, H.R.: Urinary kallikrein excretion in hypertensive man: Relationship to sodium intake and sodium-retaining steroids. *Circ. Res.* 35: 820-825, 1974.
21. Margolius, H.S., Horwitz, D., Geller, R.G., Alexander, R.W., Gill, J.R. Jr., Pisano, J.J. et Keiser, H.R.: Urinary kallikrein excretion in normal man: Relationship to sodium intake and sodium-retaining steroids. *Circ. Res.* 35: 812-819, 1974.
22. McGiff, J.C., Terragno, N.A., Malik, K.U. et Lonigro, A.J.: Release of a prostaglandin E-like substance from canine kidney by bradykinin. *Circ. Res.* 31: 36-43, 1972.
23. Najsletti, A. et Colina-Chourio, J.: Interaction of mineralocorticoids, renal prostaglandins and the renal kallikrein-kinin system. *Fed. Proc.* 35: 189-193, 1976.
24. Colina-Chourio, J., McGiff, J.C. et Najsletti, A.: Effect of aldosterone and deoxycorticosterone on the urinary excretion of kallikrein and of prostaglandin E-like substance in the rat. *Contr. Nephrol.* 12: 126-131, 1978.
25. Webster, M.E. et Gilmore, J.P.: Influence of kallidin-10 on renal function. *Am. J. Physiol.* 206: 714-718, 1964.
26. Carone, F.A., Pullman, T.N., Oparil, S. et Nakamura, S.: Micro puncture evidence of rapid hydrolysis of bradykinin by rat proximal tubule. *Am. J. Physiol.* 230: 1420-1424, 1976.
27. Pisano, J.J., Corthorn, J., Yates, K. et Pierce, J.V.: The kallikrein-kinin system in the kidney. *Contr. Nephrol.* 12: 116-125, 1978.
28. Scicli, A.G., Carretero, O.A., Hampton, A., Cortes, P. et Oza, N.B.: Site of kininogenase secretion in the dog nephron. *Am. J. Physiol.* 230: 533-536, 1976.
29. Smith, W.L. et Wilkin, G.P.: Distribution of prostaglandin-forming cyclo-oxygenase in rat, rabbit and guinea pig kidney as determined by immunofluorescence. *Fed. Proc.* 36/3: 309, 1977 (abstract).
30. Cucho, J.L., Kuchel, O., Barbeau, A., Boucher, R. et Genest, J.: Effets cardiovasculaires de la dopamine: implications physiopathogéniques dans la régulation de la tension artérielle. *Union Méd. Can.* 101: 2090-2093, 1972.
31. Cucho, J.L., Kuchel, O., Barbeau, A., Boucher, R. et Genest, J.: Relationship between the adrenergic nervous system and renin during adaptation to upright posture. A possible role for 3,4-dihydroxyphenethylamine (dopamine). *Clin. Sci.* 43: 481-489, 1972.
32. Alexander, R.W., Gill, J.R. Jr., Yamabe, H., Lovenberg, W. et Keiser, H.R.: Effects of dietary sodium and of acute saline infusion on the interrelationship between dopamine excretion and adrenergic reactivity in man. *J. Clin. Invest.* 54: 194-200, 1974.
33. Ball, S.G. et Lee, M.R.: Increased urinary dopamine in salt loaded rats. *Clin. Sci. Mol. Med.* 52: 20P-21P, 1977.
34. Ball, S.G. et Lee, M.R.: The effect of carbidopa administration on urinary sodium excretion in man. Is dopamine an intrarenal natriuretic hormone? *Br. J. Clin. Pharmacol.* 4: 115-119, 1977.
35. Hardaker, W.T. Jr. et Wechsler, A.S.: Redistribution of renal intracortical blood flow during dopamine infusion in dogs. *Circ. Res.* 33: 437-444, 1973.
36. Davis, B.B., Walter, M.J. et Murdaugh, H.V.: The mechanism of the increase in sodium excretion following dopamine infusion. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 129: 210-213, 1968.
37. Kuchel, O., Buu, N.T., Unger, Th., Lis, M. et Genest, J.: Free and conjugated plasma and urinary dopamine in human hypertension. *J. Clin. End. Metab.* 48: 425-429, 1979.
38. Kuchel, O., Buu, N.T., Hamet, P., Nowaczynski, W. et Genest, J.: Free and conjugated dopamine in pheochromocytoma, primary aldosteronism and essential hypertension. *Hypertension* 1 (3): juin 1979.
39. Maseri, A., L'Abbate, A., Baroldi, G., Chierchia, A., Marzilli, M., Ballestra, A.M., Severi, S., Parodi, O., Biagini, A., Distanti, A. et Pesola, A.: Coronary vasospasm as possible cause of myocardial infarction. *New Engl. J. Med.* 23: 1271-1277, 1978.
40. Finley, G.D., Whitsett, T.L., Cucinell, E.A. et Goldberg, L.I.: Augmentation of sodium and potassium excretion, glomerular filtration rate and renal plasma flow for levodopa. *New Engl. J. Med.* 286: 865-870, 1971.
41. Katz, R.L.: Hazardous effects of drugs in hypertensive patients scheduled for elective surgery. *Cardiovasc. Med.* 3: 1185-1205, 1978.
42. Lebel, M., Kuchel, O., Barbeau, A., Hamet, P., Cucho, J.L., Nowaczynski, W., Boucher, R. et Genest, J.: Excès de dopamine dans l'hypotension orthostatique post-sympathectomie; traitement par un inhibiteur de la dopa-décarboxylase. *Union Méd. Can.* 102: 819-825, 1973.
43. Nielsson, A. et Hökfelt, B.: Effect of the dopamine agonist bromocriptine on blood pressure, catecholamines and renin activity in acromegalics at rest, following exercise and during insulin-induced hypoglycemia. *Acta Endocrinol.* 88, suppl 216: 83-96, 1978.
44. Streeten, D.H.P., Kerr, L.P., Kerr, C.B., Prior, J.C. et Dalakos, T.G.: Hyperbradykininism: A new orthostatic syndrome. *Lancet* ii: 1048-1053 1972.
45. Kochar, M.S. et Itskovitz, H.D.: Hemodynamic and hormonal alterations in idiopathic orthostatic hypotension and response to various modalities of treatment. *Clin. Res.* 25: 230A, 1977 (abstract).
46. Gill, J.R. Jr., Frölich, J.C., Bowder, R.W., Taylor, A.A., Keiser H.E., Seybarth, H.W., Oates, J.A. et Bartter, F.C.: Bartter's syndrome: A disorder characterized by high urinary prostaglandins and a dependence of hyperreninemia on prostaglandin synthesis. *Am. J. Med.* 61: 43-51, 1977.
47. Weber, P.C.: Renal prostaglandins in the control of renin. *Contr. Nephrol.* 12: 92-105, 1978.
48. McGiff, J.C., Crowshaw, K., Terragno, N.A. et Lonigro, A.J.: Release of a prostaglandin-like substance into renal venous blood in response to angiotensin II. *Circ. Res.* 26/27, suppl. I: 121-130, 1970.
49. Larsson, C., Weber, P. et Anggard, E.: Arachidonic acid increases and indomethacin decreases plasma renin activity in the rabbit. *Eur. J. Pharmacol.* 28: 391-394, 1974.
50. Edwards, C.R., Miall, P.A., Hanker, J.P., Thorner, M.O., Al-Dujaill, E.A.S. et Besser, G.M.: Inhibition of the plasma-aldosterone response to frusemide by bromocriptine. *Lancet* i: 903-905, 1975.
51. Barnardo, D.E., Summerskill, W.H.L., Strong, C.G. et Baldus, W.P.: Renal function, renin activity, and endogenous vasoactive substances in cirrhosis. *Am. J. Dig. Dis.* 15: 419-425, 1970.
52. Smiley, J.W., Del Guercio, E.J., March, N.M. et Hornych, A.: Syndrome de Bartter. Syndrome d'hyperprostaglandinisme primaire rénal. *J. Urol.* 83: 693-699, 1977.
53. Halushka, P.V., Wholtmann, H., Privitera, P.J., Hurwitz, G. et Margolius, H.S.: Bartter's syndrome: Urinary pro-

- staglandin E-like material and kallikrein; indomethacin effects. *Ann. Intern. Med.* 87: 281-286, 1976.
54. Kuchel, O., Cucho, J.L., Buu, N.T., Guthrie, G.P. Jr., Unger, T., Nowaczynski, W., Boucher, R. et Genest, J.: Catecholamine excretion in "idiopathic" edema: Decreased dopamine excretion, a pathogenic factor? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 44: 639-646, 1977.
 55. Osborne, N.M., Wenger, J.J. et Willens, W.: The cardiovascular pharmacology of L (-) dopa: Peripheral and central effects. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 178: 517-528, 1971.
 56. Wolfe, L., Mamer, O. et Rostworowski, K.: Prostaglandin levels in human body fluid. *Clin. Res.* 20: 925, 1972 (abstract).
 57. Abe, K., Yasujima, M., Chibao, S., Irowaka, N., Ito, T. et Yoshinaga, K.: Effect of furosemide on urinary excretion of prostaglandin E in normal volunteers and patients with essential hypertension. *Prostaglandins* 14: 513-521 1977.
 58. Benedek-Jaszmann, L.J. et Hearn-Sturtevant, M.D.: Premenstrual tension and functional infertility. Aetiology and treatment. *Lancet* i: 1095-1098, 1976.
 59. Norbiato, G., Bivillacqua, M., Raggi, U., Micossi, P., Nitti, F., Lanfredini, M. et Barbieri, S.: Effect of metoprolamide, a dopaminergic inhibitor, on renin and aldosterone in idiopathic edema: Possible therapeutic approach with levodopa and carbidopa. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 48: 37-42, 1979.
 60. McGiff, J.C., Terragno, D.A. et Terragno, N.A.: Prostaglandins and renal function. *Contr. Nephrol.* 12: 27-40, 1978.
 61. Guthrie, G.P. Jr., Messerli, F.H., Kuchel, O. et Genest, J.: Enhanced sensitivity to pressor agents by indomethacin in normal man. *Clin. Res.* 24: 220A, 1976 (abstract). A être publié.
 62. Tan, S.Y. et Burton, M.: Hyporeninemic hypoaldosteronism: An overlooked cause of hyperkalemia. *Clin. Res.* 25: 567A, 1977 (abstract).
 63. Lopez-Ovejero, J.A., Weber, M.A., Drayer, J.I.M., Sealey, J.E. et Laragh, J.H.: Effects of indomethacin alone and during diuretic or β -adrenoreceptor-blockade therapy on blood pressure and the renin system in essential hypertension. *Clin. Sci. Mol. Med.* 55: 203s-205s, 1978.
 64. Feldman, D. et Couropmitree, Ch.: Intrinsic mineralocorticoid agonist activity of some nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A postulated mechanism for sodium retention. *J. Clin. Invest.* 57: 1-7, 1976.
 65. Verbeckmoes, R., Damme, B. van, Clement, J., Amery, A. et Michielsen, P.: Bartter's syndrome with hyperplasia of renomedullary cells: Successful treatment with indomethacin. *Kidney Int.* 9: 302-307, 1976.
 66. Lagarde, M., Ghazi, I., Verry, M. et Dechavanne, M.: Action de la ticlopidine sur le métabolisme des prostaglandines plaquettaires. Septième congrès international de Pharmacologie, Paris, 1978 (abstract).
 67. Greenwald, J.E., Wong L.K., Bianchine, J.R. et Pangamala, R.V.: A study of antihypertensive agents as selective Tx₂ biosynthesis inhibitors. *Clin. Res.* 26: 648A, 1978 (abstract).
 68. Weber, P.C., Scherer, B. et Larsson, C.: Increase of free arachidonic acid by furosemide in man as the cause of prostaglandins and renin release. *Eur. J. Pharmacol.* 41: 329-332, 1977.
 69. Williams, G.H. et Hollenberg, N.K.: Accentuated vascular and endocrine response to SQ 20881 in hypertension. *New Engl. J. Med.* 297: 184-188, 1977.
 70. Larochelle, P., Genest, J., Kuchel, O., Boucher, R., et McKinstry D.: Effect of Captopril (SQ 14225) on blood pressure, peripheral renin activity, and angiotensin I converting enzyme activity. A être publié dans "Can. Med. Assoc. J.", 1979.
 71. Wilk, S., Mizoguchi, H. et Orlowski, M.: γ -glutamyl dopa: A kidney-specific dopamine precursor. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 206: 227-232, 1978.
 72. Kyncl, J.J., Minard, F.N. et Jones, P.H.: L- γ -glutamyl dopamine, an oral dopamine prodrug with renal selectivity, dans *Peripheral Dopaminergic Mechanisms*, Imbs, J.L. et Schwartz, J. (eds), Pergamon Press, sous presse, 1979.
 73. Zusman, R.M., Snider, J.J., Cline, A., Caldwell, B.V. et Speroff, L.: Antihypertensive function of a renal-cell carcinoma. Evidence for a prostaglandin-A-secreting tumor. *New Engl. J. Med.* 290: 843-845, 1974.
 74. Silberbauer, K., Scherthaner, G., Sinzinger, H., Pizakatz, H. et Winter, M.: Decreased vascular prostacyclin in juvenile-onset diabetes. *N Engl. J. Med.* 300: 366-367, 1979 (Letter to the Editor).
 75. Muller, E.E., Genazzani, A.R. et Murru, S.: Nomifensine — Diagnostic test in hyperprolactinemic states. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 47: 1352-1357, 1978.
 76. Manku, M.S. et Horrobin, D.F.: Chloroquine, quinine, procaine, quinidine, tricyclic antidepressants, and methylxanthines as prostaglandin agonists and antagonists. *Lancet* 20: 1115-1117, 1976
 77. Jentzer, J.H., Sonnenblick, E.H. et Kirk, E.S.: Specificity of prostacyclin as a coronary artery vasodilator. *Clin. Res.* 27: 177A, 1979. (abstract)
 78. Melloni, G.F., Minoja, G.M., Lureti, G.F., Bruni, G.C., Loreti, P., Pamparana, F., Brusoni, B. et Ghirardi, P.: Effect of SB 7505 on blood pressure, heart rate and diuresis in man. *Curr. Ther. Res.* 25: 406-414, 1979.

Disponible au coût de \$3 l'unité à l'A.M.L.F.C.



«Le contrôle de la fertilité chez les déficients mentaux»
stérilisation, contraception et reproduction responsable

Symposium organisé par l'Association des médecins de langue française du Canada

en collaboration avec
L'Association des Centres d'Accueil du Québec,
L'Institut de recherches cliniques de Montréal Centre de Bioéthique,
La Commission de Réforme du droit, et
Le Pavillon du Parc Inc.



Utilisation de la prostaglandine E₂ par voie orale dans le déclenchement du travail

Jacques Gouin¹, Fernand Gauthier², Roger Leblanc³, Carole Desmarais⁴, Jean-Yves Langevin⁴ et Pierre Deschênes⁴

La découverte de la prostaglandine remonte à plus de quarante ans, grâce aux travaux de Kurzrok et Lieb¹. De plus Von Euler² et Goldblatt³, découvrirent, dans le sperme humain, une substance pouvant provoquer "in vitro" la contraction des muscles lisses. A cause de sa provenance, le nom de prostaglandine fut suggéré par ces deux chercheurs. Les travaux subséquents de Karim⁴ élargirent le champ des recherches au domaine de la fertilité. Paradoxalement la progestérone fut découverte vers la même période. Trois courtes années suffirent à déterminer sa formule chimique et trouver ses utilisations cliniques.

Dans le cas des prostaglandines, il fallut attendre la fin des années '50 avant que l'on s'intéresse vraiment à cette substance et ce travail de pionnier est attribuable au suédois Bergstrom. En 1962-63, six des quatorze prostaglandines naturelles furent isolées et identifiées.

Au-delà de 500 dérivés des prostaglandines sont maintenant connus, grâce à leur synthèse en laboratoire. Leurs effets cliniques sont très diversifiés et très complexes. En effet, on retrouve des prostaglandines dans presque tous les tissus de l'organisme. Leur rôle est probablement celui de médiateur dans une multitude de

réactions chimiques du métabolisme. Elles jouent un rôle clinique dans l'asthme, l'inflammation, l'hypertension, l'ulcère gastrique, la congestion nasale, etc. La pharmacologie des prostaglandines ouvre une ère nouvelle pour les chercheurs et déjà des découvertes passionnantes ont été effectuées, entre autres dans le domaine de la fertilité.

Méthodologie

Dans le milieu où nous pratiquons, il nous paraît préférable de procéder, autant que possible, aux accouchements durant la journée; la présence des spécialistes à l'hôpital nous aide à parer à toute éventualité. C'est pourquoi nous essayons de déclencher l'accouchement chez les patientes à terme et ce, le plus près possible de la date idéale pour la fin de la grossesse.

Notre étude d'une durée de deux ans portait sur des femmes enceintes âgées de plus de 18 ans dont la période de travail n'avait pas encore commencé. Les limites de poids étaient de 80 à 200 livres (35 à 90 kilos). La grossesse devait être de plus de 28 semaines et la viabilité du foetus devait être assurée. Notre protocole excluait les cas de drépanocytose, d'asthme, de glaucome et de maladies cardiaques non contrôlées. La participation des patientes était volontaire. Nous avons expliqué le traitement à chaque patiente avant de procéder au déclenchement et avons obtenu de celles-ci la signature d'une formule de consentement.

Dès l'hospitalisation, la veille du déclenchement, nous procédions à la documentation de l'anamnèse. Un échantillon d'urine et un échantillon

de sang étaient prélevés peu après. Le lendemain, après avoir établi le compte pelvien, l'administration initiale débutait à l'aide d'un comprimé de 0.5 mg de PgE₂ étant assurée par le pharmacien en service. Si le travail ne progressait pas de façon satisfaisante, l'investigateur pouvait, après les deux premières prises d'un comprimé à 0.5 mg, augmenter la posologie horaire à deux ou même trois comprimés. De même si les effets secondaires devenaient trop importants, il était permis de sauter une ou plusieurs prises, selon le cas.

Les membranes devaient être intactes, au début du traitement, à moins qu'il n'y en ait eu rupture prématurée sans évidence de travail actif (contractions). Nous procédions à la rupture artificielle lorsque la dilatation du col était d'environ 2 à 3 cm.

Le protocole spécifiait une limite d'administration de PgE₂ de dix-huit heures. Les cas "succès" étaient définis comme suit: accouchement (ou dilatation de 6 cm) en deça de huit heures à la suite d'un traitement continu à la PgE₂ ou en deça de dix-huit heures depuis le début du traitement, sans autre mode de stimulation. Par exemple, une patiente reçoit un comprimé à l'heure pendant huit heures après quoi la dilatation n'est que de 4 cm et les contractions plus ou moins régulières. Le travail se poursuit sans autres interventions et la patiente accouche 16 heures après le début du traitement.

1. M.D., chef, service d'Obstétrique et Gynécologie, Hôpital St-Joseph, Trois-Rivières, Qué.

2. M.D., obstétricien et gynécologue, Hôpital St-Joseph, Trois-Rivières, Qué.

3. L.Ph., chef-pharmacien, Hôpital St-Joseph, Trois-Rivières.

4. L.Ph., pharmaciens, Hôpital St-Joseph, Trois-Rivières.

Etaient considérés "échec thérapeutique" les cas chez qui on avait administré de la PgE₂ durant 8 heures sans obtenir aucune activité contractile.

Les données suivantes étaient enregistrées aux heures: pouls, température, respiration, coeur foetal, dilatation, effets secondaires. Les analyses de laboratoire exécutées avant et après le traitement comportaient les tests suivants: compte leucocytaire, hémoglobine, hématocrite, TGOS, phosphatase alcaline, analyse qualitative de l'urine pour la présence de sucre et d'albumine. (Aucune variation significative ne fut notée dans les résultats de ces analyses au cours de l'étude.)

Afin de pouvoir évaluer les problèmes de nausées et de vomissements causés par la PgE₂ nous n'avons pas utilisé la mépéridine (Démérol, Winthrop). L'alphaprodine (Nisentil, Roche) fut plutôt utilisée en injection I.M. lorsqu'un effet analgésique était requis. D'autre part les patients anxieuses recevaient de 5 à 10 mg de diazépam I.M. (Valium, Roche).

Chez plusieurs patientes nous avons utilisé une quantité minime d'oxytocine à la toute fin du travail dans le but de diminuer le saignement postpartum. Dans la majorité des cas il s'agissait d'une administration de courte durée, soit moins de 30 minutes. Certaines patientes reçurent plus de 30 minutes d'oxytocine. Cependant ce produit ne fut jamais employé moins d'une heure après la prise du dernier comprimé de PgE₂.

Résultats

Résultats

A - Mères

1 - Raisons pour les déclenchements

Type	Nombre de cas
Électif	198
Passé terme	43
Toxémie	7
Facteur Rh	1
Hypertension	1

2 - Âge et Poids

Limite		Moyenne
Âge	18+	26.1
Poids	35-90 kg	66.14 kg

3 - Parité

Primipares	125 cas
Multipares	125 cas

4 - Durée de l'accouchement (cas "succès")

Durée en heures	Nombre de cas
Moins de 2	4 (1.8%)
2 à 6	87 (38%)
6 à 10	97 (42.3%)
10 à 14	30 (13.1%)
14 à 18	11 (4.8%)

Moyenne: 7.02 heures

5 - Quantité de PgE₂ utilisée

Moyenne	: 6.44 comprimés
Variation	: 1 à 15 comprimés

6 - Compte pelvien

Compte	Nombre de cas	% de succès
0 à 5	160	86.9
6 à 13	90	98.9

7 - Succès

229 patientes (91.6%) accouchèrent en deça de 18 heures.

8 - Échecs

21 patientes (8.4%) accouchèrent après 18 heures ou par césarienne (7 cas.)

9 - Nombre de patientes qui reçurent de l'oxytocine à la fin du travail et durée du traitement:

Nombre de cas	Durée
108	Moins de 30 min.
60	Plus de 30 min.

10 - Effets secondaires chez la mère

Type	Fréquence
Nausées	9.6%
Vomissements	17.2%
Diarrhée	1.6%
Autres	3.0%

B - Foetus

Score Apgar

	à 1 minute	à 5 minutes
Moyenne	9.1	9.9
Écart	4 - 10	8 - 10

Discussion

Selon Liggins⁵ seules les prostaglandines ont un rôle physiologique dans le déclenchement du travail; on note une augmentation considérable de leurs niveaux lors de l'accouchement, ce qui n'est pas le cas pour l'oxytocine. Les prostaglandines ont un effet sur le col utérin, provoquant la dilatation et l'effacement. D'après Embrey⁶ la prostaglandine sensibilise le muscle utérin à l'action de l'oxytocine. Il souligne aussi que le déclenchement provoqué par la prostaglandine est plus naturel et moins agressif. D'autre part les pertes sanguines, lors de l'accouchement, sont inférieures à 300 ml dans la très grande majorité des cas (98%), même en présence d'une rétention placentaire. Ceci est confirmé par d'autres auteurs.^{7,8}

La prostaglandine agit sur les sites récepteurs des muscles lisses, en stimulant l'adényl cyclase et l'adénosine diphosphate. Carsten⁹ a démontré l'action de la prostaglandine sur le réticulum sarcoplasmique par liaison du Ca++ lors des contractions du muscle lisse.

Chez nos patientes le début de l'action de la PgE₂ était difficile à établir car, lors des premières contractions, elles ne ressentaient aucune douleur.

L'action sur le muscle lisse décrite par Carsten explique le fait que, dans certains cas, il y a des épisodes de nausées, vomissements et diarrhée. Il est à noter cependant que ce phénomène est relié directement à la posologie utilisée. En effet, pratiquement aucun effet secondaire d'importance ne fut noté chez les patientes qui reçurent moins de 5 mg de PgE₂. Ceci est rapporté également par d'autres auteurs. Le fait que des nausées surviennent après une certaine dose est en soi une soupape de sûreté qui empêche le surdosage.^{10,11,12}

Aussi curieux que cela puisse paraître, la PgE₂ inhibe la mobilité et le temps du muscle utérin non gravide, alors qu'elle augmente celui de l'utérus gravide, surtout dans sa partie supérieure.

Si on se fie à notre expérience de l'oxytocine il nous semble que les patientes sont moins épuisées à la fin du traitement à la PgE₂. Mis à part les quelques cas de nausées, de vomissements et de diarrhée, les patientes semblent plus à l'aise et plus détendues. Certaines patientes ont exprimé le désir d'être accouchées par la même méthode "la prochaine fois."

Nous avons remarqué qu'avec l'emploi de la PgE₂ il fut possible de réduire la quantité d'analgésiques requis. Etant donné la délicatesse d'action de la PgE₂ il faut prendre soin de ne pas donner trop de sédatifs aux patientes de peur de voir le travail ralentir.¹³

Il existe une potentialisation certaine entre la PgE₂ et l'oxytocine de sorte qu'il faut prévoir une période d'au moins une heure entre les deux traitements, si on désire les utiliser de manière séquentielle. Autrement on s'exposerait à des périodes d'hypertonie ou de tétanisation pouvant conduire à des problèmes tels que la décélération cardiaque, la déchirure, etc.

Administrée par voie orale la PgE₂ est absorbée dans l'estomac et dans l'intestin sur une période de 15 à 20 minutes.

Lorsqu'elle passe à la circulation sanguine, elle est métabolisée à 90% au premier passage dans le poumon. C'est donc dire que son action est de très courte durée. A peine quelques traces demeurent deux minutes après son entrée dans la circulation. La demi-vie de la PgE₂ est de moins d'une minute; celle du métabolite principal, l'acide 11a-hydroxy-9, 15 dikétoprost-5 énoïque est de 10 minutes. Ce même métabolite est excrété à 50% par la voie urinaire.

Pour les cas pathologiques, nécessitant une induction prématurée, il serait peut-être préférable de procéder à une première étape en administrant un comprimé à l'heure, pendant 5 à 6 heures. Par la suite, si le travail n'a pas progressé de façon satisfaisante, on peut suspendre le traitement pour le reprendre le lendemain. En procédant ainsi on verra incontestablement un changement important, lors de la deuxième étape. Le lendemain, dans de tels cas, nous avons souvent constaté une maturation du col, tel que rapporté par plusieurs autres auteurs.^{14,15,16,17}

Conclusions

Notre expérience nous amène à conclure que l'emploi de la PgE₂ en comprimés oraux s'avère être une méthode très efficace et très sûre pour déclencher le travail chez les patientes à terme. Son action délicate et sa facilité d'administration en font un traitement de choix. Les patientes apprécient une plus grande liberté d'action. Généralement, les effets secondaires tels nausées, vomissements et diarrhée sont dans leur esprit, des phénomènes imputables autant à leur état qu'à la médication. De même, la régularité des contractions provoquées par la PgE₂ et leur amplitude moins aiguë, nous explique pourquoi les patientes apprécient ce mode de traitement. Dans un service d'obstétrique très occupé comme le nôtre, les infirmières peuvent répartir leurs efforts selon la demande et répondre aux urgences sans surcharge de travail.

Remerciements

Nos remerciements les plus vifs s'adressent à toutes les infirmières du service ainsi qu'aux pharmaciens de l'hôpital pour leur collaboration indispensable. Nous désirons aussi remercier monsieur Louis Blanchette et monsieur Pierre Beaugard, Associés en recherche clinique de la Compagnie Upjohn, pour l'aide apportée tout au long de cette étude.

Résumé

La PgE₂ (Prostin E₂, Upjohn) par voie orale, en comprimés de 0.5 mg, fut utilisée pour initier les contractions utérines chez des patientes à terme. Durant une période de deux ans, deux cent cinquante (250) patientes ont accouché à la suite d'une dose horaire de 0.5 à 1.5 mg de PgE₂. Le taux de réussite fut de 92.8% avec un temps de déclenchement moyen de 7.02 heures. La dose totale moyenne fut de 3.22 mg (6.44 comprimés). Les effets secondaires maternels les plus fréquents furent les nausées (9.6%), les vomissements (17.2%) et la diarrhée (1.6%). Un cas de décélération tardive chez le fœtus fut observé. D'après nous, ce mode de déclenchement est efficace et sans danger.

Summary

Induction of labour at term was performed with oral 0.5 mg tablets of PgE₂ (Prostin E₂). During a period of two years, two hundred and fifty (250) patients delivered after taking an oral dose of 0.5 to 1.5 mg of PgE₂ every hour, as a method of induction. The success rate was 91.6% with an average delivery time of 7.02 hours. The average total dose was 3.22 mg (6.44 tablets.) The most frequent maternal effects encountered were nausea (9.6%), vomiting (17.2%) and diarrhea (1.6%). One case of variable deceleration was observed. We consider this method of induction to be efficacious and safe.

Bibliographie

1. Kurzrok, R., Lieb, C.C.: "Biochemical studies of human semen. The action of human semen on the human uterus." *Proc. Soc. Exp. Biol.* 28: 268-272, 1930.
2. von Euler, U.: "On the specific vasodilating and plain muscle stimulating substances from accessory genital glands." *J. Physiol. (London)* 93: 129-143, 1938.
3. Goldblatt, M.W.: "Properties of human seminal plasma." *J. Physiol. (London)* 84: 208-218, 1935.
4. Karim, S.M.M., Devlin, J.: "Prostaglandin content of amniotic fluid during pregnancy and labour." *J. Obstet. Gynaec. Brit. Comm.* 74: 230-234, 1967.
5. Liggins, G.C.: "The physiological role of prostaglandins in parturition." *J. Reprod. Fertil. (suppl.)* 18: 143-150, 1973.
6. Embrey, M.P.: "Comparison of I.V. oxytocin and prostaglandin E₂ for induction of labour using automatic and non automatic infusion techniques." *Brit. J. of Obstet. and Gynaec.* 82: 728-733, sept. 1975.
7. Friedman, E.A.: "Effect of oxytocin and oral prostaglandin E₂ on uterine contractility and fetal heart rate patterns." *Amer. J. Obstet. Gynec.* p. 403, (15 fév.) 1978.
8. Nelson, G.H. et coll.: "A comparison of oral prostaglandin E₂ and intravenous oxytocin for induction of labour in normal and high-risk pregnancies." *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 126: 1 nov. 1976.
9. Carsten, M.E.: "Prostaglandin's part in regulating uterine contraction by transport of calcium." *J. Reprod. Med.* 9: 277-281, 1972.
10. Chaloner, J.: "Prostaglandins." *Midwives Chronicle*, février 1977.
11. Marzouk, A.F.: "Oral and I.V. prostaglandin E₂ in induction of labour." *Brit. J. Clin. Pract.*, 29: no. 3, (mars) 1975.
12. Mundow, L.S.: "The induction of labour with prostaglandin E₂ tablets." *J. Irish Med. Assoc.*, 70: no. 9, (18 juin) 1977.
13. Murray, C.P. et coll.: "Comparative study of labour induced by oral prostaglandin E₂ and I.V. oxytocin." *Irish J.*, 68: no. 6, (22 mars) 1975.
14. Cunningham, F.G. et coll.: "Oral prostaglandin E₂ for labour induction in high-risk pregnancy." *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 125: 881, (1 août) 1976.
15. Haeri, A.D. et coll.: "Comparison of oral prostaglandin E₂ and I.V. oxytocin for induction of labour." *S. Afric. Med. J.*, p. 516, (mars) 1976.
16. Moutquin, J.M., Liggins, G.C.: "Initiation of parturition: influences of the mother." *Communication orale, Congrès sur la périnatalogie Québec*, (mars) 1976.
17. Valentine, B.H.: "Intravenous oxytocin and oral prostaglandin E₂ for ripening of the unfavourable cervix." *Brit. J. Obstet. Gynaec.*, 84: 846-

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 médicaments, 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 vasodilatateurs 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 tachyrythmie 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 cœur 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 cœur 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

*marque déposée
2263



Le rôle de l'électronystagmographie

Louise A. Monday⁽¹⁾

Quand un médecin adresse un de ses patients à une clinique de neuro-otologie, ce patient aura probablement, en plus de la consultation, un audiogramme et un électronystagmogramme. La pertinence de l'audiogramme est généralement admise par tout médecin qui désire une investigation labyrinthique et l'interprétation de ce test est relativement familière même aux médecins non spécialistes. Par contre, il est possible que beaucoup de médecins ne sachent pas exactement à quoi sert un électronystagmogramme. Le présent article a donc pour but de définir et de décrire cet examen et de résumer les renseignements qu'on peut en tirer.

Définition

L'électronystagmographie (E.N.G.) est une technique par laquelle on enregistre sur un graphique la position et le mouvement des yeux.

Mode d'action

Le globe oculaire est semblable à une pile électrique dont le pôle positif est la cornée et le pôle négatif la rétine. De ce fait, un champ électrique est créé autour des yeux et, quand il y a un changement de la position de l'oeil, ceci crée des altérations dans le champ électrique autour de l'oeil.

Les électrodes, situées près des yeux, détectent l'augmentation de positivité ou de négativité durant le

mouvement de l'oeil. Ces changements électriques sont amplifiés et reproduits sur un graphique. Le tracé permanent ainsi obtenu s'appelle un électronystagmogramme.¹

Protocole

Le déroulement de l'examen peut varier d'un centre à l'autre^{2,3} mais les principes généraux restent les mêmes. Dans le laboratoire de labyrinthologie au C.H.U. de Sherbrooke, voici comment nous procédons, en suivant d'assez près la technique de Barber².

Le test est fait par un technicien qui place six électrodes autour des yeux du patient dans la disposition suivante: une électrode à environ 1 cm. du canthus externe de chaque oeil; une électrode placée exactement au milieu de ces deux premières électrodes, à la racine du nez; une électrode sur le front vis-à-vis la pupille de l'oeil quand celui-ci regarde droit devant; une autre électrode parfaitement verticale à l'électrode frontale, située sous l'oeil; et une dernière électrode utilisée comme prise de terre (figure 1). Le technicien calibre

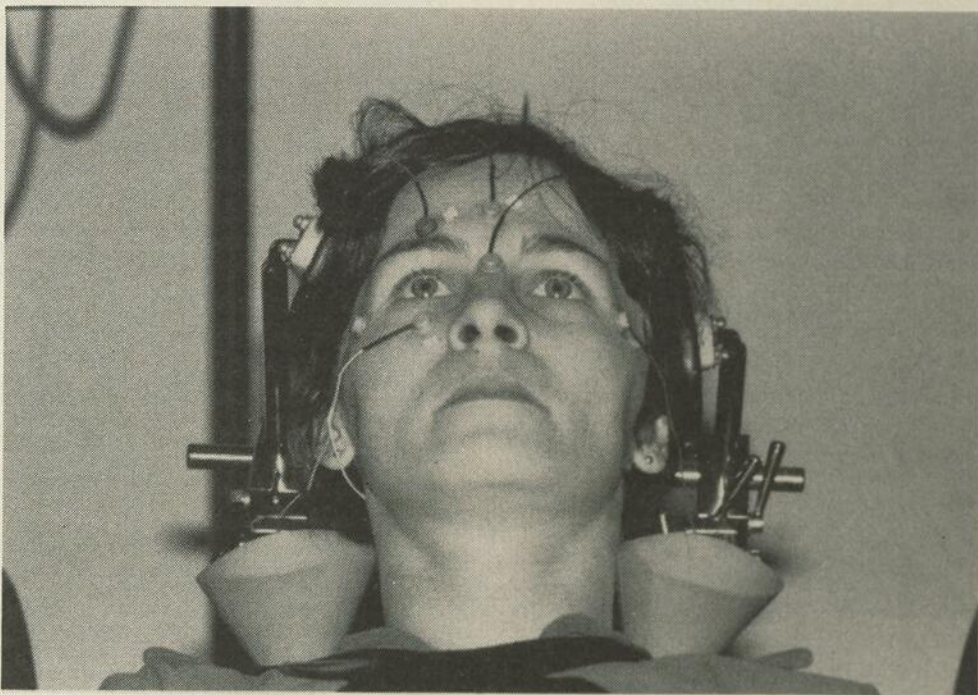


Fig. 1.

1. M.D., professeur adjoint en oto-rhino-laryngologie, directrice de la clinique de labyrinthologie du Centre Hospitalier Universitaire, Sherbrooke

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 plaquettaire³, la tendance des plaquettes à s'agréger³ 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 insu¹¹ 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 HARKER⁸ 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.

Persantine

Persantine

Persantine

Persantine

Persantine

Persantine

Persantine

Persantine

- 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 plaquettaire. 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 E₁ 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 (⁵¹Cr); 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 valve 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 valves 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 antithrombotic 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

ensuite en faisant effectuer des mouvements oculaires précis pour permettre le calcul subséquent de l'amplitude des mouvements des yeux: une déflexion de 1 mm. sur le tracé qui se déroule à 1 cm. par seconde doit correspondre à une déviation oculaire de 1°. Par la suite, le patient est placé dans 8 positions différentes, sur une table motorisée sur laquelle il est confortablement installé et attaché (figure 2). Les 8 positions utilisées dans notre laboratoire sont les suivantes:

1. — Position du test calorique, c'est-à-dire, en décubitus dorsal, la tête soulevée de 30°;
2. — En décubitus dorsal, la tête reposant à plat;
3. — Latéral droit;
4. — Latéral gauche;
5. — La tête et le corps penchés en arrière;
6. — La tête et le corps penchés en arrière et tournés en latéral droit;
7. — La tête et le corps penchés en arrière et tournés en latéral gauche;
8. — Position debout.

Chaque position est gardée durant 60 secondes. C'est ce qu'on appelle familièrement en langage électro-nystagmographique, l'épreuve positionnelle.

Par la suite, on demande au patient de suivre des yeux un pendule qui bat devant lui, sans qu'il ne bouge sa tête.

Après une nouvelle calibration, on fait ensuite dévier les yeux latéralement et verticalement de 20° dans le but de détecter le "gaze nystagmus" ou nystagmus du regard dévié, d'abord les yeux ouverts puis les yeux fermés.

Une nouvelle calibration suit et l'épreuve se termine par l'irrigation calorique à 44°C et à 30°C pour chaque oreille, avec un intervalle d'au moins 5 minutes entre chacune des irrigations (Fig. 3).

L'examen se déroule dans une semi-obscurité; le patient doit garder les yeux fermés durant presque la totalité du test et répondre continuellement à des questions qui le maintiennent en éveil⁴.

Notre appareil est un Minographe 800 de Siemens avec 4 canaux, 2 CA et 2 CD.

Renseignements qu'on peut en obtenir

L'E.N.G. permet de détecter, entre autres, s'il y a présence ou absence de nystagmus chez un patient

donné et si le nystagmus provoqué par la stimulation calorique témoigne d'une réaction normale.

Le test est anormal², c'est-à-dire, qu'il oriente vers une lésion organique, si on trouve:

- du nystagmus spontané;
- du nystagmus positionnel;
- du nystagmus dans le regard latéral;
- si la poursuite du pendule trace une courbe irrégulière;
- si le nystagmus post-calorique démontre une des caractéristiques suivantes:

1. une diminution de la réponse nystagmique d'un côté par rapport à l'autre;

2. une diminution bilatérale;

3. une absence de suppression du nystagmus par la fixation⁵ (normalement, l'ouverture des yeux et la fixation en présence de nystagmus font diminuer l'intensité de ce nystagmus ou même le font disparaître complètement);

4. une réponse "pervertie", c'est-à-dire que le nystagmus post-calorique ne bat pas dans la direction dans laquelle il serait normal qu'il batte (ex.: normalement, une irrigation chaude à droite provoquera un nystagmus vers la droite; si le nystagmus provoqué est vertical ou qu'il bat vers la gauche, la réponse est considérée comme "pervertie" et

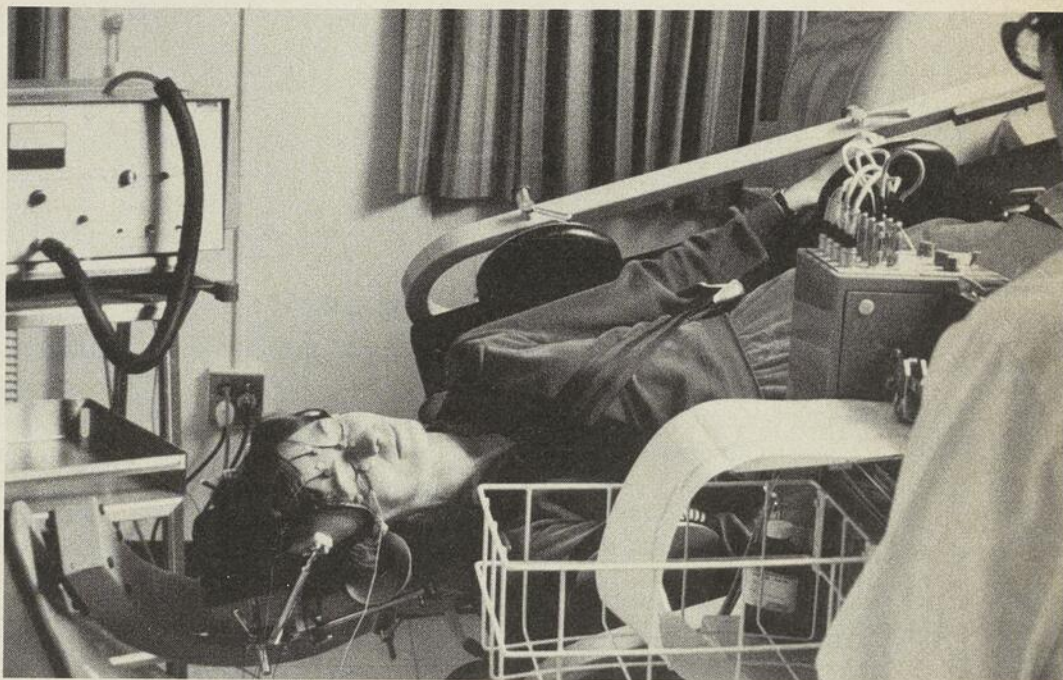


Fig. 2.



Fig. 3.

donc anormale).

L'analyse des saccades oculaires lors des calibrations au début de chaque test peut aussi donner des renseignements intéressants².

Interprétation des données

Le rapport envoyé au médecin est une interprétation des différentes données recueillies dans le tracé et doit être considéré seulement comme examen complémentaire à l'examen clinique. En effet, si l'histoire et l'examen du patient sont en complet désaccord avec l'interprétation de l'E.N.G., c'est toujours le sens clinique qui doit prévaloir. L'interprétation se bornera donc à qualifier le tracé de normal ou d'anormal et, s'il est anormal, l'anomalie sera décrite soit comme non spécifique, soit comme témoin d'une lésion vestibulaire périphérique unilatérale ou bilatérale, ou d'une lésion du système nerveux central ou encore d'une lésion à la fois périphérique et centrale.

A. Anomalies non spécifiques:

Sont considérées comme anomalies non spécifiques:

1. la présence d'un nystagmus spontané,
2. de nystagmus positionnel,
3. de nystagmus unidirectionnel lors de la déviation latérale des yeux, particulièrement quand les yeux sont ouverts.

B. Anomalie vestibulaire périphérique:

Est considérée comme anomalie vestibulaire périphérique, une diminution unilatérale ou bilatérale du nystagmus post-calorique.

C. Anomalies centrales:

Sont considérées comme anomalies vestibulaires centrales:

1. un changement de direction du nystagmus dans une même position;
2. l'irrégularité dans la poursuite visuelle du pendule,
3. l'absence de suppression du nystagmus post-calorique par la fixation,
4. une diminution bilatérale de la réponse aux caloriques,
5. un nystagmus post-calorique "pervers",
6. un changement prématuré de la direction du nystagmus post-calorique,

7. l'instabilité dans la fixation du regard, surtout évident lors de la calibration.

Indications de l'électronystagmographie

A. Vertige:

Ce test est particulièrement utile chez les patients qui souffrent de vertige. En effet, bien que cet examen ne doit en aucune façon remplacer l'examen clinique, il aide à évaluer l'organicité ou la non-organicité des plaintes du patient. Très souvent, le test montrera des anomalies non spécifiques et, à ce moment, seule la clinique guidera le médecin. Par ailleurs, la diminution de la réponse calorique unilatérale oriente vers une maladie vestibulaire périphérique et cet élément pourra éviter au patient une série d'évaluations plus compliquées en neurologie par exemple. Si des signes centraux sont trouvés, il est recommandé de faire voir ces patients par un neurologue pour éliminer toute lésion du système nerveux central.

B. Surdité neurosensorielle:

L'E.N.G. est aussi utilisé dans l'investigation des surdités neurosensorielles unilatérales alors qu'on recherche à ce moment des pertes vestibulaires du même côté qui peuvent aider à la fois au diagnostic et à la conduite à suivre.

C. Paralysie faciale:

Dans notre clinique, nous faisons aussi des E.N.G. aux patients atteints de paralysie faciale: ceci nous permet de déceler s'il y a atteinte labyrinthique concomitante¹ comme par exemple dans un Ramsay-Hunt⁶ et aussi s'il y a atteinte centrale comme par exemple dans un cas de sclérose en plaques.

Avantages et désavantages

Avantages:

Le principal avantage⁷ de l'électronystagmographie est que cette technique permet d'obtenir un enregistrement permanent du nystagmus pouvant être comparé avec des enregistrements subséquents: le document prend particulièrement de l'importance quand il faut donner une opinion médico-légale. Elle permet aussi le calcul précis du nystagmus, notamment lors de l'épreuve calorique où l'interprétation juste

dépend de la comparaison entre la réponse de l'oreille droite avec celle de l'oreille gauche.

De plus, l'électronystagmographie permet de détecter une série de signes d'origine centrale qu'il serait impossible ou très difficile d'évaluer cliniquement (ex.: l'absence de suppression du nystagmus par la fixation, l'irrégularité dans la poursuite du pendule, le changement de direction du nystagmus dans une même position, etc...).

Un autre avantage de l'E.N.G. est l'évaluation vestibulaire malgré la présence d'un nystagmus spontané: en effet, la mesure du nystagmus post-calorique peut se faire même en présence d'un nystagmus spontané alors qu'en clinique, ce nystagmus spontané va masquer une réponse post-calorique normale ou anormale. De même, le tracé est différent selon qu'il s'agisse d'un nystagmus d'origine oculaire ou d'origine vestibulaire et aide à distinguer l'un de l'autre quand ce nystagmus est équivoque cliniquement.

La technique de l'examen peut être confiée à un technicien, ce qui libère le médecin d'une partie assez longue de l'investigation.

Désavantages:

L'examen tel qu'il a été décrit plus haut dure environ de 1 heure à 1½ heure. C'est donc une technique qui prend assez de temps.

Par ailleurs, le patient ne doit pas avoir pris de boisson alcoolisée, de tranquilisant ou de somnifère ou tout médicament agissant sur le système nerveux central, dans les 48 heures qui précèdent l'examen: en effet, ces médicaments peuvent donner des signes d'atteinte centrale⁵. Ce n'est pas un grand inconvénient en soi mais plusieurs patients peuvent oublier la recommandation ou trouver la cessation de leurs somnifères ou de leurs tranquillisants insupportable.

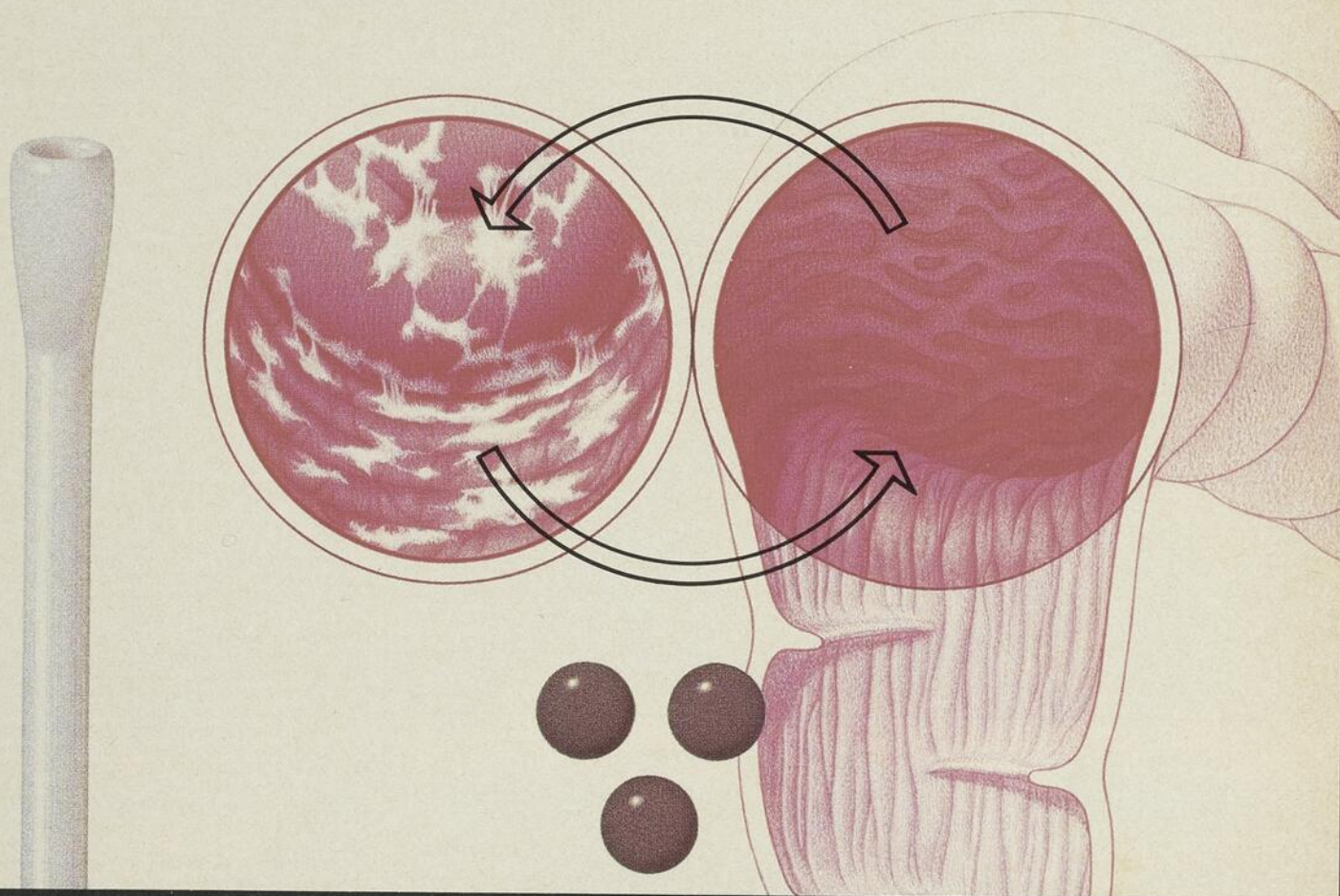
En ce qui concerne la technique elle-même, il faut porter une attention toute spéciale à des détails tels que la stabilité des électrodes, l'effet de la conduction de la peau qui peut changer en cours d'examen et le besoin de répéter souvent la calibration visuelle. Le potentiel cornéo-rétinien peut changer durant l'examen et il n'y a pas de moyen certain de détecter le moment où ça se produit.

Comme l'oeil agit comme un dipôle, les mouvements rotatoires purs tels qu'ils surviennent fréquemment dans les nystagmus de type

Dans les cas de vaginite moniliale récidivante:

Traitez
ce que vous
pouvez voir

...et ce que
vous ne pouvez
pas voir.



La thérapie concomitante antimoniliale avec
la Crème Vaginale et les Comprimés Oraux

Mycostatin[®]

(nystatin)

Puisque les souches pathogènes de *Candida albicans* sont habituellement retrouvées dans le vagin et dans le tractus gastrointestinal,¹⁻³ traitez les deux sites avec la Crème Vaginale Mycostatin et les Comprimés Oraux pour prévenir la réinfection.

La Crème Vaginale a été éprouvée à 96% efficace pour le soulagement rapide des démangeaisons, brûlements, et pertes irritantes causés par le *C. albicans*.⁴ Les Comprimés Oraux procurent une spécificité sans pareil pour détruire le *C. albicans* dans le tractus G.I. sans produire des souches résistantes.⁵

Mycostatin... un nom à se rappeler pour la thérapie concomitante antimoniliale la plus économique disponible.



SQUIBB

bénin paroxystique posturaux peuvent ne pas être identifiés avec l'E.N.G.; le nystagmus rotatoire va donc continuer d'être détecté par observation clinique. Il faut aussi noter que la collaboration du sujet est essentielle pour un examen fiable: l'E.N.G. ne peut se faire de façon adéquate chez un patient semi-conscient, trop débile ou chez un bébé. De la même manière, un minimum de vision est nécessaire pour la calibration et l'examen devient techniquement extrêmement difficile si la vision du sujet est trop altérée; chez certains aveugles qui n'ont pas de potentiel cornéo-rétinien, l'enregistrement devient impossible¹.

Le coût de l'équipement, l'espace et le personnel technique qui sont nécessaires au fonctionnement d'un laboratoire d'électronystagmographie de bonne qualité peuvent être un désavantage; cependant, ce service devient économique s'il est offert sur une base régionale à plusieurs médecins.

Conclusion:

Somme toute, l'électronystagmographie est un outil utile qui nous aide dans bien des cas à déterminer si le vertige dont se plaint le patient est organique ou fonctionnel et, quand il est organique, si on a

des signes suffisamment spécifiques pour s'orienter vers le diagnostic de vertiges d'origine centrale ou périphérique. Du point de vue pratique, cette technique permet de suivre des patients qui auraient pu cliniquement être considérés comme fonctionnels mais qui ont des signes certains d'anomalies dans l'électronystagmogramme. Donc, quand cliniquement un patient semble fonctionnel mais que son électronystagmogramme est anormal, le patient continue d'être revu sur une base annuelle avec E.N.G. de contrôle. L'E.N.G. est aussi particulièrement important dans les cas médico-légaux (accidents d'auto, accidents de travail, etc...); chez ces patients, un graphique vérifiable qui justifie ou non les plaintes du patient devient un document très valable. L'E.N.G. permet aussi de suivre l'évolution de différentes lésions et s'avère particulièrement utile quand il s'agit de décider d'une opération chirurgicale.

Il est certain que l'électronystagmographie ne remplace en aucune façon l'examen clinique et doit toujours être interprétée à la lumière de cet examen clinique mais il n'en reste pas moins que c'est un excellent instrument d'évaluation neuro-otologique qui permet de confirmer, d'infirmier ou d'éclairer une opinion diagnostique.

Résumé

L'électronystagmographie est une technique d'enregistrement des mouvements oculaires. Son rôle est expliqué et le protocole d'examen utilisé à la clinique de labyrinthologie du CH.U. de Sherbrooke est décrit; les critères d'interprétation sont brièvement exposés. Ensuite, les avantages et désavantages de la technique sont énumérés.

Summary

Electronystagmography is a technique for the recording of eye movements. Its role is explained and the technique used in the otoneurology laboratory of the C.H.U. of Sherbrooke is described. The interpretation data are mentioned and the advantages and disadvantages of this technique are listed.

Bibliographie

1. Jongkees, L.B.W., Philipszoon, A.J. Electronystagmography. Acta Otolaryngol., suppl. 189, 1964.
2. Barber, H.O., Stockwell, C.W. Manual of Electronystagmography. The C.V. Mosby Co, édit., St-Louis, 1976.
3. Rubin, W. Nystagmography, Technique and Instrumentation. Arch. Otolaryngol., 87: 266-271, 1968.
4. Barber, H.O., Wright, G. Release of Nystagmus Suppression in Clinical Electronystagmography. Laryngoscope, LXXVII, 1016-1027, 1967.
5. Coats, A.C. Central Electronystagmographic Abnormalities. Arch. of Otolaryngology, vol. 92, pp. 43-53, 1970.
6. Adour, K.K., Doty, H.E. Electronystagmographic Comparison of Acute Idiopathic and Herpes Zoster Facial Paralysis. Laryngoscope, LXXIII, 2029-2034, 1973.
7. Barber, H.O. Electronystagmography dans: Otolaryngology, Paparella M.M. et Shumrick D.A., vol. I, chap. 39, pp. 927-939, W.B. Saunders Co, édit., 1973.
8. Jung, R., Kornhuber, H.S. Results of Electronystagmography in Man: the Value of Optokinetic, Vestibular and spontaneous nystagmus for neurologic diagnosis and research. Bender: "The Oculomotor System", Hoeber Medical Division, Harper & Row, édit., N.Y., 1964.

Dalmane® Roche

Résumé posologique

Indications

Traitement des insomnies caractérisées par un endormissement difficile, de fréquents réveils nocturnes et des réveils précoces. 'Dalmane' est indiqué en traitement intermittent de courte durée aux personnes qui ont des habitudes de sommeil irrégulières ou qui souffrent d'insomnie récurrente; toutefois, l'efficacité et l'innocuité d'un traitement prolongé n'ont pas encore été établies.

Contre-indications

'Dalmane' est contre-indiqué en présence d'une hypersensibilité connue au médicament et chez les enfants de moins de 15 ans.

Mise en garde

L'innocuité du 'Dalmane' chez les femmes enceintes ou en âge de concevoir n'a pas encore été établie; on devra alors mesurer les effets bénéfiques de ce médicament aux risques possibles pour la mère et l'enfant.

Précautions

Sujets âgés ou affaiblis: Limiter la dose d'attaque à 15 mg afin de prévenir l'éventualité d'hypersédation, d'étourdissements et d'ataxie. Troubles émotifs: Administrer prudemment aux malades fortement déprimés ou en phase de dépression latente évidente et ne pas négliger la possibilité de tendances suicidaires chez certains sujets; des mesures de protection s'imposent alors. Potentialisation de l'action médicamenteuse: Prévenir les malades de s'abstenir de consommer des boissons alcooliques ou de prendre d'autres agents déprimeurs du SNC lors d'un traitement au 'Dalmane'.

Dépendance physique et psychologique: Administrer avec prudence aux malades portés à accroître la posologie d'eux-mêmes. Prévenir les malades de redoubler de vigilance dans toute situation exigeant une parfaite acuité mentale ou des réflexes rapides immédiatement après la prise du médicament. Si 'Dalmane' est administré pendant une période prolongée, il convient d'évaluer périodiquement la formule sanguine et les fonctions rénale et hépatique. Les mesures de précaution habituelles s'imposent chez ceux qui souffrent d'insuffisance rénale ou hépatique.

Effets secondaires

Les effets secondaires les plus fréquents, en particulier chez les sujets âgés ou affaiblis, sont des étourdissements, de la somnolence, des sensations ébrieuses et de l'ataxie (voir Précautions). On a signalé des cas isolés de dyscrasie sanguine, de troubles visuels, gastro-intestinaux, respiratoires et cardiovasculaires, et de réactions paradoxales. La liste complète des effets secondaires observés est présentée dans la monographie du produit.

Posologie

Afin d'obtenir les effets bénéfiques optimaux, il importe d'adapter la posologie aux besoins individuels. La dose habituelle pour adultes est de 30 mg au coucher. Chez les sujets âgés ou affaiblis, on recommande un traitement initial de 15 mg jusqu'à ce que la réaction individuelle soit connue.

Présentation

Capsules à 15 mg de chlorhydrate de flurazépam, orange et ivoire, gravées ROCHE C et DALMANE 15 (à l'encre noire) alternativement sur le corps et l'embout. Capsules à 30 mg de chlorhydrate de flurazépam, rouge et ivoire, gravées ROCHE C et DALMANE 30 (à l'encre noire) alternativement sur le corps et l'embout. Flacons de 100 et de 500. Dose unitaire, boîtes de 100.

Monographie disponible sur demande.

® Marque déposée

Références:

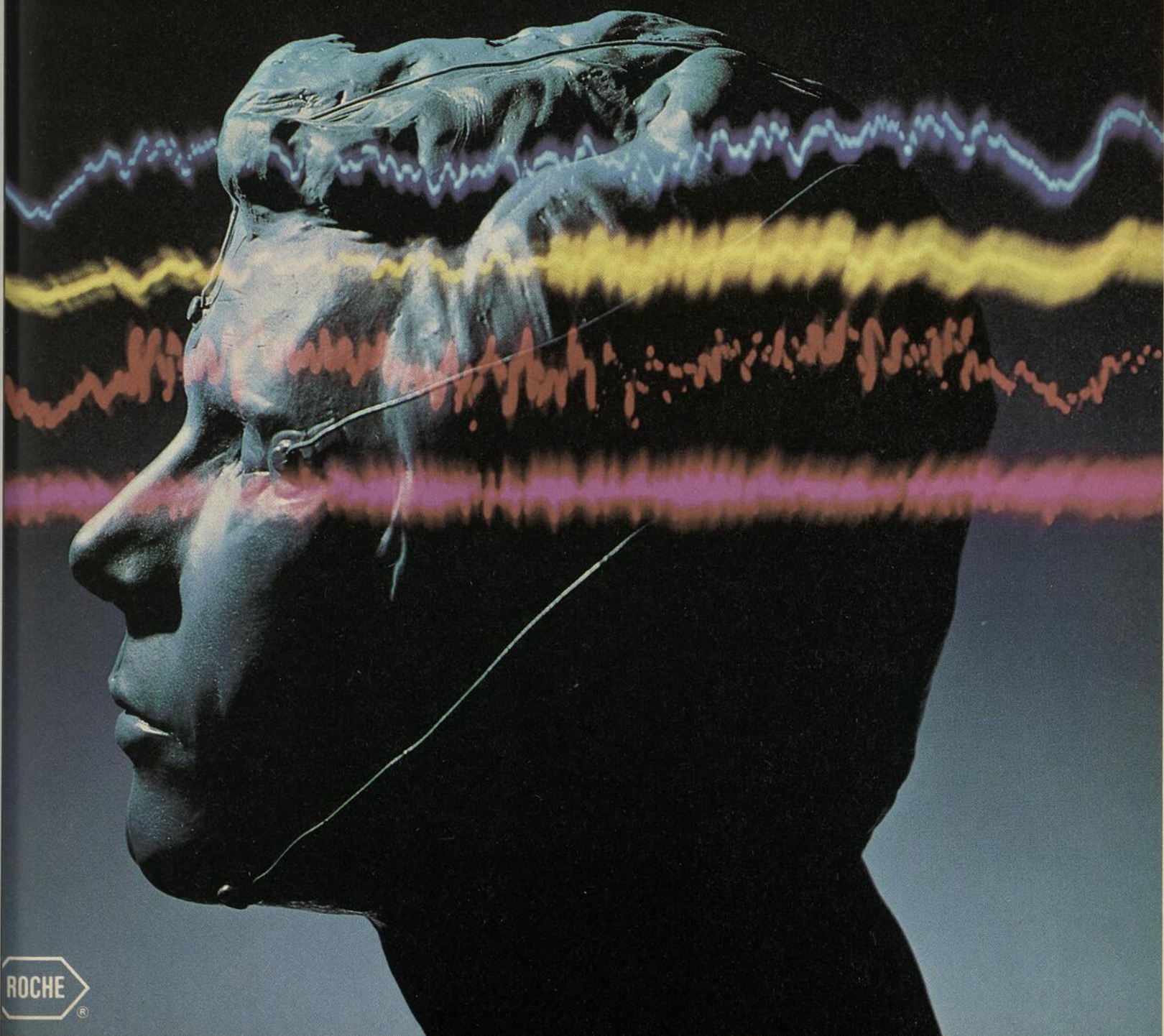
1. Kales, A. et coll., J. Clin. Pharm., 17: 207, 1977.
2. Kales, A. et coll., Clin. Pharmacol. Ther., 18: 356, 1975.
3. Kales, A., Scharf, M.B., The Benzodiazepines, Raven Press, 587, 1973.
4. Dement, W.C. et coll., The Benzodiazepines, Raven Press, 599, 1973.



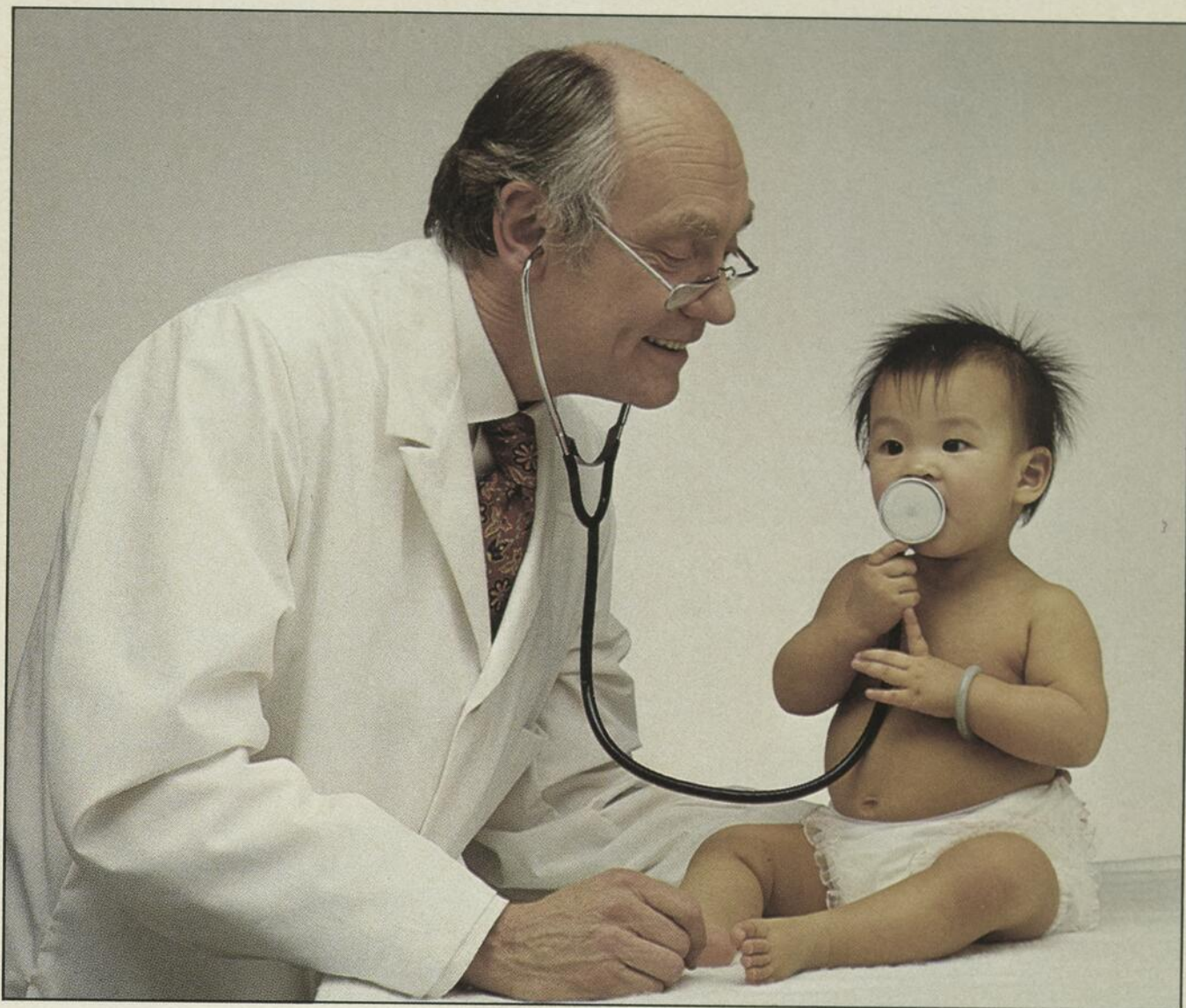
Hoffmann-La Roche Limitée
Vaudreuil, Québec
J7V 6B3

Seul le laboratoire
de sommeil permet
d'évaluer objec-
tivement l'efficacité
hypnotique...

...et, selon des données
recueillies en
laboratoire de sommeil,
Dalmane® est
l'hypnotique de choix¹⁻⁴



Nous avons d'importantes nouvelles pour vous.



Nous annonçons la fusion de Warner-Chilcott et de Parke-Davis devenue en vigueur le 1^{er} mai 1979.

Cette fusion facilitera les choses pour vous et diminuera notre coût de fabrication des produits.

Une seule équipe de gérance coordonnera maintenant les travaux de recherche, de fabrication, de commercialisation et de distribution des deux compagnies.

Nous pourrons ainsi offrir nos

produits au plus bas prix possible tout en fournissant une seule source de service et d'information, au lieu de deux.

Suite à cette fusion, Parke-Davis offrira une plus grande variété de produits. Warner-Chilcott profitera du dynamisme inhérent à l'organisation internationale de Parke-Davis.

Ainsi, une seule organisation contribuera encore plus à améliorer les soins de santé que deux compagnies individuelles.

PARKE-DAVIS

Parke, Davis & Company, Ltd.
Scarborough, Ontario

Les vascularites leucocytoclasiques

Danielle Marcoux¹ et Jean-Mario Giroux²

Lorsque l'on aborde le sujet des vasculites, ou plus précisément de vascularites, on se rend compte qu'il y a beaucoup de confusion dans l'emploi de ce terme¹⁻¹⁵⁻¹⁷.

Tout d'abord, les entités qui ne sont pas vraiment vasculitiques pour certains auteurs sont classifiées comme telles par d'autres. Puis les classifications des maladies vasculitiques se sont multipliées car on s'est basé sur divers aspects de ces maladies pour les regrouper: soit leur présentation clinique ou leur pathogénèse ou encore leur image histologique. Dans la littérature, on appelle vascularite toute inflammation des vaisseaux sanguins pouvant être associée à des changements secondaires, tel hémorragie, thrombose ou nécrose des tissus irrigués par ces vaisseaux, ou on limite l'emploi de ce terme à la présence d'une destruction nécrotique de la paroi vasculaire. Fauci, du NIH, donnait sa définition tout récemment: "la vascularite est un processus clinico-pathologique caractérisé par une inflammation et de la nécrose des vaisseaux sanguins. Ce peut être une maladie primaire ou une composante secondaire d'autres processus pathologiques".

Il faut mentionner la synthèse remarquable effectuée par Anthony S. Fauci¹ et coll. On parle tout

d'abord de polyartérite noueuse, une vascularite nécrosante des petites et moyennes artères incluant l'atteinte rénale, des signes d'hypertension, des troubles gastro-intestinaux, une hépatite, une artérite coronaire, en particulier chez l'enfant, la mononeuropathie multiplex, l'absence d'atteinte pulmonaire et splénique, la fréquence d'arthralgie. Quant aux lésions cutanées, elles sont ici d'ordinaire caractérisées par des nodules sous-cutanés et un livedo réticulaire. On a aussi décrit une périartérite noueuse cutanée¹⁹. Quant à la maladie de Churg et Strauss,²¹⁻²² elle fut parfois confondue avec la polyartérite noueuse.

La granulomatose de Wegener est une entité spécifique où l'on va trouver, de façon plus ou moins disséminée aux petits vaisseaux, une vascularite nécrosante à caractère souvent granulomateux dans le tractus respiratoire associée à une glomérulonéphrite. Complétant le spectre des vascularites, on peut mentionner la granulomatose lymphomatoïde, l'artérite à cellules géantes, la thromboangiite oblitérante, et plus récemment décrite, une affection aiguë, fébrile, atteignant surtout l'enfant, caractérisée par des changements cutaneo-muqueux tels oedème, injection des conjonctives oculaires, érythème de la bouche, des lèvres, des mains, desquamation de la pulpe des doigts associés à une adénite cervicale non suppurative: le syndrome muco-cutané ganglionnaire.

Dans cet article, nous nous bornerons à discuter de la vascularite nécrosante la plus souvent rencontrée: la vascularite leucocytoclasique. Synonymes: angiite ou vascularite allergique, vascularite cutanée systémique, angiite d'hypersensibilité de Zeek,²

purpura anaphylactoïde d'Henoch-Schonlein³, maladie trisymptomatique de Gougerot.⁴⁻⁵

1. Définition et observations générales

Cette vascularite nécrosante atteint les petits vaisseaux de la peau et les organes internes. Il y a un processus nécrosant inflammatoire aigu et les lésions vasculaires sont toutes du même âge. L'atteinte prédomine aux veinules postcapillaires. Les symptômes initiaux de cette maladie sont souvent des lésions cutanées bien que certains maladies ne présentent qu'une atteinte viscérale. Winkelmann et Ditto⁶, en 1964, ont rapporté divers aspects cliniques et pathologiques rencontrés chez 38 individus ayant une vascularite leucocytoclasique. Dans cette série, l'atteinte cutanée est isolée dans 5 cas, chez 12 malades, la vascularite viscérale a précédé la vascularite cutanée d'une période allant de 4 jours à 2 ans, la moyenne étant de six mois. Chez 9 malades, l'atteinte cutanée et viscérale est simultanée et chez 10 malades, l'atteinte cutanée précéda l'atteinte viscérale d'une période allant jusqu'à 4 ans. Les deux sexes sont également atteints et la maladie survient habituellement entre 30 et 60 ans. Elle peut toutefois survenir chez les enfants et chez les personnes plus âgées.

1-M.D., résident en dermatologie, Hôtel-Dieu de Montréal.

2-M.D., F.R.C.P(C), chef du service de dermatologie, Hôtel-Dieu de Montréal.

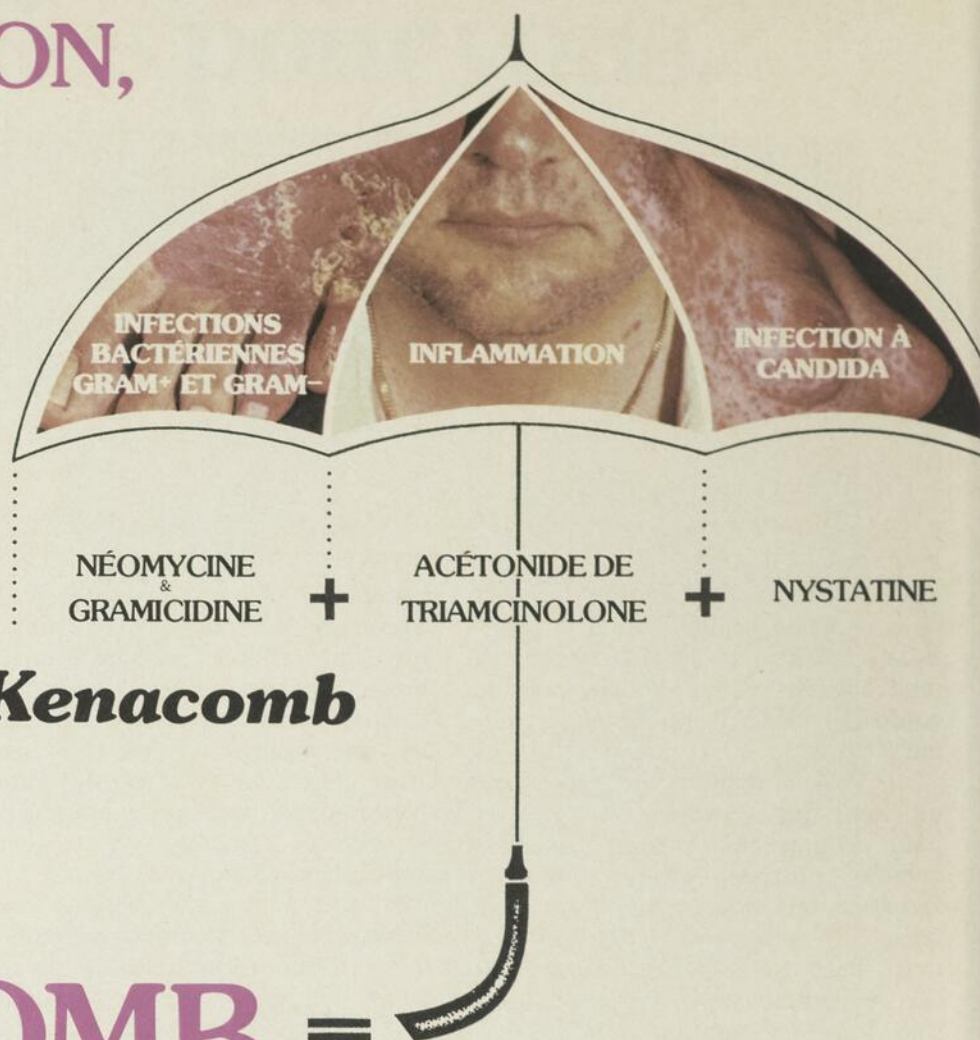
Professeur titulaire de médecine, Université de Montréal.

INFLAMMATION, INFECTION OU LES DEUX

Choisissez
le parapluie
de l'activité de **Kenacomb**

Assurance
d'une grande variété
de possibilités cliniques

KENACOMB =



Description: KENACOMB—Chaque gramme contient 1,0 mg d'acétonide de triamcinolone; 2,5 mg de néomycine-base (en sulfate); 0,25 mg de gramicidine et 100 000 unités de nystatine.

La crème a pour excipient une substance aqueuse évanescence et l'excipient de l'onguent est le Plastibase (gel d'hydrocarbure plastifié Squibb).

Indications: KENACOMB—Les dermatoses inflammatoires causées, compliquées ou menacées par les infections bactériennes et/ou moniliales.

Contre-indications: Les lésions tuberculeuses et la plupart des lésions virales cutanées; les lésions fongiques sauf la candidose; les antécédents d'hypersensibilité à n'importe lequel de ses composants. Ne pas appliquer aux conduits auditifs externes des patients dont le tympan est perforé. Non pour usage ophtalmique.

Précautions: L'emploi prolongé peut entraîner une prolifération des microbes résistants. L'observation continue du malade est indispensable. Cesser le traitement et administrer la thérapie appropriée en cas de surinfection, d'irritation locale ou de sensibilisation. Quoique rares, les effets secondaires systémiques devraient être gardés à vue surtout avec l'emploi prolongé ou sur des régions étendues, ainsi qu'avec la technique des pansements occlusifs. Les onguents ne devraient pas être appliqués aux

régions intertrigineuses suinteuses. Durant la grossesse, l'emploi prolongé des préparations stéroïdes en grande quantité ou sur des régions étendues n'est pas recommandé.

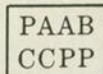
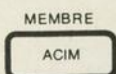
Effets Nocifs: L'hypersensibilité ou l'intolérance locale à la nystatine à la gramicidine ou à l'acétonide de triamcinolone, est peu fréquente. L'hypersensibilité à la néomycine devrait être gardée à vue car une augmentation de son incidence a été signalée. La miliaire, la folliculite, les pyodermies, l'atrophie localisée et l'hypersensibilité au contact d'un pansement ou d'une substance adhésive, ainsi que des stries peuvent survenir sous les pansements occlusifs.


Administration: Crème—Frictionner les régions malades, 2 ou 3 fois par jour. Onguent—Appliquer une couche mince sur les régions malades 2 ou 3 fois par jour.

Guide thérapeutique complet sur demande.

Présentation: Tubes de 15, 30 & 60 g.

E.R. SQUIBB & SONS LTD.,
2365, CÔTE DE LIESSE, MONTRÉAL, QUÉ.




SQUIBB
Qualité Squibb — le Principe inestimable

2. Manifestations cutanées

D'une façon caractéristique, les lésions prennent une apparence polymorphe, toutefois, elles sont purpuriques et palpables à un moment donné de leur évolution. A un stage précoce, il s'agit souvent de macules érythémateuses, puis oedématisées qui prennent un aspect urticarien. (FIG 1) Plus tard, elles deviennent purpuri-

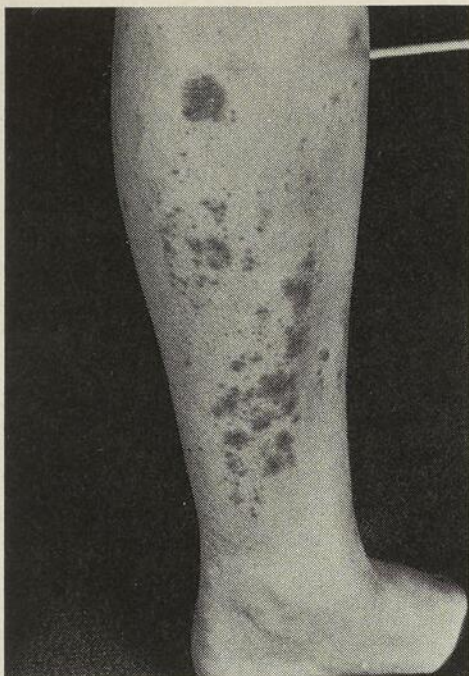


Figure 1. Purpura palpable dans un cas de vascularite leucocytoplasique.

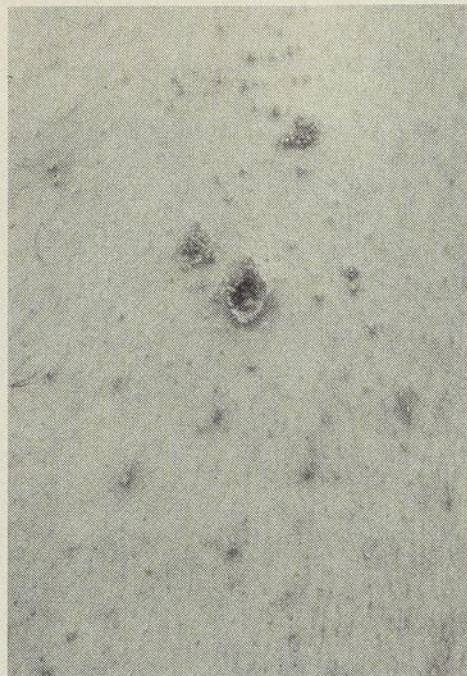


Figure 2. Petit nodule en grain de plomb et lésions infarctées chez un patient atteint de vascularite leucocytoplasique.

ques. En phase plus tardive, surtout si la maladie est sévère, les lésions peuvent devenir bulleuses, hémorragiques, nodulaires, infarctées ou ulcérées. Les lésions varient de 1 à 10 millimètres (FIG 2). Si l'atteinte est plus profonde, à la jonction du derme et de l'hypoderme, il peut se former des nodules rouges, non purpuriques, douloureux, non ulcérés. Très rarement, les papules coalescent et s'étendent en larges plaques érythémateuses, brunâtres aux faces d'extension des genoux, des coudes et des mains. C'est l'erythema elevatum diutinum. Il s'agit d'une manifestation chronique et indolente d'une vascularite leucocytoclasique⁷. Les lésions sont souvent acrales: chevilles, jambes, mains, bras. Il est rare de trouver des lésions à la région supérieure du dos, au visage, aux oreilles et même dans la bouche. Les plus petites lésions sont habituellement asymptomatiques alors que les plus grosses papules, nodules et ulcères sont douloureux.

Un cas d'erythema elevatum diutinum évolua vers un myelome multiple.⁸

Le livédo réticulaire peut être un signe important de vascularite leucocytoclasique sous-jacente. (Fig. 3) Il y a souvent de l'oedème aux chevilles et aux jambes. Une éruption aiguë peut s'accompagner de malaises généraux, de myalgie ou d'arthralgie et de fièvre modérée. L'évolution de la maladie est imprévisible durant 2 à 4 semaines, ou encore pendant des mois ou des années. Cependant, en général, le pronostic est bon. Lorsque la maladie est chronique et que les manifestations systémiques sont absentes, on la désigne parfois sous le nom de maladie de Gougerot-Ruiter.

3. Atteinte systémique

On trouve de la fièvre dans près de 75% des cas ainsi que des malaises généraux.



Figure 3: Livedo réticulaire associé à un purpura des membres inférieurs avec oedème dans un autre cas de vascularite leucocytoplasique.

Atteinte rénale

C'est la plus sérieuse et elle est relativement fréquente. Jusque dans 40% des cas, elle est associée à une vascularite cutanée. On doit rechercher précocement une hématurie ou une protéinurie, et si l'une ou l'autre est présente, on doit procéder à une clearance de la créatinine, à un dosage de la créatinine sérique et de la protéinurie des 24 heures. Une hypertension artérielle sévère peut se développer. Une atteinte très légère peut cependant persister des mois ou des années sans qu'il y ait progression vers une insuffisance rénale. A l'histologie on retrouve une glomérulite focale, nécrosante, ou parfois diffuse.

Atteinte articulaire

Dans 58% des cas, il y a une arthrite franche, des arthralgies ou des myalgies. Des malaises articulaires peuvent persister entre les attaques aiguës.

Atteinte gastro-intestinale

On trouve des douleurs abdominales et des saignements gastro-intestinaux surtout dans la forme de Hénoc et Schoenlein. On peut aussi rencontrer de la stéatorrhée, ou une cholécystite aiguë, des anomalies de la fonction hépatique, une pancréatite ou un diabète.

Atteinte pulmonaire

On peut rencontrer des lésions infiltrantes pulmonaires, diffuses ou nodulaires de même que parfois des effusions pleurales qui se manifestent par de la toux, de la dyspnée ou des hémoptysies. Le malade peut être asymptomatique malgré une radiographie anormale.

Atteinte neurologique

L'atteinte peut être centrale ou, le plus souvent, périphérique. On rapporte des céphalées, de la diplopie, de la dysphagie et des atteintes sensitives ou motrices périphériques jusque dans 21% des cas.

On a aussi rapporté des péri-cardites, des myocardites, des hémorragies rétinienne ou des épisclérites.

4. Histopathologie

Les changements pathologiques de base dans cette vascularite consistent en un dépôt de substance fibrinoïde autour des parois des petits vaisseaux cutanés et parfois dans la paroi, en un infiltrant périvasculaire à neutrophiles dont les noyaux se fragmentent en poussière nucléaire.⁹⁻¹⁰

L'évidence directe de ce processus est démontrée par la nécrose de la paroi vasculaire, la présence de neutrophiles à l'intérieur et autour des parois vasculaires et des dépôts de fibrine dans la paroi.

L'évidence indirecte est démontrée par la poussière nucléaire, l'hémorragie, la thrombose et la fibrose périvasculaire (Fig. 4).

Cox dit qu'au moins deux des critères ci-haut mentionnés doivent être remplis avant de porter le diagnostic de vascularite leucocytoplasique.¹¹

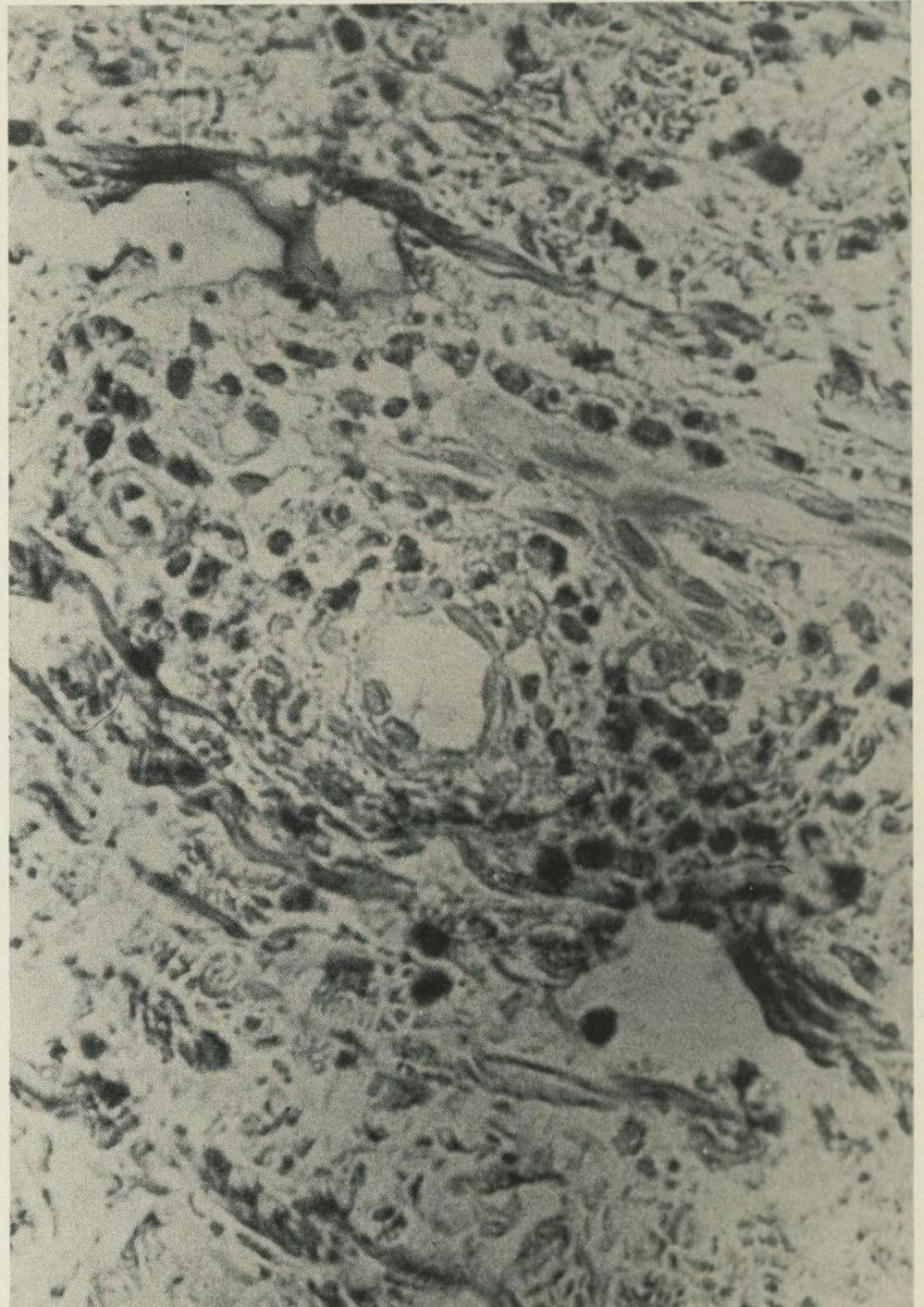


Figure 4. Vascularite leucocytoplasique: petit vaisseau du derme moyen démontrant turgescence de sa paroi. A noter les cellules endothéliales faisant saillies dans la lumière, la nécrose focale, la leucocytoplasie importante péri-vasculaire. HPS, 400 X.

5. Microscopie électronique

Le processus vasculitique atteint les vaisseaux sanguins de la grosseur de veinules postcapillaires mesurant entre 8 et 30 microns, possédant une mince couche musculaire lisse et de nombreux péricytes. Précocement, on note un gonflement endothélial relié à l'augmentation de l'activité métabolique et phagocytaire. Les neutrophiles sont surtout trouvés dans le derme entre les vaisseaux. On trouve parfois les agrégats plaquettaires dans la lumière vasculaire s'infiltrant entre les cellules endothéliales.

6. Immunofluorescence

Parmi 26 malades étudiés, Schroeter, en 1971, trouva des immunoglobulines, surtout des IgG et IgM, dans les lésions de 15 patients.¹² Cream trouva de l'IgM, de l'IgA et du C3.¹³ Plus les lésions sont précoces, plus il est facile de déceler une immunofluorescence positive. On a aussi trouvé des immunoglobulines et du C3 dans les parois de vaisseaux du derme supérieur dans une peau apparemment normale à 2 centimètres d'une lésion active. Le C3 est trouvé plus fréquemment que les immunoglobulines. On trouve aussi du Clq, C4, C5, mais pas de proactivateur du C3 ou de properdine, ce qui suggère que l'activation du système du complément se fasse par la voie classique. Toutefois, il faut se appeler que l'absence de complexes immuns n'élimine pas une vascularite leucocytoclasique, en particulier si elle est chronique.¹⁸

7. Facteurs étiologiques ou précipitants

On a proposé de nombreux agents comme étant directement ou indirectement responsables de l'apparition de cette vascularite.

Les agents infectieux bactériens,⁴ (streptocoque), les virus (influenza, antigène de l'hépatite).

Des protéines étrangères telles celles de la maladie sérique, des antigènes d'hyposensibilisation, des piqûres d'insectes.

Des agents chimiques et physiques ont aussi été incriminés tels insecticides, herbicides, dérivés du pétrole, le froid.

De nombreux médicaments sont parfois soupçonnés comme agent causal: l'aspirine, la phénacétine, la phénothiazine, la pénicilline, les sulfamidés, les iodures, les tétracyclines, les barbituriques, les hydrochlorothiazides, les corticotropines, la carbiniciline et l'érythromycine.

La vascularite leucocytoclasique est rencontrée en association avec certaines maladies auto-immunes telles le lupus érythémateux disséminé, certaines maladies du tissu conjonctif en association, la périartérite noueuse, l'anémie hémolytique, la colite ulcéreuse, l'arthrite rhumatoïde (la cryoglobulinémie).

L'élimination de l'un ou l'autre de ces agents n'entraîne malheureusement que très rarement la rémission de la maladie. Dans 30 à 40% des cas, le stimulus initial demeure inconnu. Roenig, dans son étude, n'a pas pu trouver d'éléments précipitants ou associés dans plus de 60% des cas.¹⁴

8. Laboratoire

Il n'y a pas d'anomalie qui soit pathognomonique ou même présente de façon constante. On trouve fréquemment un taux de sédimentation élevé, une hyperglobulinémie ou une éosinophilie chez 10 à 20% des malades.

Dans la vascularite uticarienne hypocomplémentémique,¹⁶⁻²⁰ une variante de la vascularite leucocytoclasique, il y a une hypocomplémentémie des composantes précoces et tardives de la séquence du complément durant les attaques.

9. Pathophysiologie

La lésion vasculaire de l'angiite leucocytoclasique est identique histologiquement à une réaction d'Arthus ou à une maladie sérique expérimentale induite par des injections de protéines uniques ou multiples.⁹ Dans les deux modèles expérimentaux, il y a une angiite nécrosante produite par des complexes antigènes-anticorps qui se sont logés dans les parois vasculaires en particulier des veinules et des capillaires.

Cette angiite représente une maladie à complexes immuns¹²⁻¹⁸ (hypersensibilité de type III). Il y a formation d'anticorps habituellement des classes IgG ou IgM, contre un antigène inconnu et liaison dans la circulation sanguine. Lorsque l'antigène est en léger excès, le complexe plus grand que 19S demeure soluble. La fraction de celui-ci qui n'est pas éliminée par le système réticulo-endothélial peut se loger à l'intérieur des parois vasculaires. Lorsque ceci se produit, la cascade du complément est activée et les facteurs chémotactiques (C5-6-7, C3a, C5a) attirent des neutrophiles qui se fixent aux sites de localisation des complexes pour induire la phagocytose et le catabolisme. Ils relâchent leurs enzymes lysosomiaux incluant l'élastase et la collagénase en détrui-

sant l'intégrité de la paroi vasculaire, en particulier la membrane basale et la lamina élastique interne et les tissus avoisinants. Ceci résulte en une inflammation, une hémorragie et une aggrégation plaquettaire. Par ce processus, la lésion clinique reconnue comme étant un purpura palpable est formée. Il est possible que les complexes antigènes-anticorps ne puissent entraîner ces effets qu'après que des plaquettes se soient agrégées aux parois vasculaires à cause de forces hémodynamiques. Ces plaquettes relâcheraient un agent vasoactif, probablement la sérotonine, ce qui entraînerait un espace entre les cellules endothéliales où se logeraient les complexes immuns.

Lorsque l'on songe à biopsier une lésion suspecte de vascularite, on pourrait injecter localement de l'histamine, ce qui entraînerait une vasodilatation et une fixation subséquente des complexes. Dans le groupe de Sams, alors au Colorado Medical Center, on biopsiait la lésion, la peau saine adjacente, et on injectait .05cc d'histamine à une concentration de 1 pour 1,000, intradermique dans l'avant-bras. Après 6 heures, l'on biopsiait ce site pour étude d'immunofluorescence. A plusieurs reprises, on a trouvé des immunoglobulines et du complément dans les parois vasculaires aux sites injectés.

10. Traitement

Jusqu'à maintenant, il n'y a pas de thérapie qui altère de façon appréciable le cours de la maladie. L'évolution naturelle de la maladie est d'ailleurs imprévisible et s'étend sur un large spectre: à partir d'une forme très limitée et bénigne, jusqu'à une forme très sévère et fulminante entraînant le décès à court terme.

Il faut évidemment éliminer les antigènes suspects. Chez les malades ayant une atteinte rénale sévère, il est suggéré de donner de fortes doses de stéroïdes: prednisone 1mg par kilo par jour, ce qui peut parfois amener une rémission. On a tenté l'administration d'agents cytotoxiques tels que le cyclophosphamide, qui pourrait être efficace si effectivement il s'agit bien d'une maladie à complexes immuns.

Si l'histamine était vraiment l'agent vasoactif dans ces lésions, les antihistaminiques pourraient être utilisés. Toutefois, les formes chroniques, asymptomatiques, ne requièrent qu'un traitement de support tel le repos et l'élévation des jambes.

La décision quant au mode de traitement repose sur l'évaluation globale du malade et non exclusivement sur l'apparence des lésions cutanées.

Pour traiter les 4 plus courantes infections de l'œil causées par des microbes sensibles au chloramphénicol



CONJONCTIVITE

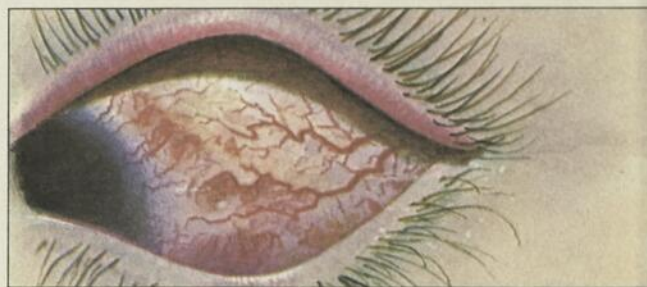


BLÉPHARITE
(compliquée de conjonctivite)

ULCÈRE DE LA CORNÉE



KÉRATITE



Prescrivez **Chloromycetin**[®]

Chloromycetin possède un large spectre d'efficacité dans le traitement de la conjonctivite, de la blépharite, de l'ulcère de la cornée et de la kératite, causés par des bactéries qui lui sont sensibles. Il pénètre rapidement dans le tissu oculaire. Les rapports de sensibilisation sont extrêmement rares. Chloromycetin est présenté sous forme d'une solution déjà préparée (0.5% - 7.5% ml) que le patient n'a pas besoin de garder au réfrigérateur, ainsi que sous forme d'onguent (1%).

Lorsque Chloromycetin et un stéroïde sont indiqués à la fois, l'onguent ophtalmique Ophthocort ou la Chloromycetin-hydrocortisone ophtalmique (fiolle de 5 ml avec compte-gouttes) sont les médicaments recommandés.

Autres préparations ophtalmiques de Chloromycetin:

Onguent ophtalmique de Chloromycetin-polymyxine.

Chloromycetin ophtalmique avec solvant - fiolle de 25 mg, compte-gouttes et solvant pour préparer une solution de 0.16% à 0.5%.



PARKE-DAVIS

Parke, Davis & Company, Ltd.
Scarborough, Ontario M1K 5C5

Résumé

Nous avons tenté de préciser la vascularite leucocytoclasique au point de vue définition, manifestations cutanées, atteinte systémique, histopathologie à la microscopie optique et électronique et de l'immunofluorescence.

Les facteurs étiologiques, la pathophysiologie et la place qu'elle occupe dans les vascularites nécrosantes furent mentionnés. Le traitement est brièvement exposé.

Bibliographie

1. Fauci, A.S. (moderator): Spectrum of vasculitis. Clinical pathology immunology and therapeutic consideration. *Ann. Intern. Med.*, 89: (5-Part I) 660-676, (nov.) 1978.
2. Zeek, P.M.: Periarthritis nodosa, critical review. *Amer. J. Clin. Pathol.*, 22: 777-790, 1952.
3. Henoch, E.H.: Über eine eigen thumliche form von purpura. *Berl. Klin. Wchnscht.*, 11: 641, 1874.
4. Gougerot, H.: Maladie trisymptomatique de H. Gougerot. Trisymptôme associant petits nodules dermiques, cocardes d'érythème polymorphe, purpura. *Semaine Hôp. Paris*, 23: no 20, (28 mai) 1947.
5. Lessana-Leibowitch, M.: Les vascularites allergiques: Du trisymptôme de Gougerot à la périartérite noueuse. *Nouv.-Presse Méd.*, 4: no 26, 1919-23, (28 juin) 1975.
6. Winkelmann, R.K. et Ditto, W.B.: Cutaneous and Visceral Syndromes of Necrotizing or "Allergic" Angiitis: A study of 38 cases. *Medecine*, 43: no 1, 59-89, (jan.) 1964.
7. Schumacher, H.R.: Erythema Elevatum Diutinum, Cutaneous Vasculitis, Impaired Clot Lysis, and Response to Pinfornin. *J. Rheumatology*, 4:1, 103-112, 1977.
8. Winkelmann, R.K.: Communication personnelle.
9. Sams Mitchell et coll.: Leucocytotoxic vasculitis. *Arch. Derm.* 112: 219-226 (février) 1976.
10. Ryan: Microvascular Injury, *Maj. Prob in Derm*, Saunders, édit., Vol. 7, 1976.
11. Cox, A.J.: Pathologic Changes in hypersensitivity angiitis. In Helwig, EB, Mostofi, F.K. (ed.): *The Skin*. Baltimore Williams & Wilkins, édit., pp. 279-292, 1971.
12. Schroeter, A.L. et coll.: Immunofluorescence of Cutaneous Vasculitis associated with Systemic Disease. *Arch. Derm.*, 104: 254-59, (sept.) 1971.
13. Cream, J.J.: Clinical & Immunological aspects of Cutaneous Vasculitis, *J. Med. New Series*, XLV: No. 178, 255-76, (avril) 1976.
14. Roenig, H.H.: Vasculitis. *Internat. J. Rheumatol.*, 15: 395-404, (juillet-août) 1976.
15. Braverman, Irwin: Skin Signs of Systemic Disease. W.B. Saunders, édit., pp. 199-238, 1970.

Summary

Leucocytoclastic vasculitis was discussed in regards with definition, cutaneous manifestations, systemic involvement, histopathologic studies under optic and electron microscopy, immunofluorescence.

The etiologic factors, the pathophysiology was discussed along with its place in the spectrum of necrotizing vasculitis. The treatment was briefly discussed.

16. Marbe, R.J. et coll.: C1q Deficiency Associated with Urticaria like lesions and cutaneous vasculitis. *Amer. J. Med.*, 61: 560-565, (oct.) 1976.
17. Copeman, P.W.M. et Ryan, T.J.: The problem of Classification of Cutaneous Angiitis with reference to histopathology and pathogenesis. *Br. J. Dermat.* 82: suppl. 5, 2, 2-14, 1970.
18. Conn, D.L. et coll.: Immunologic Mechanism in Systemic Vasculitis. *Mayo Clinic Proc.*, 51: 511-518 (août) 1976.
19. Diaz-Perez, J.L. Winkelmann, R.K.: Cutaneous periarthritis nodosa. *Arc. Dermat.*, 110: 407-414 (sept.) 1974.
20. Feig, P. et coll.: Vasculitis with Urticaria, Hypocomplementemia and Multiple System Involvement. *JAMA*: 236: no 18, 2065-1972 (1 nov.) 1976.
21. Churg, J. et Strauss, L.: Allergic Granulomatosis, allergic Angiitis and Periarthritis Nodosa. *Amer. J. Pathol.*, 27: 227-301, 1951.
22. Degos, R., Civatte, J. et coll.: L'angiite granulomateuse de Churg et Strauss. *An. Dermat. Syphil.*, 103: no 3, 257-263, 1976.

Remerciements

Les auteurs désirent remercier Mlle Louise Blanchard pour la préparation du manuscrit, les membres du service de photographie médicale de l'Hôtel-Dieu et le docteur Marcel Cadotte, pathologiste à l'Hôtel-Dieu, pour sa collaboration à l'étude histopathologique des biopsies cutanées.

Bref guide posologique

PRÉPARATIONS OPHTALMIQUES DE CHLOROMYCETIN®

Indications: Traitement des infections superficielles de l'œil, affectant la conjonctive et/ou la cornée, causées par des microbes sensibles au chloramphénicol. Des analyses bactériologiques sont nécessaires pour connaître les organismes causant l'infection ainsi que leur sensibilité au chloramphénicol.

Précautions: L'emploi prolongé des antibiotiques peut parfois provoquer la prolifération d'organismes non sensibles à leur activité, y compris les champignons. Si de nouvelles infections surviennent durant le traitement, il faut cesser l'administration du médicament et prendre les mesures qui s'imposent. Il ne faut pas oublier que l'application topique du chloramphénicol peut provoquer la sensibilisation du malade. Chez certains sujets sensibles au chloramphénicol, on a rapporté des signes d'irritation locale avec symptômes subjectifs de démangeaison ou de brûlure, l'œdème angioneurotique, l'urticaire, la dermatite vésiculaire et la dermatite papulo-maculeuse. De telles réactions de sensibilité peuvent aussi être attribuables aux autres composants des préparations topiques. Il faut éviter l'emploi topique prolongé ou fréquent du chloramphénicol, à cause de la possibilité de réactions d'hypersensibilité.

Contre-indications: Les préparations renfermant des corticostéroïdes sont contre-indiquées dans les cas suivants: affections virales de la cornée et de la conjonctive, tuberculose des yeux, affections fongiques des yeux, infections purulentes aiguës et non traitées qui peuvent être masquées ou stimulées par les stéroïdes, comme toute autre maladie causée par des micro-organismes.

Réactions défavorables: Les applications répétées de corticostéroïdes dans les yeux peuvent parfois entraîner une élévation de la pression intra-oculaire, ainsi que la perforation de la cornée dans certains cas où celle-ci est amincie par la maladie.

Posologie: Appliquer 2 gouttes de la solution ou une petite quantité de l'onguent dans l'œil malade, toutes les 3 heures ou plus souvent, au besoin. Le traitement doit se poursuivre jour et nuit durant les 48 premières heures, après quoi on peut accroître l'intervalle entre les applications. Continuer le traitement pendant au moins 48 heures après que l'œil semble normal.

Présentation: Onguent ophtalmique de Chloromycetin à 1%; onguent ophtalmique de Chloromycetin-polymyxine, chaque gramme renferme 10 mg de Chloromycetin et 5000 unités de polymyxine B (sulfate); onguent de Chloromycetin-hydrocortisone présenté en fiole de 5 ml avec compte-gouttes, chaque ml renferme 2.5 mg de Chloromycetin et 5 mg d'acétate d'hydrocortisone; onguent ophtalmique Ophthocort, chaque gramme renferme 10 mg de Chloromycetin, 5 mg d'acétate d'hydrocortisone et 5000 unités de polymyxine B (sulfate) (dans une base spéciale de gelée de pétrole stérile); solution ophtalmique de Chloromycetin à 0.5%, Chloromycetin ophtalmique présenté en fiole de 25 mg avec solvant pour préparer une solution de 0.16% à 0.5%, ou sans solvant.

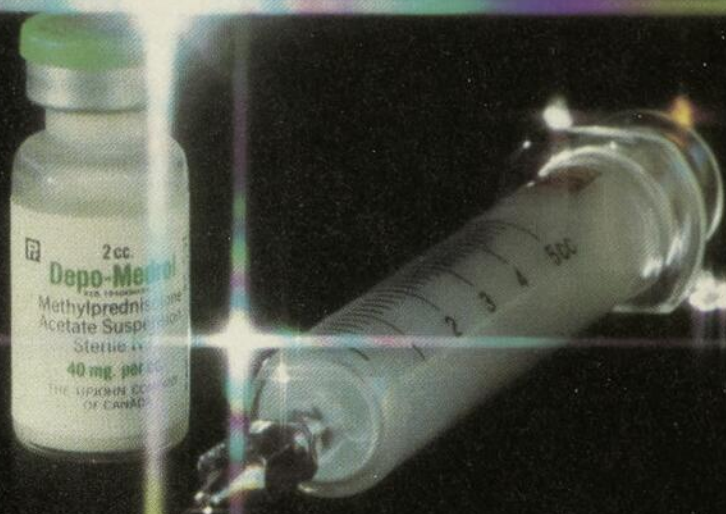
RENSEIGNEMENTS DÉTAILLÉS SUR LA POSOLOGIE FOURNIS SUR DEMANDE.

PARKE-DAVIS

Parke, Davis & Company, Ltd.
Scarborough, Ontario M1K 5C5

Depo-Medrol

reflète votre confiance
depuis 1957



se distingue par:

- index thérapeutique exceptionnel¹
- moins de risque d'atrophie musculaire²
- moins de risque d'inhibition de la fonction surrénalienne^{3,4}
- voies d'administration multiples

- intra-articulaire • intramusculaire • dans les bourses séreuses
- péri-articulaire • au sein des lésions • intra-rectale • dans les gaines tendineuses • dans les ganglions • intra-rachidienne

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.



Aussi disponible: Depo-Medrol avec lidocaïne

(pour injection dans les articulations, les bourses séreuses, les gaines tendineuses et les ganglions seulement).

Présentation: Fioles de 1, 2 et 5 ml. Chaque ml renferme 40 mg d'acétate de méthylprednisolone et 10 mg de chlorhydrate de lidocaïne.

741 MARQUE DÉPOSÉE: MEDROL MARQUE DE COMMERCE: DEPO CF 7365.1

ACIM

La nouvelle classification psychiatrique

Projet des Axes I et II
de la classification DSM-III
devant être ratifiée par l'Association des
Psychiatres Américains (APA) sous peu.

Hubert Wallot⁽¹⁾

Dans le Times, récemment, on annonçait que le concept de névrose serait retiré de la nouvelle classification qui sera adoptée sous peu par l'Association Américaine de Psychiatrie. On comprendra vite l'émoi causé par pareille nouvelle auprès d'un public qui identifie encore souvent la psychiatrie à la psychanalyse. L'utilité d'une classification étant de permettre d'abord une communication entre les médecins, et ensuite, une approche scientifique dans le domaine de la recherche, il convient d'expliquer à tous les médecins les principes de cette nouvelle classification qu'ils verront utiliser tôt ou tard par leurs plus jeunes collègues, sinon par eux-mêmes. Avant de parler de la portée sociologique de cette nouvelle classification, bornons-nous à tenter d'en esquisser d'abord les principes, puis à la présenter, avec une insistance particulière sur les "grands disparus" et les "nouveau-nés".

I - Une classification plus phénoménologique

Etant donné les controverses et, conséquemment, les incertitudes relativement aux entités psychopathologiques et à leur étiologie, un effort a été fait en vue d'offrir des catégories d'abord descriptives; ainsi faites, elles favorisent une meilleure communication entre les cliniciens, et partant, une plus grande uniformisation essentielle à la recherche épidémiologique. Cette dernière, lorsqu'elle sera possible, permettra éventuellement de cerner de

réelles entités pathologiques et de réels facteurs épidémiologiques: actuellement, la confusion et le désaccord entre les psychiatres concernant les diagnostics empêchent toute recherche épidémiologique satisfaisante. Par exemple, les troubles phobiques, pour certains, représentent un déplacement d'anxiété dû à l'échec de mécanismes de défense face à des conflits internes non résolus (cf. l'ancienne "névrose phobique"); pour d'autres, ils représentent une réponse d'évitement face à une anxiété conditionnée; pour d'autres enfin, ils reflètent une recrudescence phylogénétique des peurs typiques de l'espèce. On comprend ainsi pourquoi le concept de névrose qui est un concept étiologique disparaît du DSM-III.

Les principes d'organisation des diagnostics sont, par ordre, les suivants:

(1) Etiologie organique nécessaire connue: elle constitue ainsi la base des classes de syndromes organiques psychiatriques et des troubles d'abus de substances.

(2) Une similarité de phénoménologie: elle comprend autant le tableau clinique à un moment donné que le cours temporel d'une condition; elle fonde entre autres le classement des troubles schizophréniques et affectifs, des troubles d'anxiété, troubles de personnalité, etc . . .

(3) Une étiologie psychosociale connue ou présumée nécessaire: elle fonde la classe des troubles réactionnels non classifiés ailleurs.

II - Une classification multiaxiale

Le DSM-III s'accompagne de recommandations visant à rapprocher l'évaluation diagnostique psychiatrique dans un cadre multiaxial. Un schème de classification multiaxial n'est rien d'autre qu'un développement logique d'un schème permettant à de multiples catégories d'être codées pour un même individu. En psychiatrie comme en médecine, plusieurs caractéristiques sont séparées d'un point de vue tant logique que pratique; et il importe cependant pour des fins cliniques et de recherche que des informations sur tous ces paramètres soient codées pour chaque individu. DSM-III retient cinq axes:

Axe I — Syndrome(s) psychiatrique(s) clinique(s) et autres conditions.

Axe II — Troubles de la personnalité (adultes) et troubles développementaux spécifiques (enfants et adolescents).

Axe III — Troubles physiques.

Axe IV — Sévérité des stressors psychosociaux.

Axe V — Le plus haut niveau de fonctionnement adaptatif au cours de l'année précédente.

Les axes I et II comprennent la classification entière des troubles mentaux, des conditions non attribuables à un trouble mental et les catégories administratives. Les troubles compris dans l'axe II incluent les troubles de la personnalité; les troubles développementaux spécifiques et les autres troubles sont rapportés sous l'axe I. Cette séparation permet de mieux apercevoir des conditions de longue durée souvent négligées lorsque

1. M.D., F.R.C.P.(C), Service des Ressources Extérieures, Centre Hospitalier Robert Giffard, Beauport, P.Q.

l'attention est dirigée sur un épisode courant d'une maladie. Ainsi, un adulte peut avoir un trouble affectif majeur noté sur l'axe I et un trouble de personnalité compulsive noté sur l'axe II. Au sein des Axes I et II, des diagnostics multiples peuvent être inscrits lorsqu'indiqués pour décrire une condition psychiatrique. Cela est particulièrement vrai de l'axe I où, par exemple, un individu peut avoir simultanément un trouble affectif et un trouble d'abus de substances. De même, au sein de l'axe II, des diagnostics multiples de troubles développementaux spécifiques ou même de troubles de la personnalité sont courants. Lorsque des diagnostics multiples sont posés sur l'axe I ou l'axe II, ils doivent être inscrits dans l'ordre d'importance. Ainsi, si un individu schizophrène chronique de forme paranoïde vient à l'urgence en intoxication alcoolique, on doit écrire le diagnostic ainsi: Axe I: 303.00, Intoxication alcoolique; ou Axe I: 295.32, Schizophrénie chronique de forme paranoïde.

Par ailleurs, l'axe II peut être utilisé pour inscrire des traits de personnalité qui n'expriment aucun diagnostic de trouble de la personnalité. Par exemple, des traits compulsifs. Ces traits peuvent être multiples et s'associer également à un trouble de la personnalité déjà inscrit dans l'axe II. L'information doit alors s'inscrire ainsi: Axe II: Traits compulsifs. — Pas de troubles de la personnalité; ou Axe II: Troubles compulsifs de la personnalité — traits paranoïdes.

A l'axe III se rapportent les troubles physiques courants, qui sont pertinents à la compréhension ou à la conduite thérapeutique. Ici, le DSM-III retient la tradition de séparer les conditions médicales qui ont des manifestations principalement comportementales ou psychologiques (i.e. les "troubles mentaux") de celles qui n'en ont pas. Mais, il retient cette tradition pour des raisons pratiques, notant que la distinction entre troubles physiques et troubles mentaux est une chose subtile qui change au fur et à mesure de la croissance de nos connaissances physiopathologiques. Dans certains cas, le trouble physique courant peut être étiologique (par exemple: un trouble neurologique associé avec la Démence). Les codes de ces troubles viendront prochainement et on peut les inscrire sans code pour l'instant.

Par l'axe IV, qui est l'index de sévérité des stressors, le clinicien peut indiquer (1) les stressors psychosociaux qu'il juge significativement

contributifs au développement ou à l'exacerbation du trouble courant, (2) une évaluation numérique de la sévérité totale du stress qu'une personne "moyenne" en des circonstances socio-économiques et culturelles semblables pourrait expérimenter. Les dimensions suivantes sont suggérées pour exploration: la dimension conjugale (maritale et non maritale), la dimension parentale, les autres relations interpersonnelles, le travail, les circonstances de vie, la dimension financière, l'aspect légal, la dimension développementale, la maladie physique ou la blessure, tout autre stressor psychosocial, les facteurs familiaux (de l'enfance et de l'adolescence). L'évaluation numérique de la sévérité globale des stressors psychosociaux doit utiliser l'échelle suivante:

- 1 Inexistante
- 2 Minime
- 3 Faible
- 4 Modérée
- 5 Sévère
- 6 Extrême
- 7 Catastrophique
- 0 Non spécifiée

Par exemple, pour un adulte: Axe IV: Stressors psychosociaux; Retrait anticipé; Changement de résidence avec perte de contact avec des amis; Sévérité: 4, modérée.

L'axe V, pour sa part, permet au clinicien d'indiquer son évaluation du niveau le plus élevé de fonctionnement adaptatif du patient au cours de la dernière année. Il s'agit donc d'une synthèse des trois champs suivants: relations sociales, fonctionnement occupationnel, usage du temps de loisir, bien qu'il aille de soi que les relations sociales doivent représenter un plus grand poids en raison de leur valeur pronostique. Les niveaux sont les suivants:

- 1 Supérieur
- 2 Très bon
- 3 Bon
- 4 Passable
- 5 Pauvre
- 6 Nettement défectueux
- 0 Non spécifié

On enregistre ainsi cet axe: Axe V: le plus haut niveau de fonctionnement l'an dernier: 4, passable.

Lors de la dernière discussion du DSM-III en audience publique auprès des psychiatres avant son adoption, on devait discuter l'inclusion ou non des axes IV et V dans le diagnostic. En effet, les compagnies d'assurance ont déjà utilisé des données similaires pour faire du chantage auprès d'un patient afin qu'il règle hors cour un autre litige avec un orthopédiste.

Enfin, une recommandation fondamentale du DSM-III est l'application fidèle des critères diagnostiques avant de faire un diagnostic. Ces critères doivent être utilisés avec la notion que l'information complète à leur sujet manque souvent; auquel cas, s'il apparaît très vraisemblable qu'un individu rencontre un critère diagnostique, le diagnostic peut alors être fait, ou encore on peut inscrire: Diagnostic reporté. L'indication d'un critère doit utiliser la lettre capitale appropriée, et, sous chaque critère, le numéro propre à chaque item se rapportant au critère.

III. Les implications sociologiques du DSM-III

Le premier fait important à signaler dans cette nouvelle classification est l'élimination de tout vocabulaire impliquant la conceptualisation dynamique freudienne. Cela ne signifie pas un rejet de la doctrine freudienne, mais sa relativisation dans un contexte théorique désormais varié et controversé.

Avec la théorie freudienne psychogénétique et la thérapie par la parole, la contamination de la psychiatrie par les para-médicaux a fini par ronger le statut médical du psychiatre aux yeux des médecins et son statut psychothérapeutique aux yeux des para-médicaux qui demandent maintenant à être admissibles aux formules médicales. Plus profondément, cet amenuisement du statut était lourd de conséquences sur les avantages de statut tant pour les médecins que pour les psychiatres. L'abandon du credo en Freud, sous-entendant un retour en sourdine à un organicisme toutefois nuancé, remet les choses à leur place, tout au moins quant à l'establishment médical qui entrevoit le rapatriement des conditions "névrotiques" dans le champ de la médecine.

Le second fait est que, plus que jamais, la frontière entre le normal et le pathologique devient affaire de continuum subtil plutôt qu'affaire d'équilibre psychodynamique. Ainsi, au sein des traits compulsifs (qui ne sont pas une maladie), la personnalité compulsive et les troubles obsessionnels-compulsifs comportent seulement une nuance descriptive. Entre l'ancienne dépression névrotique et l'ancienne dépression psychotique, considérées alors comme des entités distinctes, il n'existe maintenant, dans la nouvelle classification, que le pont d'une gradation d'intensité. D'une part, cela récupère le champ de la névrose et de la thérapie de la parole au champ de la maladie vraiment médicale, puisqu'il ne fait aucun doute qu'au moins à une

Une nouveauté en dermatologie

Norfemac[®]

Anti-inflammatoire **non corticoïde**
pour le traitement symptomatique des
dermatites eczémateuses



- Efficace là où les corticoïdes topiques le sont
- Sûr d'emploi dans plusieurs indications où les corticoïdes topiques ne le sont pas toujours.

Nouveau

Norfemac[®] (bufexamac)

crème/onguent

Anti-inflammatoire
topique
non corticoïde

Norfemac ne modifie pas les niveaux plasmatiques du cortisol, ni les 17 hydroxycorticostéroïdes urinaires comme le font certains corticoïdes topiques

Norfemac est particulièrement indiqué pour:

- Le traitement symptomatique des dermatites eczémateuses
- Les dermatites eczémateuses chroniques ou récurrentes, là où l'emploi de corticoïdes topiques produit des effets secondaires inhérents au caractère hormonal de ceux-ci, tels: atrophie cutanée, acné stéroïdienne, surinfection et troubles de la pigmentation.¹
- Les surfaces sensibles, tels le visage et la région anogénitale
- Les grandes surfaces cutanées
- Les surfaces occlusives dans les dermatites de couches
- Les bébés, enfants et adolescents



Norfemac®

- Efficace là où les corticoïdes topiques le sont
- Sûr d'emploi dans plusieurs indications où les corticoïdes topiques ne le sont pas toujours

Norfemac®

des études à double insu ont démontré que le Norfemac (bufexamac) possède une activité égale ou supérieure à celle des corticoïdes topiques

Comparaison entre l'efficacité du Norfemac et celle des corticoïdes topiques (résumé d'études comparatives, à double insu, chez 119 patients présentant des lésions bilatérales et symétriques)

	NOMBRE TOTAL DE CAS	SUPÉRIEUR OU ÉGAL	
		NO DE CAS	%
Valérate de Bétaméthasone 0.1% RÉF: 2	50	47	94%
Norfemac	50	41	82%
Acétonide de Fluocinolone 0.025% RÉF: 3	46	30	65%
Norfemac	46	36	78%
Acétonide de Triamcinolone 0.1% RÉF: 4	23	22	96%
Norfemac	23	20	87%
RÉSUMÉ			
PRODUITS DE RÉFÉRENCE	119	99	83%
Norfemac	119	97	82%

Norfemac®

anti-inflammatoire non corticoïde n'a présenté aucun des effets secondaires inhérents aux corticoïdes topiques

Effets secondaires fréquemment rapportés suite à l'emploi de corticoïdes topiques

●	Atrophie cutanée: 5,6,7,8,9,10,11,12,15,16,18,20
●	Retard de cicatrisation: 8
●	Surinfections: 8,13,14,16
●	Stries: 8,11
●	Acné stéroïdienne: 8,17,19
●	Dermite péri-orale et rosacée causées par l'emploi d'un corticoïde fluoriné sur le visage: 9,10,19
●	Troubles de la pigmentation: 8
●	Télangiectasies secondaires: 8,15,18,20
●	Hypertrichose: 8,16
●	Suppression surrénalienne: 21,22,23,24

NOUVEAU

Norfemac[®]

(bufexamac)

crème/onguent

anti-inflammatoire
topique

non corticoïde

pour le traitement
symptomatique des
dermatites eczémateuses
chez les bébés, les enfants et
les adolescents.

**Norfemac (bufexamac) Crème 5% Onguent 5%
anti-inflammatoire non hormonal pour usage topique**

Action Le Bufexamac et autres acides arylacéthoxydrioxamiques semblent agir en stabilisant les membranes lysosomiales. Cette action serait due à la présence de la fonction hydroxamique qui serait dotée d'un puissant pouvoir de chélation. L'effet anti-inflammatoire ne semble pas relié à une stimulation des surrénales et à la libération des corticostéroïdes. De plus, l'application du Bufexamac sous pansement occlusif ne modifie pas les niveaux plasmatiques du cortisol ou des 17-hydroxycorticostéroïdes urinaires, alors que dans les mêmes conditions expérimentales, ces niveaux sont réduits après application locale de corticostéroïdes. Contrairement à l'hydrocortisone, le Bufexamac à la concentration de 5% ne retarde pas la cicatrisation des plaies cutanées. **Expérience**

clinique L'activité anti-inflammatoire du Bufexamac a été évaluée chez plus de 4000 patients. Chez plus de 1400 patients souffrant de dermatoses d'origines diverses les résultats furent jugés satisfaisants dans 82% des cas. Chez la moitié de ces patients, l'activité du Bufexamac fut comparée en double-aveugle à celle de l'acétonide de Fluocinolone, du 17-valérate de Betaméthasone, de l'acétonide de Triamcinolone, et de la Dexaméthasone appliqués localement. Lors de ces études, les résultats obtenus avec le Bufexamac furent comparables à ceux obtenus avec les corticostéroïdes. Le Bufexamac s'est montré très supérieur à l'activité d'un placebo dans le traitement de différentes dermatoses, y compris l'inflammation accompagnant le psoriasis. En proctologie, gynécologie et obstétrique le Bufexamac a été employé avec succès dans le traitement des hémorroïdes accompagnées ou non de prurit, eczéma et fissures anales. De plus, le Bufexamac s'est montré efficace dans le traitement local et symptomatique des phlébites superficielles d'étiologie variée ainsi que dans celui des radiodermites.

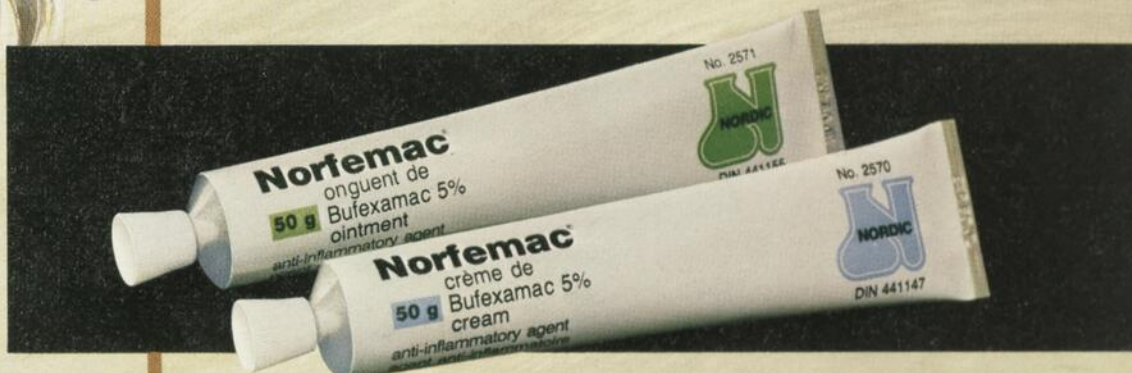
Indications Traitement local et symptomatique des conditions suivantes: *En Dermatologie:* • Dermatite eczémateuse, dermatite atopique, dermatite de contact, névrodermite (lichen simple chronique), dermatite nummulaire • Erythème fessier • Erythème solaire • Prurit d'origines diverses • Dermatite de stase • Dermatite séborrhéique • Folliculite • Séquelles inflammatoires reliées au psoriasis. *En Obstétrique et Gynécologie:* • Vulvites • Prurit vaginal • Séquelles inflammatoires d'épisiotomie. *En Proctologie:* • Hémorroïdes aiguës • Prurit anorectal • Fissures anales. *En Phlébologie:* • Phlébites et périphlébites superficielles. *En Radiothérapie:* • Radiodermites. **Avertissement** Comme on n'a pas démontré la sûreté d'emploi du Bufexamac durant la grossesse, il est recommandé de ne pas utiliser le produit chez la femme enceinte à moins que, selon l'avis du médecin, les bénéfices à obtenir dépassent les risques possibles pour le fœtus. **Réactions adverses** Quelques rares cas d'intolérance locale se manifestant par des sensations de brûlures, de l'irritation et des démangeaisons ont été rapportés. Ces réactions sont en général très modérées et nécessitent rarement un arrêt du traitement. **Posologie et mode d'emploi** Norfemac, crème ou onguent, devrait être appliqué 2 à 3 fois par jour en couches minces, en recourant à un léger massage destiné à favoriser la pénétration du médicament. Selon l'indication médicale, on pourra utiliser un pansement occlusif. Dans les indications hémorroïdales ou anorectales, appliquer le produit avec une canule rectale appropriée. La durée du traitement est fonction de l'évolution des lésions. Un traitement d'une durée de 15 jours est en général suffisant. Il est recommandé d'utiliser la forme crème pour toute lésion suintante ou lorsque pour des raisons d'ordre cosmétique on ne peut employer l'onguent. Dans les cas de lésions sèches ou non-suintantes, il est préférable d'utiliser un pansement occlusif. **Présentation** Norfemac est présenté sous forme de crème 5% et d'onguent 5%. Tubes de 15 g et 50 g avec canule. Pots de 450 g.

Références: 1. Ricciati D., Lester Robert: Topical corticosteroid therapy Modern Medicine of Canada: Vol. 32, no. 5, May 1977 2. Grigoriu D: Etude comparative de l'action de l'acide P-Butoxyphényl-acéthoxydrioxamique et du 17-valérate de Betaméthasone en application locale dans diverses dermatoses inflammatoires—Med. & Hyg. 30: 491-492, 1972 3. Achten G., Bourlond A. Haven E et al: Study of the activity of Bufexamac cream and ointment in various dermatoses—Dermatologica 146: 1-7 (1973) 4. Kohnosu M: Results of clinical application of Bufexamac cream, Clinical Report 6 (5) 258-264 (May 20) 1972 5. Uitto J. et al: Corticosteroid-induced inhibition of the biosynthesis of human skin collagen—Biochemical Pharmacology, Vol. 21 pp. 2161-2167, 1972 6. Marks R. Topical steroids—The Lancet—Oct. 8 1977 7. Uitto J. Hannuksela M: Effect of topical Betaméthasone-17-Valérate on collagen biosynthesis in psoriatic skin—Dermatologica 143: 184-189 (1971) 8. Schopf E: Side effects from topical corticosteroid therapy. Ann Clin Res 7: 353-367, 1975 9. Burry JN: Topical drug addiction: adverse effects of fluorinated corticosteroid creams and ointments. Med J Austr 393-396 (Feb) 1973 10. Deakin MJ: Current dangers and problems in the topical use of steroids. Med J Austr 1:120-121, (Jan) 1976 11. Sneddon IB: Atrophy of the skin. BR J Derm 94 (Suppl): 121-124, 1976 12. James MP et al: Measurement of dermal atrophy induced by topical steroids using a radiographic technique. Br J. Derm (1977) 96, 303-305 13. Muller S.A., Kitzmiller K.W.: Complications of topical corticosteroid therapy —Arch Derm. Vol. 86, 1962 14. Hellier FF: Profuse Mollusca contagiosa of the face induced by corticosteroids. Br J. Derm 85: 398, 1971 15. Jackson R: Side effects of potent topical corticosteroids CMA Journal 118: Jan. 21 1978 16. Purdy M.J.: Topiques aux corticostéroïdes forts: effets secondaires—Drugs, 8 (1974) 1.70 17. Kaidbey KH, Kligman AM: The pathogenesis of topical steroid acne. J. Invest Derm 62: 31-36, 1974 18. Smith JG et al: Corticosteroid-induced cutaneous atrophy and telangiectasia. Arch Dermatol 112: 1115-1117 (Aug) 1976 19. Klingman AM, Leyden JJ: Adverse effects of fluorinated steroids applied to the face. JAMA 229:60-62, 1974 20. Weston WL et al: Warning—Exposure of infants to potent topical steroids—New Engl. J. Med, 297:222, July 28 1977. 21. Rabinowitz IN et al: Topical steroid depression of the hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in psoriasis vulgaris. Dermatologica 154: 321-329, 1977 22. Carruthers JA, August PJ, Staughton RCD: Observations on the systemic effect of topical clobetasol propionate (Dermovate). Br Med. Journal 4:203-204, 1975 23. Staughton RCD, August PJ: Cushing's Syndrome and pituitary-adrenal suppression due to clobetasol propionate. Br Med. Journal, 419, (1975) 2, 419-421 24. Vermeer BJ, Heremans GFP: A case of growth retardation and cushing's syndrome due to excessive application of betaméthasone-17-valérate ointment. Dermatologica 149: 299-304 (1974)



N LABORATOIRES
NORDIC INC.
2775 rue Bovet, C.P. 403
Chomedey, Laval, Qué. H7S 2A4

CCPP



extrémité du spectre, une condition organique biochimique préexiste. Mais, d'autre part, dans un sens inverse, le fatalisme inhérent à l'ancienne conceptualisation des psychopathologies majeures devient vulnérable à la contagion de l'espoir que véhiculent les pathologies plus légères qui leur sont apparentées. La frontière entre la folie et la raison (ou entre la possession diabolique et l'état de grâce) ne passe plus entre les personnes, mais quasi en chacun de nous. Cette approche peut avoir des conséquences sociales et économiques tant pour les acteurs (cf. les psychothérapeutes non-médecins) que pour le tiers-payant, c'est-à-dire au Québec, la Régie de l'Assurance-maladie.

Le troisième fait notable est qu'une approche multiaxiale telle que décrite, tout en étant fidèle au modèle médical, le renouvelle pour lui permettre d'intégrer les facteurs psychologiques et sociaux, et de tenir compte des conditions aiguës et des conditions chroniques: à ce titre, elle devrait servir d'exemple aux autres spécialités de la médecine en général.

Le quatrième fait majeur est le retrait de l'homosexualité de la classification des maladies mentales. En effet, du point de vue du critère de souffrance, bon nombre d'homosexuel(le)s sont apparemment satisfaits de leur condition, ne démontrent aucun signe de psychopathologie (à moins qu'on décrète d'emblée que l'homosexualité en soi est une psychopathologie), et peuvent fonctionner professionnellement et démontrer une capacité d'aimer. Du point de vue du critère de désavantage intrinsèque, l'homosexualité n'apparaît pas un désavantage dans toutes les cultures et les sous-cultures. Enfin, l'homosexualité diffère des paraphilies en ce qu'il n'y a pas atteinte de la capacité d'activité sexuelle affectueuse entre deux adultes humains, ce qui, autrement, aurait été considéré par le groupe du DSM-III comme un désavantage intrinsèque. Le DSM-III introduit toutefois le diagnostic d'homosexualité ego-dystonique pour ceux qui désirent en vain accroître une tendance hétérosexuelle et à la fois se défaire de leur tendance homosexuelle. Le DSM-III se défend de n'avoir pas créé une catégorie similaire pour l'hétérosexualité pour deux raisons: il n'y a pas de littérature décrivant une hétérosexualité égo-dystonique et éventuellement, les individus concernés désireraient plutôt ajouter une tendance homosexuelle à leur tendance hétérosexuelle déjà existante, alors que l'homosexuel(le) dystonique veut supprimer sa tendance homosexuelle. D'après notre point de vue, même lorsqu'elle

affirme qu'elle veut supprimer sa tendance homosexuelle, la personne en détresse veut surtout obtenir une tendance hétérosexuelle aussi puissante qui lui permette d'être satisfaite indépendamment de sa tendance homosexuelle, entre autres pour des raisons d'étiquetage social négatif appris quant à l'homosexualité. Mais, étant donné la controverse quant à l'étiologie du malaise, on comprend que le DSM-III en soit demeuré à décrire un phénomène symptomatique qui, en soi, est reconnu par tous même si pour les uns il constitue un trouble développemental et pour les autres un trouble réactionnel à un contexte social.

Ceux qui voudront absolument inscrire l'étiquette homosexuelle à propos d'une personne pourront toujours, sauf erreur de notre part, contourner le silence du DSM-III en utilisant l'axe II pouvant décrire des traits de personnalité. (Ex.: "Traits homosexuels - pas de troubles de la personnalité") Ce serait toutefois sans doute aller contre l'esprit du DSM-III.

Cependant, un cinquième fait d'importance pourrait venir à notre rescousse: il s'agit de l'introduction, dans la catégorie des troubles psychosexuels, des troubles d'identité du genre ou du rôle qui incluent le transsexualisme, les troubles d'identité de genre de l'enfance et des troubles d'identité du genre chez l'adulte. L'in-

troduction de la catégorie "troubles sexuels non classifiés ailleurs" peut également être fort utile: par exemple, la détresse au coeur d'une structure de comportement de conquêtes sexuelles répétées d'individus qui n'existent seulement qu'à titre d'objets à utiliser (Don Juanisme et nymphomanie); une partie de la psychopathologie rencontrée chez certain(e)s homosexuel(le)s pourrait être signalée dans cette catégorie.

Le sixième fait à signaler est l'introduction de l'intéressant diagnostic de "borderline personality" (je risquerai la traduction "personnalité-limite"). A première vue, même si les concepts psychodynamiques sont évacués, l'approche de la catégorie diagnostique s'inspire du concept fondamental de Kernberg, c'est-à-dire d'une structure durable de la personnalité, en contraste avec l'approche moins longitudinale de Grinker qui aurait probablement conduit plutôt à un diagnostic d'"état limite". Le DSM-III recommande d'étiqueter séparément les brefs épisodes psychotiques rencontrés chez les "personnalités-limites": par exemple, "psychose réactive brève", ou "psychose atypique", ou "état paranoïde", "trouble d'ajustement" . . . Ces épisodes seraient donc des conditions surimposées et non, comme le suggérait Grinker, partie du tableau diagnostique (tout au moins pour le groupe "psychotic-border").

Résumé

L'article présente le DSM-III, classification des maladies mentales devant être approuvée sous peu par l'Association Américaine de Psychiatrie et compatible avec la classification internationale ICD-9-CM à être appliquée au Canada au printemps 1979. Les implications sociologiques de cette nouvelle classification sont: 1) Le renforcement du statut médical de la psychiatrie et de l'ensemble des privilèges sociaux associés, 2) La conceptualisation de la maladie mentale comme un Pôle d'un continuum, principalement au niveau du diagnostic de dépression où une graduation d'intensité remplace la traditionnelle dichotomie névrotique-psychothique. 3) Une approche multiaxiale distinguant les aspects aigus, les aspects chroniques, les aspects sociaux, les aspects psychologiques, etc . . . selon un modèle qui devrait servir d'exemple aux autres spécialités de la médecine. 4) L'expulsion de l'homosexualité de la classification au profit de l'introduction d'un diagnostic d'"homosexualité égo-dystonique". 5) L'introduction de troubles d'identité du genre ou du rôle incluant, entre autres, le transsexualisme. 6) L'introduction du diagnostic borderline selon une description proche de celle de Kernberg, 7) L'introduction du tabagisme dans les addictions.

Summary

The new classification of psychiatric diseases developed by the APA, called DSM-III, will have many social implications: 1) A reinforcement of the medical status of psychiatry with all the socio-economic consequences for psychiatrists and physicians. 2) The view of mental illness as a pole of a continuum, mainly for depression. 3) A multiaxial approach taking in account acute and chronic features and being a model for other specialties in medicine. 4) The suppression of homosexuality as a disease and the introduction of "ego-dystonic homosexuality". 5) The introduction of disturbances of gender or role identity. 6) The introduction of "borderline" diagnostic with an approach similar to the one of Kernberg. 7) The introduction of smoking as an addiction as the others.

Le septième fait saillant est l'intégration du tabagisme comme un trouble psychiatrique dans la catégorie des "autres dépendances." Il s'agit d'une maladie, contagieuse en un sens, dommageable et susceptible de répondre à des approches de modification du comportement.

Conclusion

Cet article aura rempli sa mission s'il a pu donner une idée de la nouvelle classification psychiatrique qui aura bientôt cours et de ses conséquences sociologiques tant pour les soignants que pour les soignés.

Note: Les principes du DSM-III et les principes de la nouvelle classification internationale (I.C.D. 9 devant être appliqué à partir du 1er avril au Canada) sont compatibles. Les numéros de la classification réfèrent d'ailleurs à ICD-9-CM.

Projet des axes I et II de la classification DSM:III

devant être ratifiée par l'Association des Psychiatres Américains (APA) sous peu.

Syndromes cérébraux organiques Section I.

Démence Sénile et Présénile

Il faut coder phénoménologiquement le cinquième chiffre ainsi:

- 0 (non compliquée) 1 avec délirium
- 2 avec éléments délirants 3 avec des éléments dépressifs.
- 290.0x Démence progressive idiopathique, début sénile
- 290.1x Démence progressive idiopathique, début présénile
- 290.4 Démence associée à des infarctus multiples

Syndromes cérébraux organiques toxiques:

Alcool

- 303.00 Intoxication
 - 291.40 Intoxication idiosyncrasique (intoxication pathologique)
 - 291.80 Sevrage
 - 921.00 Délirium de sevrage (delirium tremens)
 - 291.30 Hallucinose
 - 291.10 Syndrome amnestique (syndrome de Korsakoff)
- Indiquer la sévérité de la démence ainsi:
0 bénigne 2 modérée 3 sévère
0 non-spécifiée
291.2x Démence associée à l'alcoolisme

Barbituriques ou agent sédatif ou hypnotique à action similaire

- 292.71 Intoxication
- 292.81 Sevrage
- 292.01 Délirium de sevrage
- 292.21 Syndrome amnestique

Opiacés

- 292.72 Intoxication
- 292.82 Sevrage

Cocaïne

- 292.73 Intoxication amphétamine ou tout agent analogue sympathomimétique
- 292.74 Intoxication
- 292.04 Délirium
- 292.34 Syndrome délirant
- 292.84 Sevrage

Hallucinogènes

- 292.45 Hallucinose
- 292.35 Syndrome délirant
- 292.55 Syndrome affectif

Cannabis

- 292.76 Intoxication
- 292.36 Syndrome délirant

Tabac

- 292.87 Sevrage

Caféine

- 292.78 Intoxication (caféinisme)

Substance autre ou non spécifiée

- 292.09 Délirium
- 292.19 Démence
- 292.29 Syndrome amnestique
- 292.39 Syndrome délirant
- 292.49 Hallucinose
- 292.59 Syndrome affectif
- 292.69 Syndrome de personnalité organique
- 292.79 Intoxication
- 292.89 Retrait
- 292.99 Syndrome cérébral organique autre ou mixte

Section II.

Troubles mentaux organiques dont l'étiologie ou la pathogénèse est soit notée comme diagnostic additionnel extérieur à la section des troubles mentaux de la classification internationale ICD-9-CM soit inconnue.

- 293.00 Délirium
- 294.10 Démence
- 294.00 Syndrome amnestique
- 293.81 Syndrome organique délirant
- 293.82 Hallucinoïse organique
- 293.83 Syndrome organique affectif
- 310.10 Syndrome de personnalité organique
- 294.80 Syndrome cérébral organique autre ou mixte

Troubles de l'usage de substance:

Il faut coder le cours de la maladie par le cinquième, chiffre. Ainsi: 1 continu, 2 épisodique, 3 en rémission 0 non spécifié.

- 303.0x Abus d'alcool
- 303.9x Alcool dépendance (alcoolisme)
- 305.4x Abus de barbituriques ou de substances sédatives ou hypnotiques réaction similaire.
- 304.1x Dépendance aux barbituriques ou aux substances sédatives ou hypnotiques à action similaire.
- 305.5x Abus d'opiacés
- 304.0x Opiaco-dépendance
- 305.6x Abus de cocaïne
- 304.2x Cocainodépendance
- 305.7x Abus d'amphétamine ou de substances sympathomimétiques à action similaire.
- 305.3x Abus d'hallucinogènes
- 305.2x Abus de cannabis
- 304.3x Dépendance à la cannabis
- 305.1x Trouble de l'usage du tabac
- 305.9x Abus de substance autre ou non spécifiée.
- 304.9x Dépendance à une substance non spécifiée.

Syndromes psychiatriques fonctionnels

Troubles schizophréniques:

Le cours de la maladie se code par le cinquième chiffre. Ainsi:

- 1 subchronique, 2 chronique, 3 subchronique avec exacerbation aiguë, 4 chronique avec exacerbation aiguë, 5 en rémission, 0 non spécifié
- 295.1x Désorganisée (hébéphrénique)
- 295.2x Catatonique
- 295.3x Paranoïde
- 295.9x Indifférenciée
- 295.6x Résiduelle

Troubles paranoïdes

- 297.10 Paranoïa
- 297.30 Trouble paranoïde partagé (folie à deux)
- 297.90 Etats paranoïdes

Troubles schizoaffectifs

- 295.7x Trouble schizoaffectif. La phénoménologie et le cours du trouble se codent en cinq chiffres tels que:
 - 1 maniaque, épisodique
 - 2 maniaque, chronique
 - 3 maniaque, en rémission
 - 4 dépressif épisodique
 - 5 dépressif, chronique
 - 6 dépressif, en rémission
 - 7 mixte, épisodique
 - 8 mixte, chronique
 - 9 mixte, en rémission

Troubles affectifs

Troubles affectifs épisodiques: la sévérité de l'épisode est codée par le cinquième chiffre. Ainsi:

1 modéré, 2 marqué, 3 sévère mais non psychotique, 4 psychotique, 5 en rémission partielle, 6 en rémission complète, 0 non spécifié.

Trouble maniaque

- 296.0x Episode unique
- 296.1x Episode récurrent

Trouble dépressif majeur

- 296.2x Episode unique
- 296.3x Récurrent

Trouble affectif bipolaire

- 296.4x Maniaque
- 296.5x Dépressif
- 296.6x Mixte

Troubles affectifs chroniques

- 301.11 Trouble hypomaniaque chronique (personnalité hypomaniaque)
- 301.12 Trouble dépressif chronique (personnalité dépressive)
- 301.13 Trouble cyclothymique (personnalité cyclothymique)

Troubles affectifs atypiques

- 296.81 Trouble affectif atypique
- 296.82 Trouble dépressif atypique
- 296.70 Trouble bipolaire atypique

Psychoses non classifiées ailleurs

- 295.40 Trouble schyzophréniforme
- 298.80 Psychose réactionnelle brève
- 298.90 Psychose atypique

Troubles anxieux

Troubles phobiques

- 300.21 Agoraphobie avec attaque de panique
- 300.22 Agoraphobie sans attaque de panique
- 300.23 Phobie sociale
- 300.23 Phobie simple
- 300.01 Trouble de panique
- 300.30 Trouble obsessionnel-compulsif
- 300.02 Trouble d'anxiété généralisée
- 300.00 Trouble anxieux atypique

Troubles de simulation

- 300.16 Maladie simulée avec des symptômes psychologiques
- 300.51 Maladie chronique simulée avec des symptômes physiques
- 300.18 Autres maladies simulées avec des symptômes physiques

Troubles somatoformes

- 300.81 Trouble de somatisation (syndrome de Briquet)
- 300.11 Trouble de conversion
- 307.80 Psychalgie
- 300.70 Trouble somatoforme atypique

Troubles dissociatifs

- 300.12 Amnésie psychogène
- 300.13 Fugue psychogénique
- 300.14 Personnalité multiple
- 300.60 Trouble de dépersonnalisation
- 300.15 Autres

Troubles de la personnalité

(Note: Ceux-ci sont codés sur l'Axe II)

- 301.00 Paranoïde
- 301.21 Introversité
- 301.22 Schyzotype
- 301.50 Histrionique
- 301.81 Narcissistique
- 301.70 Antisocial
- 303.81 "Borderline" (limite)
- 301.82 Distante
- 301.60 Dépendante
- 301.40 Compulsive
- 301.84 Passive-agressive
- 301.89 Autre ou Mixte

Troubles psychosexuels

Troubles d'identité du genre: l'histoire sexuelle, quant au transexualisme, se code par le cinquième chiffre. Ainsi: 1 asexuel, 2 homosexuel, 3 hétérosexuel, 4 mixte, 0 non spécifiée.

- 302.5x Transexualisme
- 302.60 Troubel d'identité du genre de l'enfance
- 302.85 Autre trouble d'identité du genre de l'adolescence ou de la vie adulte

Paraphilies

- 302.81 Fétichisme
- 302.30 Transvestisme
- 302.10 Zoophilie
- 302.20 Pédophilie
- 302.40 Exhibitionnisme
- 302.82 Voyeurisme
- 302.83 Masochisme sexuel
- 302.89 Autres

Dysfonction psychosexuelle

- 302.71 Avec inhibition du désir sexuel
- 302.72 Avec excitemment sexuel inhibé (frigidité, impuissance)
- 302.73 Avec l'inhibition de l'orgasme chez la femme
- 302.74 Avec l'inhibition de l'orgasme chez l'homme
- 302.75 Avec éjaculation prématurée
- 302.76 Avec dyspareunie fonctionnelle
- 306.51 Avec vaginisme fonctionnel
- 302.79 Autres

Autres troubles psychosexuels

- 302.01 Homosexualité Ego-dystonique
- 302.90 Trouble psychosexuel non classifié ailleurs

Troubles développementaux

Troubles débutant généralement durant l'enfance ou l'adolescence:

Cette section énumère des conditions qui se manifestent généralement au cours de l'enfance et de l'adolescence. Tout diagnostic adulte approprié peut être utilisé pour le diagnostic d'un enfant.

Retard mental

Il faut coder un "1" dans le premier chiffre pour indiquer une association avec un facteur biologique connu. Dans les autres cas, il faut coder "0".

- 317.0x Déficience mentale légère
- 318.0x Déficience mentale modérée
- 318.1x Déficience mentale sévère
- 318.2x Déficience mentale profonde
- 319.0x Déficience mentale non spécifiée

Troubles développementaux envahissants

Codés par le cinquième chiffre comme 0 présence du syndrome complet, 1 état résiduel

- 290.0x Autisme infantile
- 299.8x Psychose atypique de l'enfance

Troubles développementaux spécifiques

(Note: ils sont codés dans l'Axe II)

- 315.60 Trouble spécifique de lecture
- 315.10 Trouble spécifique de l'arythmétique
- 315.32 Trouble développemental du langage
- 315.39 Trouble développemental de l'articulation

Le cours s'indique par le cinquième chiffre. Ainsi: 1 bénin, 2 secondaire, 0 non spécifié.

- 307.6x Enurésie
- 307.7 Encoprésie
- 315.50 Mixte
- 315.80 Autres

Troubles du déficit de l'attention

La sévérité se code par le cinquième chiffre. Ainsi: 1 bénin, 2 modéré, 3 sévère, 0 non spécifié.

- 314.0x Trouble de la conduite sous-socialisée, type agressif
- 312.1x Trouble de la conduite sous-socialisée, type non agressif
- 312.2x Trouble de la conduite socialisée

Troubles anxieux de l'enfance et de l'adolescence

- 313.22 Anxiété de séparation
- 313.21 Timidité
- 313.00 Anxiété excessive

Autres troubles de l'enfance ou de l'adolescence

- 313.22 Introversion de l'enfance
- 313.81 Oppositionnisme
- 313.23 Mutisme électif
- 313.83 Sous-rendement scolaire

Troubles caractéristiques de l'adolescence avancée

- 309.22 Trouble émancipatoire de l'adolescence avancée ou de la maturité commençante
- 313.82 Trouble d'identité
- 309.29 Inhibition spécifique à l'école ou au travail

Troubles de l'alimentation

- 307.10 Anorexia Nervosa
 - 307.51 Boulimie
 - 307.52 Pica
 - 307.53 Rumination
 - 307.59 Atypique
-

Troubles de la parole

- 307.00 Bégaiement
-

Troubles de stéréotypie des mouvements

- 307.21 Tic transitoire
 - 307.22 Tic moteur chronique
 - 307.23 Maladie de Gilles de la Tourette
 - 307.20 Tic atypique
 - 307.30 Autres
-

Divers**Troubles réactionnels non classifiés ailleurs**

- Trouble de stress post-traumatique
 - 308.30 Aigu
 - 309.81 Chronique
-

Troubles d'ajustement

- 309.00 Avec humeur dépressive
 - 309.24 Avec humeur anxieuse
 - 309.28 Avec des traits émotionnels mixtes
 - 309.82 Avec symptomatologie physique
 - 309.30 Avec trouble de la conduite
 - 309.40 Avec trouble mixte de la conduite et de l'humeur
 - 309.83 Avec retrait
 - 309.89 Autres
-

Troubles du contrôle des impulsions non classifiés ailleurs

- 312.31 Jeu ("gambling") pathologique
 - 312.32 Cleptomanie
 - 312.33 Pyromanie
 - 312.34 Explosivité intermittente
 - 312.35 Explosivité isolée
 - 312.39 Autres troubles du contrôle des impulsions
-

Troubles du sommeil

- (sujet à révision imminente)
 - Non organiques
 - V40.90 Trouble mental non spécifié (non psychotique)
-

Facteurs psychologiques affectant des troubles de maladie physique

- (La maladie physique est à spécifier sur l'Axe III)
 - 316.10 Facteur psychologique probable affectant la maladie physique
 - 316.20 Facteur psychologique affectant certainement la maladie physique
 - PAS DE TROUBLE MENTAL
 - V71.00 Pas de maladie mentale
-

Conditions non attribuables à une maladie mentale

- V65.20 La simulation
 - V71.01 Le comportement adulte antisocial
 - V71.01 Le comportement antisocial infantile ou adolescent
 - V61.10 Les problèmes maritaux
 - V61.21 Les problèmes entre parents et enfants
 - V61.21 Abus d'enfant ("Child abuse")
 - V62.81 Autres problèmes interpersonnels
 - V62.20 Problème occupationnel
 - V62.82 Deuil non compliqué
 - V15.81 Non-acceptation du traitement médical
 - V62.88 Autre problème circonstanciel de la vie
-

Catégories administratives

- 799.90 Diagnostic reporté
 - V70.70 Sujet de recherche
 - V63.20 Pensionnaire
 - V68.30 Référence sans nécessité de consultation
-

Expérience pédagogique

Développement d'un curriculum intégré à un programme de résidence

Partie I — Le modèle

Jacques E. Des Marchais

Depuis déjà une dizaine d'années, tous les programmes canadiens de résidence ont été incorporés dans le giron universitaire. Cependant, la plupart se rapporte encore au modèle traditionnel maître-apprenti, demeurant, à toutes fins pratiques, étrangers à l'imprégnation des principes de la pédagogie moderne. En effet, une revue de la littérature, par l'entremise du système Medlars, n'a pas permis de retracer la publication d'innovations pédagogiques en ce domaine.

À l'Université de Montréal, le programme de formation en chirurgie orthopédique Joseph-Edouard Samson a vécu au cours des quatre dernières années une expérience pédagogique particulière. Nous désirons dans cette première partie présenter le modèle implanté, et dans un deuxième article, évaluer les étapes et les produits de cette innovation.

Au début de l'expérience, deux ordres de besoins pédagogiques avaient été identifiés. Premièrement, le taux d'échecs relativement élevé aux examens de certification aiguillonnait les auteurs du programme à développer un système qui permettrait d'amener tous les candidats à un seuil de compétence acceptable tout en améliorant l'efficacité de la formation orthopédique. Deuxièmement, tout système pédagogique nouveau devrait remédier à "l'acquisition tardive des connaissances". Il était clair

que les résidents des divers programmes de chirurgie perdaient au début de leur entraînement un temps précieux à découvrir leurs objectifs spécifiques de formation et se sentaient écrasés par la masse de connaissances à acquérir.

L'expérience voulait donc tenter de développer un "modèle éducatif" permettant l'apprentissage des sciences cliniques au troisième cycle universitaire. Ce modèle voulait surtout favoriser le transfert des connaissances acquises au monde concret. C'est pourquoi, nous voulions que le système s'adapte à la réalité clinique et soit totalement taillé selon les besoins des résidents et des milieux d'accueil. Ainsi, cette entreprise, tâche commune d'éducation, voulait promouvoir, chez les professeurs, l'utilisation de compétences cliniques particulières aux fins de formation des résidents. Somme toute, il s'agissait de tenter d'intégrer à la vie clinique un système pédagogique cohérent et pertinent, à l'avantage des résidents et des professeurs.

I. Développement du modèle

La planification et le développement du modèle expérimental se sont réalisés suivant, successivement, les trois étapes de la définition des objectifs, de l'implantation de nouvelles méthodes d'apprentissage et, finalement, de l'identification d'une nouvelle méthode d'évaluation.

A. Définition d'objectifs

Au début de cette expérience, le groupe a reconnu que le pro-

gramme avait pour but général de former des orthopédistes compétents, c'est-à-dire des chirurgiens aptes à solutionner les problèmes musculo-squelettiques courants, conscients de priorités de traitement et connaissant les limites de leur compétence. Il est opportun de remarquer que ce but général, décrit en terme de compétence clinique, intègre les connaissances fondamentales aux habiletés psycho-motrices ainsi qu'aux attitudes nécessaires à la solution des problèmes cliniques.

1. Professeur agrégé et chirurgien orthopédiste à l'hôpital du Sacré-Coeur, l'auteur est aussi adjoint au Doyen pour les études, Faculté de Médecine, Université de Montréal.

Dérivés du but général, une série d'objectifs généraux ont été définis en fonction des stages, représentant ainsi la base du programme d'études orthopédiques (tableau I). Après avoir appris à titre de prérequis les notions fondamentales de la chirurgie, le résident est confronté à deux reprises aux problèmes de chirurgie traumatologique et reconstructrice. Au cours d'un stage, il apprend la solution des problèmes particuliers à la chirurgie orthopédique pédiatrique. Un temps est prévu à la fin de la période de formation, afin de permettre aux résidents de soit combler leurs lacunes antérieures ou, soit encore, de se préparer de manière plus spécifique aux besoins personnels de leur pratique imminente.

En analysant ce curriculum, basé sur une rotation de stages, force nous est de constater qu'un ensemble de notions théoriques ne sont que très difficilement apprises lors des stages hospitaliers. Nos "cours du jeudi soir" voulaient combler cette lacune. Ces rencontres permettent aux résidents d'approfondir des connaissances fondamentales qu'ils auraient plus de difficulté à aborder individuellement ou en milieu hospitalier. Ainsi, un ensemble de sujets ont été identifiés et sont enseignés de façon périodique à tous les trois ans (tableau II).

Modules

Il paraissait alors possible de divulguer un autre élément du modèle: Il s'agit du concept de "MODULE". Le module est ici identifié comme une unité d'apprentissage pour un ensemble d'objectifs communs. Ainsi, le concept de module permettait donc de rassembler sous une même unité pédagogique un groupe de "rencontres du jeudi soir" ayant des sujets connexes. Parce qu'ils avaient trait à l'acquisition des notions théoriques, ces groupes de "rencontres du jeudi soir" ont été identifiés comme des modules théoriques.

Pour chaque module théorique un responsable fut désigné. Il avait la tâche d'identifier les objectifs spécifiques du module et de déterminer la méthode d'enseignement à utiliser. Dépendant des sujets, certains modules ont été réalisés à l'aide de discussions de groupe, d'autres sous forme de leçons théoriques, d'autres sous forme de démonstrations animées. Habituellement, un module théorique dure environ quatre séances hebdomadaires.

Les stages cliniques pour-

Tableau I — Programme des études orthopédiques

Internat intégré	Médecine			Chirurgie générale		
	Rhumato	Médecine Physique	Soins Intensifs	Neuro-chirurgie	Vasculaire	Plastie
R I	Chirurgie générale *					
R II	Traumatologie I			Reconstruction I		
R III	Pédiatrie			Reconstruction II		
R IV	Traumatologie II			Complément optionnel		

*Un stage d'initiation orthopédique est aussi possible.

Tableau II — Programme des modules théoriques

1re année	2e année	3e année
Anatomie Tumeurs et Pseudotumeurs Croissance Phospho-calcique Infection Articulation Orthèses-prothèses	Anatomie Tumeurs et Pseudotumeurs Minéralisation osseuse Neuro-musculaire Polytraumatisé Marche Biomécanique	Anatomie Tumeurs et Pseudotumeurs Guérison des fractures Génétique Main Radiologie osseuse Médecine physique Médecine légale

les ÉTAPES de l'ACTE THÉRAPEUTIQUE

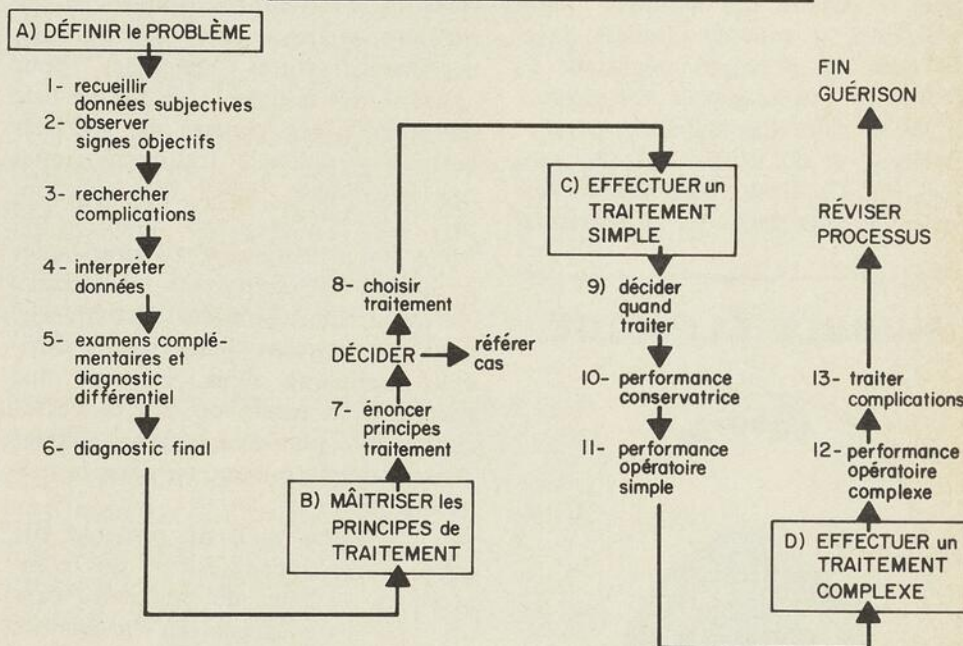


Fig. 1 — Modèle de l'acte thérapeutique applicable à la chirurgie orthopédique.

Objectifs spécifiques

raient-ils eux aussi être identifiés en terme de blocs de module? Ainsi, un stage se composerait d'un ensemble d'objectifs regroupés par unité modulaire. Si tel était le cas, pourrait-on identifier des modules pour chaque stage et en décrire les objectifs spécifiques?

Afin d'offrir un cadre de références commun à chacun des trois grands blocs de la formation orthopédique, soit la traumatologie, la chirurgie pédiatrique, et la reconstruction, il est apparu nécessaire de déterminer les étapes de l'acte thérapeutique applicables à la chirurgie orthopédique (fig. 1). Ainsi était mis en évidence quatre étapes primordiales dans la solution d'un problème clinique: après avoir défini le processus menant au diagnostic final

(étape A), il est nécessaire, dans un deuxième temps, de maîtriser les principes de traitement (étape B) et de pouvoir décider quand les appliquer. Ensuite, on peut soit appliquer un traitement simple (étape C), ou plus encore, certains traitements complexes (étape D), pouvant être effectués pour certaines maladies particulières.

La tâche suivante consistait à identifier une série de modules pour chacun des trois grands blocs. En traumatologie et en reconstruction, des bases régionales telles l'épaule, le rachis, le genou, ont permis cette identification. Le bloc de pédiatrie a identifié ses modules selon des grandes séries de problèmes cliniques. Quoiqu'il en soit, il est essentiel de remarquer que chaque module rassemble une série de problèmes cliniques et non une division arbitraire de lésions ou d'éléments de sciences fondamentales applicables à ces maladies.

Ensuite, il a fallu définir en termes de comportement observable chez le résident des objectifs spécifiques à chacun des modules identifiés. Ainsi, le module clinique devenait donc un principe intégrateur du savoir (les connaissances théoriques), du savoir faire (les habiletés psychomotrices), et du savoir être (les attitudes (fig. 2). Il ne s'agit plus de disséquer les apprentissages en domaines

cognitif, psycho-moteur et affectif, mais plutôt de rester collé à la réalité, qui elle-même exige des comportements efficaces, permettant la compréhension et la solution des problèmes cliniques.

Par exemple, face à un problème de fracture ouverte, le résident doit avoir les connaissances suffisantes pour maîtriser les principes de traitement, décider comment agir, et avoir l'habileté psycho-motrice, ainsi que les attitudes d'agressivité nécessaires afin de solutionner ce problème en-dedans des six heures limites.

Produire des objectifs spécifiques à chacun des problèmes orthopédiques qu'un résident doit apprendre à solutionner peut paraître une tâche colossale qui entraînerait la production d'un volumineux cahier. Cependant, divers court-circuits utilisés ont permis que le cahier définissant les objectifs spécifiques pour les années du cours ne compte que cinquante pages.

Ainsi, lors du stage de traumatologie, le résident junior traite de manière fermée toutes les luxations et les fractures simples, et, de manière ouverte, (soit chirurgicale), certaines fractures "spécifiées" pour chacune des régions. Une simple liste de trois pages permet de spécifier certains problèmes traumatologiques que le résident junior doit solutionner. Le résident senior quant à lui, traite les problèmes traumatologiques multiples et complexes. L'identification d'une situation "complexe" n'est pas toujours dictée par la difficulté technique, mais peut être due parfois à sa rareté ou, soit à l'association de plusieurs lésions simples chez le même patient ou dans le même membre.

Parce qu'il ne présente pas deux niveaux d'acquisition des compétences, le bloc de pédiatrie identifie en cinq pages les problèmes rencontrés pour chacun des modules. Selon chaque problème, il est demandé au résident de maîtriser certaines des quatre étapes thérapeutiques (soit A, B, C, D; (fig. 1).

Par exemple, en présence d'un patient atteint de métatarsus varus, le résident doit effectuer toutes les étapes thérapeutiques. Cependant, face à un problème de cox vara congénital, on lui demande de pouvoir définir le problème et de maîtriser les principes de traitement. Remarquons que cette méthode de définir les objectifs spécifiques permet donc de préciser le seuil de compétence à acquérir, enlevant toute confusion d'une part pour le résident

à qui on fixe un seuil minimal de compétence, et d'autre part, pour le chirurgien-professeur qui peut mieux évaluer le résident.

La description des objectifs du bloc de chirurgie reconstructrice procéda d'une manière similaire au bloc de traumatologie. D'abord, on identifia une série de problèmes spécifiques à chaque région. Ensuite, étant donné que la difficulté des étapes thérapeutiques peut être variable selon les lésions en cause, on n'identifia que les séquences les plus difficiles qui furent exigées comme objets spécifiques du résident senior. Le résident junior quant à lui se doit donc de pouvoir au moins effectuer les autres étapes.

Ainsi, (fig. 1) face à un problème de spondylolisthésis, le résident senior choisit le bon traitement (action no 8), décide du temps opératoire (action no 9), et effectue le traitement complexe (étape D).

En conclusion, l'identification des étapes thérapeutiques applicables à la chirurgie orthopédique ont permis au résident débutant ou au résident finissant, de distinguer les seuils de compétence à acquérir. En outre, l'ensemble des objectifs spécifiques pour tous les stages hospitaliers, ont pu être décrits en utilisant le concept de "modules". Le module clinique a l'avantage, tout en se collant à la réalité de la clinique, d'intégrer les trois domaines de l'apprentissage soit l'aspect cognitif, (la connaissance des sciences fondamentales), l'aspect psychomoteur, (particulièrement les habiletés chirurgicales) et l'aspect affectif, (les attitudes nécessaires à la solution des problèmes cliniques). (fig. 2). Le curriculum des études orthopédiques peut donc être divisé en deux parties: les modules théoriques, réalisés lors des "rencontres du jeudi soir", et les modules cliniques, méthode d'apprentissage taillée aux besoins des résidents lors des divers stages hospitaliers.

B. Méthodes

Trois grands ordres de moyens permettant aux résidents d'acquérir leur compétence clinique: le malade, l'étude personnelle et les activités d'enseignement.

Tout d'abord, la confrontation aux problèmes cliniques se fait par la prise en charge des malades au sein de l'équipe de distribution des soins, particulièrement lors de la clinique externe, lors de l'acte chirurgical, lors de la tournée des malades et lors des gardes.

MODULE CLINIQUE

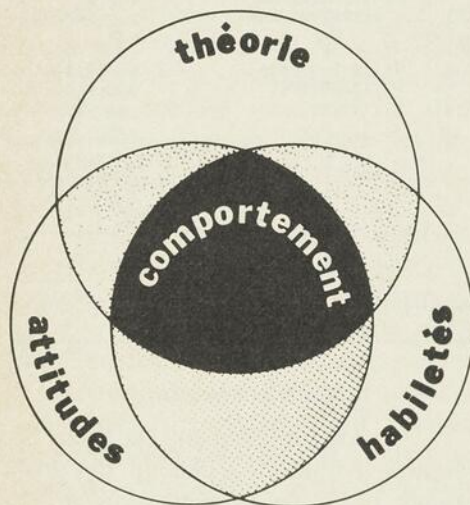


Fig. 2 — Intégration des trois sphères du savoir dans un comportement global.

POUR UN HYPERTENDU LIBRE DES PRÉOCCUPATIONS DU TRAITEMENT

L'hypertendu, souvent, n'est nullement préoccupé par sa maladie, jusqu'au moment où il commence son traitement.

A ce moment-là, fréquemment, les médicaments traditionnels produisent des effets secondaires désagréables: ce qui entrave la fidélité au traitement.

Le Visken, un bloqueur des bêta-récepteurs, offre d'importants avantages cliniques et pharmacologiques comprenant une faible incidence d'hypotension orthostatique, de dysfonctionnement sexuel et de dépression, ainsi qu'une grande souplesse posologique: selon la dose d'entretien totale nécessaire, le Visken peut être administré une, deux ou trois fois par jour.*

Le Visken peut être utile dans l'hypertension lorsqu'un diurétique tout seul n'est pas suffisant, lorsque le traitement doit être commencé par un bêta-bloqueur et lorsque le patient ressent des effets secondaires désagréables avec d'autres traitements.

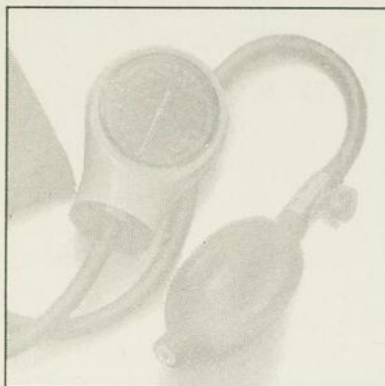
Les dix ans d'expérimentation clinique qui ont été effectués sur le Visken comprennent plus de 4 ans de recherche au Canada. Tous ces travaux ont indiqué que le Visken est en mesure d'abaisser, de façon importante, la pression sanguine, sans perdre de son efficacité dans les traitements au long cours.

visken[®]
(pindolol)

ÉPROUVÉ PAR L'EXPÉRIMENTATION CLINIQUE MONDIALE

SANDOZ

*Voir guide pratique d'utilisation au verso



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 :

- une action antagoniste compétitive sur la tachycardie induite par les catécholamines qui s'exerce au niveau des sites bêta-récepteurs du cœur, diminuant ainsi le débit cardiaque
- la diminution de la résistance périphérique totale
- l'inhibition des centres vaso-moteurs
- 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 méthildopa, 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 :

- Bradycardie sinusale
- Blocs auriculo-ventriculaires du deuxième et du troisième degré
- Insuffisance du ventricule droit, secondaire à l'hypertension pulmonaire
- Insuffisance cardiaque globale (Voir Mises en garde)
- Choc cardiogène
- Anesthésie à l'aide d'agents dépresseurs du myocarde, ex. éther
- 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 poitrine 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 xérophtalmie 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 conjonctivite 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 thyrotoxicose, 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 suppression 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, emphyseme) 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 rigueur chez les patients sujets à l'hypoglycémie spontanée ou aux diabétiques (particulièrement ceux atteints de diabète labile) qui reçoivent de l'insuline ou des hypoglycémiques 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 des 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 cœur 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'isoproterenol ou le lévartérenol.

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 AV du 2^e 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, fatigue, 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 individuels 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.

Monographie fournie sur demande.

L'étude personnelle est la pierre angulaire de tout système d'apprentissage. Les connaissances théoriques acquises seront mises à l'épreuve, éclaircies et complétées lors de leur application pratique à la solution de cas problèmes. La programmation annuelle des activités d'enseignement tend à favoriser et à valoriser l'étude personnelle.

De plus, une série d'activités d'enseignement est prévue hebdomadairement dans chacun des centres hospitaliers. Elles tendent à favoriser la participation des résidents et l'instruction par les pairs. En particulier, elle comporte la "réunion de service" qui permet la révision des cas problèmes que l'on trouve dans le service.

Enfin, selon les milieux hospitaliers, les besoins des résidents et les disponibilités locales, on rencontre diverses autres formes d'enseignement, telles: les cliniques des fractures, les séances de pathologie, les cliniques spéciales (hanche, genou, scoliose, pied bot, main), le club de lecture, les séances conjointes de pathologie, etc.

Séances d'enseignement modulaire

Chaque clinicien sait que la distribution des problèmes cliniques se fait à partir des banques d'admission des malades et au hasard des lésions rencontrées. Ce ne sont pas uniquement les objectifs pédagogiques qui peuvent dicter l'entrée des malades, en particulier pour les cas traumatologiques. Idéalement, un module clinique devrait se réaliser lorsqu'une série de cas pertinents se présentent à l'hôpital. Par exemple, il y aurait suffisamment de traumatismes variés de la cheville ou un éventail adéquat de problèmes de reconstruction du genou pour combler les besoins pédagogiques du module concerné. Malheureusement, ces situations ne sont qu'exceptionnellement contrôlables. La description détaillée des objectifs spécifiques ainsi que la prise de conscience de la nécessité d'enseigner la maîtrise des principes de traitement, et du processus décisionnel pour choisir le "meilleur" traitement, ont provoqué le comité académique du programme à concevoir une nouvelle méthode d'enseignement.

Etant donné qu'il était difficile de manipuler la réalité au point de marier les objectifs pédagogiques à ceux des disponibilités hospitalières, il a donc été décidé de développer, au cours de la seconde année de

cette expérience pédagogique, une méthode permettant de simuler, dans une certaine mesure, cette réalité. On a donc opté pour un "enseignement par la méthode de cas problèmes". Ces enseignements présentent toujours des discussions au cours desquelles on dégage et applique les principes d'une discipline à l'occasion d'analyse d'une série de cas, le professeur se limitant à orienter et à diriger la démarche analytique des étudiants. Ces discussions ont été identifiées comme des "séances d'enseignement modulaire".

Il est intéressant de remarquer que les "séances d'enseignement modulaire" ne s'assimilent pas aux "réunions de service". (tableau III). Les réunions de service ont pour but de solutionner les problèmes pré-

Tableau III — Comparaison entre deux formules d'enseignement

	Séances d'enseignement modulaires	Réunions de service
But	Didactique	Solutionner problèmes précis
Sujet	Défini	Varié
Pertinence	Selon besoins résidents	Incertain
Préparation	Obligatoire	Variable
Participation	Tous	Quelques-uns
Focus	— Intégration sciences fondamentales — Maîtrise des principes de traitement — Processus décisionnel	Trouver la solution

cis des patients hospitalisés. Le contenu de ces problèmes peut être très variable. La "séance d'enseignement modulaire" a définitivement un but didactique. Le sujet, préalablement défini, s'accroche directement aux besoins des résidents à un moment donné de leur apprentissage. Ainsi, la pertinence de l'enseignement est assurée. Tous les résidents doivent s'y préparer et y participer. Profitant de la discussion pour intégrer les notions fondamentales, ils maîtrisent les principes de traitement par la confrontation de leurs opinions avec celles de leurs collègues, et s'initient au processus décisionnel qui permet de choisir la "meilleure" solution au problème présenté. Enfin, on demande que la qualité et la pertinence des cas prédominent sur leur quantité.

Ces "séances d'enseignement modulaire", stimulant verbalement et de façon détaillée les diverses étapes thérapeutiques, ont l'avantage de gui-

der l'apprentissage de "l'habileté à solutionner les problèmes". Correspondant très bien à l'enseignement de petits groupes, elles stimulent l'assimilation des sciences fondamentales tout en provoquant l'étudiant à développer une communication claire et précise de ses idées. Primordialement, cette méthode pédagogique renforce l'attitude du résident à ce qu'il devienne le principal agent de sa formation. Il est alors relativement facile pour les chirurgiens-professeurs de percevoir le rythme de progression de chaque étudiant permettant ainsi une évaluation formative continue.

C. Evaluation

Le problème de l'évaluation n'a vraiment été abordé que lors de la troisième année de cette expérience. Jusqu'à ce jour, les résidents étaient évalués subjectivement sur une grille uniforme pour l'ensemble des départements cliniques de la Faculté de médecine. Cette grille de douze item comportait la distinction classique entre les sciences fondamentales, les aptitudes et les attitudes.

Modules théoriques

Les modules théoriques se prêtaient bien à une évaluation par examens à choix de réponses. Cependant il fallait que ceux-ci soient construits en accord avec les objectifs d'apprentissage de chaque module. Après plusieurs formules de tâtonnements, l'évaluation se réalise maintenant de la manière suivante: à la fin de chaque module, un examen à choix de réponses est présenté aux étudiants. Après l'examen, le responsable du module revoit les questions, fournissant ainsi une rétroaction immédiate. De cette manière, l'évaluation sert à la formation en même temps que que les résultats compilés sont versés au dossier de l'étudiant. Certains modules ont aussi commencé à utiliser un pré-test. Il est superflu de dire que cette méthode d'évaluation force le résident à acquérir les objectifs recherchés tout en lui donnant une rétroaction personnelle immédiate sur l'atteinte de ces objectifs.

Modules cliniques

L'évaluation des compétences cliniques représentait véritablement le défi de ce modèle. Un atelier de travail, au printemps 1977, a permis de construire un outil d'éva-

luation qui serait véritablement concordant aux objectifs. C'est ainsi que pour chaque bloc de modules (traumatologie, pédiatrie, reconstruction), une grille d'évaluation retrace les diverses étapes de l'acte thérapeutique, par rapport aux divers modules (tableau IV). L'évaluation de la section "discussion des principes de traitement et choix d'un traitement" se réalisent surtout lors des séances d'enseignement modulaire, alors que les autres étapes s'observent facilement lors des diverses autres activités hospitalières.

Les grilles d'évaluation apparaissent pour chaque stage en double couleur (orange et verte). La grille de couleur orange est remise à chaque résident; au cours de son stage de six mois, il utilise cette grille comme contrôle, s'évaluant personnellement et étant évalué par le chirurgien responsable. En fin de stage, la même grille d'évaluation, de couleur verte cette fois, juge l'étudiant sur l'atteinte ou non des objectifs et sur la vitesse de son apprentissage.

En conclusion, le développement et l'implantation de ce modèle de curriculum intégré à un programme de résidence s'est réalisé sur une période de quatre ans, en suivant trois étapes successives. D'abord, la définition des objectifs a exigé le plus de temps, d'énergie et de consensus. Ensuite la mise en application de méthodes pédagogiques nouvelles, en particulier, par les "séances d'enseignement modulaire" a modifié les comportements traditionnels de l'enseignement en milieu hospitalier. Enfin la grille d'évaluation actuellement mise en application devient le nouveau défi d'un corps professoral.

III. Discussion du modèle

Tout au long de l'actuelle description, nous avons discuté de certains éléments quant au développement et à l'implantation du modèle présenté. Même si, dans une seconde présentation, nous décrirons et discuterons les stratégies d'un changement, nous tentons de dégager quelques particularités originales réalisées lors de cette expérience pédagogique.

Module

Le concept de module est l'élément central de cette transformation pédagogique. Evidemment, le module ne pourrait être considéré qu'à titre de médium permettant de réaliser une organisation pédagogique intégrée. Néanmoins, nous croyons qu'il a servi d'élément "focalisant" et provoquant d'une meilleure description pédagogique.

En effet, le concept de module clinique a forcé le regroupement d'objectifs spécifiques. Lors de l'étape de la définition des programmes de résidence, la plupart parviennent à identifier les objectifs terminaux d'un programme de spécialité. La tâche se complique quelque peu lorsqu'on demande au responsable des programmes d'identifier les séquences d'apprentissage selon une série de stages successifs de six mois. Ensuite, il est nécessaire d'identifier pour chacun de ces stages les objectifs spécifiques que le résident doit atteindre pour réussir un stage. L'étape discriminative suivante consisterait donc à tenter d'identifier les séquences d'apprentissage au cours de chacun de ces six mois de stage. Justement, la notion de modules cliniques a permis de réussir cette dis-

Tableau IV — Évaluation des compétences cliniques

Bloc de traumatologie

Modules	Définir le problème histoire-examen-investigation	Discuter principes de traitement		Rx décision	Rx simple	Rx complexe	Suite Rx
		Intégration sciences fondamentales	Maîtrise des principes				
1. Épaule							
2. Bras-coude							
3. Etc.							

Cet étudiant progresse

Lentement
 Normalement
 Rapidement

Évaluation globale Échoue
 Réussit

crimination. Le module clinique regroupe sous une même unité d'apprentissage un ensemble d'objectifs spécifiques similaires.

En outre, grâce au concept de modules cliniques, les objectifs spécifiques ont pu être identifiés comme des objectifs synthétiques des diverses composantes de la compétence clinique.

Il ne s'agit plus de dissocier les connaissances fondamentales des habiletés techniques et des attitudes nécessaires à la solution des problèmes cliniques (fig. 2). Ces trois composantes sont directement intégrées aux objectifs spécifiques. Le module clinique a donc permis d'identifier les objectifs spécifiques d'une manière synthétique, s'accrochant parfaitement à la réalité de la vie clinique.

Enfin, il est maintenant possible d'expliquer aux nouveaux résidents les détails du curriculum qui est lui-même intégré aux diverses rotations des stages hospitaliers. La masse uniforme des apprentissages à acquérir a été subdivisée et disséquée en unités plus petites qui permettent une évaluation plus objective, plus répétée et plus précise.

Essentiellement, le module clinique, élément intégrateur des diverses composantes de la compétence clinique, s'intègre directement à la vie clinique, base de tout système de formation des étudiants résidents.

Pertinence

L'élément le plus essentiel de tout programme éducatif est son degré de pertinence. Aucune formule mathématique ne peut l'évaluer. Seul un jugement pondéré permet d'évaluer si le contenu d'un programme éducatif est directement ou indirectement relié aux besoins d'une population étudiante.

L'actuelle expérience pédagogique fut "taillée" à partir des besoins des résidents ainsi que des ressources et des contraintes du programme tel qu'il pouvait se réaliser dans les cadres de la Faculté de médecine de l'Université de Montréal. C'est ainsi que la volonté d'adapter le système aux conditions du milieu fut publicisée dès le début de cette expérience. Le corps étudiant tout comme le corps professoral ont alors perçu les transformations comme une réponse à leurs désirs d'amélioration.

Plusieurs activités hospitalières telles la clinique externe, la garde, la tournée des services, la salle d'opération, les réunions de service et les diverses cliniques spéciales, qui, auparavant, étaient quelquefois

perçues comme des tâches inopportunes pour les résidents, sont tout à coup devenues hautement pertinentes à la lumière de la définition des objectifs spécifiques.

Etant donné que les résidents représentent une population adulte, il était facile d'offrir un modèle d'auto-enseignement où la participation selon le rythme d'apprentissage devient la caractéristique primordiale.

Ainsi ont été conçues les séances d'enseignement modulaire qui repassent, en simulation, la séquence des étapes de l'activité thérapeutique. On augmente ainsi la probabilité de transférer les compétences acquises au monde réel. L'acquisition des compétences devrait donc permettre la prédiction du rendement médical futur.

Evaluation

Tout système d'éducation qui définit ses objectifs et s'interroge sur ses méthodes d'apprentissage, doit nécessairement déboucher sur le développement de méthodes d'évaluation plus précises.

La grille développée, actuellement en phase d'essai, permet de juger de l'atteinte de la compétence

à divers moments de la résidence en orthopédie. Le critère de référence est un seuil déterminé et non plus la position d'un candidat par rapport à un groupe donné. Cette méthode d'évaluation continue devient un instrument de formation qui, en elle-même, est une activité d'apprentissage. L'évaluation n'est plus simplement un processus sanctionnel. Enfin, l'évaluation continue permet de déceler précocement des difficultés particulières et évite des surprises de fin d'entraînement. L'atteinte d'une compétence devient la constante; le temps devient la variable, et non plus l'inverse. Suivant cette approche, on a suggéré à quelques candidats de compléter leur formation par une année supplémentaire.

Le dossier cumulatif de l'étudiant s'établit en compilant l'évaluation des modules théoriques, celle des modules cliniques et aussi l'évaluation de ses attitudes. Il nous est apparu intéressant de pondérer ces trois formes d'évaluation de manière différente au cours des années de résidence (tableau V). L'évaluation des attitudes prend plus d'importance lors de la première année afin de dépister les candidats-problèmes, tout en provoquant les résidents à se mou-

Tableau V — Pondération des diverses évaluations

Années	I	II	III
MODULES THÉORIQUES (connaissances fondamentales)	30%	30%	20%
MODULES CLINIQUES (habileté à solutionner les problèmes)	30%	50%	70%
COMPORTEMENTS MÉDICAUX (attitudes)	40%	20%	10%

ler à un type de comportement particulier exigé pour la compétence orthopédique. En outre, l'acquisition des notions théoriques devrait prendre une place plus importante lors des deux premières années afin d'accélérer l'application des notions acquises à la solution des problèmes cliniques, lors des deux dernières années.

Enfin, le développement de mesures d'évaluation a déjà permis de se questionner sur les objectifs généraux du programme, vus en terme de durée et de séquence des divers stages hospitaliers.

Concept de "majeure"

Enfin, ce modèle se bute à une autre difficulté. Nos services hospitaliers ne sont pas monolithiques. Ceux qui s'occupent de traumatologie, possèdent souvent d'excellentes sections de chirurgie reconstructrice. L'inverse est aussi vrai. Qu'advient-il du résident dont les objectifs ne seraient pas cohérents, temporairement du moins, avec les ressources hospitalières? Il est bien évident que le résident ne saurait se priver d'apprendre à partir de "beaux

cas", même si ce ne sont pas ses objectifs primaires. Penser autrement serait une distorsion de la réalité. Il nous apparaît donc logique de développer à l'intérieur d'un tel système une notion de "majeure" et de "mineure". La "majeure" deviendrait les objectifs spécifiques dont l'atteinte serait la condition sine qua non de la réussite du stage. Cependant, nous devons vraisemblablement développer d'autres critères d'excellence permettant de tenir compte de l'atteinte de toute une série d'objectifs mineurs circonstanciels.

Quoiqu'il en soit, l'atteinte des objectifs spécifiques lors d'un stage donné représente une motivation indiscutable, provoquant l'étudiant à un apprentissage plus pertinent et stimulant le milieu à une évaluation plus adéquate.

Conclusion

Bref, le modèle développé favorise l'intégration des trois composantes de l'apprentissage en augmentant la pertinence des objectifs et en déterminant une séquence plus rationnelle des apprentissages qui deviennent évaluables selon une nouvelle grille d'observation.

Remerciements

Cette expérience a été rendue possible grâce au travail assidu des membres du Comité académique du programme et de l'appui constant du directeur du programme, le docteur Carroll A. Laurin.

Résumé

Au cours des quatre dernières années, le programme de formation en chirurgie orthopédique Joseph-Edouard Samson de l'Université de Montréal a développé un modèle pédagogique d'un curriculum intégré à son programme de résidence. L'implantation de cette expérience s'est déroulée séquentiellement suivant les trois étapes de la définition des objectifs spécifiques pour chacun des stages, de la mise sur pied de nouvelles séances d'enseignement utilisant la méthode de cas problèmes et enfin, de l'élaboration d'une grille d'évaluation formative pairant les objectifs spécifiques. Ce système pédagogique utilisant le concept de "modules", dits théoriques et cliniques a permis d'intégrer l'apprentissage du savoir, du savoir-faire et du savoir-être. En outre, on a pu déterminer des objectifs spécifiques directement reliés et pertinents à la séquence des stages hospitaliers. Bref, l'apprentissage des résidents peut maintenant être évalué plus fréquemment, plus objectivement, et selon un seuil de compétence déterminée. Il est maintenant plus facile de suivre le rythme de progression de chaque étudiant.

Summary

In the last four years, the Orthopaedic Training Program Joseph Edouard Samson of the Université de Montréal developed a pedagogical model of an integrated curriculum. The implementation of such an experience was feasible because following up three sequential steps. First, the identification of specific objectives for each six month rotation brought, as a second step, the introduction of a new teaching format using the case-problem approach. Thirdly, a grid matching the specific objectives was developed as an in-training evaluation procedure. The system by its "modular" concept, integrated basic information, skills and attitudes. In brief, resident learning could be evaluated more often, more objectively and according to identified criteria. Then, it is easier to assess the learning pace of each student.

Pr nicorette

Renseignements posologiques

Indications: Les morceaux de Nicorette à mâcher sont conçus pour offrir une substitution partielle à la nicotine contenue dans la fumée de cigarette qui, selon toute évidence, est l'un des facteurs principaux qui perpétuent l'habitude de fumer. Nicorette est conçu comme mesure temporaire pour protéger les malades contre le traumatisme psychopharmacologique du sevrage. Sa justification comme élément du traitement de l'accoutumance au tabagisme réside dans le fait que c'est le moins nuisible des trois facteurs présents dans la fumée du tabac. Il est donc important de le considérer comme un auxiliaire au cours du premier stade de l'abandon de la cigarette et l'objectif final devrait être l'abandon de toute forme de tabagisme ou de mastication de nicotine.

Contre-indications: Nicorette est contre-indiqué en présence d'une grossesse à cause de l'effet secondaire connu de la nicotine sur le fœtus. Nicorette est également contre-indiqué chez les mères qui allaitent car la nicotine est excrétée dans le lait maternel.

Mise en garde: Nicorette peut entraîner une exacerbation des symptômes chez les malades qui présentent une inflammation ou une maladie de la cavité buccale, une gastrite ou des ulcères gastro-duodénaux. Il faut prescrire Nicorette avec circonspection chez les malades qui souffrent d'angine, de coronaropathie ou d'une affection vasculaire périphérique.

Effets secondaires: Dans les premiers jours du traitement, Nicorette peut parfois causer des ulcères aphteux, de l'irritation de la gorge, une salivation excessive et du hoquet. Cependant, des symptômes sont généralement plus fréquents et plus graves avec la préparation à 4 mg qu'avec la préparation à 2 mg. Un gain pondéral excessif est parfois associé à l'arrêt de fumer. Pour cette raison, il faut peser régulièrement un malade qui utilise Nicorette et il faut modifier son régime alimentaire au besoin.

Traitement du surdosage: 1. Si le malade est conscient et éveillé, il faut pratiquer sans délai une évacuation de l'estomac. Après l'évacuation, il est possible d'administrer au besoin du charbon activé par voie buccale.
2. Chez le patient comateux, il faut s'assurer sans délai que les voies respiratoires sont libres. Les autres thérapeutiques sont purement symptomatiques et elles doivent être appliquées selon l'évaluation du médecin en charge du malade. Lorsque l'état clinique du malade se stabilise, il faut envisager le lavage gastrique et l'administration de charbon activé.

Posologie et administration: Posologie - morceaux à 2 mg: Mâcher lentement un morceau de 2 mg de Nicorette lorsque l'envie de fumer se fait sentir. La dose habituellement recommandée est de 10 morceaux par jour, même si, dans certains cas exceptionnels, 20 morceaux par jour peuvent s'avérer nécessaires.

Posologie - morceaux à 4 mg: Mâcher lentement un morceau de 4 mg de Nicorette lorsque l'envie de fumer se fait sentir et qu'elle n'est pas contrôlée avec 2 mg de Nicorette. La dose habituellement recommandée est de 10 morceaux par jour, même si, dans certains cas exceptionnels, 20 morceaux par jour peuvent s'avérer nécessaires.

Présentation: Nicorette est offert en morceaux de 4 mg (jaune pâle) et de 2 mg (couleur fauve) dans une résine de gomme très épicée en languettes thermofonnées de 15 morceaux. Boîtes de 7 languettes (105 morceaux).

Nicorette à 2 mg - DIN 456586
Nicorette à 4 mg - DIN 456594

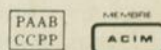
Monographie sur demande.



DOW, PRODUITS PHARMACEUTIQUES

Dow Chemical of Canada, Limited
380 Elgin Mills Road, East
Richmond Hill, Ontario L4C 5H2

* Marque de commerce de The Dow Chemical Company
† Marque de commerce de AB LEO, Helsingborg, Suède



Néoplasie et greffe rénale

Etude faite à l'unité de transplantation
rénale de l'hôpital Maisonneuve-Rosemont

Louise Archambault-Couture¹,
Claude Beaudry²,
Louis-Philippe Legresley³, Louis Laplante²

Depuis quelques années, la littérature médicale rapporte une fréquence accrue de néoplasies chez les patients porteurs d'une allogreffe rénale. Le risque de survenue d'un cancer chez le greffé serait environ 100 fois plus élevé que dans la population générale pour un même groupe d'âge¹. Nous désirons présenter 3 cas de néoplasie post-transplantation observés à l'hôpital Maisonneuve-Rosemont sur une période de 10 ans, soit de 1968 à 1978. Notre expérience porte sur 179 greffes rénales chez 162 patients. Parmi nos 3 cas de néoplasie nous rapportons une tumeur de Wilms chez un adulte. Il s'agit, à notre connaissance, de la première tumeur de Wilms après transplantation rénale rapportée dans la littérature. Enfin, nous ferons un bref rappel historique de ces néoplasies et un résumé à partir de la littérature des points dominants qui caractérisent ces cancers.

Présentation de cas 1ère observation

Il s'agit d'un homme de 35 ans atteint d'une glomérulonéphrite chronique compliquée d'hypertension artérielle. Le 25 mai 1970, ce patient reçoit une allogreffe rénale cadavé-

rique. En postopératoire, il est traité de façon usuelle avec azathioprine (3 mg/kg) et prednisone (60 mg die). Il évolua bien sauf pour 2 épisodes de rejet aigu qui furent traités avec succès avec des corticoïdes à haute dose. En novembre 1971, il présenta de façon subite la symptomatologie suivante: céphalées frontales et nuquales accompagnées de nausées et vomissements. A l'examen physique, il présentait une raideur de la nuque et une douleur crânienne à la percussion. Subséquemment, il devint comateux et son décès fut constaté le 7 décembre 1971.

A l'autopsie, on découvrit une cryptococcose méningée avec diffusion systémique. De plus, une masse dans le greffon fut mise en évidence. L'histologie démontra qu'il s'agissait d'un hypernéphrome (fig. 1).

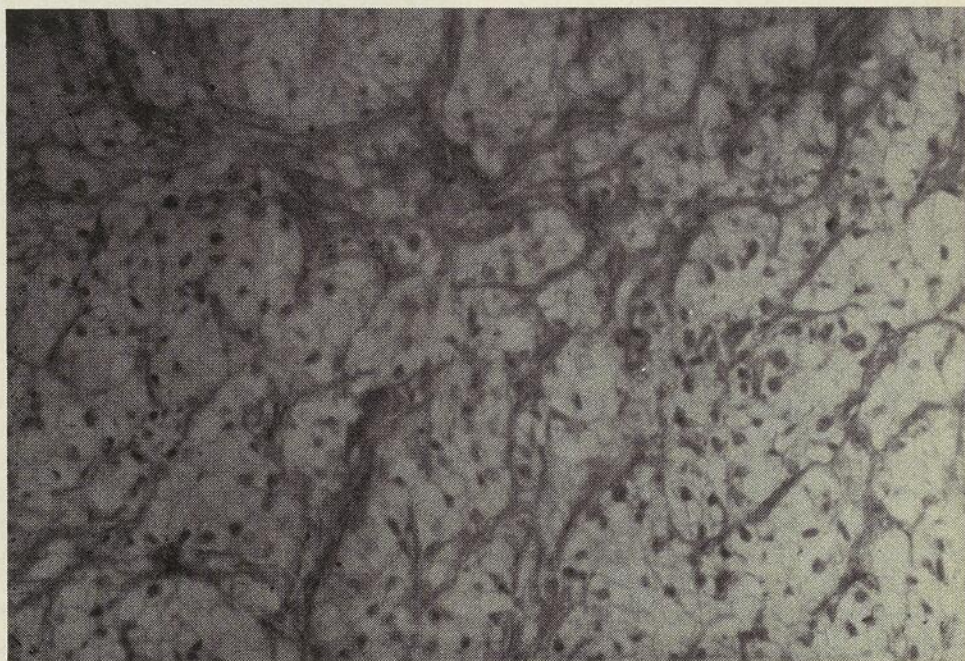


Fig. 1 — Patient no 1, Hypernéphrome à cellules claires x400.

1. Résident I, Département de Médecine, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Université de Montréal.

2. Néphrologues, Unité de Transplantation Rénale, Service de Néphrologie, Département de Médecine, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Université de Montréal.

3. Pathologiste, Département de Pathologie, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Université de Montréal.

2e observation

Il s'agit d'une jeune homme de 21 ans chez qui l'on diagnostiqua en septembre 1972 une néphrite terminale avec hypertension artérielle maligne. Il subit une néphrectomie bilatérale et eut un traitement d'hémodialyse sur une longue période. Le 9 juin 1973, il reçoit une première allogreffe rénale cadavérique. En postopératoire, on lui administre l'immunothérapie usuelle faite d'azathioprine et de prednisone. Lors du congé, la créatinine sérique est à 1.4 mg%. Pendant les 2 années qui suivirent, la fonction du greffon se détériora lentement. Le 18 février 1977, il reçoit une seconde allogreffe rénale cadavérique qui doit être enlevée quelques mois plus tard à cause d'un rejet. De nouveau le 18 novembre 1977, il retourna à l'hémodialyse. Dès le début de son premier traitement, il a présenté des céphalées avec vomissements. La nuque était souple toutefois et le reste de l'examen physique était sans grande particularité. Puis graduellement son état se détériora. Il présenta de la lysarthrie, de la dysmétrie des épreuves cérébelleuses de la main droite et de la somnolence. L'investigation extensive démontra l'existence d'une masse à la fosse postérieure du cerveau. Le 7 décembre 1977, on réséqua une réticulosarcome du cervelet (fig. 2). En postopératoire, il reçut de la radiothérapie. Il évolua très bien pendant environ 4 mois sans aucune récurrence des symptômes neurologiques, mais décéda subitement en avril 1978.

A l'autopsie, la cause immédiate du décès n'a pu être déterminée. On nota une lésion cérébelleuse droite surtout formée de nécrose et de fibrose mais sans tissu tumoral résiduel.

3e observation

Il s'agit d'une femme qui consulte pour la première fois en 1959 à l'âge de 22 ans pour un oedème avec hypertension et protéinurie. En 1964, une biopsie rénale révèle une glomérulonéphrite proliférative. La fonction rénale se détériora progressivement de sorte qu'en 1967 elle se retrouve en hémodialyse de longue durée. Cette même année, on diagnostiqua chez elle une hyperparathyroïdie. Elle subit une parathyroïdectomie à 2 reprises en 1967 et 1969. En 1970, on notait sur ses radiographies de multiples calcifications de la faux du cerveau, de la tente du cervelet, du larynx, et aux deux coudes ainsi qu'aux deux mains. Le 25 février 1972, elle reçut une

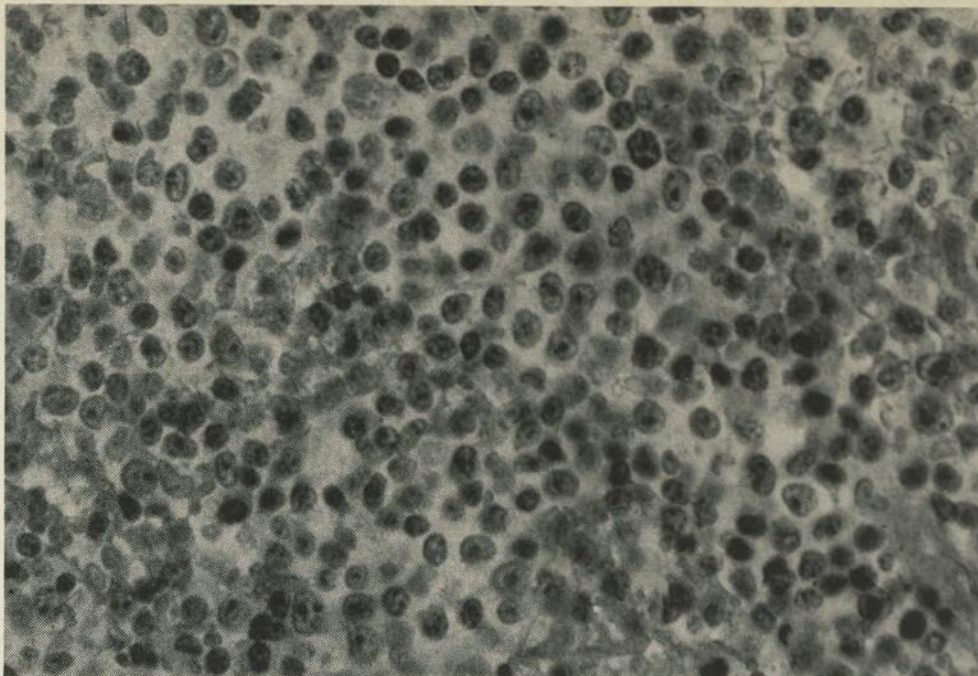


Fig. 2 — Patient no 2: Réticulosarcome du cervelet x400.



Fig. 3 — Patient no 3: Tumeur de Wilms x400.

allogreffe rénale cadavérique. A son congé, la créatinine sérique était à 1.5 mg%. En 1977, la créatinine s'était élevée à 2.2 mg%. En octobre 1977, elle fut hospitalisée pour des lésions violacées et douloureuses aux membres inférieurs. Une biopsie de ces lésions démontra qu'il s'agissait de calcifications oblitérant les petits vaisseaux. Lentement, son état général se détériora et ses multiples lésions cutanées se surinfectèrent. Elle décéda le 12 novembre 1977.

A l'autopsie, on nota des calcifications diffuses de tous les vaisseaux. De plus, on découvrit un adénome d'une parathyroïde restante et une masse dans un des reins

primitifs. Cette lésion n'était pas présente sur les pyélographies endoveineuses pratiquées avant la transplantation rénale. L'histologie révéla qu'il s'agissait d'une tumeur de Wilms (fig. 3).

Discussion

Il est devenu évident depuis quelques années qu'il existe une fréquence significativement plus élevée de néoplasies chez les patients porteurs d'une allogreffe rénale. Au tout début de l'histoire des transplantations, l'on pouvait attribuer cette fréquence au fait que le donneur était souvent un malade atteint de néoplasie. Le receveur immunosupprimé développait alors ce même cancer transmis au moment de la greffe. Aujourd'hui, les critères d'acceptation d'un donneur sont beaucoup plus stricts. On refuse tout donneur atteint d'un cancer, sauf pour deux exceptions: le malade atteint d'un cancer de la peau à faible malignité ou celui atteint d'un cancer primaire du cerveau, car ce type de néoplasie métastase rarement hors du système nerveux central². Malgré cette sélection, la fréquence de cancers demeure 100 fois plus élevée chez le greffé et se retrouve chez 5% des malades porteurs d'une transplantation¹. Les études diverses de ces cellules malignes ont bien démontré qu'elles proviennent du receveur et non du donneur.

Non seulement les néoplasies posttransplantations rénales sont-elles très fréquentes, mais elles possèdent aussi des caractéristiques qui en font un groupe particulier de tumeurs. Elles se distinguent d'abord par leurs types histologiques. En effet, les deux tiers sont d'origine épithéliale. Parmi celles-ci, l'on rencontre principalement les tumeurs de la peau du type épithélioma spino-cellulaire³. La fréquence de cette lésion est l'inverse de ce que l'on rencontre dans la population générale où l'épithélioma basocellulaire prédomine dans une proportion de 10:1. Une autre tumeur épithéliale très fréquemment rencontrée est l'épithélioma in-situ du col utérin^{2,4}. L'autre tiers de ces cancers sont d'origine mésenchymateuse et consistent surtout en lymphomes. Le plus fréquemment rencontré est le réticulosarcome qui a une fréquence 350 fois plus élevée que dans la population générale d'un même groupe d'âge⁵. On observe aussi que la maladie de Hodgkin qui constitue ordinairement 34% des lymphomes n'est responsable que de 1% des lymphomes chez les greffés².

La deuxième caractéristique de ces néoplasies est leur apparition en un laps de temps assez court après la transplantation. Elles sont diagnostiquées en moyenne 34 mois après la greffe¹. Ceci contraste fortement avec les 10 à 20 ans d'intervalle entre l'apparition d'une néoplasie et l'expo-

sition à des agents oncogéniques usuels tels que la radiation ou les virus.

De juin 1968 à septembre 1978, il s'est effectué à notre institution 179 greffes chez 162 patients. Sur ce nombre, 34 malades soit 29% sont décédés (tab. 1). Les causes les plus fréquentes de décès ont été les infections telles que la pneumonie, la méningite, la septicémie et les complications cardiaques comme l'infarctus aigu du myocarde et l'insuffisance cardiaque. Le rejet aigu qui est une cause majeure de morbidité n'a été responsable que de 3% des décès (tab. 2).

Les néoplasies post-transplantation n'ont été responsables d'aucun décès. On en rapporte seulement 3 cas; ce qui représente moins de 2% des patients (tab. 3). Deux des trois cas de néoplasie sont des cancers rénaux. Dans la littérature, les cancers rénaux seraient responsables de seulement 2% de néoplasies chez le transplanté et ils proviendraient autant du rein primitif que du greffon¹. La fréquence des néoplasies parmi les greffés de l'hôpital Maisonneuve-Rosemont demeure donc très faible et même plus basse que celle décrite dans la littérature (moins de 2% comparé à 5%).

Tableau I
Statistiques générales, juin 1968 à septembre 1978

162 patients porteurs de 179 greffes dont
147 patients porteurs de 1 greffe
13 patients porteurs de 2 greffes
2 patients porteurs de 3 greffes
Nombre de décès: 34 (29%)
Nombre de retours en dialyse: 27 (17%)
Nombre de patients avec reins en place et fonctionnels: 101 (54%)

Tableau II
Causes de décès associées à la greffe rénale

1. Infections (pneumonies, méningites ou septicémies)	14	41%
2. Causes cardiaques (infarcti du myocarde ou insuffisances cardiaques)	9	26%
3. Ulcérations digestives (hémorragies ou perforations)	6	18%
4. Embolies pulmonaires	2	6%
5. Accidents cérébrovasculaires	2	6%
6. Rejet aigu	1	3%
TOTAL	34	100%

Tableau III
Trois cas de néoplasie de juin 1968 à septembre 1978

— Néoplasie < 2% des greffés (3/162)
— 1er cas: hypernéphrome du g reffon
— 2e cas: réticulosarcome du cervelet
— 3e cas: tumeur de Wilms sur un des reins primitifs

N.B.: aucune mortalité secondaire à ces néoplasies

Il est à noter que dans aucun de nos cas la néoplasie n'a été la cause directe de mortalité. De plus les deux cancers situés au rein furent des découvertes fortuites lors de l'autopsie. Dans le seul cas de réticulome du cervelet responsable de morbidité, le patient fut traité avec succès par la chirurgie et la radiothérapie. Enfin, parmi nos cancers rénaux, on a découvert ce qui nous paraît être la première tumeur de Wilms chez un adulte ayant subi une greffe.

Nos statistiques et celles de la littérature nous permettent de considérer la fréquence des néoplasies assez basse pour ne pas contre-indiquer la transplantation comme thérapie de l'insuffisance rénale chronique. Cependant, cette fréquence demeure toujours inexplicée. Plus

sieurs hypothèses furent émises à ce propos mais toutes demeurent insatisfaisantes. Une première hypothèse propose qu'il y aurait une diminution de la surveillance immunologique permettant ainsi à des clones néoplasiques de se développer⁶. Cette hypothèse n'explique pas que certains types de tumeurs ne soient pas augmentés dans les mêmes proportions que dans la population en général. Une seconde hypothèse suggère que la stimulation antigénique prolongée du système réticulo-endothélial de l'hôte serait responsable de la fréquence accrue des lymphomes⁷. Une troisième hypothèse propose que la fréquence accrue de cancers pourrait s'expliquer tout simplement par l'effet oncogénique direct des immunosuppresseurs sur les chromosomes⁸. Enfin, d'autres auteurs mettent en cause les virus oncogéniques surtout ceux du groupe Herpès. Le fait que ces virus soient neurotropiques pourrait expliquer la fréquence élevée du lymphome du système nerveux central^{6,8}.

Bien qu'ignorant la cause précise de ces néoplasies il nous est toujours possible en y étant bien sensibilisés de les détecter hâtivement. Il est donc nécessaire de bien évaluer régulièrement le greffé sur le plan neurologique, à cause de la fréquence élevée du lymphome du système nerveux central. Les néoplasies de la peau sont également très fréquentes. Conséquemment, il est suggéré de biopsier chez le greffé toute lésion suspecte ou toute lésion à guérison lente. De plus chez la femme qui a subi une greffe, il ne faut pas oublier la cytologie vaginale semi-annuelle à cause de la fréquence accrue du cancer du col utérin.

En conclusion, ce travail ne se propose pas de décourager la greffe rénale comme mode de traitement de l'insuffisance rénale terminale, mais veut mettre l'emphase sur l'importance d'une bonne évaluation médicale prégreffe ainsi que d'un follow-up intensif et prolongé post-transplantation.

Résumé

Les auteurs rapportent l'expérience de l'unité de transplantation rénale de l'hôpital Maisonneuve-Rosemont de juin 1968 à septembre 1978, quant aux causes de décès et quant à la fréquence des cancers associés à la greffe rénale. Ils rapportent trois cas de néoplasie chez 179 greffes rénales. Ces néoplasies comprennent un réticulosarcome du cervelet et deux cancers rénaux, un hypernéphrome et une tumeur de Wilms. Il s'agirait de la première tumeur de Wilms survenant après transplantation rapportée dans la littérature. En outre, les auteurs présentent une revue des caractéristiques particulières et de la pathogénèse des cancers post-transplantation. Finalement, ils concluent que l'apparition de néoplasie après greffe rénale ne contre-indique pas cette forme de traitement de l'insuffisance rénale terminale, mais nécessite simplement un "follow-up" intensif et prolongé.

Summary

The authors describe the experience of the Maisonneuve-Rosemont transplantation unit extending from June 1968 to September 1978 in relation to causes of death and incidence of malignancies associated with renal transplantation. They report their three cases of cancer following renal transplantation. These include a reticulosarcoma of the cerebellum and two renal neoplasms, a hypernephroma and a Wilm's tumor. It appears to be the first Wilm's tumor after transplantation to be reported in the literature. The authors then present a review of the specific characteristics and the possible pathogenesis of post-transplantation neoplasms. In conclusion, they state that the occurrence of neoplasms after renal transplantation is not an opposition against this mean of treating terminal renal failure as long as there is an intensive and prolonged follow-up of these patients.

Bibliographie

1. Penn, L.: Development of cancer as a complication of clinical transplantation. *Transplant Proc.*, 9: 1121, 1977.
2. Penn, I., Malignancies associated with renal transplantation. Supplement to *Urology*, Volume X, no 1, juillet 1977.
3. Hoxtell, E.O., Mandel, J.S. et coll.: Incidence of skin carcinoma after renal transplantation. *Arch. Dermatol.*, 113: 436, 1977.
4. Porreco, R., Penn, I. et coll.: Gynecologic malignancies in immunosuppressed organ homograft recipients. *Obstet. Gynec.*: 45, 4, 359, 1975.
5. Brown, R.S., Schiff, M. et Mitchell, M.S.: Reticulum cell sarcoma of host origin arising in a transplanted kidney. *Ann. Intern. Med.* 80: 459, 1974.
6. Matas, A.J. et coll.: Post-transplant malignant lymphoma. *Amer. J. Med.*, 61: 716, 1976.
7. Penn, I. et Starzl, T.E.: Malignant tumors arising de novo in immunosuppressed organ transplant recipients. *Transplantation*, 14: 407, 1972.
8. Schneck, S.A. et Penn, I.: De novo cerebral neoplasms in renal transplant recipients. *Lancet*, 1, 983, 1971.

Topicort®

(désoximétasone)



COMPOSITION: Chaque g de crème émoulliente TOPICORT contient 2.5 mg (0.25%) de désoximétasone. **INDICATIONS:** Pour le soulagement des dermatoses aiguës ou chroniques répondant à une corticothérapie. **CONTRE-INDICATIONS:** En présence de lésions tuberculeuses et fongiques non traitées, de la plupart des lésions virales de la peau (y compris l'herpès simplex, la vaccine et la varicelle), ainsi que chez les malades hypersensibles à un des composants de la préparation. **AVERTISSEMENTS:** Les corticostéroïdes topiques peuvent susciter des effets secondaires systémiques incluant l'arrêt de la fonction corticosurrénale, s'ils sont utilisés sur de grandes surfaces corporelles durant un traitement prolongé ou sous des pansements occlusifs. L'innocuité des corticostéroïdes topiques pendant la grossesse et la lactation n'a pas été clairement établie. Lorsque les corticostéroïdes sont indiqués, ils ne doivent pas être utilisés intensivement lors d'un traitement prolongé ou d'une application massive chez les femmes enceintes ou qui allaitent. La crème émoulliente TOPICORT n'est pas pour usage ophtalmique. **PRECAUTIONS:** En cas d'infections bactériennes ou fongiques, on recommande d'instituer une thérapie appropriée. Si l'on n'observe pas d'amélioration rapide, on doit interrompre l'administration du corticostéroïde jusqu'à ce que l'infection soit érayée convenablement. En présence d'irritation locale ou d'une manifestation allergique, on recommande d'interrompre la corticothérapie et d'instituer un traitement approprié. L'utilisation immodérée des pansements occlusifs n'est pas recommandée puisqu'ils augmentent l'absorption percutanée des corticostéroïdes. Chez des patients atteints de lésions étendues, il est souhaitable d'employer une méthode séquentielle, soit un traitement alternatif des régions atteintes. Une surveillance étroite est requise chez tout patient traité massivement avec un corticostéroïde topique ou avec des pansements occlusifs durant de longues périodes. L'emploi de pansements occlusifs doit être interrompu si une élévation de la température corporelle survient. On recommandera aux patients d'informer les médecins qu'ils consulteront ultérieurement de l'utilisation antérieure de corticostéroïdes. Une utilisation prudente des corticostéroïdes est indispensable lorsque des affections péri-oculaires doivent être traitées. **REACTIONS SECONDAIRES:** La crème émoulliente TOPICORT 0.25% est bien tolérée. L'incidence des effets secondaires est extrêmement faible. TOPICORT, comme tout autre corticostéroïde topique, peut causer les effets secondaires suivants: sensation de brûlure, sécheresse de la peau, démangeaison, érythème, altération de la pigmentation cutanée, folliculite, pyodermie, vergetures, télangiectasie et atrophie cutanée. Une abondante application de corticostéroïdes topiques au niveau des régions intertrigineuses ou sous des pansements occlusifs a déjà produit les effets secondaires suivants: macération de la peau, infection secondaire, vergetures, miliaire, hypertrichose et atrophie cutanée localisée, suppression corticosurrénale et cataractes sous-capsulaires postérieures. **SURDOSAGE Symptômes** Les effets toxiques causés par une absorption percutanée et prolongée de quantités massives de corticostéroïdes peuvent comprendre: arrêt réversible de la fonction corticosurrénale, vergetures, ecchymoses, décoloration ou atrophie cutanée, éruptions acnéiformes, hirsutisme et infection. Toute corticothérapie systémique prolongée peut provoquer les réactions suivantes: hypertension, ulcère gastroduodénal, hypokaliémie, faiblesse et atrophie musculaire et cataractes sous-capsulaires. **Traitement** Le traitement est symptomatique. Si nécessaire, la corticothérapie doit être interrompue. Chez les patients atteints d'une affection chronique, l'arrêt progressif du traitement peut prévenir les manifestations associées au sevrage. **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION:** Appliquer une mince couche de crème émoulliente TOPICORT (désoximétasone) à 0.25% sur la région affectée, deux fois par jour. Frotter doucement pour la faire pénétrer. **PRÉSENTATION:** Chaque g de crème émoulliente TOPICORT contient 2.5 mg de désoximétasone. Tubes de 20 et 60 g.

1. Savin, R.C.: *Cutis*, 21:403-407, 1978

Monographie du produit disponible sur demande.

Hoechst 
Hoechst Canada Inc., Montréal H4R 1R6
® Marque déposée de HOECHST AG Allemagne 1589/7029F

Nouvel agent hyposensibilisant dans le traitement de la rhinite allergique saisonnière (fièvre des foins) à l'herbe à poux chez l'enfant: le MRTA (Modified Ragweed Tyrosine Adsorbate)*

John Weisnagel⁽¹⁾

L'hyposensibilisation, encore appelée désensibilisation, existe depuis plus de 60 ans comme traitement des différentes manifestations allergiques dites atopiques, telles que l'asthme et la rhinite allergique saisonnière (pollinique) ou apériodique. Son effet bénéfique a été démontré suivant des essais cliniques, particulièrement avec le pollen de graminées et d'herbe à poux, et ceci en utilisant des extraits aqueux, et l'amélioration obtenue est proportionnellement reliée à la dose totale reçue. Pour atteindre ces doses, il s'agit d'administrer les extraits en doses progressivement croissantes pour éviter des réactions généralisées, le tout résultant en un assez bon nombre d'injections.¹⁻⁴

Pour tenter de diminuer le nombre d'injections, on a changé le véhicule: une émulsion a été essayée, qui malheureusement a été abandonnée parce que ce n'était pas avantageux, et à cause d'abcès stériles à l'endroit de l'injection.⁵⁻⁶ Des extraits précipités dans l'alum et d'autres adsorbés avec la tyrosine ont été proposés et expérimentés: leur effet est semblable à celui des extraits aqueux, mais encore dans ce cas 8 à 10 injections sont nécessaires pour arriver à une dose totale effective.⁷

La méthode qui soulève le plus d'espoir est de modifier les extraits avec le glutaraldehyde: ceci diminuerait l'allergénicité tout en maintenant l'antigénicité. Ceci a été fait

avec le pollen d'herbe à poux (ragweed) et adsorbé sur la tyrosine pour produire une préparation à absorption lente. Une telle préparation fait de pollen de graminées est employée en Angleterre avec succès utilisant que trois injections.⁸⁻¹³

L'étude actuelle fait part des résultats obtenus lors d'un essai pré-saisonnier, à double insue, de 4 injections de MRTA, comparés à un placebo, chez des enfants souffrant de rhinite allergique saisonnière par sensibilité au pollen d'herbe à poux.

Matériel et méthodes

Trente-quatre enfants ont participé à l'étude de 1976, choisis parmi

les patients de la Clinique Externe d'Allergie de l'Hôpital Sainte-Justine ou parmi des patients vus en cabinet privé. Vingt-quatre (24) ou 70.6% étaient de sexe masculin, et dix (10) ou 29.4% de sexe féminin avec un âge moyen de 11.3 ans, une taille moyenne de 147.0 cm et un poids moyen de 39.2 kilos. Tous présentaient une symptomatologie classique de rhinoconjonctivite saisonnière durant les mois d'août et septembre depuis au moins deux ans. Certains souffraient d'asthme, d'autres présentaient des symptômes semblables durant les mois de mai à juillet (causés par les pollens d'arbres et de graminées). Selon le protocole, des épreuves de sensibilité cutanée furent prati-

Tableau I
Données préliminaires

	MRTA	PLACEBO
Nombre d'enfants	17	17
Age moyen (années)	11.5	11.1
Sexe:		
Masculin:	12	12
Féminin:	5	5
Taille (cm)	148.2	145.8
Poids (kilos):	40.4	38.0
Durée des symptômes (années):	3.7	5.2
Enfants présentant symptômes de mai à juillet	10	10
Enfants avec autres allergies:		
— Animaux:	1	9
— Poussière:	1	3
— Aliments:	0	1
Enfants avec asthme associé:	5	2
Enfants ayant subi immunothérapie antérieure:	1	4
Niveau de sensibilité 2 + avec:		
25,000 un. noon:	0	1
2,500 un. noon:	7	7
250 un. noon:	9	8
25 un. noon:	1	1

MRTA: Modified Ragweed Tyrosine Adsorbate (Pollinex-R)

(1) Département de pédiatrie,
Service d'Allergie

Hôpital Ste-Justine, Montréal

* Pollinex-R: Laboratoires Beecham

Service d'Allergie Bencard
Weston, Ontario.

quées chez les enfants par voie percutanée (prick test) avec l'extrait aqueux d'herbe à poux fourni par la Maison Bencard, à des concentrations de 25, 250, 2500, et 25000 unités Noon par ml, et tous donnaient au moins une réaction à 2 + (environ 3mm) à l'une ou l'autre concentration. (tableau 1). Avec ces données, le commanditaire procéda à diviser les enfants au hasard en deux groupes, le premier recevant le matériel actif (MRTA) et le deuxième le placebo. A chaque enfant est attribué un numéro qui correspond au numéro de la trousse qui lui est propre contenant quatre seringues numérotées #1, 2, 3, 4, préchargées de 0.5 ml d'une suspension blanche. Un consentement écrit fut signé par l'un des parents des enfants qui ont participé au projet, et l'étude a été approuvée par le comité d'Éthique de l'Hôpital Sainte-Justine.

Les injections furent données pendant 4 semaines à raison d'une par semaine entre le 11 juin 1976 et le 16 juillet 1976. Ils ont reçu des doses de 300, 700, 200 et 6000 unités Noon de la substance active (le MRTA) ou le placebo (une suspension de tyrosine 4% p/vol.) identique en apparence au MRTA. Les injections

étaient faits sous la direction du docteur Brian Underwood, Sunnybrook Medical Center, University of Toronto: le dosage des IgE selon la méthode de Yuginger et Gleich (J. of Clinical Investigation 52: 1268, 1973) et exprimés en unités RAST. Le dosage des IgG selon la méthode de Foucaud et Johansson (Clinical Allergy 6: 429, 1976), et exprimé en unités d'antigène E unis à 5ul de sérum. Tous les prélèvements ont été évalués selon le protocole après que les sérums congelés aient été transmis par l'auteur au docteur Underwood.

Les symptômes accusés par les patients furent transcrits du 1er juillet au 1er octobre 1976 sur des cartes spéciales préparées à cet effet et remises aux parents qui y notaient les différents symptômes et leur durée. Un espace était coché pour chaque symptôme de midi à minuit, de minuit à midi, s'il existait ou non et sa durée. Sur les mêmes cartes étaient inscrites la médication administrée, ainsi que sa dose durant les mêmes périodes. Des comprimés de 4mg de chlorphéniramine ont été remis aux parents de chaque participant pour qu'ils soient administrés à raison de 1/2 à 1 comprimé aux 6 heures, selon l'âge de l'en-

DOSSIER MEDICAL Immunothérapie

Initiales du medecin investigateur		numero du patient				nom du patient														
QUOTIDIENS DES SYMPTOMES		NUMERO DE LA CARTE (✓) 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/>																		
JOUR*	Eternuements				Obstruction et/ou ecoulement nasal				Yeux rouges, Yeux piquent				Toux				Medication Quotidienne			
	rien du tout	moins de 30 minutes	30 minutes a 2 heures	plus de 2 heures	rien du tout	moins de 30 minutes	30 minutes a 2 heures	plus de 2 heures	rien du tout	moins de 30 minutes	30 minutes a 2 heures	plus de 2 heures	rien du tout	moins de 30 minutes	30 minutes a 2 heures	plus de 2 heures	num. d'antihistaminiques Beecham	numero ou quantite	nom commercial	Concentration (% ou milligrammes)
*si en dehors de la ville, s.v.p. indiquer le nom de l'endroit dans l'espace ci-dessous	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3				
mois / jour	minuit a midi																			
	midi a minuit																			
	minuit a midi																			

étaient toutes données par l'auteur dans le triceps par voie sous-cutanée profonde, en alternant les bras d'une injection à l'autre. Chaque enfant attendait 30 minutes après l'injection et toute réaction locale ou autre survenue était notée.

Avant le début des traitements, après les 4 injections, et à la fin de septembre, un prélèvement sanguin à chaque participant a été fait pour hémogramme complet et pour l'étude quantitative des anticorps de type IgE et IgG. Une analyse d'urine de routine a aussi été faite aux mêmes moments. Les essais immunologiques

étaient faites par l'auteur dans le triceps par voie sous-cutanée profonde, en alternant les bras d'une injection à l'autre. Chaque enfant attendait 30 minutes après l'injection et toute réaction locale ou autre survenue était notée. Avant le début des traitements, après les 4 injections, et à la fin de septembre, un prélèvement sanguin à chaque participant a été fait pour hémogramme complet et pour l'étude quantitative des anticorps de type IgE et IgG. Une analyse d'urine de routine a aussi été faite aux mêmes moments. Les essais immunologiques

Résultats:

1) Réactions secondaires immédiates

Dans les 30 minutes suivant chaque injection, il n'y eut aucune réaction systémique. Du groupe traité avec le MRTA, il y avait à l'endroit de l'injection soit une papule, soit un érythème ou un prurit, l'incidence augmentant avec la concentration injectée, contrairement au groupe placebo où seulement le symptôme: "douleur à l'endroit de l'injection," fut rapporté. Les réactions étaient toutes légères en intensité et ne duraient que quelques minutes. (voir tableau II).

2) Réactions secondaires tardives

Le tableau III résume les réactions survenues dans les 30 minutes suivant chaque injection rapportées par les parents (et patients). Sauf pour la première injection, le pourcentage des réactions augmente dans le groupe traité avec le MRTA comparé au groupe placebo. Ceci est très évident à la troisième injection. On voit une diminution progressive des réactions locales dans le groupe placebo avec les injections hebdomadaires, mais ceci n'est pas évident dans le groupe MRTA. Le symptôme qui domina dans le groupe placebo était la douleur à l'endroit de l'injection particulièrement au début du traitement (à la première injection). Dans le groupe actif, en plus de la douleur locale, on rapporta un érythème, oedème ou prurit. Deux patients auraient présenté (après avoir reçu le MRTA) une réaction "systémique" (?) mal définie et difficilement reliée au matériel actif: rhinorrhée chez un enfant suivant la première injection: pouvant être un symptôme de rhinite par allergie au pollen de graminées puisque ces injections furent données en juin-juillet! Chez l'autre, vomissements après natation dans la journée de sa deuxième injection. En général, l'intensité des réactions était plus marquée dans le groupe actif. Elles apparaissaient dans les 12 heures suivant l'injection et duraient environ 60 heures alors que les réactions du groupe placebo persistaient moins de 48 heures. A cause de ces réactions dans le groupe MRTA, un enfant n'a reçu que la première injection, 5 enfants n'ont reçu que les deux premières injections, et un enfant n'a reçu que 3 des 4 injections prévues; 10 enfants sur 17 ont reçu les 4 injections. Chez les placebo, les 17 ont reçu 4 injections.

Tableau II:

Réactions locales dans les 30 minutes suivant l'injection

	MRTA			
	Injection			
	1	2	3	4
Douleur	0	0	0	0
Erythème	3	6	4	4
Oedème	0	2	0	0
Prurit	0	1	0	0
Papule	0	3	3	4
Autre	0	0	0	0
Réactions totales	3	12	7	8
Enfants injectés	17	16	11	10
Nombre ayant réagi	3	8	6	6
% d'enfants ayant réagi	18	50	55	60

	PLACEBO			
	Injection			
	1	2	3	4
Douleur	0	0	1	0
Erythème	0	0	0	0
Oedème	0	0	0	0
Prurit	0	0	0	0
Papule	0	0	0	0
Autre	0	0	0	0
Réactions totales	0	0	1	0
Enfants injectés	17	17	17	17
Nombre ayant réagi	0	0	1	0
% d'enfants ayant réagi	0	0	6	0

Tableau III:

Réactions survenant après 30 minutes suivant l'injection

	MRTA			
	Injection			
	1	2	3	4
Douleur	4	1	0	1
Erythème	1	1	0	1
Oedème	6	7	8	4
Prurit	1	3	1	0
Systémique	1	1	0	1
Papule	0	0	1	0
Autre	0	0	0	0
Réactions totales	13	13	10	6
Enfants injectés	17	16	11	10
Nombre ayant réagi	10	8	9	4
% d'enfants ayant réagi	59	50	82	40

	Placebo			
	Injection			
	1	2	3	4
Douleur	11	6	2	0
Erythème	0	0	0	0
Oedème	0	2	1	0
Prurit	0	0	0	0
Systémique	0	0	0	0
Papule	0	0	0	0
Autre	0	0	0	0
Réactions totales	11	8	3	0
Enfants injectés	17	17	17	17
Nombre ayant réagi	11	6	3	0
% d'enfants ayant réagi	65	35	18	0

3) Résultats et analyse statistique de l'efficacité

a) critères d'efficacité:

Les éternuements, l'écoulement ou l'obstruction nasale, le prurit oculaire et la toux étaient notés 0 si l'enfant était asymptomatique, 1 si un ou l'autre de ces symptômes durait moins de 30 minutes, 2 si la durée était de 30 minutes à 2 heures, 3 si elle était de plus de 2 heures.

Avec l'addition des comptes, 0, 1, 2, 3, on attribuera un compte semblable à la médication utilisée par le patient: 1 par comprimé de chlorpheniramine (Beecham) ou d'un autre antihistaminique (par période de 12 heures), 2 si dose doublée ou emploi d'un antihistaminique à action tardive ou prolongée, 5 si utilisation de Prednisone 5mg utilisé (ou l'équivalent), 5 si stéroïde en vaporisation nasale (par dose), 3 si stéroïde oculaire (par dose), 3 si cromoglycate sodique intranasal (par dose), 1 si gouttes ophtalmiques autres que stéroïde, 1 si sirop pour la toux (par dose).

Le tableau IV groupe le compte quotidien total des deux groupes; le tableau V le compte quotidien individuel des différents symptômes analysés. Dans l'analyse statistique, seuls les patients qui ont tous les critères de l'étude sont analysés, i.e. ayant reçu chacun 4 injections, et qui ont rempli les cartes (quotidiennes) des symptômes complètement. Le compte total est plus bas pour le groupe actif, et les comptes individuels pour chacun des symptômes (sauf la toux) sont inférieurs à ceux du groupe placebo, quoique le petit nombre de patients analysés rend ces résultats non significatifs statistiquement.

La figure 2 représente ces comptes totaux des symptômes, lorsque comparés avec le compte du pollen d'herbe à poux du 16 août au 19 septembre 1976. Des écarts semblables sont aussi évidents pour les éternuements, l'obstruction et l'écoulement nasal, les symptômes oculaires et la quantité de médicaments utilisés des deux groupes lorsque comparés au compte du pollen.

b) évaluation globale des parents

En ce qui concerne l'évaluation globale du traitement pour les parents, 11 sujets du groupe placebo sur 17 allaient mieux, l'amélioration variant de légère à 90%, chez 4 il n'y eu aucun changement, et 2 allaient moins bien. Du groupe actif ou sous MRta, 14 réponses sur 16 étaient favorables, amélioration légère à 95%, chez 2 il n'y a eu aucun changement, et aucun n'était pire. Ces chiffres sem-

Tableau IV:

Analyse des comptes quotidiens totaux

Placebo			
N	Moyenne	Dev. Stand.	Err. Stand.
15	163.3	166.8	43.1
Mrta			
N	Moyenne	Dev. Stand.	Err. Stand.
8	116.2	67.2	23.8

T Test Placebo vs Mrta: 0.759
Probabilité: 0.54

blent favoriser le MRta mais encore une fois pas d'une façon statistiquement significative. (voir tableau VI)

c) résultats de l'étude des anticorps IgE et IgG.

Le tableau VII montre les résultats des analyses immunologiques. Le seul point à souligner dans ces données est l'augmentation des IgG à la fin de la saison dans le groupe traité avec le MRta comparée au groupe placebo, ce qui est une indication d'immunogénicité du produit.^{9,14,15}

Tableau V:

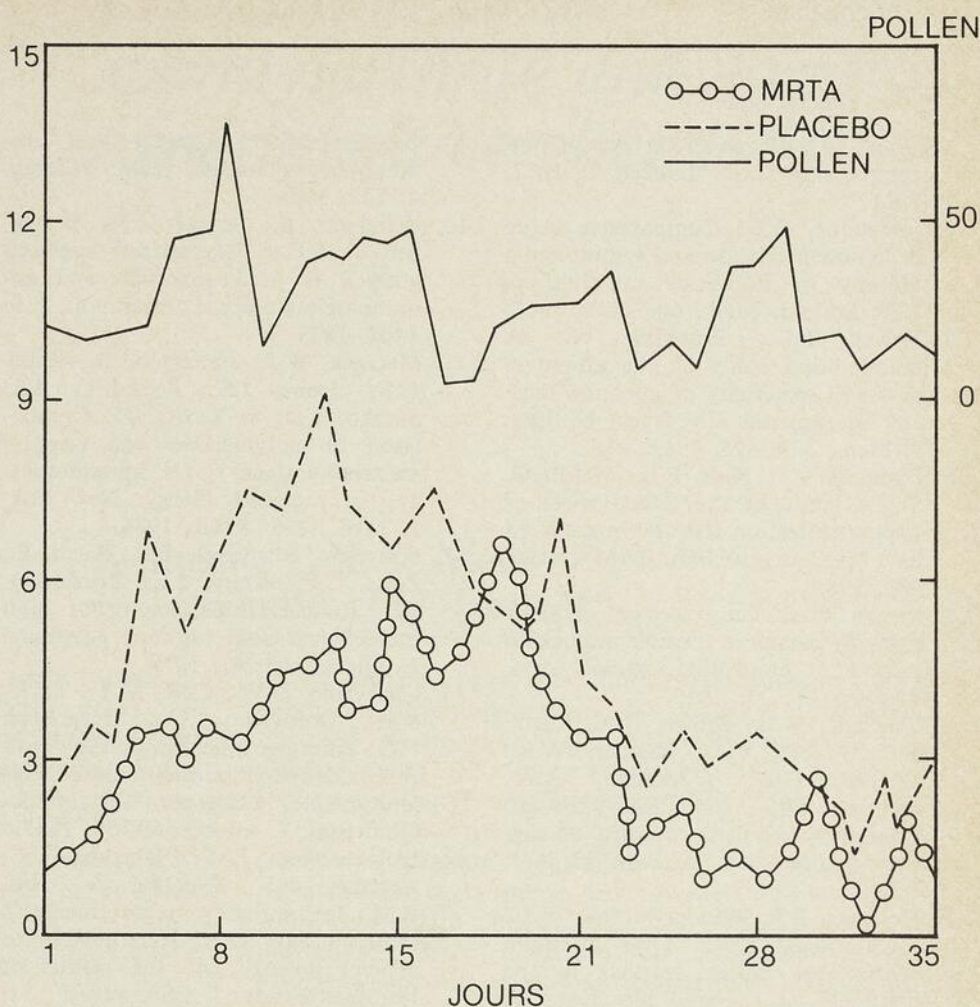
Analyse des comptes quotidiens individuels des symptômes et des médicaments utilisés

Placebo				
Symptôme	N	Moyenne	Dev. Stand.	Err. Stand.
Eternuements	16	19.0	34.2	8.6
Ecoul./obst. nasale	15	61.1	63.1	16.3
Sympt. oculaires	16	29.1	60.1	15.0
Toux	16	7.3	17.5	4.4
Médicaments				
Beecham	16	31.7	42.7	10.7
Autre	16	14.0	23.5	5.9
Mrta				
Symptôme	N	Moyenne	Dev. Stand.	Err. Stand.
Eternuements	8	2.7	24.3	8.6
Ecoul./obst. nasale	8	37.2	59.4	21.0
Sympt. oculaires	8	23.3	36.3	12.8
Toux	8	20.4	25.2	8.9
Médicaments				
Beecham	8	21.0	21.3	7.5
Autre	8	11.6	14.0	4.9
T Test: Placebo vs Mrta				
Symptôme	T	Probabilité		
Eternuements	1.20	.24		
Ecoul./obst. nasale	0.88	.61		
Sympt. oculaires	0.25	.80		
Toux	-1.48	.15		
Médicaments				
Beecham	0.67	.52		
Autre	0.26	.79		

Conclusions:

Aucun patient n'a dû abandonner à cause de réactions survenant dans les 30 minutes suivant l'injection. Toutefois, 7 enfants recevant le MRTA ont été retirés de l'étude à cause de réactions locales tardives. Il y a eu une incidence modérée de réactions locales légères dans les 30 minutes suivant l'injection et ceci relié au MRTA: érythème, oedème. Après 30 minutes, on observait plus de réactions avec le MRTA qu'avec le placebo. Les réactions étaient aussi plus marquées avec le MRTA qu'avec le placebo. Malgré qu'on rapporta chez 2 patients des symptômes pouvant être d'ordre systémique, il n'y a eu aucune réaction systémique chez les enfants qui ont reçu le MRTA.

Malgré le nombre insuffisant de patients pour arriver à une conclusion statistiquement valable, il y eu quand même évidence pour que le produit (le MRTA), donné en 4 injections un mois ou un mois et demi avant le début de la rhinite pollinique à l'herbe à poux, soit supérieur au placebo. Ceci est démontré dans la réduction des symptômes allergiques et dans la quantité réduite de médicaments utilisés par les patients. Cette conclusion est appuyée par l'évaluation globale des parents qui favorise le MRTA et les analyses immunologiques qui montrent une augmentation des anticorps IgG et IgE du groupe traité avec le MRTA à la fin de l'étude, comparés au groupe placebo, confirmant l'immunogénicité du produit étudié.



(16 août au 19 sept. 1976)

Fig. 2 — Comptes moyens quotidiens des symptômes lorsque comparés au compte du pollen d'herbe à poux du 16 août au 19 septembre 1976.

Tableau VI:

Efficacité du traitement
Évaluation globale des parents

	Un peu mieux	Mieux de 50% ou plus	Aucun changement	Pire
MRTA (N = 16)	9	5	2	0
Placebo (N = 17)	6	5	4	2

Tableau VII:

Résultats de l'analyse des anticorps IgE & IgG

	Moyennes (unités RAST)	
	Placebo	MRTA
IgE		
Avant injections	95.4	108.9
Après injections	92.5	110.8
Fin Sept.	131.4	132.6
	Moyennes (µg d'antigène E unis par 5 µl de serum)	
IgG		
Avant injections	4.5	2.7
Après injections	2.1	11.1
Fin Sept.	2.3	4.2

Au départ, une hyposensibilisation effective pour la rhinite pollinique à l'herbe à poux en quatre injections est très attrayante, sans aucun doute. Le MRTA, évalué dans cette étude, théoriquement voudrait rencontrer les critères d'une immunothérapie appropriée. Malheureusement, chez le petit nombre de patients qui l'ont reçu, l'incidence de réactions locales a été assez élevée et l'effet hyposensibilisant n'était que légèrement supérieur au placebo, du moins chez les enfants de cette étude. Serait-ce un groupe hypersensible? Est-ce que les réactions rapportées étaient exagérées? Pour obtenir un meilleur effet, devrions-nous songer à donner des doses plus élevées?

Il est à souligner, que cette étude à double insu, n'avait pas pour but de comparer le MRTA au traitement conventionnel (extraits aqueux) mais plutôt à un placebo. De ce fait, l'incidence des réactions locales, la discontinuation des traitements chez 7 des 17 enfants recevant le MRTA, et toute autre observation de cette étude ne doivent pas être considérées inférieures, identiques ou supérieures

aux résultats obtenus si ces enfants avaient reçu une immunothérapie conventionnelle.

Bibliographie

- Noon, L.: Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet*, 1: 1572, 1911.
- Johnstone, D.E.: Comparative value of hyposensitization and symptomatic therapy in Pollinosis in children. *N.Y. State J. Med.*, 60: 1448, 1960.
- Lowell, F.C., Franklin, W.: A double-blind study of the effectiveness and specificity of injection therapy in ragweed hay fever. *N. Eng. J. Med.*, 273: 675, 1965.
- Fontana, V.J., Holt, F.L., Mainland, D.: A study of the effectiveness of hyposensitization therapy in ragweed hay fever in children. *JAMA*, 195: 985, 1966.
- Brown, E.A.: The treatment of pollinosis by means of a single annual injection of emulsified extract. *Ann. Allergy*, 17: 34, 1959.
- Sherman, W.B., Brown, E.A., Karol, R.S., Myers, P.A., Kessler, W.R., Chapin, H.B., Goodman, A.A., Barnard, J.H., and Popovitz, C.J.: Repository emulsion therapy of ragweed pollinosis. *J. Allergy*, 33: 473, 1962.
- Norman, P.S., Winderwerden, W.L., Lichtenstein, L.M.: Trial of alum precipitated pollen extracts in the treatment of ragweed hay fever. *J. Allergy*, 50: 31, 1972.
- Miller, A.G.M.L., et Tees, E.C.: A metabolisable adjuvant: Clinical trial of Grass pollen-tyrosine adsorbate. *Clin. Allergy*, 4: 49, 1974.
- Johansson, S.G.O., Miller, A.C.M.L., Mullan, N., Overell, B.G., Tees, E.C. et Wheeler, A.W.: Gluteraldehyde-pollen-tyrosine: Clinical and immunological studies. *Clin. Allergy*, 4: 255, 1974.
- Patterson, R., Suszko, I.M. et McIntyre, F.C.: Polymerized ragweed antigen E. 1. Preparation and immunologic studies. *J. Immunol.*, 110: 1402, 1973.
- Metzger, W.J., Patterson, R., Zeiss, C.R., Irons, J.S., Pruzansky J.J., Suszko, I.M. et Levits, D: Comparison of polymerized and unpolymerized antigen E for immunotherapy of ragweed allergy. *New Eng. J. Med.*, 295: 1160, 1976.
- Patterson, R., Suszko, B.S., Bacal, E., Zeiss, C.R., Kelly, J.F., Pruzansky, J.J.: Reduced allergenicity of high molecular weight ragweed polymers. *J. Allergy*, 63: 47, 1979.
- Cockcroft, D.W., Cuff, M.T., Tarlo, S.M., Dolovich, J. et Hargreave, F.E.: Allergen injection therapy with gluteraldehyde-modified-ragweed pollen-tyrosine adsorbate. A double-blind trial. *J. Allergy*, 60: 56, 1977.
- Lichtenstein, J.M., Ishizaka, K., Norman, P.S., Sobotka, A., Hill, B.M.: IgE antibody measurements in ragweed hay fever: Relationship to clinical severity and the results of Immunotherapy. *J. Clin. Invest.*, 52: 472, 1973.
- Johansson, S.G.O., Miller, A.C.M.L., Overell, B.G. et Wheeler, A.W.: Changes in serum antibody levels during treatment with grass pollen tyrosine adsorbate. *Clin. Allergy*, 4: 57, 1974.

Résumé

Un total de 34 enfants présentant une histoire de rhinite allergique au pollen d'herbe à poux depuis au moins deux ans ont participé à un essai à double insu pour évaluer l'efficacité d'une nouvelle préparation hyposensibilisante, le MRTA (modified ragweed tyrosine adsorbate). Ils ont été divisés au hasard en deux groupes, un groupe dit actif, et un groupe dit placebo. Le MRTA était donné aux enfants du groupe actif en doses hebdomadaires croissantes de 300, 700, 2000 et 6000 unités Noon. Les enfants du groupe placebo ont reçu une injection hebdomadaire pendant 4 semaines consécutives d'une suspension de tyrosine d'apparence identique au MRTA. Malgré aucune réaction systémique, les réactions locales étaient importantes, assez pour cesser le traitement chez 7 des 14 enfants du groupe traité avec le MRTA. Dans l'ensemble le groupe traité avec le MRTA était légèrement amélioré. L'étude immunologique a démontré une augmentation des IgG confirmant l'immunogénicité du produit.

Summary

A total of 34 children (average age of 11.3 years) took part in a double-blind study to evaluate the safety and efficacy of a new hyposensitizing agent for ragweed pollinosis: modified ragweed tyrosine adsorbate (MRTA). The children were divided at random into two groups, one group received 4 weekly injections of MRTA in the following doses — 300, 700, 2000 and 6000 Noon units, and the other group a placebo identical in appearance. While there were no systemic reactions, local reactions were considerable, enough to warrant incomplete therapy in 7 of the 14 children in the active group. Results favored the MRTA slightly over the placebo. Immunological studies confirmed the immunogenicity of the product by an increase in the IgG titer in the treated group.

MAXERAN

Modificateur de la motilité du tractus gastro-intestinal supérieur.

Indications. Gastrite sub-aiguë, gastrite chronique. Séquelles gastriques d'opérations chirurgicales telles que vagotomie, pyloroplastie.

Dans ces indications, là où il y a ralentissement de la vidange gastrique, le Maxeran soulage les symptômes tels que nausées, vomissements, douleurs épigastriques, distention abdominale, etc.

Intubation du petit intestin: Maxeran facilite et accélère l'intubation du petit intestin.

Le Maxeran (par voie injectable) a été jugé utile pour prévenir la nausée et les vomissements observés lors de l'emploi d'agents chimiothérapeutiques utilisés dans le traitement de tumeurs malignes.

Effets secondaires. De la somnolence et, plus rarement, de l'insomnie, fatigue, maux de tête, étourdissements et dérangements de l'intestin, ont été rapportés. On a rapporté en de rares occasions, des cas de Parkinson et autres syndromes extrapyramidaux. On a rapporté une augmentation de la fréquence et de la gravité des crises lors de l'emploi du Maxeran chez des patients épileptiques.

Précautions. Les médicaments dont l'activité est du type "atropinique" ne devraient pas être utilisés en même temps que le Maxeran puisque ces médicaments tendent à annuler l'effet du Maxeran sur la motilité gastro-intestinale. Le Maxeran ne devrait pas être utilisé en association avec des ganglioplogiques ou des neuroleptiques puissants puisqu'une potentialisation de leurs effets pourrait survenir.

Le Maxeran ne devrait pas être utilisé chez des patients souffrant d'épilepsie et de syndromes extrapyramidaux à moins que les effets bénéfiques attendus dépassent les risques d'aggraver ces symptômes.

À cause des risques de manifestations extrapyramidales, le métoclopramide ne devrait pas être utilisé chez les enfants à moins que l'indication pour son usage ait été clairement établie.

Il ne faudrait pas dépasser la posologie recommandée pour le Maxeran puisqu'une posologie excédentaire ne produirait pas un effet correspondant sur le plan clinique. La posologie recommandée pour les enfants ne devrait pas non plus être dépassée.

Contre-indications. Maxeran ne devrait pas être administré à des patients en association avec les inhibiteurs de la MAO, antidépresseurs tricycliques, substances sympathicomimétiques et nourriture dont le contenu en tyramine est élevé, puisque la sûreté d'une telle association n'a pas encore été établie.

Par mesure de précaution, on devrait laisser s'écouler un intervalle de deux semaines entre l'utilisation d'une de ces substances et celle du Maxeran.

La sûreté d'emploi du Maxeran dans la grossesse n'ayant pas été établie, il est alors recommandé de ne pas utiliser le produit chez les femmes enceintes à moins que le médecin croit que les effets bénéfiques attendus dépassent les risques possibles pour le fœtus.

Posologie et administration.
Note: La dose totale quotidienne ne doit pas dépasser 0,5 mg/kg de poids corporel.

Ralentissement de la vidange gastrique

Adultes Comprimés: 1/2 à 1 comprimé (5-10 mg) trois ou quatre fois par jour avant les repas. **Liquide:** 5-10 ml (5-10 mg) trois ou quatre fois par jour avant les repas.

Ampoules: Quand l'administration parentérale est indiquée: une ampoule (10 mg) I.M. ou I.V. (lentement), à répéter deux ou trois fois par jour si nécessaire.

Enfants (5 à 14 ans) Liquide: 2,5 à 5 ml (2,5-5 mg) trois fois par jour avant les repas.

Prévention de la nausée et des vomissements reliés à l'emploi de la chimiothérapie lors du traitement de tumeurs malignes

Adultes Ampoules: Une ampoule (10 mg) I.V. injectée lentement sur une période d'une minute, quinze (15) minutes avant l'administration d'agent(s) chimiothérapeutique(s).

Intubation du petit intestin

Adultes Une ampoule (10 mg) I.V. — 15 minutes avant l'intubation. D'autres voies d'administration (orale ou intramusculaire) peuvent être utilisées mais avec une plus grande période de latence.

Enfants (5 à 14 ans) 2,5 à 5 ml (2,5-5 mg)

Présentation Comprimés. Chaque comprimé blanc sécable contient 10 mg de chlorhydrate de métoclopramide. Flacons de 100, 500 et 2500 comprimés. **Liquide.** Chaque ml contient 1 mg de chlorhydrate de métoclopramide. Flacons de 110 ml et 450 ml. **Ampoules.** Chaque ampoule de 2 ml contient 10 mg de chlorhydrate de métoclopramide dans une solution claire et incolore. Conserver à l'abri de la lumière et de la chaleur. Boîtes de 5 et 50 ampoules. Monographie du produit disponible sur demande.

LABORATOIRES NORDIC INC.
2775 rue Bovet, C.P. 403
Chomedey, Laval, Qué. H7S 2A4

5948 R
#880-2000F

CCPP

Prévention de la spondylarthrite ankylosante expérimentale chez le rat

A. Lussier⁽¹⁾, R. de Médicis⁽²⁾,
L. Tétreault⁽³⁾ et H. Uthoff⁽⁴⁾

Il existe chez l'homme une forte association statistique négative entre la goutte et la polyarthrite rhumatoïde (1-3). Un modèle expérimental de l'exclusion mutuelle de ces deux maladies est obtenu en combinant chez le rat l'arthrite à adjuvant et l'hyperuricémie provoquée par l'oxonate de potassium. Des expériences, suivant ce modèle, ont démontré qu'un régime alimentaire contenant de l'oxonate et de l'acide urique inhibe les atteintes périphériques de l'arthrite à adjuvant et que l'inhibition de l'arthrite périphérique est proportionnelle à l'uricémie (2-5).

Comme l'arthrite à adjuvant est aussi un modèle expérimental de spondylarthrite ankylosante (6-8), nous avons voulu vérifier si un régime à l'oxonate inhibe l'ankylose et l'ossification rachidiennes chez le rat.

L'oxonate est un inhibiteur de l'urate-oxydase dans le métabolisme des purines et de l'orotate-phosphoribosyltransférase (OPRT) et de l'orotidine décarboxylase (ODC) dans le métabolisme des pyrimidines (9-11). Pour évaluer l'influence du métabolisme des pyrimidines sur les atteintes axiales dans l'arthrite à adjuvant du rat, nous avons aussi comparé, dans la présente expérience, les effets de deux inhibiteurs de l'OPRT et de l'ODC, l'allopurinol et l'oxonate, qui agissent en sens opposé dans le métabolisme des purines, en inhibant soit la formation de l'acide urique (allopurinol), soit la dégradation de l'acide urique (oxonate) (12-14).

Matériel et méthodes

Quarante-cinq rats Wistar mâles, pesant environ 210g, ont été répartis en 3 groupes de 15 animaux: un groupe témoin recevant une nourriture normale (Purina), un groupe recevant de l'oxonate (Purina additionné de 5% d'oxonate de potassium et de 1% d'acide urique) (15) et un groupe recevant de l'allopurinol (Purina additionné d'allopurinol en quantité correspondant à une ingestion

Adresser les demandes de tirés-à-part au docteur André Lussier, directeur, Unité des maladies rhumatismales, Centre hospitalier universitaire, Sherbrooke (Québec), J1H 5N4

1-2 Unité des maladies rhumatismales, Centre hospitalier universitaire, Sherbrooke (Québec), J1H 5N4

3 Département de médecine, Centre hospitalier universitaire, Sherbrooke (Québec), J1H 5N4

4 Département de Chirurgie orthopédique, Hôpital général d'Ottawa, Ottawa (Ontario)

de 75 mg par kg et par jour). Trois semaines après le début des différents régimes, 10 rats dans chaque groupe ont reçu une injection d'adjuvant de Freund dans le coussinet plantaire de la patte arrière gauche (0.5 mg de *Mycobacterium butyricum* Difco dans 0.1 ml d'huile minérale).

L'apparition et l'évolution de l'arthrite axiale ont été suivies pendant 7 semaines par l'évaluation clinique de la raideur de la queue. En prévision de l'étude histologique en lumière ultraviolette, on a donné par voie intrapéritonéale deux injections de tétracycline (Tetracycline Pfizer) à sept rats choisis au hasard dans chaque groupe: 25 mg le 40ème jour après l'injection d'adjuvant et 15 mg le 50ème jour, quelques heures avant le sacrifice. Les queues ont été prélevées, radiographiées (film Kodak M) et fixées dans la formaline tamponnée à 10%. La partie proximale de chaque queue a été divisée en deux parties. Une première partie a été enrobée dans le méthacrylate de méthyle pour l'obtention de coupes de 80 μ m destinées à l'examen en lumière ultraviolette ("fluorescence"). L'autre partie a été décalcifiée par l'éthylènediamine tétraacétate et les sections ont été colorées à l'hématoxyline-phloxine-safranine (HPS) ou au bleu de toluidine (8).

Les clichés radiologiques et les coupes histologiques ont été examinées "en aveugle". Les rats n'ayant pas reçu d'adjuvant ont été sacrifiés et étudiés selon les mêmes techniques à fin de comparaison. Etant donné le petit nombre d'animaux et le caractère binomial des données, nous avons appliqué le test de probabilité exacte de Fisher (16).

Résultats

L'injection d'adjuvant produit un accroissement rapide du volume de la patte chez tous les rats injectés. La polyarthrite périphérique se développe après une période de latence d'environ 9 jours chez les rats témoins et les rats qui ont reçu de l'allopurinol et de 13 jours chez les rats ayant reçu de l'oxonate (14). La raideur clinique de la queue n'a été observée que chez les rats témoins et les rats recevant de l'allopurinol (tableau). Elle apparaît vers le 22ème jour après l'injection d'adjuvant et atteint un maximum entre le 30ème et le 40ème jour.

Influence du régime à l'oxonate

Sur 10 rats témoins injectés, 9 ont montré une raideur de la queue à la manipulation. Par contre, aucun des 10 rats qui recevaient le régime à l'oxonate n'a pré-

senté ce syndrome. La différence entre les taux d'animaux atteints pour ces deux groupes est très hautement significative: $p < 0.0001$.

Les examens radiologiques montrent que 6 des 7 rats témoins injectés sont atteints de lésions de calcification et d'ossification de la queue. Aucun des 7 rats traités à l'oxonate ne présente de cliché radiologique anormal ($p < 0.0005$).

Les données histologiques, tant en lumière normale qu'en lumière ultraviolette, confirment l'effet protecteur de l'oxonate ($p < 0.001$). La fluorescence de la tétracycline met en évidence l'incorporation du fluorochrome dans les ligaments vertébraux et les plaques terminales chez les rats témoins injectés.

Chez les rats ayant reçu de l'oxonate, les structures observées sont identiques à celles trouvées chez les animaux témoins non-injectés.

Influence de l'allopurinol

Dans le groupe de rats traités à l'allopurinol et pour les quatre techniques de mesure, le nombre d'animaux atteints d'ankylose et d'ossification paraspinales est relativement plus faible que dans le groupe témoin. Cependant, la différence entre ces deux groupes n'est jamais statistiquement significative (tableau).

Discussion

Les atteintes axiales ne sont nettement inhibées que chez les rats injectés qui reçoivent une alimentation enrichie en oxonate et en acide urique. Malgré le grand nombre d'articles récents traitant de l'association de l'antigène HLA-B27 et de la spondylarthrite ankylosante, la prévention de l'ossification a été négligée jusqu'à présent et on ne connaît encore aucune substance capable de prévenir complètement l'ossification rachidienne chez l'homme ou chez l'animal. Seul un article suggère par une analyse "a posteriori" la prévention de l'ossification par la phénylbutazone chez des patients souffrant de spondylarthrite ankylosante (17).

Dans une expérience de courte durée (4 jours), Riesterer et Jaques (18) ont montré que l'allopurinol n'a pas d'effet anti-inflammatoire sur les atteintes périphériques de l'arthrite à adjuvant déjà établie. Nos expériences ne démontrent pas non plus d'influence sur le développement de cette polyarthrite, tant axiale que périphérique (14), même lorsqu'il est administré quotidiennement à une dose subléthale pendant plusieurs semaines. Il semble donc que le métabolisme des pyrimidines ne soit pas impliqué dans le mécanisme de l'inhibition de l'arthrite à

adjuvant par un régime riche en oxonate.

L'exclusion mutuelle de la polyarthrite rhumatoïde et de la goutte en pratique clinique nous avait amené à développer un modèle expérimental mixte. Les résultats des expériences sur les rats arthritiques et hyperuricémiques nous invitent, maintenant, à retourner à la clinique et à examiner l'hypothèse d'une exclusion mutuelle de la spondylarthrite ankylosante et de la goutte. La probabilité théorique d'une association de ces deux maladies est plus faible que celle de l'association de goutte-polyarthrite rhumatoïde puisque la spondylarthrite ankylosante est moins fréquente que la polyarthrite rhumatoïde. Dans les cas exceptionnels de coexistence clinique de goutte et de polyarthrite rhumatoïde ou de spondylarthrite ankylosante, il y a lieu de rechercher si une troisième maladie n'est pas responsable de la levée du mécanisme immunitaire inhibant ces deux "maladies du collagène". Nous avons tout récemment examiné un patient atteint de goutte, de spondylarthrite ankylosante et d'hypernéphrome. Dans deux des trois cas les plus probables de goutte associée à la polyarthrite rhumatoïde, on a rapporté un syndrome de Felty (19) et un cancer du poumon (20-21). ▶ p. 697

Résumé

L'influence d'une alimentation enrichie soit en oxonate (un inhibiteur de l'urate-oxydase), soit en allopurinol (un inhibiteur de la xanthine-oxydase), sur l'ankylose et l'ossification spinales dans l'arthrite à adjuvant du rat a été étudiée selon des techniques cliniques, radiologiques et histologiques. Une ankylose de la colonne vertébrale caudale apparaît trois semaines après l'injection d'adjuvant uniquement chez les rats qui reçoivent une nourriture normale ou enrichie en allopurinol. Le régime à l'oxonate inhibe significativement l'ankylose et l'ossification ($p < 0.005$). Le métabolisme des pyrimidines ne semble pas impliqué dans le mécanisme de cette inhibition. Ces résultats soulèvent l'hypothèse d'une exclusion mutuelle de la spondylarthrite ankylosante et de la goutte chez l'homme.

Summary

The influence of a diet containing oxonate (an inhibitor of urate oxidase) or allopurinol (an inhibitor of xanthine oxidase) on spinal ankylosis and ossification in adjuvant arthritis was followed by clinical, radiological and histological means. An ankylosis of the caudal spine appears three weeks after the adjuvant injection only in those rats receiving a normal or an allopurinol diet. The oxonate diet inhibits the spinal ankylosis and ossification at a "p" level under 0.005. The pyrimidine metabolism seems not to be involved in the mechanism of inhibition. These results could suggest that gout and ankylosing spondylitis in man are mutually exclusive.

Tableau I

Influence de l'oxonate et de l'allopurinol sur l'ankylose et l'ossification spinales

Observation	Traitement	Nombre de rats	Rats atteints	Oxonate*	Allopurinol*
Clinique	Oxonate	10	0	0.0001	0.15
	Allopurinol	10	6		
	Témoin	10	9		
Radiologique	Oxonate	7	0	0.005	0.50
	Allopurinol	7	5		
	Témoin	7	6		
Histologique (Bleu de toluidine et HPS)	Oxonate	6	0	0.001	0.23
	Allopurinol	7	5		
	Témoin	7	7		
Histologique (Fluorescence)	Oxonate	7	0	0.0005	0.23
	Allopurinol	7	5		
	Témoin	7	7		

*Probabilité exacte de Fisher pour les comparaisons oxonate-témoin (test bilatéral) et allopurinol-témoin (test unilatéral).

La deuxième
étape cruciale
dans la thérapie
de l'hypertension

La thérapie de l'hypertension
Antihypertensive therapy

Diurétiques/
Diuretics

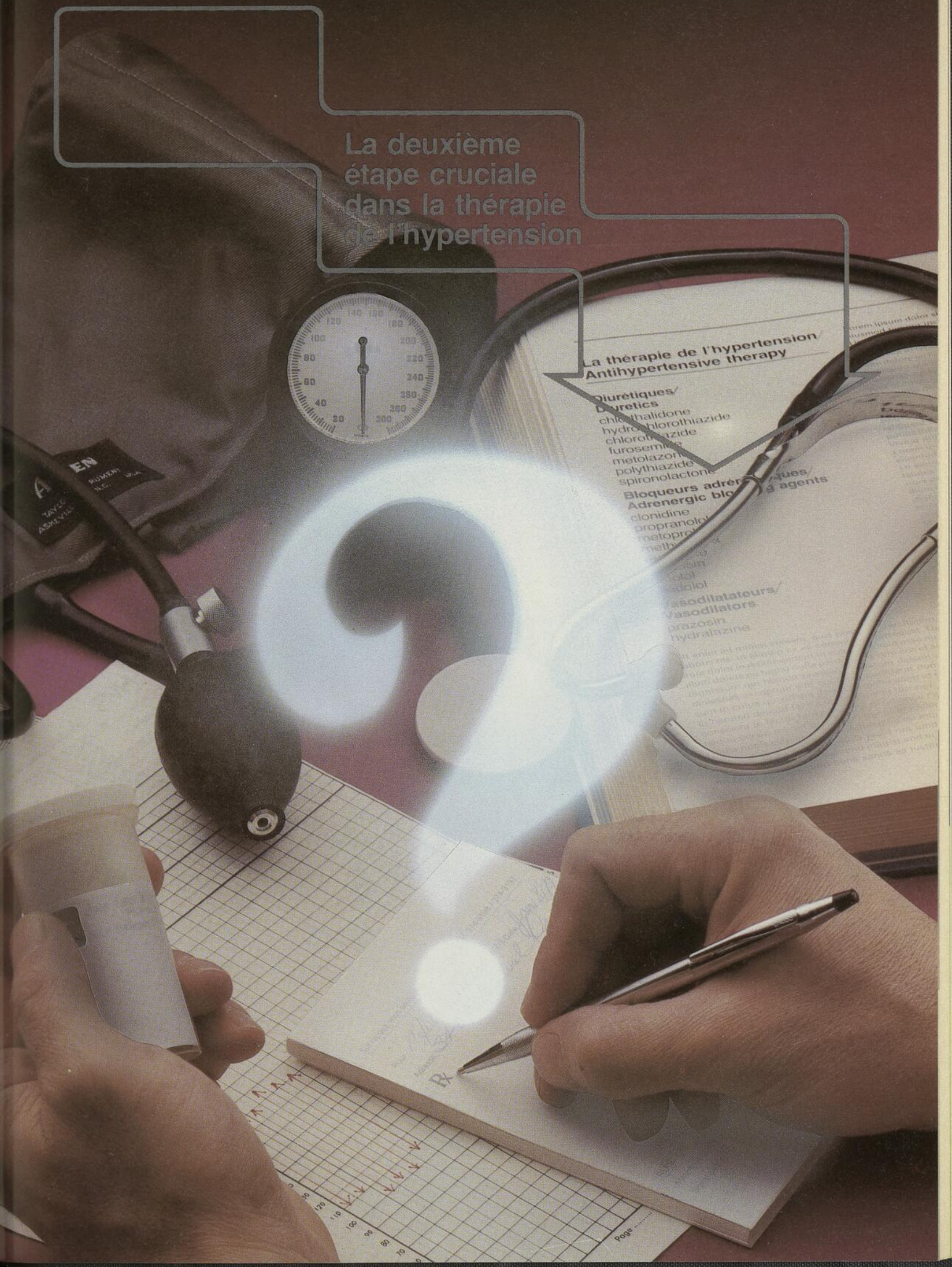
chlorthalidone
hydrochlorothiazide
chlorothiazide
furosemide
metolazone
polythiazide
spironolactone

Bloqueurs adrénergiques/
Adrenergic blocking agents

clonidine
propranolol
metoprolol
methyldopa

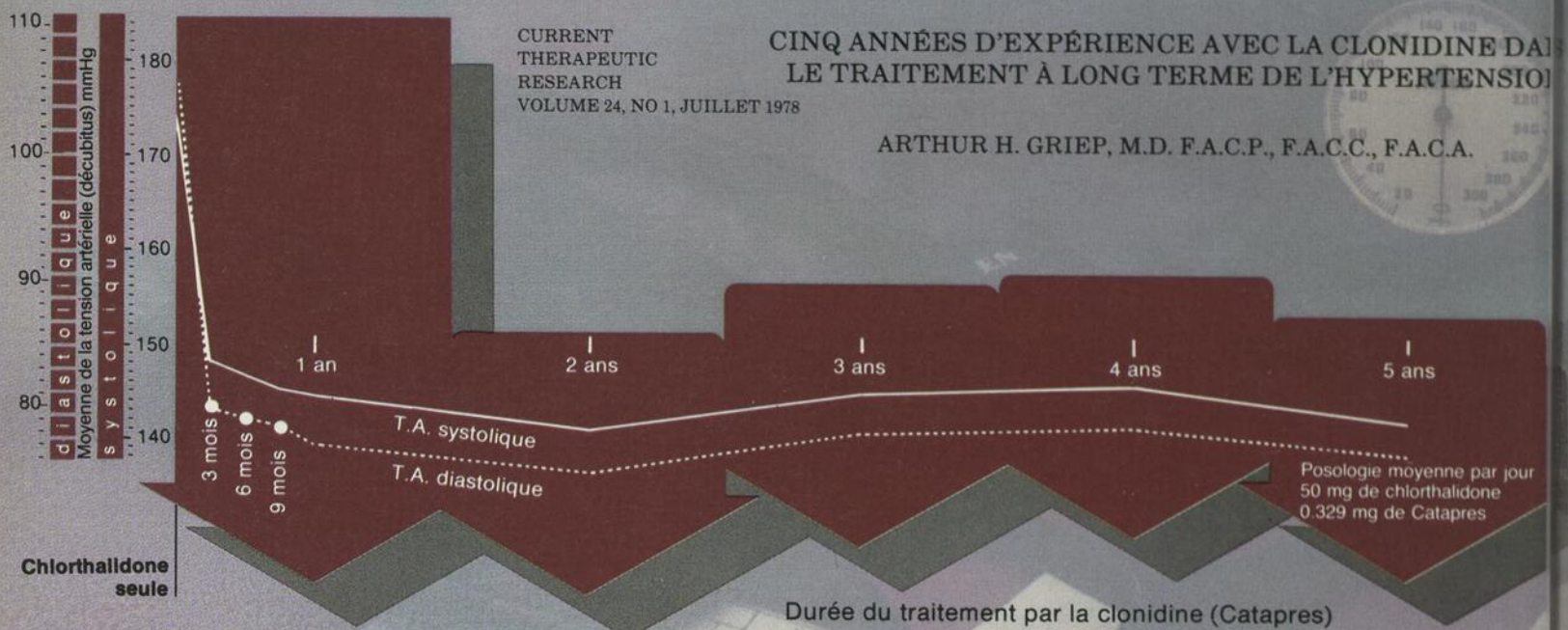
Vasodilatateurs/
Vasodilators

prazosin
hydralazine



Catapres® pour la deuxième étape

compatible avec un diurétique



Un contrôle efficace et sans complication, à long terme, fut obtenu moyennant des doses très modérées de clonidine (Catapres) lorsque la tension artérielle était très élevée. Ces doses purent être maintenues à des niveaux relativement stables pendant des années de traitement continu.

Les effets secondaires courants rencontrés durant la première année de traitement par la clonidine, c'est-à-dire la xérostomie, la somnolence et la fatigue, étaient totalement compatibles avec les effets sédatifs et antisécrétoires bien connus de la clonidine. Jamais ces effets secondaires ne nécessitèrent l'interruption de la thérapie.

Catapres® quel que soit le malade

ans la thérapie de l'hypertension

un vasodilatateur

La clonidine (Catapres) et le propranolol dépriment tous les deux la fréquence et le débit cardiaques; toutefois, la clonidine agit par stimulation des récepteurs alpha-adrénergiques inhibiteurs du centre cardio-vasculaire, alors que le propranolol inhibe les récepteurs bêta dans le coeur.

W. Pettinger et coll.
Clin. Pharmacol. Ther., août 1977

**Diurétique
+
Vasodilatateur**

Décubitus 158/100
Debout 154/113
Pouls 94

CURRENT
THERAPEUTIC
RESEARCH
VOL. 23, NO 3, MARS 1978

**ÉTUDE CLINIQUE RANDOMISÉE DE LA CLONIDINE ET
DU PROPRANOLOL CHEZ DES HYPERTENDUS RECEVANT
UN DIURÉTIQUE ET UN VASODILATATEUR.**

WILLIAM J. MROCZEK, M.D. ET MICHAEL E. DAVIDOV, M.D.

**Diurétique
+
Vasodilatateur**

Décubitus 160/106
Debout 150/107
Pouls 95

...l'adjonction de la clonidine (Catapres) ou du propranolol aux régimes antihypertensifs comprenant un vasodilatateur et un diurétique diminue efficacement la tension artérielle élevée autant en décubitus que debout. Les malades tolèrent bien les deux régimes médicamenteux. La clonidine et le propranolol éliminent totalement les symptômes induits par le vasodilatateur.

**Diurétique
+
Vasodilatateur
+
Catapres®**

Décubitus 133/94
Debout 125/96
Pouls 77

**Diurétique
+
Vasodilatateur
+
Propranolol**

Décubitus 142/95
Debout 132/93
Pouls 67

**Catapres®
Élément de la
"triple thérapie"**

La clonidine (Catapres) peut être associée à un vasodilatateur et un diurétique comme élément d'une "triple thérapie" nouvelle, très efficace. Ce "triple régime médicamenteux" possède de nombreux avantages théoriques et pratiques. Son utilité est exceptionnelle dans le traitement des cas d'hypertension modérée ou grave, en clinique externe.

sa médication

chlorhydrate de clonidine

Catapres®

Guide thérapeutique

pour la deuxième étape dans la thérapie de l'hypertension

Catapres®

quel que soit le malade et sa médication

Au cours de 18 études publiées englobant 741 malades, 50 sujets seulement - moins de 7% - abandonnèrent l'essai clinique probablement en raison des effets secondaires.

93,25% Bonne tolérance

6,75% Abandons en raison des effets secondaires

F. G. McMahon
Management of Essential Hypertension
Futura Publishing Co., Inc., 1978.

Catapres®

Efficace dans les cas d'hypertension bénigne, modérée ou grave • On ne connaît aucune contre-indication absolue à la clonidine • Elimination presque totale de l'hypotension orthostatique ou post-exercice • La fonction sexuelle n'est que rarement altérée • Les effets secondaires sont transitoires et fonction de la dose • Le débit cardiaque a tendance à retourner aux valeurs de contrôle au cours d'une thérapie prolongée • La résistance périphérique reste faible durant le traitement à long cours • Le taux de filtration glomérulaire et la perfusion rénale demeurent inchangés • L'activité rénale plasmatique est réduite

COMPOSITION

Chlorhydrate de 2-(2,6-dichloro-phénylamino) 2-imidazole

INDICATIONS

Catapres s'est révélé efficace dans le traitement de l'hypertension aux stades.

CONTRE-INDICATIONS

On ne connaît aucune contre-indication absolue à Catapres.

MISE EN GARDE

En cas d'arrêt du traitement par Catapres, pour quelque raison que ce soit, devra procéder graduellement sur plusieurs jours. On rapporte de rares crises hypertensives réactionnelles à la suite d'un arrêt brusque du traitement fortes doses. La reprise de la thérapeutique à la dose antérieure montre des poussées hypertensives; cependant, si une maîtrise plus rapide s'obtient par perfusion i.v. d'agents alpha-inhibiteurs, tels que la phentolamine (5 mg) à 15 minutes d'intervalle, jusqu'à un maximum de 30 mg), permettra de contrôler la pression sanguine.

PRÉCAUTIONS À PRENDRE

Les malades présentant des antécédents dépressifs et soumis à un traitement par Catapres doivent faire l'objet d'une étroite surveillance, car l'on a observé quelques récurrences chez des sujets prédisposés.

Comme le brusque retrait de Catapres entraîne, en de rares cas, un accroissement des catécholamines du sang circulant, la prudence s'impose quant à l'administration concomitante de médicaments affectant le métabolisme ou l'absorption de ces amines (IMAO et antidépresseurs tricycliques respectivement).

On a signalé quelques cas d'un syndrome du type Raynaud; il convient donc d'être prudent chez les malades atteints de la maladie de Raynaud ou de thrombo-angéite oblitérante.

Catapres exerce un effet desséchant sur la muqueuse oculaire, ce qui provoque de rares ulcérations de la cornée.

Comme c'est le cas de tout médicament éliminé en majeure partie par les urines, des doses plus faibles de Catapres se révéleront souvent efficaces chez les malades présentant une certaine insuffisance rénale.

On observera les précautions habituelles durant le premier trimestre de la grossesse. Les expériences effectuées sur des animaux n'ont révélé aucun effet délétère sur le fœtus, bien que l'on ait constaté une diminution de la croissance.

EFFETS SECONDAIRES

Les plus courants sont une légère sédation et de la xérostomie durant le traitement. Ces réactions ne présentent d'ordinaire aucune gravité et sont souvent transitoires et fonction de la dose.

On a rapporté quelques cas de rétention liquidienne et de gain pondéral pendant le traitement. Il s'agit là d'une réaction habituellement passagère; l'administration concomitante d'un diurétique aura raison de l'œdème.

Parmi les autres effets médicamenteux indésirables, l'on signale des céphalées, sécheresse, picotement des yeux ou sensation de brûlure, ulcérations de la cornée (en de rares cas), agitation nocturne, nausées, constipation, impuissance (en de rares cas) et agitation après arrêt du médicament. On a parfois remarqué une pâleur faciale après administration de fortes doses.

Des études de la formule sanguine et des fonctions rénale et hépatique ont révélé aucune réaction toxique. La thérapeutique de long cours a démontré l'absence de réaction adverse sur les taux d'azote uréique; chez les malades présentant déjà une atteinte rénale, rien ne laisse prévoir une détérioration supplémentaire de la circulation rénale, malgré une chute de la tension artérielle.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Symptômes - Pâleur, bradycardie, hypotension marquée, xérostomie, sécheresse, constipation ou coma. Traitement - Le lavage gastrique et l'administration d'un analeptique et d'un vasoconstricteur permettent au sujet de se rétablir normalement en 24 heures.

POSOLOGIE

La dose d'attaque est de 0,05 à 0,1 mg, 4 fois par jour. On pourra atteindre la dose optimale à quelques jours d'intervalle jusqu'à obtention de l'effet thérapeutique optimal. Si Catapres est administré seul, la dose d'entretien se situe habituellement entre 0,2 et 1,2 mg par jour, en plusieurs prises. On doit administrer la dernière dose au coucher afin de maîtriser l'hypertension et le sommeil.

Catapres administré conjointement avec un diurétique.

Catapres a été administré, avec d'heureux résultats, conjointement avec des diurétiques tels la chlorthalidone, le furosémide et les dérivés de la thiazide. L'emploi concomitant d'un diurétique, des doses plus faibles de Catapres suffisent habituellement à maîtriser l'hypertension. Dans certaines situations, une posologie quotidienne de 0,3 à 0,6 mg de Catapres associée à un diurétique parvient d'ordinaire à maîtriser l'hypertension bénigne à modérée.

Des cas d'hypertension grave ont été maîtrisés à l'aide d'un diurétique et de Catapres à plus fortes doses (allant souvent jusqu'à 1,2 mg par jour) pour atteindre parfois 5 mg par jour). Si l'on doit administrer des doses élevées de Catapres, il importe d'augmenter la posologie graduellement, sur une période de plusieurs mois.

Catapres administré conjointement avec d'autres antihypertenseurs.

On a employé Catapres conjointement avec le méthylodopa, la guanéthidine, le bethanidine et l'hydralazine; cette association a permis d'obtenir une maîtrise prononcée de la tension artérielle.

PRÉSENTATION

1. Comprimé à 0,1 mg - Comprimé blanc, sécable, portant l'inscription "Boehringer Ingelheim" sur une face et la marque Boehringer Ingelheim sur l'autre. Flacons de 100 et de 500 comprimés.
2. Comprimé à 0,2 mg - Comprimé orange, sécable, portant l'inscription "Boehringer Ingelheim" sur une face et la marque Boehringer Ingelheim sur l'autre. Flacons de 50 et de 500 comprimés.

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



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

Bibliographie

1. McCarty, D.J. Jr.: Crystal deposition joint disease. *Ann. Rev. Med.*, 25: 279-288, 1974.
2. Lussier, A. et de Médecis, R.: Inhibition of adjuvant-induced arthritis in hyperuricemic rats, *Arthritis Rheum*, 18: 414, 1975.
3. Lussier, A., de Médecis, R., Marquis, L. et Ménard H., Inhibition of adjuvant-induced arthritis in the hyperuricemic rat. *Agents Actions*, 8: 536-542, 1978.
4. Lussier, A. et de Médecis, R.: Inhibition of adjuvant arthritis in rat by an oxonate diet: sequential studies. *J. Rheumatol.*, 4: 369-376, 1977.
5. Lussier, A. et de Médecis, R.: Inhibition de l'arthrite à adjuvant par l'oxonate: influence de l'uricémie. *Experientia*, 34: 995-996, 1978.
6. Pearson, C.M.: Development of arthritis, peri-arthritis and periostitis in rats given adjuvants. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 9: 95-101, 1956.
7. Sokoloff, L.: Comparative pathology of arthritis. *Adv. Veter. Sci.*, 6: 193-250, 1960.
8. Uthoff, H.K.: The process of ossification of vertebral ligaments in experimental adjuvant-induced arthritis, in *Immune reactions and experimental models in rheumatic diseases*, D.A. Gordon, éd., The University of Toronto Press, pp. 208-217, 1972.
9. Fridovich, I.: The competitive inhibition of uricase by oxonate and by related derivatives of s-triazines. *J. Biol. Chem.*, 240: 2490-2494, 1965.
10. Cihak, A. et Sorm, F.: Metabolic transformations of 5-azaorotate: cause of marked inhibition of orotidine-5'-phosphate decarboxylase. *Biochim. Biophys. Acta*, 149: 314-316, 1967.
11. Pinsky, L. et Krooth, R.S.: Studies on the control of pyrimidine biosynthesis in human diploid cell strains, II effects of 5-azaorotic acid, barbituric acid, and pyrimidine precursors on cellular phenotype. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.*, 57: 1267-1274, 1967.
12. Fox, R.M., Royse-Smith, D. et O'Sullivan, W.J.: Orotidinuria induced by allopurinol. *Science*, 168: 861-862, 1970.
13. Kelley, W.N. et Beardmore, T.D.: Allopurinol: alteration in pyrimidine metabolism in man. *Science*, 169: 388-390, 1970.
14. Lussier, A. et de Médecis, R.: Arthrite à adjuvant chez le rat: influence de l'oxonate et de l'allopurinol. *Experientia*, 33: 500-501, 1977.
15. Johnson, W.J., Stravic, B. et Chartrand, A.: Uricase inhibition in the rat by s-triazines: an animal model for hyperuricemia and hyperuricosuria. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 131: 8-12, 1969.
16. Fisher, R.A.: *Statistical Methods for Research Workers*. Oliver and Boyd, Edinburg, 14e éd., 1970.
17. Boersma, J.W.: Retardation of ossification of the lumbar vertebral column in ankylosing spondylitis by means of phenylbutazone. *Scand. J. Rheum.*, 5: 60-64, 1976.
18. Riesterer, L. and Jaques, R.: The anti-inflammatory action of a xanthine oxidase inhibitor (Allopurinol). *Pharmacol.*, 2: 288-294, 1969.
19. Wallace, D.J., Klinenberg, J.R., Morhaim, D., Berlanstein, B., Biren, P.C., Callis, G.: Coexistent gout and rheumatoid arthritis. Case report and literature review. *Arthritis Rheum*, 22: 81-86, 1979.
20. Owen, D.S., Toone, E., Irby, I.: Coexistent rheumatoid arthritis and chronic tophaceous gout. *JAMA*, 197: 123-126, 1966.
21. Owen, D.S., Communication personnelle.

Remerciements

Cette recherche a été réalisée grâce à un octroi de la Société d'Arthrite du Canada. L'allopurinol a été fourni gracieusement par Burroughs Wellcome (Canada). Nous remercions Ginette Hébert et Charlotte Paquet de leur collaboration.

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

Mécanisme d'action des médiateurs lymphocytaires au cours des réactions immunologiques à médiation cellulaire

Takeshi Yoshida⁽¹⁾

Médiateurs lymphocytaires: lymphokines

La conception actuelle de la pathogénie des réactions d'hypersensibilité retardée peut être résumée de la façon suivante. L'administration d'un antigène stimule la prolifération des lymphocytes T, principalement dans les ganglions drainant le site d'injection de l'antigène. Parmi ces lymphocytes qui entrent dans la circulation, certains sont spécifiquement sensibilisés à l'antigène. Lors d'une deuxième injection du même antigène, quelques-uns des lymphocytes T circulants qui sont présensibilisés viennent en contact avec l'antigène. Les cellules sont alors stimulées, prolifèrent et synthétisent des médiateurs solubles appelés lymphokines. Ces substances produisent une réaction inflammatoire caractérisée principalement par une accumulation de cellules mononuclées (macrophages et lymphocytes) et à un moindre degré de granulocytes. Au cours de la dernière décennie, des progrès importants ont été accomplis dans la compréhension de la phase effectrice des réactions à médiation cellulaire. La découverte de

nombreuses lymphokines et la mise au point de techniques *in vitro* pour les mettre en évidence, la compréhension de leur mécanisme d'action et la caractérisation biochimique de ces substances ont été le sujet de nombreuses revues et de questions récentes⁽¹⁻⁵⁾. Dans la présente revue, quelques-unes de ces informations seront d'abord brièvement résumées, puis certains problèmes spécifiques sur les mécanismes régulateurs de l'activité des lymphokines seront discutés.

Les lymphokines sont des facteurs solubles différents des anticorps qui sont sécrétés par les lymphocytes sensibilisés lorsque ces derniers sont stimulés par l'antigène spécifique *in vitro*. Cependant, les lymphokines peuvent également être produites par des lymphocytes normaux activés par des mitogènes non spécifiques. De plus, elles peuvent être sécrétées par des lignées cellulaires lymphoïdes en culture sans stimulation externe. Ces substances jouent un rôle important dans la majorité des réactions immunologiques à médiation cellulaire, sauf dans la réaction de cytotoxicité directe. En général, les lymphokines sont des produits de sécrétion des cellules elles-mêmes et non le résultat de la transformation d'un composant du milieu de culture. Elles ne sont pas préformées dans les cellules et par conséquent elles ne sont pas présentes en quantité substantielle dans les lymphocytes non stimulés. Elles sont normalement synthétisées et sécrétées à la suite de la stimulation de la cellule par des agents qui réagissent avec certains sites de la membrane cellulaire. Par conséquent les lymphokines diffèrent des autres médiateurs immunologiques comme ceux

qui interviennent dans les réactions de type anaphylaxie qui sont préformés et emmagasinés dans les granules intracytoplasmiques, ou comme les enzymes des cellules phagocytaires qui sont simplement expulsées de la cellule à la suite d'une stimulation.

Plusieurs activités biologiques ont été attribuées aux lymphokines (plus de 50). Chaque lymphokine est définie et démontrée en termes d'une activité biologique spécifique sur la cellule cible, la plupart du temps à l'aide de techniques *in vitro*. Comme il a déjà été mentionné, les activités des lymphokines ont été impliquées dans les mécanismes effecteurs des réponses à médiation cellulaire. Certains auteurs ont élargi le concept de lymphokine pour inclure les facteurs solubles sécrétés par les lymphocytes qui jouent un rôle collaborateur ou suppresseur dans la voie afférente de la réponse immunitaire. Bien qu'induites par une stimulation antigénique, la grande majorité des lymphokines efférentes ne possèdent pas de sites récepteurs spécifiques pour l'antigène, et ne requièrent pas la présence de l'antigène pour exercer leur action. Par contre, certaines des lymphokines afférentes sont spécifiques de l'antigène. Par conséquent, il peut être utile de classifier les lymphokines en deux catégories principales, les lymphokines efférentes (lymphokines inflammatoires) qui agissent sur les cellules inflammatoires comme les granulocytes et les macrophages, et les lymphokines afférentes (lymphokines régulatrices) qui exercent leur action sur les lymphocytes.

Les lymphokines sont des protéines, généralement des glycoprotéines, dont la majorité d'entre elles

1. Associate Professor of Pathology, University of Connecticut Health Center, Farmington, Connecticut 06032. U.S.A. Le Docteur Yoshida est boursier du U.S.P.H.S. et bénéficie d'un Research Career Development Award, AI-00082.

Texte d'une conférence donnée le 27 février 1979 à l'Université de Montréal, dans le cadre des Conférences d'Immunologie et d'Immunopathologie de l'Université de Montréal.

ont un poids moléculaire variant entre 10,000 et 100,000 daltons. Certaines des lymphokines connues sont biochimiquement tellement semblables que les techniques physico-chimiques conventionnelles n'ont pas permis de les séparer. Certaines hypothèses ont tenté de concilier d'une part la diversité des activités des lymphokines et, d'autre part, la similarité biochimique de ces molécules. Nous avons suggéré l'hypothèse que les lymphokines agissent avec leurs cellules cibles par l'intermédiaire de deux sites de liaison: un responsable pour la connaissance de la cellule cible et le deuxième pour la spécificité de l'effet biologique⁽⁶⁾. Nos études sur la spécificité des anticorps préparés contre des mélanges de lymphokines supportent cette hypothèse⁽⁷⁾. De plus, il existe des évidences démontrant que le facteur inhibant la migration des macrophages humains (MIF) est une molécule formée de deux sous-unités reliées par des liens non covalents⁽⁸⁾. Il est également possible de considérer que les diverses lymphokines représentent une variété de combinaisons d'un nombre limité de molécules. Cette théorie du "building blocks" est cependant loin d'être prouvée et de nouvelles évidences devront être apportées pour l'appuyer⁽⁹⁾.

Parmi les lymphokines régulatrices déjà mentionnées, certaines d'entre elles induisent une prolifération cellulaire. Ces lymphokines sont des facteurs mitogènes, c'est-à-dire des substances qui induisent la prolifération de lymphocytes non sensibilisés. La stimulation par des facteurs mitogènes est en effet un signal suffisant pour la production des lymphokines. Ainsi, quand l'antigène spécifique stimule la production de lymphokines par les lymphocytes sensibilisés, les facteurs mitogènes qui sont sécrétés stimuleront à leur tour les cellules non sensibilisées à sécréter des lymphokines, ce qui entraînera l'apparition d'une quantité plus grande de facteurs mitogènes. Cette réaction en chaîne entraîne l'amplification de la réponse à médiation cellulaire. Des mécanismes régulateurs de cette réaction doivent exister. En théorie, ils peuvent agir soit au niveau de la production des lymphokines, soit au niveau des effets de l'action des lymphokines. Bien que nos connaissances actuelles soient limitées, j'aimerais discuter deux exemples de tels mécanismes régulateurs de la phase effectrice des réactions à médiation cellulaire.

Un de ces exemples concerne la régulation de la production de MIF par les lymphocytes B, et l'autre la désensibilisation et l'anergie *in vivo*.

Régulation de la production de MIF par les lymphocytes B

A partir d'évidence indirecte, basée principalement sur le fait que les réactions à médiation cellulaire semblent être la manifestation d'une fonction des lymphocytes T, il a été présumé que les lymphocytes T étaient les cellules sécrétrices des lymphokines. Depuis le début de l'étude de la biologie des lymphokines cette présomption a été peu remise en question. Cependant, quand nous avons étudié ce problème en utilisant certains marqueurs de surface pour la séparation des populations cellulaires, comme le récepteur pour le complément sur les membranes lymphocytaires, nous avons obtenu des résultats différents⁽¹⁰⁾. Avec les protéines antigéniques solubles conventionnelles, seulement les lymphocytes T pouvaient fabriquer du MIF. Cependant, quand le PPD a été utilisé comme antigène, à la fois les lymphocytes B et T pouvaient produire du MIF. Si les animaux utilisés étaient non immunisés, comme prévu, les lymphocytes T n'ont pas sécrété de MIF. Cependant, les lymphocytes B ont produit du MIF. De nombreux contrôles ont démontré que l'activité observée n'était pas secondaire à une contamination des lymphocytes B par des lymphocytes T.

Les études de caractérisation biologique et physico-chimique ont démontré que le MIF sécrété par les lymphocytes B était identique au MIF sécrété par les lymphocytes T. Quand il fut démontré que les préparations commerciales de PPD sont mitogènes pour les lymphocytes B, nous avons répété nos expériences en utilisant une endotoxine lipopolysaccharidique (LPS), qui est un mitogène pour les lymphocytes B. Nous avons obtenu des résultats identiques. Depuis, ces résultats ont été confirmés dans plusieurs laboratoires. Ainsi, il a été démontré que les lymphocytes B humains produisent du MIF⁽¹¹⁾, que les lymphocytes B humains⁽¹²⁾ et de cobaye⁽¹³⁾ sécrètent du facteur chimotactique pour les macrophages et du MIF⁽¹⁴⁾ et que les lymphocytes B humains sécrètent de l'interféron⁽¹⁵⁾. Toutes ces expériences ont démontré la nécessité d'une activation du lymphocyte B par des facteurs mitogènes. Cependant, certains auteurs⁽¹¹⁾ ont démontré qu'une activation antigénique était capable d'induire la production de lymphokines par les lymphocytes B. En rétrospective, il est possible que les études démontrant du MIF dans les cultures lymphocytaires prolongées aient détecté un effet similaire, puisque la majorité de ces lignées cel-

lulaires étaient dérivées de lymphocytes B. Nous avons exploré cette possibilité en étudiant un certain nombre de lignées cellulaires dérivées de lymphocytes T et de lymphocytes B et nous avons trouvé que les deux types de cellules pouvaient produire du MIF spontanément⁽¹⁶⁾. Elles produisent également du facteur chimotactique pour les neutrophiles (NCF).

Nos résultats et ceux d'autres auteurs démontrant que les lymphocytes B sont capables de produire du MIF de même que d'autres lymphokines soulèvent un paradoxe intéressant. L'association de l'immunité à médiation cellulaire et de la fonction des lymphocytes T est évidente. Il apparaît également que plusieurs, sinon toutes les manifestations immunologiques à médiation cellulaire impliquent des mécanismes dépendant des lymphokines⁽¹⁷⁾. Si les lymphocytes B peuvent sécréter des lymphokines *in vitro*, il est de prime abord difficile de comprendre la nécessité de la présence des lymphocytes T dans les réactions à médiation cellulaire. Ce problème peut être partiellement expliqué. En effet, le mécanisme d'induction de la sécrétion de lymphokines par les lymphocytes T est différent de celui des lymphocytes B. Les lymphocytes T peuvent être activés de façon spécifique par l'antigène, ou non spécifique par des mitogènes. Cependant les lymphocytes B, sauf une exception⁽¹¹⁾, ne peuvent être stimulés que par une activation mitogène. Les expériences démontrant qu'une stimulation antigénique peut induire la production de MIF par les lymphocytes B ont également démontré la nécessité de la présence simultanée de lymphocytes T⁽¹⁸⁾. Dans ces circonstances, il est possible que les lymphocytes T agissent comme facteur mitogène endogène.

Cette différence d'activation pour les lymphocytes T et les lymphocytes B n'est cependant pas satisfaisante, puisque plusieurs substances comme le PPD peuvent agir à la fois comme antigène et comme mitogène pour les lymphocytes B. Une explication peut être apportée par le fait que la production de lymphokines par les lymphocytes B *in vitro* exige l'utilisation de sous-populations lymphocytaires purifiées desquelles les lymphocytes T ont été retirés. Récemment nous avons démontré que les lymphocytes T sont capables de supprimer la production de lymphokines par les lymphocytes B⁽¹⁹⁾. Ces études ont démontré que l'addition d'une population lymphocytaire T normale à des lymphocytes B normaux inhibe la capacité de ces derniers de produire du MIF lorsque incubé avec du PPD ou

du LPS, alors que des lymphocytes B seuls peuvent produire du MIF en présence de ces mitogènes. L'activité suppressive des lymphocytes T est médiée du moins en partie par un facteur soluble qui est produit lorsque ces cellules sont incubées en présence de facteurs mitogènes non spécifiques pour les lymphocytes B (Tableau I). Nous avons défini ce facteur comme facteur inhibiteur du facteur inhibant la migration, ou MIFIF. Ce facteur pourrait expliquer le fait que les lymphocytes B ne semblent pas jouer un rôle important dans les réactions à médiation cellulaire *in vivo*.

Bien que plusieurs études antérieures aient démontré la participation de cellules suppressives dans la régulation des réactions à médiation cellulaire, le MIFIF est la première lymphokine décrite ayant des activités suppressives. Il est possible que dans l'avenir des mécanismes suppresseurs semblables soient décrits pour le MIF conventionnel sécrété par les lymphocytes T et que ces mécanismes jouent un rôle important dans la régulation des réactions à médiation cellulaire *in vivo*. Nos récentes études sur la désensibilisation et l'anergie, qui seront discutées plus loin, appuient cette possibilité.

Lymphokines sériques

Certains auteurs ont rapporté la présence de lymphokines dans le sang, la lymphe, le liquide synovial, les exsudats, et les lésions tissulaires chez l'homme et chez l'animal. Le facteur inhibant la migration des macrophages (MIF) a été démontré dans le sérum de cobayes et de souris sensibilisés⁽²⁰⁻²³⁾ après une dose de rappel de l'antigène spécifique. D'après des études physico-chimiques, ce MIF apparaît identique au MIF produit *in vitro*⁽²¹⁾. Dans nos expériences, une dose relativement forte de l'antigène (1-2 mg) est nécessaire pour générer des quantités sériques détectables de MIF. La présence de MIF dans le sérum est transitoire, apparaissant environ 4-6 heures après l'injection et persistant pour environ 24 heures.

Plusieurs études ont démontré la présence de MIF sérique au cours de certaines maladies humaines. Par exemple, nous avons démontré la présence de MIF⁽²⁴⁾ chez la majorité des patients porteurs d'une maladie de Hodgkin, d'un lymphome, d'une leucémie lymphoïde chronique, et d'un myélome multiple (Tableau II). La présence de MIF dans le sérum n'est pas en relation avec la sévérité de la maladie. De plus nous avons examiné les patients présentant un syndrome de Sezary, une leucémie à lymphocytes

Tableau I.

Effet des lymphokines T sur la production de MIF par les lymphocytes B non immunisés cultivés en présence de PPD

Cellules*	Mitogènes	Inhibition de la Migration des Macrophages
T	PPD**	-10 ± 5.0
B	PPD	30.4 ± 3.4
B	PPD + T(-)***	26.4 ± 4.6
B	PPD + T(+)***	7.4 ± 5.3

*Cellules séparées par des techniques de rosette.

**PPD, 20 µg/ml dans un milieu RPMI 1640.

***T(-): Surnageant des cultures contrôles de lymphocytes T.

****T(+): Surnageant des cultures de lymphocytes T stimulé par le PPD.

(Ce tableau provient du texte de la réf. #19 et est reproduit avec la permission du J. Immunol.)

Tableau II

Inhibition de la Migration (MI) par le sérum de patients présentant des maladies lymphoprolifératives

Diagnostic	Index de Migration				
	50%	50-70%	70-80%	80%	Positifs(%)
	Nombre de cas				
Leucémie lymphoïde chronique	1	2	1	1	80
Myélome	0	0	2	1	67
Maladie de Hodgkin	0	7	3	3	77
Lymphome	1	10	3	2	88
Contrôles	1	0	0	44	2
Patients*	0	0	1**	25	4

*Patients présentant des maladies diverses comme décrit dans le texte.

**Activité limite (MI est 79.3%).

(Ce tableau provient du texte de la réf. #24 et est reproduit avec la permission du N. Engl. J. Med.)

T caractérisée par une érythrodermie, et nous avons trouvé des taux élevés de MIF sérique chez tous ces patients⁽²⁵⁾. Dans ces études, les lymphocytes provenant de patients qui présentaient du MIF dans le sérum produisaient également du MIF *in vitro*. Les individus normaux ou les patients présentant des infections diverses ou des tumeurs solides n'ont présenté que rarement une activité lymphokine sérique. Les mécanismes stimulant la sécrétion de MIF sont obscurs: il peut s'agir d'une activation immunologique, d'une infection virale, de facteurs mitogènes non spécifiques, ou de la réponse proliférative des cel-

lules néoplasiques elles-mêmes. Cependant, cette production de MIF peut se rapprocher de la synthèse de lymphokines par les lignées cellulaires lymphoblastoïdes continues en culture en l'absence d'une stimulation antigénique exogène.

Nous avons également rapporté que la majorité des patients présentant une sarcoïdose ont du MIF dans leur sérum⁽²⁶⁾. Dans ces cas, il y a une corrélation entre la présence de MIF et l'anergie cutanée.

Les conditions pour induire la production de MIF sérique chez l'animal sont exactement les mêmes que pour induire une désensibilisation,

un état au cours duquel l'animal est incapable d'élaborer une réaction d'hypersensibilité retardée. De plus, comme il a été mentionné plus haut, les maladies au cours desquelles le MIF sérique peut être détecté sont celles qui produisent fréquemment un état d'anergie. Ceci suggère la possibilité que l'activité lymphokine elle-même peut affecter ou limiter l'expression des réactions dépendantes des lymphokines.

Effets supprimeurs des lymphokines exogènes

Pour vérifier notre hypothèse, nous avons étudié l'effet de l'injection de lymphokines exogènes aux cobayes. Nous avons trouvé que l'injection intraveineuse de surnageants contenant du MIF produisait une monocytopenie⁽²¹⁾. De plus, nous avons observé que ces animaux, si préimmunisés, étaient fortement supprimés dans leur habileté à produire une réaction cutanée d'hypersensibilité retardée à l'antigène spécifique⁽²¹⁾. Il faut mentionner qu'au cours de ces expériences, les lymphokines utilisées provenaient d'une suspension de cellules lymphoïdes obtenues chez des animaux immunisés avec un antigène différent de l'antigène utilisé pour immuniser les receveurs. Des contrôles appropriés ont démontré que l'effet supprimeur observé n'était pas dû à la présence d'anticorps ni de complexes immuns.

Cette capacité des surnageants cellulaires contenant du MIF de supprimer la réaction cutanée ne signifie pas nécessairement que le MIF lui-même est le facteur responsable, puisque, comme il a été mentionné plus haut, plusieurs activités sont présentes dans les préparations de lymphokines.

Récemment nous avons trouvé que durant les premières 24 heures après la désensibilisation active d'un animal par l'injection de larges doses de l'antigène, plusieurs réactions cutanées, non spécifiques ou spécifiques, différentes des réactions d'hypersensibilité retardée, étaient supprimées⁽²⁷⁾. Ainsi, les réactions cutanées d'hypersensibilité immédiate, comme les réactions non spécifiques à l'histamine ou au composé 48/80, les réactions d'anaphylaxie cutanée passive spécifique de l'antigène, ou les réactions de type Arthus, ont toutes été supprimées au cours de cette première phase de désensibilisation active. Il est important de noter que la désensibilisation passive par l'injection de lymphokines exogènes peut également produire ces effets supprimeurs aussi bien que la suppression des réactions d'hypersensibilité retardée.

Tableau III.

Effet du sérum des animaux désensibilisés sur la production de MIF in vitro

Source du sérum*	Jours après la désensibilisation**			
	2	3	5	7
Immunisé	76.3	70.8	69.7	68.5
Désensibilisé	98.9***	94.8***	68.3	60.2
Normal	71.3	72.1	72.5	64.3

*Les lymphocytes ganglionnaires provenant d'animaux immunisés avec du DNP-EA incorporé dans l'adjuvant complet de Freund (CFA) ont été cultivés en présence de DNP-EA (50 µg/ml) dans un milieu contenant 10% des sérums suivants. Le sérum immunisé provenait d'animaux immunisés avec un complexe BGG-anti-BGG (gamma globuline bovine) incorporé dans le CFA. Le sérum désensibilisé provenait d'animaux immunisés avec le même complexe, puis désensibilisés avec 5 mg de BGG injectés par voie intraveineuse. Le sérum normal provenait de cobayes normaux Hartley albino.

**Les animaux immunisés ont été désensibilisés le 7e jour après l'immunisation. Les sérums contrôles normaux et immuns ont été prélevés le même jour que les sérums désensibilisés; par conséquent, les sérums contrôles immuns obtenus 2 jours après la désensibilisation représentent les sérums prélevés 9 jours après immunisation.

***Les nombres représentent l'index de migration des macrophages. Les nombres inférieurs à 80% correspondent à une inhibition significative. Les nombres soulignés sont plus élevés que les contrôles de façon significative.

L'effet supprimeur de lymphokines exogènes est transitoire, ne durant pas plus de 24 à 48 heures. Au contraire, la désensibilisation active d'un animal par l'injection de larges doses de l'antigène entraîne un état d'anergie qui dure environ 6 à 7 jours. Nous discuterons maintenant ce modèle et ses relations avec nos autres observations.

Relation entre la désensibilisation expérimentale et l'anergie clinique

Plusieurs manifestations d'hypersensibilité retardée chez des animaux présensibilisés avec un antigène incorporé dans l'adjuvant complet de Freund peuvent être supprimées par l'injection systémique de cet antigène. Généralement ceci exige que l'antigène soit administré par voie intraveineuse, intrapéritonéale, ou intramusculaire, sans adjuvant. Le phénomène entraînant une perte de réactivité est appelé désensibilisation⁽²⁸⁾. Ce phénomène a été relié à l'anergie clinique observée au cours de certaines maladies granulomateuses, de la maladie de Hodgkin, et de néoplasies disséminées.

L'anergie est généralement transitoire, non spécifique, et est observée même en présence d'anticorps sériques dirigés contre l'antigène pour lequel l'animal manifeste un état d'anergie. Contrairement à la tolérance, la sensibilisation est un prérequis pour l'anergie, et le maintien de cet état de désensibilisation ou d'anergie implique la présence de facteur inhibiteur chez l'animal désensibilisé⁽²⁹⁾. Ce concept est appuyé par l'observation que le transfert de l'hypersensibilité retardée à des antigènes protéiniques par des lymphocytes immuno-compétents peut être accompli chez des receveurs normaux mais non chez des receveurs désensibilisés. La présence d'un facteur humoral circulant capable d'interférer avec les réponses immunitaires à médiation cellulaire a été invoquée pour expliquer ces observations. De plus, la démonstration que les lymphocytes provenant d'animaux désensibilisés peuvent transférer des réactions d'hypersensibilité retardée à des animaux normaux supporte cette hypothèse. Ce type de transfert peut être effectué pour l'antigène qui a été initialement utilisé pour désensibiliser le donneur. Ces observations suggèrent que lorsque les lymphocytes sont retirés de l'environnement désensibi-

lisé, ils retrouvent rapidement leur capacité de répondre à l'antigène⁽³⁰⁾.

Ce concept d'environnement anergique suggère qu'il peut être possible de transférer de façon passive un état d'anergie par l'injection de sérum provenant d'animaux désensibilisés. Bien que les premières tentatives de transfert passif n'aient pas été réussies⁽³⁰⁾, notre observation que l'administration systémique de lymphokines exogènes peut produire un état d'anergie suggère la possibilité d'un protocole expérimental. Comme décrit plus haut, des doses désensibilisantes de l'antigène entraînent la présence de MIF sérique pour des périodes de temps relativement limitées. Le sérum obtenu pendant cette période critique devrait être capable de transférer un état de désensibilisation. En effet, nous avons trouvé qu'il est possible d'obtenir une réduction de 85% dans l'intensité des réactions cutanées par le transfert passif de sérums obtenus 12 heures après la désensibilisation⁽³¹⁾. Dans ces études, nous avons également été capables de démontrer une inhibition de la réaction de disparition du macrophage (MDR). Cette réaction, qui sera décrite plus loin, est une manifestation d'immunité à médiation cellulaire. Des contrôles appropriés ont éliminé la possibilité que le transfert de la désensibilisation soit médié par l'antigène, l'anticorps, ou des complexes immuns.

Facteurs suppresseurs dans la désensibilisation

Tous les phénomènes déjà discutés dans la désensibilisation surviennent pendant les premières 24 à 36 heures. Cependant, comme indiqué plus haut, l'anergie peut persister pour 6 à 7 jours. Les mécanismes impliqués au cours de cette dernière période sont obscurs. Une explication peut provenir d'une étude faite sur la désensibilisation active induite par l'antigène de la MDR. La MDR est produite de la façon suivante: un animal préimmunisé reçoit une injection intrapéritonéale d'un irritant non spécifique, comme l'huile minérale, dans le but d'induire un exsudat inflammatoire dans la cavité péritonéale. Quatre jours plus tard, à un moment où l'exsudat est composé principalement de macrophages, une petite dose (microgrammes) de l'antigène qui a servi à l'immunisation est injectée par voie intrapéritonéale. Une réduction de la quantité de macrophages dans l'exsudat péritonéal est une MDR positive. Cette réduction atteint un taux maximal environ 4-6 heures après l'injection de l'antigène, et est une manifestation de l'immunité à médiation cellulaire. Au

cours de la MDR, il y a apparition de MIF et d'autres lymphokines dans le liquide péritonéal⁽³²⁾. Un point important à mentionner est que si l'animal a été désensibilisé, et si la MDR est produite à un moment où le MIF sérique secondaire à la dose désensibilisante n'est plus détectable (plus de 24 heures après la désensibilisation), alors aucune lymphokine ne peut être démontrée dans le liquide péritonéal. Comme prévu, il n'y a pas non plus de changement dans le nombre de macrophages. Ainsi, à ce stade de désensibilisation, les lymphocytes péritonéaux apparaissent incapables de répondre à la dose de rappel de l'antigène avec production locale de lymphokines et redistribution des macrophages qui caractérise la MDR. L'explication la plus plausible pour ce phénomène est la présence d'une cellule suppressive ou d'un facteur suppresseur. A cet égard il existe un précédent biologique intéressant. Il s'agit du mécanisme par lequel la production de lymphokines par les lymphocytes B paraît être contrôlée par les lymphocytes T, comme discuté précédemment.

En fait, nous avons pu démontrer la présence d'un facteur suppresseur dans le sérum obtenu après les premières 24 heures après la désensibilisation⁽²⁷⁾. Des résultats typiques obtenus par ces expériences sont démontrés dans le Tableau III. Quand le sérum désensibilisé est ajouté au milieu de culture à une concentration de 10%, la production de MIF par les lymphocytes est totalement supprimée. Nous avons pu récupérer le facteur suppresseur jusqu'à 96 heures après la désensibilisation. Des études de caractérisation de ce facteur sont actuellement en cours dans le but de vérifier si ce facteur est une substance différente des lymphokines.

Différentes phases dans la désensibilisation

Etant donné les considérations déjà mentionnées, nous proposons que la désensibilisation chez le cobaye est un phénomène qui se déroule en deux ou trois phases. Au cours de la première phase, l'antigène désensibilisant induit une production excessive de lymphokines, et ces médiateurs peuvent être trouvés dans le sérum. Cette situation peut entraîner une perte de réaction locale, comme par exemple une absence de réaction d'hypersensibilité retardée par deux mécanismes. D'abord, les cellules inflammatoires qui sont les cellules cibles de l'effet des lymphokines sont éliminées de façon systémique et ne sont plus disponibles pour la réaction

locale. Ensuite, la présence de lymphokines dans la circulation empêche l'établissement de gradients de concentration de facteurs chimiotactiques qui sont nécessaires pour l'accumulation de cellules inflammatoires dans la réaction locale. Comme les réactions d'hypersensibilité retardée sont composées principalement par un infiltrat de cellules inflammatoires, les mécanismes proposés semblent adéquats pour expliquer les observations expérimentales. Il faut mentionner cependant, qu'au cours de cette phase initiale de la désensibilisation, plusieurs autres réactivités cutanées sont également supprimées chez l'animal. Cependant, cette suppression générale est également causée par une lymphokine comme nous l'avons mentionné plus haut. Il a été démontré qu'au cours de cette première phase de la désensibilisation il existe une absence de réponse aux facteurs qui augmentent la perméabilité vasculaire de même qu'une suppression de la mobilité dirigée et nondirigée des leucocytes. Ces mécanismes peuvent expliquer la suppression générale qui a été observée.

Cette première phase de la désensibilisation est transitoire et dure de 1 à 2 jours. Par la suite, nous proposons qu'un facteur suppresseur qui inhibe la production de lymphokines joue un rôle prédominant. Ce facteur jouerait un rôle semblable à celui du MIFIF mais affecterait les lymphocytes T. Cependant, l'effet du MIFIF sur les lymphocytes T n'a pas encore été étudié. Il est possible qu'il n'existe qu'un seul facteur suppresseur à la fois pour les lymphocytes T et les lymphocytes B. Les stimuli possibles pour la production du facteur suppresseur sont soit la forte dose désensibilisante de l'antigène, soit la surproduction de lymphokines.

Récemment, nous avons essayé de vérifier expérimentalement le modèle proposé. Pour comprendre le protocole, il est nécessaire de discuter d'une lymphokine, connue sous le nom de "Skin Reactive Factor" (SRF). Il est connu que des surnageants de cultures cellulaires contenant des lymphokines peuvent induire des réactions inflammatoires lorsque injectés dans la peau (revue en 4). Ces réactions ressemblent aux réactions d'hypersensibilité retardée. Le facteur qui initie ces réactions dans les surnageants a été identifié comme étant le SRF. Il correspond probablement à un mélange de plusieurs lymphokines inflammatoires.

De toute façon, si un animal activement immunisé est désensibilisé avec l'antigène spécifique, les réactions cutanées à cet antigène sont sup-

primées pour 6-7 jours. D'après notre modèle, la suppression initiale (1-2 jours), est secondaire à la présence de lymphokines en quantité excessive exerçant un effet paradoxal, comme discuté antérieurement. Subséquemment, à mesure que l'excès de lymphokines est éliminé, l'animal demeure "supprimé" parce qu'un facteur suppresseur est produit, et ce facteur prévient la production de lymphokines localement au site de l'injection. Si l'animal reçoit du SRF, il ne devrait pas réagir à l'injection de cette substance au cours de la première phase. Cependant il devrait répondre au SRF au cours de la deuxième phase, puisque le SRF représente une lymphokine préformée et devrait court-circuiter l'effet du facteur suppresseur (qui agit en prévenant la production de lymphokines). Nous avons confirmé notre hypothèse⁽²⁷⁾. Même si l'animal ne répond pas à l'antigène pour environ une semaine, il commence à répondre au SRF 24 heures après la désensibilisation, et répond de façon maximale à 48 heures, une séquence qui correspond précisément à la cinétique du MIF sérique.

Quand un animal immunisé avec plusieurs antigènes est désensibilisé avec un seul antigène, les réactions cutanées aux autres antigènes immunisants sont supprimées aussi bien que les réactions à l'antigène désensibilisant. Cependant, la suppression des réactions cutanées aux antigènes non spécifiques persiste pour 3-4 jours, ce qui est une période plus courte que la suppression observée pour l'antigène désensibilisant (6-7 jours). Cette observation suggère une autre phase pour la désensibilisation. Un facteur suppresseur de la production du MIF observé au cours de la deuxième phase peut parfaitement expliquer la désensibilisation aux antigènes non spécifiques. Il n'est pas difficile de spéculer qu'un autre mécanisme pouvant contribuer à l'état prolongé de désensibilisation à l'antigène spécifique doit exister. Cette possibilité est actuellement vérifiée dans notre laboratoire.

Remerciements

L'auteur désire remercier le docteur Micheline Pelletier pour son excellente et précise traduction de son texte anglais.

Résumé

Les médiateurs des réactions d'hypersensibilité retardée sont appelés "lymphokines". Ces substances sont des protéines, généralement des glycoprotéines, qui sont synthétisées par les lymphocytes sensibilisés lorsque ces derniers sont stimulés par l'antigène spécifique ou par les lymphocytes normaux activés par des mitogènes non spécifiques. Plusieurs activités biologiques ont été attribuées aux lymphokines qui peuvent être classées en deux catégories: les lymphokines inflammatoires et les lymphokines régulatrices. Cet article résume les évidences récentes en faveur d'une sécrétion de lymphokines par les lymphocytes B, d'une activité suppressive de certaines lymphokines, et de la présence de facteurs solubles suppresseurs pouvant intervenir dans la désensibilisation et l'état d'anergie. Les observations suggèrent un mécanisme régulateur complexe qui gouverne la phase effectrice des réactions immunologiques à médiation cellulaire.

Conclusion

La présente discussion a été centrée sur la désensibilisation de l'hypersensibilité retardée in-vivo comme modèle expérimental pour les réactions à médiation cellulaire. Les observations suggèrent un mécanisme régulateur complexe qui gouverne la phase effectrice de la région immunologique à médiation cellulaire. Cette régulation peut s'exercer soit à la phase de l'expression de l'activité des lymphokines, soit sur la production des lymphokines elles-mêmes. La première hypothèse implique la présence de molécules suppressives uniques mais, comme déjà mentionné, peut être secondaire aux lymphokines inflammatoires elles-mêmes. La deuxième hypothèse implique la présence de systèmes suppresseurs semblables à ceux qui régularisent la production d'anticorps. Une telle régulation peut impliquer la présence de facteurs suppresseurs ou de cellules suppressives spécifiques ou non spécifiques. Les observations présentées ici suggèrent que des fluctuations locales et systémiques dans la distribution des lymphokines peuvent moduler les réponses inflammatoires induites par des phénomènes immunologiques (c'est-à-dire réactions d'hypersensibilité retardée) par l'intermédiaire d'actions directes et indirectes des lymphokines sur les cellules tissulaires.

Summary

Mediators of the delayed type hypersensitivity are called "lymphokines". These substances are proteins, usually glycoproteins, which are soluble products of sensitized lymphocytes when stimulated by specific mitogen. A large number of lymphokine activities have been described. They can be classified into two major categories: the inflammatory lymphokines and the regulatory lymphokines. This article reviews some recent evidences suggesting that: 1) B lymphocytes can secrete lymphokines as well as T lymphocytes; 2) some lymphokines can suppress the expression of cell-mediated immunity; 3) desensitization and energy can be mediated by suppressor factors. The findings suggest a complex regulatory mechanism which governs the effector phase of cell-mediated immunity.

Bibliographie

1. Cohen, S., Pick, E. et Oppenheim, J. (editors), "Biology of Lymphokines", Academic Press, N.Y., in press.
2. Pick, E., In "Immunopharmacology", ed. by Hadden, J.W., Coffey, R.G. and Spreafico, F., Plenum Publ., p. 163, 1977.
3. Wasman, B.H. *Pharmacol. Rev.*, in press.
4. Yoshida, T. et Cohen, S., In "Mechanisms of Cell-Mediated Immunity", ed. by McCluskey, R.T. and Cohen, S., J. Wiley, New York, p. 43, 1974.
5. Ewan, V. and Yoshida, T., In "Chemical Messengers of the Inflammatory Process", ed. by Houck, J.C., Elsevier Press, Amsterdam, in press.
6. Amsden, A., Ewan, V., Yoshida, T. et Cohen, S. *Studies on cellular receptors for lymphokines. I. Interaction of Chemotactic Factors with monosaccharides. J. Immunol.* 120:542, 1978.
7. Kuratsuji, T., Yoshida, T. et Cohen, S. *Anti-lymphokine antibody. II. Specificity of biological activity. J. Immunol.*, 117:1985, 1976.
8. Possanza, G., Cohen, M.C., Yoshida, T. et Cohen, S. *Fed. Proc.* 38:1215, 1979.
9. Cohen, S. and Yoshida, T., In "Mechanisms of Immunopathology", J. Wiley, New York, p. 49, 1978.
10. Yoshida, T., Sonozaki, H. et Cohen, S. *The production of migration inhibition factor by B and T cells of the guinea pig. J. Exp. Med.*, 138:784, 1973.
11. Rocklin, R.E., McDermott, R.P., Chess, L., Schlossman, S.F. et David, J.R. *Studies on mediator production by highly purified human*

- T and B lymphocytes. *J. Exp. Med.* 140:1303, 1974.
12. Mackler, B.F., Altman, L.C., Rosenstreich, D.L. et Oppenheim, J.J. Induction of lymphokine production by EAC and of blastogenesis by soluble mitogens during human B-cell activation. *Nature*, 249:834, 1974.
 13. Wahl, S.M., Iverson, G.M. et Oppenheim, J.J. Induction of guinea pig B-cell lymphokines synthesis by mitogenic and nonmitogenic signals to Fc, Ig and C3 receptors. *J. Exp. Med.* 140:1631, 1974.
 14. Bloom, B.R., Stoner, G., Gaffney, J., Shevach, E. et Green, I. Production of migration inhibitory factor and lymphotoxin by non-T cells. *Eur. J. Immunol.* 5:218, 1975.
 15. Epstein, L.B., Kreth, H.W. et Herzenberg, L.A. Fluorescence-activated cell sorting of human T and B lymphocytes. II. Identification of the cell type responsible for interferon production and cell proliferation in response to mitogens. *Cell. Immunol.* 12:407, 1974.
 16. Yoshida, T., Kuratsuji, T., Takada, A., Takada, Y., Minowada, J. et Cohen, S. Lymphokine-like factors produced by human lymphoid cell lines with B or T cell surface markers. *J. Immunol.* 117:548, 1978.
 17. Cohen, S., Ward, P.A. et Bigazzi, P.E., In "Mechanisms of Cell-Mediated Immunity", J. Wiley, New York, p. 25, 1974.
 18. Bloom, B.R. et Shevach, E. Requirement for T cells in the production of migration inhibitory factor. *J. Exp. Med.* 142:1306, 1975.
 19. Cohen, S. et Yoshida, T. Suppression of B cell MIF production by T cells and soluble T cell-derived factors. *J. Immunol.* 119: 719, 1977.
 20. Krjci, J., Svejcar, J., Pekarek, J. et Johánovský, J. Demonstration of migration inhibiting substances in sera of guinea pigs with delayed type hypersensitivity to ovalbumin influenced with systemic antigen administration. *Z. Immunitat.* 136:259, 1968.
 21. Yoshida, T. et Cohen, S. Lymphokine activity in vivo in relation to circulating monocyte levels and delayed skin reactivity. *J. Immunol.* 112:1540, 1974.
 22. Yamamoto, K. et Takahashi, Y. Macrophage migration inhibition by serum from desensitized animals previously sensitized with tubercle bacilli. *Nature*, 233:261, 1971.
 23. Salvin, S., Younger, J.S. et Lderer, W.H. Migration inhibitory factor and interferon in the circulation of mice with delayed hypersensitivity. *Infec. Immun.* 7:68, 1973.
 24. Cohen, S., Fisher, T., Yoshida, T. et Bettigole, R.E. Serum migration-inhibitory activity in patients with lymphoproliferative diseases. *N. Eng. J. Med.* 290:882, 1974.
 25. Yoshida, T., Edelson, B., Cohen, S. et Green, I. Migration inhibitory activity in serum and cell supernatants in patients with Sezary syndrome. *J. Immunol.* 114:915, 1975.
 26. Yoshida, T., Siltzbach, L.E., Masih, N. et Cohen, S. *Clin. Immunol. Immunopathol.* in press, 1979.
 27. Yoshida, T., Baba, T. et Cohen, S. In *Secon International Lymphokine Workshop. Biochemical Characterization of Lymphokines.* Ermatingen, Switzerland, 1979.
 28. Uhr, J.W. et Pappenheimer, A.M. Delayed hypersensitivity. III. Specific desensitization of guinea pigs sensitized to protein antigens. *J. Exp. Med.* 108:891, 1958.
 29. Kantor, F.S. Infection, anergy and cell-mediated immunity. *N. Eng. J. Med.* 292:629, 1975.
 30. Dwyer, J.M. et Kantor, F.S. In vivo suppression of delayed hypersensitivity: prolongation of desensitization in guinea pigs. *J. Exp. Med.* 142:588, 1975.
 31. Papermaster, V., Yoshida, T. et Cohen, S. Desensitization: II. Passive transfer of the desensitized state by serum from desensitized animals. *Cell Immunol.* 35:378, 1978.
 32. Sonozaki, H., Papermaster, V., Yoshida, T. et Cohen, S. Desensitization: effects on cutaneous and peritoneal manifestations of delayed hypersensitivity in relation to lymphokine production. *J. Immunol.* 115:657, 1975.



Les gouttes otiques Cortisporin, un chef de file dans le domaine du traitement otologique.

Cortisporin* gouttes otiques

(polymyxine B-néomycine-hydrocortisone) stérile

INDICATIONS: Otite externe, otite moyenne avec perforation du tympan, infection des cavités après mastoïdectomie et fénestration.

CONTRE-INDICATIONS: Ce médicament est contre-indiqué dans les cas de lésions tuberculeuses, fongiques et virales (herpès simple, varicelle) et chez ceux qui manifestent une allergie à l'un ou l'autre de ses composants.

MISE EN GARDE: Ce médicament devrait être utilisé avec prudence dans les cas de perforation du tympan et dans les cas prolongés d'otite moyenne chronique, à cause du danger d'oto-toxicité. L'usage prolongé de ce médicament comme avec n'importe quel antibiotique, peut provoquer la croissance de microorganismes résistants y compris des champignons. Dans ce cas, faut prendre immédiatement les mesures qui s'imposent.

POSOLOGIE: 3 ou 4 gouttes trois ou quatre fois par jour ou plus fréquemment si nécessaire.


PRÉSENTATION: Chaque ml renferme: 10 000 unités de sulfate de polymyxine B, 5 mg de sulfate de néomycine et 10 mg (1%) d'hydrocortisone dans un véhicule aqueux stérile; flacons de 7 ml en plastique avec stilligoutte.

Aussi disponible: L'onguent **CORTISPORIN** en tube de 3,5 g.

Renseignements posologiques supplémentaires disponibles sur demande.



Division médicale Calmic
Burroughs Wellcome Ltd.
LaSalle, Qué.

*Nom déposé 

C-8001

Macrophages et immunité : mécanismes et effets de l'activation des macrophages⁽¹⁾

André Dumont, M.D.⁽²⁾

Depuis les travaux de Metchnikoff on connaît le rôle phagocytaire des macrophages dans divers types de réactions inflammatoires ainsi que dans les mécanismes homéostatiques de l'organisme. Les cellules qui possédaient cette propriété ont été par la suite groupées par Aschoff dans un système qu'il a appelé le système réticulo-endothélial. La fonction principale de ce système a été considérée jusqu'à ces dernières années, comme restreinte à des processus d'élimination ou d'entreposage d'éléments étrangers ou altérés.

Toutefois, avec les développements de l'immunologie, on s'est rendu compte que les macrophages jouaient un rôle important, d'une part dans la branche afférente de la réaction immunologique, en modifiant les antigènes et en les présentant aux lymphocytes, d'autre part dans la branche efférente de la réaction, en se révélant, en collaboration avec les lymphocytes, des effecteurs importants des réactions d'immunité cellulaire.

Ces nouvelles fonctions des macrophages ont suscité un regain d'intérêt envers ces cellules et les travaux des dernières années ont précisé considérablement nos connaissances à leur sujet.

1. Recherche subventionnée par le CRM du Canada, MT-1824.

2. Professeur agrégé de Pathologie, Faculté de Médecine, Département de Pathologie, Université de Montréal et Hôpital St-Luc, Montréal, P.Q. H3C 3J7, Canada.

*Texte d'une conférence donnée le 20 février 1979 à l'Université de Montréal, dans le cadre des Conférences d'Immunologie et d'Immunopathologie de l'Université de Montréal.

Système de phagocytes mononucléés (SPM) (1)

Le concept de système réticulo-endothélial a fait place à celui de système de phagocytes mononucléés. Les éléments de ce système dérivent tous des mêmes précurseurs dans la moelle osseuse et ils sont libérés dans le sang sous forme de monocytes, ils migrent dans les tissus et deviennent des macrophages fixes ou libres dans différents organes (Tableau 1) ou dans un site d'inflammation. Ils ont, en outre, des propriétés communes: ils adhèrent au verre, possèdent des récepteurs de surface pour la portion FC

Tableau 1

Système de phagocytes mononucléaires d'après (1)

Cellules	Localisation
Monoblastes	Moelle osseuse
↓	
Promonocytes	Moelle osseuse
↓	
Monocytes	Moelle osseuse et sang
↓	
Macrophages	Tissu conjonctif : histiocytes Foie : cellules de Kùpffer Poumon: macrophages alvéolaires Rate : macrophages fixes dans les cordons de Billroth macrophages libres Ganglions : macrophages fixes et lymphatiques : libres Moelle osseuse Cavités : macrophages péritonéaux séreuses et pleuraux

des immunoglobulines et pour le 3^e constituant du complément (C3); ils sont particulièrement doués d'une grande activité phagocytaire et micropinocytaire; ils ont des caractères morphologiques communs — en particulier l'ultrastructure de leur membrane plasmique montre des voiles hyaloplasmiques en microscopie électronique de balayage et des prolongements grêles appelés filipodes en microscopie électronique de transmission. Certains éléments du système réticulo-endothélial qui ne possèdent pas ces caractéristiques ne font plus partie du système des phagocytes mononucléés, ce qui rend ce dernier beaucoup plus cohérent.

Cependant, il faut souligner ici qu'à l'intérieur du système on note une très grande hétérogénéité des différents éléments^(2,3). Cette hétérogénéité des macrophages se manifeste non seulement entre les différentes espèces de mammifères, dans différentes locations à l'intérieur d'une même espèce — les macrophages péritonéaux tirant leur énergie de la glycolyse anaérobie, alors que les macrophages alvéolaires la produisent par phosphorylation oxydative — mais également à l'intérieur d'un même site. Dans ce dernier cas, cet état de fait reflète une caractéristique inhérente au système: les macrophages sont des cellules qui ont atteint leur maturité en comparaison des monocytes dont ils dérivent. Il est, par conséquent, essentiel de tenir compte de cette hétérogénéité dans l'interprétation des résultats expérimentaux.

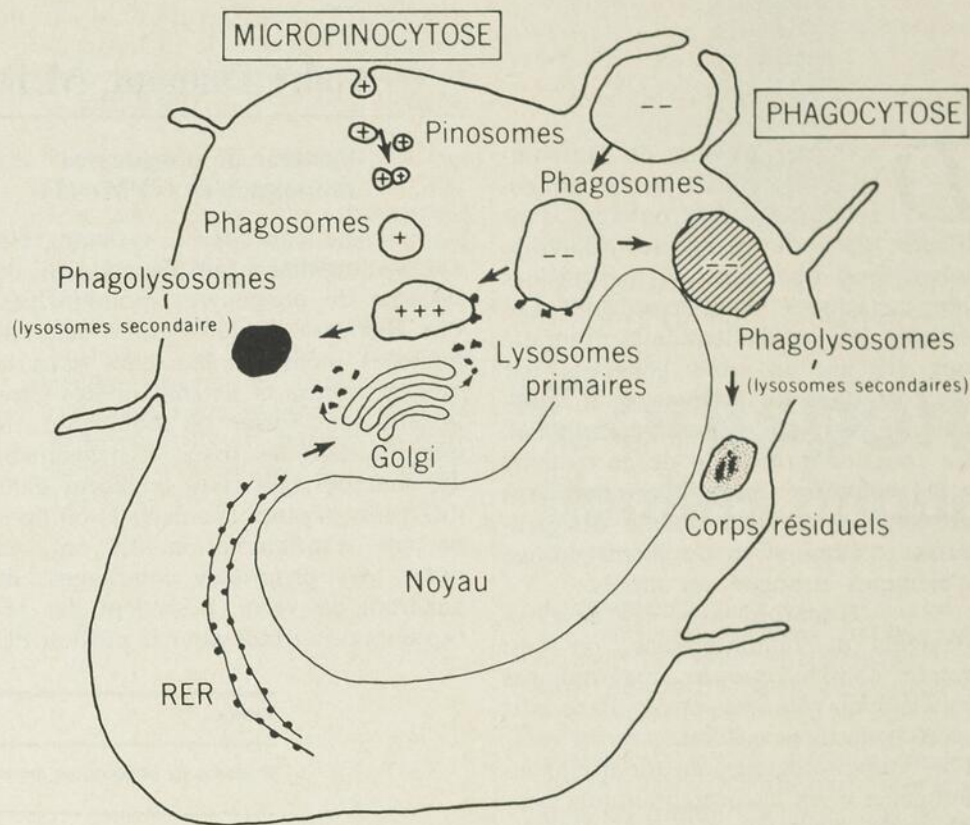
Maturation des macrophages (4)

Le mécanisme de cette maturation est maintenant connu: la transformation des monocytes en macrophages s'accompagne de la disparition des granules qui contiennent de la peroxydase et de l'acquisition de granules nombreux qui contiennent plusieurs enzymes hydrolytiques: donc de lysosomes. La formation de lysosomes dans les macrophages dépend de l'activité endocytaire de ces derniers. Ceci est facilement démontrable en observant des macrophages à différents intervalles de culture en présence d'or colloïdal. Il est également possible de produire les mêmes phénomènes *in vivo* en injectant dans la cavité péritonéale d'un animal différentes substances, dont la plus efficace est le thioglycolate, et de prélever les macrophages après quelques jours. Les macrophages ainsi produits sont non seulement plus nombreux mais ils possèdent des lysosomes plus abondants. Ils manifestent une diminution

de l'activité de l'enzyme 5'-nucléotidase au niveau de leur membrane plasmique et une augmentation de celle de la leucine aminopeptidase dans le cytoplasme. Les phénomènes intra-cellulaires qui sont reliés à cette maturation sont décrits dans le Tableau II; on peut observer qu'ils sont secondaires à l'activité micropinocytaire des macrophages. Ces modifications ont d'abord

Tableau II

Mécanisme de la maturation des monocytes en macrophages



été appelées par Cohn et ses collaborateurs une activation des macrophages, et ce avant que le rôle même des macrophages ne soit connu dans les réactions d'immunité cellulaire. Afin d'éviter toute confusion, on doit appeler aujourd'hui ces macrophages des macrophages stimulés ou élicités. Ils forment une population qui diffère d'une part des macrophages normaux ou résidants dans l'organisme, d'autre part des macrophages activés que l'on peut définir comme une population de cellules qui manifestent une activité antibactérienne ou antitumorale accrue: propriété que ni les macrophages résidants ni les macrophages stimulés ne possèdent au départ. C'est à Mackaness qu'on doit cette définition du macrophage activé.

Contenu du cytoplasme des macrophages (5)

Comme la majorité des granules cytoplasmiques des macrophages contiennent une variété d'enzymes hydrolytiques, ils sont des lysosomes primaires mais surtout secondaires. Le cytoplasme contient en outre du lysozyme dont la localisation intra ou extragranulaire n'est pas encore précisée. Les macrophages contiennent également plusieurs protéases neutres telles qu'un activateur de plasminogène, une élastase et une collagénase. Ils possèdent des facteurs lympho-stimulateurs (lymphocytes activating factors) qui modulent la réponse des lymphocytes B et T, des facteurs de stimulation des fibroblastes, des facteurs de stimulation de croissance (colony stimulating factors), des facteurs d'inhi-

bition de synthèse du DNA, de l'interféron, des pyrogènes et des prostaglandines.

Rôle sécrétoire des macrophages (5-7)

Il est maintenant évident que, par un processus sécrétoire, c'est-à-dire sans qu'ils soient lésés, les macrophages libèrent hors de leur cytoplasme une grande variété de substances. Cette sécrétion a été observée chez des macrophages normaux et survient sans stimulation préalable (Tableau III). Les produits sécrétés le sont donc d'une façon non sélective. Il en est autrement lorsque les macrophages sont stimulés *in vitro* ou *in vivo*. Les produits libérés varient selon le type et le degré de stimulation, bien que certaines substances soient capables de faire sécréter plusieurs produits. Cette notion se révèle d'une grande importance pour la compréhension de l'activité de différentes populations de macrophages stimulés ou activés par différents produits.

Rôle des macrophages dans la branche efférente de l'immunité

Nos connaissances du rôle effecteur des macrophages dans les réactions immunologiques découlent de deux systèmes expérimentaux: un système anti-infectieux utilisé par Mackaness et ses collaborateurs^(8,10) et un système antitumoral utilisé par Evans et Alexander⁽⁹⁾.

Système anti-infectieux

On connaît depuis longtemps la participation des macrophages dans la réaction de l'organisme à un groupe d'agents infectieux appelés des parasites intracellulaires facultatifs (PIF). Le bacille de Koch, le BCG, le *Listeria monocytogenes* et l'*Histoplasma capsulatum* font partie de ce groupe. Ces agents ont la propriété de croître sur des milieux synthétiques, de survivre et de se multiplier à l'intérieur des macrophages jusqu'à ce que ces derniers développent une résistance cellulaire acquise et mettent fin au processus infectieux, par un effet cytolytique ou cytostatique ne dépendant pas de facteurs humoraux mais de facteurs cellulaires. La réaction de l'hôte s'accompagne de plus de réactions d'hypersensibilité de type retardé. Si on schématise la réaction de l'organisme *in vivo* à des parasites intracellulaires facultatifs, on observe les phénomènes suivants (Tableau IV):

Tableau III

Sécrétion des macrophages

Substances sécrétées NON SÉLECTIVEMENT par des macrophages résidents

Lysozyme
C2
C3
Facteur B (voie alterne d'activation du complément)
Facteur de croissance pour les fibroblastes
$\alpha 2$ Macroglobulines

Substances sécrétées SÉLECTIVEMENT par des macrophages stimulés *in vitro*

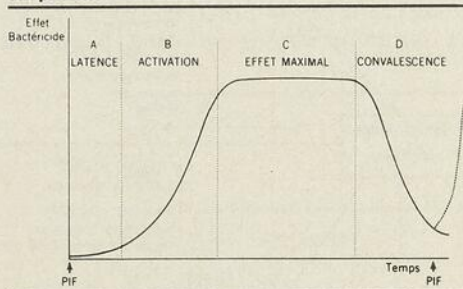
Produit	Stimulus
Facteur de croissance (colony stimulating factor)	Endotoxine Acide Polyinosinique - Polycytidilique
Stimulant des lymphocytes T	Endotoxine Phagocytose
Stimulant des lymphocytes B	Endotoxines
Substances chimiotactiques pour neutrophiles	Hydrocortisone
Pyrogène	Endotoxine Phagocytose
Prostaglandines	Inflammation chronique
Enzymes lysosomiales	Inflammation chronique
Facteurs cytotoxiques pour les cellules tumorales	Endotoxines

Substances sécrétées SÉLECTIVEMENT par des macrophages stimulés *in vivo*

Produit	Stimulus
Protéases neutres Activateur de plasminogène	Thioglycolate <i>in vivo</i>
Collagénase	Huile minérale <i>in vivo</i> + Endotoxine <i>in vitro</i> ou + Produits d'activation lymphocytaires <i>in vitro</i>
Elastase	Thioglycolate <i>in vivo</i> + Phagocytose <i>in vitro</i>
Interféron	BCG <i>in vivo</i> + Virus <i>in vitro</i>
Prostaglandines	Huile minérale <i>in vivo</i> + Produits d'activation lymphocytaires <i>in vitro</i>

D'après: DAVIES, P. et al. (5)

Tableau IV
Schéma théorique d'une réaction aux parasites intracellulaires



- A) Phase de latence,
- B) Phase d'activation des macrophages,
- C) Phase d'effet maximal,
- D) Phase de convalescence.

A. La phase de latence correspond à la mise en branle d'une réaction immunologique qui implique une phagocytose des agents infectieux. Cette réaction est inefficace pour éliminer les agents infectieux, mais elle permet la modification de l'antigène et l'initiation d'une réaction immunologique. Les lymphocytes T se sensibilisent à l'antigène, se mettent à proliférer en clone de lymphocytes sensibilisés, retournent dans la circulation d'où ils migrent vers les sites de localisation de l'antigène et s'activent à son contact.

B. La phase d'activation se manifeste par une augmentation progressive de l'activité anti-infectieuse des macrophages et correspond à un phénomène d'activation de ces derniers par des lymphokines que les lymphocytes T sensibilisés sécrètent au contact de l'antigène. Ces lymphokines comprennent des facteurs chimiotactiques qui attirent les macrophages au site de la réaction. Elles contiennent également du MIF (Migration Inhibitory Factor) qui immobilise localement les macrophages et qui est également le facteur qui les active. Les lymphokines contiennent d'autres facteurs qui ne sont pas encore bien définis biochimiquement et qu'on ne peut démontrer que par des épreuves biologiques. Il est possible que le facteur associé à l'activation des macrophages soit un facteur particulier. Toutefois, dans ce système on ne peut séparer son effet de celui du MIF.

L'acquisition par les macrophages d'un effet bactéricide ou bactériostatique accru découle d'une interaction entre le MIF et des récepteurs de surface pour ce dernier. Les mécanismes par lesquels le MIF produit l'activation des macrophages ne sont pas encore bien établis et débordent le cadre de cet exposé.

Le Tableau V résume les caractéristiques des macrophages activés par les lymphokines. On doit préciser que certaines de ces caractéristiques ne font pas encore l'unanimité des chercheurs et n'expliquent pas précisément les effets des macrophages activés. On ne connaît pas encore le ou les mécanismes par lesquels les macrophages activés exercent leur effet. On a cru longtemps que celui-ci était un phénomène postphagocytaire, mais actuellement on possède des données suggérant qu'il peut être secondaire à une activité sécrétoire des macrophages comme dans le cas du *Listeria Monocytogenes*. La nature des produits antibactériens libérés n'est pas encore connue. L'effet peut être bactériostatique ou bactéricide. La digestion des micro-organismes n'est donc pas le phénomène important de l'effet des macrophages activés.

C. Phase d'effet maximal

Cette phase se caractérise par le fait que même si elle survient à la suite d'une réaction immunologique spécifique, l'activation des macrophages s'y manifeste d'une façon non spécifique. Durant celle-ci les macrophages agissent sur plusieurs agents inflammatoires non reliés à la mise en branle de la réaction. Cette non-spécificité de la branche effectrice en est venue à être considérée comme une

Tableau V

Caractéristiques des macrophages actives

Augmentation de l'adhérence au verre.
Augmentation des voiles hyaloplasmiques.
Augmentation de la phagocytose de mycobactéries tuées.
Diminution de la phagocytose d'aggrégats d'hémoglobine.
Augmentation de l'activité de l'adénylate cyclase membranaire.
Augmentation d'incorporation de glycosamine.
Diminution de la densité du glycocalyx.
Augmentation de pinocytose d'or colloïdal.
Augmentation de l'oxydation du glucose par le shant hexose-monophosphate.
Augmentation de l'activité cytoplasmique de la déshydrogénase lactique.
Diminution des enzymes lysosomiales.
Augmentation du nombre des granules cytoplasmiques.
Production de collagénase.
Effet bactériostatique anti- <i>Listeria</i> .
Effet tumoricide accru.

D'après: DAVID, J.R. et REMOLD, H.G. (10)

caractéristique des macrophages activés.

D. Phase de convalescence

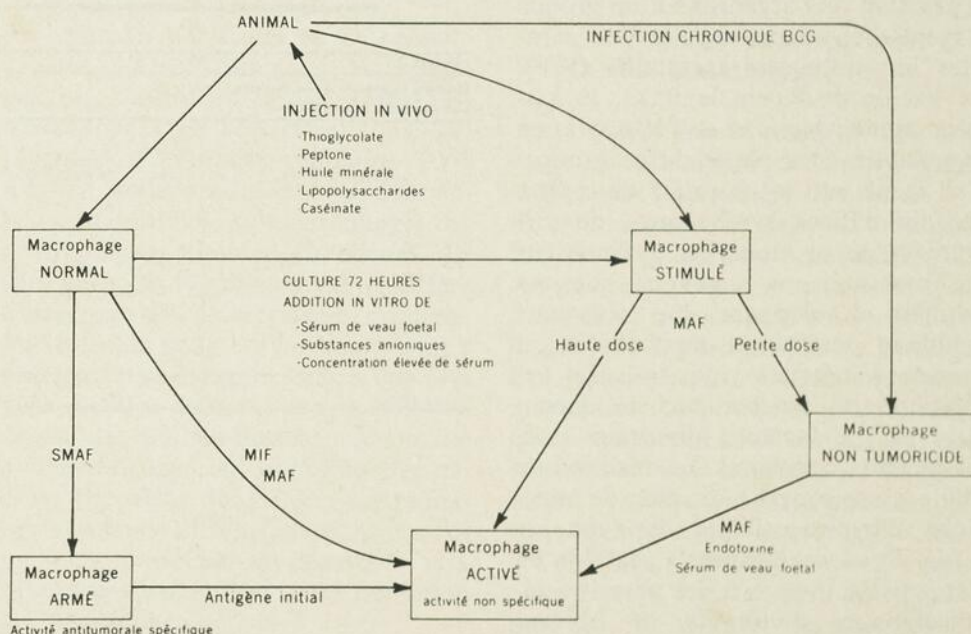
La phase d'effet maximal persiste aussi longtemps que l'antigène est présent dans les tissus et décroît progressivement avec son élimination. La persistance de l'antigène maintient le système en alerte et son élimination entraîne une perte complète du phénomène. On comprend alors pourquoi l'organisme emprisonne dans des nodules calcifiés ou fibreux le stimulant antigénique initial. Un nouveau contact avec l'agent initial produit une

réponse beaucoup plus rapide et efficace de l'hôte.

En résumé, l'activation des macrophages par des produits lymphocytaires est initiée par une réaction immunologique spécifique, mais son expression peut être non-spécifique. Ces phénomènes ont été également observés dans un système in vitro.

Tableau VI

Données expérimentales sur l'effet antitumoral des macrophages



Modifié d'après HIBBS, J.R. et al (11)

Système antitumoral (9, 11)

En plus d'un effet anti-infectieux bénéfique, on s'est rendu compte que les macrophages activés jouaient un rôle important contre les cellules néoplasiques. Ces données ont été obtenues principalement par des études *in vitro* mais le phénomène peut également être observé *in vivo* (Tableau VI). Dans ce système, l'effet obtenu résulte également d'une activation des macrophages. Les macrophages activés ont la propriété de manifester un effet cytostatique ou cytotoxic. Cet effet peut être spécifique pour les cellules tumorales qui ont déclenché la réaction; les macrophages qui possèdent cette propriété sont dits armés. Ils ne manifestent leur effet que sur les cellules tumorales sensibilisatrices. Cependant les macrophages armés, au contact de l'antigène initial, deviennent des macrophages activés et présentent alors un effet nonspécifique sur plusieurs types de cellules néoplasiques. Une caractéristique de ces macrophages réside dans le fait qu'ils n'exercent leur effet parmi des cellules-cibles que sur des cellules néoplasiques ou transformées et non sur des cellules normales. On a également rapporté des effets cytotoxiques sur des cellules embryonnaires non néoplasiques. Toutefois, la réaction spécifique survient dans un laps de temps beaucoup plus court (de l'ordre de 6 à 12 heures), tandis que la réaction non spécifique nécessite de 24 à 72 heures de contact entre les macrophages et les cellules tumorales.

Les principaux facteurs de cette réaction des macrophages sont tout d'abord que l'effet s'exprime par un processus non phagocytaire, et ensuite qu'on contacte entre le macrophage armé ou activé et la cellule néoplasique préside à l'expression de l'effet cytotoxic ou cytostatique. Il faut toutefois souligner que des travaux récents semblent suggérer qu'un tel contact n'est pas essentiel. Encore ici on ignore les mécanismes à la base de l'effet des macrophages armés ou activés.

On voit donc que les deux systèmes expérimentaux entraînent le même type de réaction des macrophages. On sait aujourd'hui qu'ils sont interreliés en ce sens que des macrophages activés par des bactéries peuvent manifester un effet antitumoral et que probablement l'inverse est également vrai, bien qu'on ne dispose pas actuellement de preuves formelles. Le facteur relié à "l'armement" des macrophages dans le système tumoral a été décrit comme le SMAF (Specific Macrophage Arming Factor). Ce fac-

teur diffère du MIF par le fait qu'il est cytophilique pour macrophage et que son effet peut être altéré par trypsinisation (Tableau VII). Dans ce système, on a également rapporté que les effets spécifiques étaient obtenus de façon irrégulière, et que souvent seul l'effet nonspécifique était obtenu. C'est pourquoi on utilise aussi l'appellation MAF (Macrophage Activating Factor) pour désigner le facteur d'activation des macrophages, bien que celle-ci ne corresponde pas à un produit bien caractérisé biochimiquement.

De plus, des études expérimentales *in vitro* récentes ont permis de préciser que les facteurs d'activation en eux-mêmes ne pouvaient pas expliquer l'effet global de l'activation des macrophages, d'autres facteurs intervenant dans la réaction. Ces facteurs varient selon le type de macrophages utilisés — résidants, stimulés *in vivo* ou *in vitro* — ainsi que selon différentes substances introduites volontairement ou non dans les milieux. On s'est alors rendu compte que le mode et le degré de stimulation ainsi que la présence ou l'absence de ces substances, par exemple des facteurs sériques tels que le sérum de veau foetal ou des endotoxines, produisaient dans les macrophages des effets tumoricides variables. Le fait que les macrophages stimulés sécrètent des substances d'une façon sélective selon les stimuli, fournit un élément de réponse à cette situation qui, jusqu'ici, était d'une très grande complexité.

Si l'on considère le nombre de substances qui peuvent activer les macrophages (Tableau VIII), on se rend compte que plusieurs d'entre elles ont des propriétés à la fois stimulantes et activantes : c'est le cas du sérum de veau foetal, des substances polyanioniques, des endotoxines et des lipopolysaccharides. Certaines de ces substances possèdent également la propriété de faire produire de l'interféron (12). Cet interféron est appelé de type II, en comparaison de celui provoqué par une infection virale et

que l'on connaît sous le nom d'interféron de type I. Ce dernier diffère du premier par sa thermosensibilité à 50°C et sa résistance à pH 2.

Toutefois, on a proposé d'autres substances susceptibles d'être libérées par les macrophages activés. En plus de l'interféron, on a proposé qu'une libération d'enzymes hydrolytiques pouvait être responsable de l'effet cytotoxic des macrophages activés. Nos études sur l'activation des macrophages de hamster (13) ont montré qu'un effet inhibiteur de croissance de *Listeria monocytogenes* pouvait être obtenu par des milieux de culture de macrophages cultivés en présence de lymphokines sans qu'il y ait libération d'enzymes hydrolytiques dans le milieu. De plus, l'examen ultrastructural a démontré que les macrophages associés à cet effet contenaient peu de granules cytoplasmiques. Cependant, si on ajoute l'antigène initiateur de la réaction dans le milieu de culture, l'effet inhibiteur de croissance de *Listeria* est légèrement plus marqué; les macrophages activés en présence d'antigène contiennent un grand nombre de granules denses et, biochimiquement, démontrent une activité accrue d'enzymes lysosomiaux dans leur cytoplasme. Enfin, l'étude ultrastructurale n'a pu révéler aucune modification des macrophages qui puisse constituer des marqueurs caractéristiques de l'état d'activation des macrophages.

Tout dernièrement, on a proposé que l'effet effecteur des macrophages activés découlerait d'une activation du complément par la voie alterne résultant en une interaction entre le C3 et des protéases (14) : le troisième constituant du complément serait produit à partir du facteur B sécrété en plus grande quantité par les macrophages stimulés; les protéases libérées par les macrophages dans les mêmes conditions scinderaient ce C3 en C3a et C3b. Le C3a a un effet cytolytique et le C3b a la propriété de stimuler les

Tableau VII

MIF	SMAF
Produit par lymphocytes T	Produit par lymphocytes T
Non cytophilique	Cytophilique
Effet interspèce	Effet interspèce
Non dialysable	Non dialysable
Détruit par la Neuraminidase	—
Inhibé par α L fucose	—
Résiste à la trypsinisation	Détruit par trypsinisation
PM : 25,000 - 68,000 daltons	PM : 50,000 - 100,000 ou > 300,000

Activation des macrophages

- I. Immunologique : Lymphokines; produits de sécrétions des lymphocytes T
MIF, SMAF, MAF au cours d'une réaction d'immunité cellulaire.
- II. Non immunologique : A. Produits lymphocytaires produits par stimulation
1) des lymphocytes T par la Phytohématagglutinine (PHA) ou la Concanavaleine A (Con A);
2) des lymphocytes B par des lipopolysaccharides.
- B. Produits chimiques.
a) Action in vitro et in vivo
- RNA à double hélice + Production d'interféron
- Substances polyanioniques + Production d'interféron (Poly I - Poly C)
- Lipide A + Production d'interféron
- Copolymère de Pyran
b) Action in vivo
- Glucan
- Dextran
- C. Produits biologiques : Action in vivo et in vitro
- *Corynebacterium parvum*
- Endotoxines
- BCG
- etc.

N.B.: Produits utilisés en oncologie qui n'agissent pas par activation des macrophages

- Levamisole
- Thymosine

macrophages, donc d'assurer un certain automatisme à la réaction. De plus amples travaux viendront préciser le rôle joué par chacune de ces substances et possiblement par d'autres facteurs libérés par les macrophages au cours des réactions de cytotoxicité ou de cytotaxie.

A la suite d'autres travaux on a également suggéré que l'effet des macrophages activés pourrait s'expliquer par une production de radicaux libres causée par une activité respiratoire accrue chez les macrophages activés. On ignore encore l'origine de ces radicaux libres.

Même si nous disposons actuellement de données expérimentales

sur les effets antitumoraux des macrophages in vivo chez l'animal de laboratoire, effet caractérisé par une réduction de volume de certaines tumeurs ou d'une réduction des métastases, il faut souligner en terminant que l'activité antitumorale des macrophages n'a pas encore été établie chez l'homme. Il ne faut donc pas transposer directement chez ce dernier les résultats des travaux expérimentaux, même si ceux-ci permettent de formuler une hypothèse cohérente de l'activation des macrophages chez plusieurs espèces, hypothèse qui ne devrait pas tarder à être vérifiée chez l'homme.

Résumé

Le macrophage n'est pas seulement une cellule phagocytaire participant aux réactions inflammatoires mais également une cellule ayant un rôle important dans les branches afférente et efférente de la réaction immunologique. Cet article résume les données récentes sur les propriétés morphologiques et la maturation des macrophages et sur leur rôle dans la branche efférente de la réaction immunitaire. Deux modèles expérimentaux sont décrits: 1) le modèle anti-infectieux qui a permis de définir le rôle du macrophage au cours de la lutte de l'organisme contre des parasites intracellulaires facultatifs; 2) le modèle antitumoral qui définit le rôle non phagocytaire du macrophage armé ou activé dans la lutte de l'organisme contre les cellules néoplasiques.

Summary

Macrophage is not only a phagocytic cell that play a role during the inflammatory reaction. The recent progress in immunology has defined the macrophage as a cell having an important role in both afferent and efferent arms of the immune response. This article reviews some recent data on morphologic characteristics and maturation of macrophages and on their role in the efferent arm of the immune response. Two experimental systems are described: 1) the anti-infectious system which defines the role of macrophage in the defense against facultative intracellular parasites; 2) the antitumoral system which clarifies the non phagocytic activities of armed or activated macrophages against neoplastic cells.

Bibliographie

1. Van Furth, R., Cohn, Z.A., Hirsch, J.G., Humphrey, J.R., Spector, W.G. et Langevort, H.L. The mononuclear phagocyte system: A new classification of macrophages, monocytes and their precursor cells. *Bull. OMS*, 46: 845-852, 1972.
2. Walker, W.S. Functional heterogeneity of macrophages. *Immunobiology of the macrophage*. D.S. Nelson, éd., Acad. Press Inc. pp. 91-110. 1976.
3. Stuart, A.E. The heterogeneity of macrophages: A review. Dans "The Macrophage and Cancer". James, K., McBride, B., Stuart, A. Dept. of Surg. U. of Edinburgh, pp. 1-14, '77.
4. Cohn, Z.A. Lysosomes in mononuclear phagocytes. Dans "Mononuclear Phagocytes". Van Furth, R. éd., F.A. Davis Co., Phila. Pa., pp. 50-61, 1970.
5. Davies, P., Bonney, R.J., Humes, J.L. et Kuehl Jr., A. The activation of macrophages with special reference to biochemical changes: a review. Dans "The Macrophage and Cancer", James, K., McBride, B., Stuart, A. Ed. Dept. of Surgery, U. of Edinburgh, pp. 19-30, 1977.
6. Unanue, E.R. Secretory Function of Mononuclear Phagocytes. *Amer. J. Path.* 83: 396-417, 1976.
7. Page, R.C., Davies, P. et Allison, A.C. The macrophage as a secretory cell. *Internat. Rev. Cytol.* 52: 119-157, 1978.
8. Mackaness, G.B. et Blanden, R.V. Cellular Immunity. *Progr. Allergy* 11: 89-140, 1967.
9. Evans, R. et Alexander, P. Mechanisms of extracellular killing of nucleated mammalian cells by macrophages. Dans "Immunobiology of the Macrophage". D.S. Nelson, éd. pp. 536-576, 1976.
10. David, J.R. et Remold, H.G. Macrophage activation by lymphocyte mediators and studies on the interaction of macrophage inhibitory factor (MIF) with its target cell. Dans "Immunobiology of the Macrophage". D.S. Nelson, éd. pp. 401-426, 1976.
11. Hibbs, J.R., Jr., Taintor, R.R. et Weinberg, J.B. Macrophage Tumor Killing: Influence of the local environment. *Sci.* 197: 279-283, 1977.
12. Schultz, R.M., Papamathakis, J.D. et Chirigos, M.A. Interferon: an inducer of macrophage activation by polyanions. *Sci.* 197: 674-676, 1977.
13. Dumont, A. Correlative ultrastructural and functional study of hamster peritoneal macrophage activation in vitro by lymphokines. *J. Reticuloendothel. Soc.* 24: 317-332, 1978.
14. Schorlemmer, H.H., Hadding, U., Bitter-Suerman, D. et Allison, A.C. The role of complement cleavage products in killing of tumor cells by macrophages. Dans "The Macrophage and Cancer". James, K., McBride, B. et Stuart, A., éd. Dept. of Surgery, University of Edinburgh, pp. 68-77, 1977.

Analyse des réformes sanitaires survenues au Québec

I — La participation dans le secteur de la santé

Hubert Wallot*

La "participation" est un des des thèmes les plus à la mode depuis quelques décennies. Elle recouvre diverses réalités (participation à la prise de décisions, participation collective d'une tâche, participation aux profits, etc. . .). Elle recouvre diverses modalités (participataion décisionnelle vs participation consultative). Ces diverses modalités visent elles-mêmes des finalités également diverses: ainsi en est-il de la participation comme fin en soi, valeur absolue de la démocratie (telle que vue par De Gaulle qui la décrivait comme une troisième voie entre le capitalisme et le socialisme); ainsi en est-il également de la participation comme moyen en vue d'un objectif (amélioration de la productivité des travailleurs, amélioration du climat de travail dans le sens d'une humanisation, obtention d'informations ou de rétrocontrôles-feedback, création de consensus avant la diffusion de décisions, facilitation de la diffusion de l'information des dirigeants d'une organisation vers la communauté, etc. . .). La nature et le caractère plus ou moins aléatoire de la participation tient également à la valeur que chacun lui confère en vertu de son idéologie.

Or, le domaine de la santé constitue un domaine où certains changements ont été introduits en vue, au moins théoriquement, d'instaurer une certaine forme de partici-

pation principalement dans une médecine globale par une équipe de santé multidisciplinaire et dans une gestion où tous les travailleurs de la santé et les citoyens sont conviés à participer. La décentralisation est une autre modalité de participation à la mode.

La présente série d'articles vise à décrire la participation instaurée par la loi 65. La méthode qui sera suivie sera, dans un premier temps, un bref historique des origines du système québécois de santé jusqu'à la Commission d'Enquête sur les Services de Santé, connue sous le nom de Commission Castonguay-Nepveu; dans un second temps, l'examen des principes de la Commission Castonguay et de ses recommandations; dans un troisième temps, l'étude des événements qui amèneront la loi 65 (et ses amendements) qui devait conférer un statut officiel à la participation; et, dans un quatrième temps, une analyse de ces réformes.

I. Historique des origines du système de santé québécois à la Commission Castonguay-Nepveu

1.1 Evolution de l'implication du gouvernement québécois:

Cinquante ans après la fondation de Québec, Paris assurait déjà les Québécois des services d'un "maître chirurgien-barbier". A cette époque, Etienne Bouchard établira sans doute la première assurance contre le coût des soins en devenant médecin de l'Etat auprès des familles qui s'abonnent à l'avance.

Les municipalités prirent tôt en charge des responsabilités dans le secteur de la santé, surtout la santé publique. Le premier bureau municipal permanent de santé naît au Québec en 1840.¹ Après avoir divisé le Québec en dix districts sanitaires en 1910, le gouvernement québécois joindra l'action en santé publique par la création des unités sanitaires (1933) regroupant par comté la majorité des bureaux municipaux de santé.

En 1887, pour contrer les épidémies de maladies infectieuses, le gouvernement québécois crée le Conseil Supérieur d'Hygiène avec un mandat de recherches statistiques, de réglementation sanitaire et de surveillance de la formation des bureaux d'hygiène municipaux.

*M.D., F.R.C.P.(C), Services des Ressources Extérieures, Centre Hospitalier Robert-Giffard, Beauport, P.Q. Nouvelle adresse: 199 Park Drive, app. 42, Boston, Mass., 02215.

1. R.C., IV, (1) p. 23. Note: Cette partie suit étroitement le texte du rapport de la Commission Castonguay portant sur cet aspect: sigles: R.C. pour Rapport Castonguay-Nepveu, le chiffre romain désigne le volume et le numéro en chiffre arabe désigne le tome.

Puis est créé en 1922 un service provincial d'hygiène, lequel, en 1936, fait place au Ministère de la Santé et du Bien-Être Social dont "la tâche principale est de veiller à l'administration et à l'application des lois d'hygiène et d'assistance publique"². Par suite, en 1944, ce ministère est tronqué de ses responsabilités en matière du bien-être social et devient le Ministère de la Santé; ce dernier institue divers services spécialisés et, dès 1945, assume presque en totalité le paiement des frais d'hospitalisation dans les asiles d'aliénés.

Cependant, ce sont les institutions privées qui occupent le rôle principal en matière de santé durant ces années. "Jusqu'en 1960, le secteur de la santé au Québec évolua uniquement en fonction des forces du marché, en réponse aux changements dans la technologie médicale, à la demande croissante par la population de soins curatifs et aux intérêts des principaux entrepreneurs dans le domaine, les médecins, les communautés religieuses et les fabricants de médicaments et d'équipements hospitaliers... De plus, les médecins spécialistes en médecine... publique... contrôlaient le ministère québécois de la santé. On comptait 59.3% de médecins parmi les cadres du Ministère de la Santé en 1968, contre 7.4% en 1974 (après intégration, bien sûr, des Affaires Sociales). Le collège des Médecins et Chirurgiens de la Province de Québec surveillait la pratique médicale dont l'archétype était l'entrepreneur indépendant, payé à l'acte et sans contrainte autre que professionnelle. Les communautés religieuses possédaient et géraient les principaux hôpitaux et la formation du personnel paramédical. Plusieurs compagnies d'assurance se partageaient le marché restreint de l'assurance maladie privée"³.

Antérieurement, médecins et administrations hospitalières vivaient en osmose. "D'une part surtout du côté francophone au Québec, la direction de l'Hôpital était souvent composée de religieuses ayant dans leur histoire personnelle officié à presque tous les niveaux de l'échelon des tâches hospitalières. Elle était sensibilisée à la relation clinique et

pouvait comprendre que, pour un médecin qui y faisait physiquement et émotionnellement face, une vie menacée était parfois sans prix. D'autre part, non seulement le conseil des Médecins était parfois en autorité parallèle avec le conseil d'administration de l'établissement, mais surtout, le statut d'entreprise privée de l'hôpital évitait de poser radicalement le problème des contraintes économiques. Une fois l'équipement en place, la main-d'œuvre religieuse et autre étant bon marché, on ne sentait pas beaucoup l'impact de telle ou telle politique d'examen de laboratoire ou d'hospitalisation. Par ailleurs, les patients admis pouvaient (généralement) payer et les effets de la contrainte économique se faisaient donc sentir sur ceux qui ne pouvaient être admis... (donc)... avant d'entrer à l'hôpital et (la contrainte économique) était (alors) peu perceptible au médecin"⁴.

1.2 Etapes vers l'assurance-maladie:

Dès 1879, le gouvernement québécois, par la loi sur les asiles d'aliénés, partage avec les municipalités les frais d'hospitalisation des aliénés, quelle que soit la situation financière de leur famille. En 1909, la loi sur les accidents du travail "reconnait le principe de la responsabilité patronale envers l'ouvrier en cas d'accident et de maladie professionnelle et, grâce à des modifications ultérieures, elle oblige l'employeur à procurer au travailleur accidenté, en plus de certaines indemnités, l'assistance médicale nécessitée par son état"⁵. Par la loi sur l'assistance publique (1921), l'Etat québécois aidera, au moyen de subventions, les établissements hospitaliers charitables qui, eux seuls, aideront directement les indigents. La critique de cette loi s'inscrit dans le début de la discussion des "assurances sociales" au niveau canadien.⁶ On y voit en effet le début d'une ingérence politique sinon d'une étatisation de la charité au Québec.⁷ A la suite de

ces critiques, le gouvernement institue en 1941 une commission provinciale d'enquête sur les hôpitaux dont le rapport, en 1943, proposera l'instauration d'un régime général d'assurance maladie comportant "l'accès de tous les citoyens aux soins médicaux, quelle que soit leur situation financière"⁸. Entretemps, la Saskatchewan élit, en 1944, le parti CCF (Co-operative Commonwealth Federation) dont une des premières mesures importantes fut l'introduction d'un plan d'assurance-hospitalisation: ce qui devait alimenter la dimension pan-canadienne du débat. "C'est le gouvernement fédéral qui, par ses programmes à frais partagés, fut, au départ, le principal agent de changement"⁹ en assumant environ 50% des programmes d'assurance-hospitalisation et d'assurance-maladie qu'il allait introduire. "Plusieurs facteurs expliquent la volonté du gouvernement fédéral de faciliter pécuniairement l'accès aux soins, malgré l'opposition souvent violente du Québec. L'exemple de Beveridge en Angleterre, la détermination de certains individus, la pression des syndicats, la situation financière de certains hôpitaux, les plates-formes électorales des partis politiques fédéraux, la capacité fiscale du gouvernement fédéral et plusieurs autres facteurs peuvent expliquer cette volonté"¹⁰. Toutefois, la diversité des politiques sociales dans les différentes provinces compromettrait la mobilité géographique et même la cohérence de l'unité du pays. Aussi, en dépit de sa position constitutionnelle contestée dans ce domaine¹¹, le gouvernement fédéral décide-t-il d'emboîter le pas en adoptant, à la suite des provinces de l'ouest, un programme de financement de l'assurance-hospitalisation en 1957; de la même manière, suite à l'établissement des plans publics d'assurance-maladie dans les mêmes provinces, le Parlement fédéral adopte en 1966 un programme public universel et obligatoire d'assurance-maladie.

Le Québec, jusqu'en 1970, sera la province la plus réfractaire à pareilles réformes: le gouvernement Duplessis refusa de rejoindre le programme d'assurance-hospitalisation, et le gouvernement Johnson fera de même avec l'assurance-maladie. Cependant, ce sont néanmoins les situations politiques périlleuses engen-

4. Hubert Wallot: "Le Gouvernement et l'Activité Professionnelle", le Médecin du Québec, Vol. 10, No 9, septembre 1975, p. 75.

5. R.C., IV (1), p. 31.

6. Marc Renaud: "Réforme ou Illusion? Une analyse des interventions de l'Etat québécois dans le domaine de la santé", Sociologie et Société, Vol. 9, No 1, avril 1977, p. 131.

7. R.C., IV, (1), p. 32.

8. Ibid., p. 32.

9. M. Renaud: Op. cit. p. 130.

10. Idem.

11. Cf. R.C., VI.

2. Ibid, p. 28.

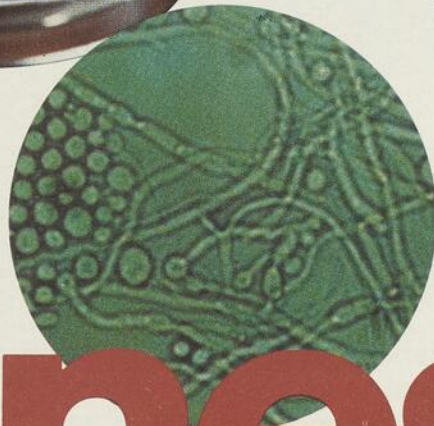
3. Marc Renaud, "Réforme ou Illusion? Une analyse des interventions de l'Etat québécois dans le domaine de la santé", Sociologie et Société, Vol. 9, No 1, avril 1977, pp. 129-130.

La candidose vaginale, une infection fréquente...

L'organisme responsable
Candida albicans

La malade Toute femme. Cependant, le problème des récurrences s'avère plus fréquent, en particulier pour la femme:

- enceinte
- utilisant des contraceptifs oraux
- obèse
- traitée aux antibiotiques
- diabétique
- portant des vêtements trop serrés, spécialement des tissus de fibres synthétiques



Un traitement

Canesten[®] clotrimazole

Crème vaginale et comprimé vaginal

traitement commode
une seule fois par jour

6 jours consécutifs

pour les femmes enceintes ou non

action fongicide chiffres éloquentes de guérison et peu de récurrences • aucune résistance croisée à d'autres médicaments • un seul principe actif synthétique • très bien toléré • aucune contre-indication connue, sauf une hypersensibilité possible • excellente acceptation de la part des malades: non salissant, non grasseux et inodore • le comprimé vaginal se délite rapidement et complètement • De plus, la crème vaginale Canesten offre l'avantage d'une forme posologique des mieux appropriées, pour traiter la vulvite, la "vaginite sèche" et/ou le partenaire — **La crème vaginale Canesten** est présentée dans un emballage hygiénique pourvu de six applicateurs uniservices en plastique.





Large spectre
d'activité dans
les dermatomycoses



Crème/Solution Canesten® Comprimé vaginal/Crème vaginale



et les vaginites



Actuellement, l'antifongique le plus
souvent recommandé au Canada

Guide thérapeutique "Canesten"

Antifongique et trichomonacide

GUIDE THÉRAPEUTIQUE

Indications

La crème et la solution Canesten: Traitement topique des dermatomycoses provoqués par le *T. rubrum*, le *T. mentagrophytes*, l'*Epidermophyton floccosum*; candidose causée par le *Candida albicans*; pityriasis versicolore provoqué par le *Malassezia furfur*.

Le comprimé vaginal Canesten: Traitement de la candidose et de trichomonose vaginales.

La crème vaginale Canesten: Traitement de la candidose vaginale. La crème peut aussi être employée pour le traitement de la candidose vulvaire concomitante ainsi que pour la prévention de la réinfection en appliquant une couche de crème vaginale sur le gland du partenaire.

Le comprimé vaginal et la crème vaginale Canesten peuvent être administrés aux femmes enceintes ou non ainsi qu'à celles prenant des contraceptifs oraux. (Voir précautions à prendre).

Posologie et administration

Crème et solution: Appliquer, matin et soir, sur la région atteinte et alentours, une mince couche de Canesten en solution ou en crème masser légèrement.

Comprimé vaginal et crème vaginale: La dose quotidienne recommandée est d'un comprimé ou le contenu d'un applicateur de crème vaginale pendant 6 jours consécutifs de préférence au coucher. Introduire la crème ou le comprimé profondément dans le vagin à l'aide de l'applicateur (voir précautions à prendre). Pousser ensuite lentement sur le piston.

Durée du traitement

La crème et la solution: La durée du traitement varie selon la gravité et le siège de l'affection. En général, on peut observer une nette amélioration avec soulagement du prurit, au cours de la première semaine de traitement. La plupart des dermatomycoses requièrent environ 3 ou 4 semaines de traitement; la candidose, par contre, cède le plus souvent à une thérapie de 1 ou 2 semaines. Si aucune amélioration ne se produit après 2 semaines, on devra repenser le diagnostic.

Pour éviter toute rechute ou si la guérison n'est pas confirmée par des examens mycologiques, le traitement devra en général se poursuivre pendant 2 semaines (surtout dans les mycoses du pied) après disparition des symptômes.

Comprimé vaginal et crème vaginale: Le traitement initial de six jours peut être répété si nécessaire.

Remarques

Crème et solution: L'adjonction de mesures d'hygiène revêt une importance toute particulière dans le traitement des mycoses du pied, surtout rebelles. Après nettoyage, on asséchera soigneusement le pied—surtout entre les orteils—pour éviter toute trace d'humidité.

Les onychomycoses, par suite de leur siège et des facteurs physiologiques, ne sont que médiocrement influencées par les antifongiques topiques seuls en raison de leur difficulté de pénétration dans la couche cornée.

Canesten s'emploie parfois dans les cas de paronychie et comme traitement d'appoint dans les onychomycoses après extraction ou ablation de l'ongle.

Comprimé vaginal et crème vaginale: Au traitement local, il est très important d'associer certaines mesures d'hygiène; à cet effet, il est recommandé de prendre des bains 2 fois par jour et d'éviter le port de sous-vêtements trop serrés.

La candidose vaginale peut parfois être accompagnée d'une infection vulvaire. Un traitement local concomitant à l'aide de la crème vaginale Canesten (ou la crème Canesten) appliquée deux fois par jour sur la vulve jusqu'à la région anale est donc recommandé. Afin de prévenir la réinfection par le partenaire, appliquer la crème Canesten (ou la crème vaginale Canesten) sur le gland du partenaire.

Lorsque le diagnostic d'une trichomonose est clairement établi, surtout cette infestation se situe à des endroits difficilement accessibles au traitement local, tels l'urètre et les glandes de Bartholin, il est essai d'instituer une thérapie concomitante avec un trichomonacide oral.

Contre-indications

A l'exception d'une éventuelle hypersensibilité, il n'existe aucune contre-indication connue à l'emploi de la crème, de la solution, du comprimé vaginal et de la crème vaginale Canesten.

Précautions à prendre

Comme avec tout autre topique, il peut se produire une sensibilisation cutanée. Le cas échéant, on devra cesser l'application de Canesten topique et instituer le traitement approprié.

La crème et la solution Canesten ne sont pas destinées à un usage ophtalmique.

Les comprimés vaginaux Canesten ne sont pas destinés à une administration *per os*.

Emploi au cours de la grossesse: Les expériences recueillies jusqu'ici ont montré que le clotrimazole en application intra-vaginale n'était pratiquement pas absorbé ni par une muqueuse intacte, ni par une muqueuse enflammée. Toutefois, les comprimés vaginaux ou la crème vaginale Canesten ne devraient pas être utilisés durant les trois premiers mois de grossesse à moins que le médecin juge le traitement essentiel au bien-être de la patiente. De même, l'utilisation de l'applicateur peut ne pas être souhaitable pour certaines femmes enceintes; le cas échéant, on devra recourir à l'introduction digitale.

Effets indésirables

Les essais cliniques effectués sur une grande échelle ont révélé que Canesten était parfaitement toléré, en application topique et vaginale. **Crème et solution:** En de rares cas, l'application a entraîné des phénomènes suivants: érythème, sensation de brûlure, apparition d'ampoules, desquamation, oedème, prurit, urticaire et irritation cutanée. **Comprimés vaginaux et crème vaginale:** légère sensation de brûlure au niveau du vagin, éruption cutanée, crampes abdominales, légère incontinence d'urine et sensation de brûlure ou d'irritation de la part du partenaire sexuel sont des effets indésirables très rarement signalés.

Présentation

La solution Canesten à 1 p. 100 est présentée en flacons de plastique de 20 ml. Un millilitre renferme 10 mg de clotrimazole dans un excipient aqueux.

La crème Canesten à 1 p. 100 est présentée en tubes de 20 g. Un gramme contient 10 mg de clotrimazole dans un excipient à base de crème pénétrante.

Le comprimé vaginal Canesten à 100 mg de clotrimazole est présenté dans une alvéole de plastique scellée sur une plaquette. Chaque boîte de six comprimés contient un applicateur et un feuillet de directives pour le malade.

La crème vaginale Canesten à 1 p. 100 est présentée en tubes de 5 g. Chaque emballage contient un tube et 6 applicateurs uniservices en plastique et un feuillet de directives pour la malade. Il suffit de 50 g de crème vaginale Canesten pour 6 applications vaginales et un emploi additionnel de crème à l'extérieur du vagin si nécessaire.

Pour de plus amples renseignements, veuillez consulter votre pharmacien Canesten ou le délégué médical Boehringer Ingelheim.



FBA Pharmaceuticals Ltd.
Distribué par
Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée
3049A, rue Deacon
Dollard des Ormeaux, Québec H9R 4F6

drées par les législations fédérales successives, qui détermineront les gestes du gouvernement québécois dans le domaine de la santé, selon l'intérêt politique que les partis provinciaux retireront de leur position. En effet, vers cette période, certains sondages faits pour le compte du parti libéral provincial (ex.: par la maison SORECOM) montrent que la santé est la première préoccupation de la population, cependant qu'un nationalisme croissant fait jour au Québec.

Face à l'introduction du programme fédéral d'assurance-hospitalisation, l'Union Nationale de Duplessis constitue la Commission Favreau qui ne fera jamais rapport à cause des élections de juin 1960. Le parti libéral arrive alors au pouvoir avec l'assurance-hospitalisation comme promesse électorale prioritaire: toutefois, il l'instaure si rapidement dans des structures si peu préparées qu'elle ne fonctionnera pas efficacement avant 1967 en raison de ce que la Commission Castonguay appellera l'inefficacité administrative du Ministère québécois de la Santé. Aussi, à la suite de divers scandales dans la gestion des fonds de certains hôpitaux en 1962, le gouvernement adopte la Loi des Hôpitaux. "Confronté à une situation où les hôpitaux étaient administrés par des communautés religieuses dans le secret de leur ordre religieux, et où les hôpitaux se faisaient concurrence pour des fonds, des médecins et des améliorations technologiques, indépendamment des besoins objectifs de la communauté, l'Etat se devait d'intervenir".²¹ "Même si elle ne fut que très cahotiquement implantée (v.g. en 1967, près du tiers des hôpitaux n'avaient pas encore effectué le "transfert du patrimoine" exigé par la loi)... elle fut, sous bien des aspects le précurseur du "bill 65"... De plus, elle contribua à laïciser la structure hospitalière",¹³ à quoi s'ajouta le déclin du recrutement dans les communautés religieuses. Ce n'est qu'en 1969 qu'à l'occasion de conflits entre le collège des Médecins et l'Association des hôpitaux du Québec que la réglementation qui devait accompagner la loi aux fins de l'appliquer fut édictée.

En 1965, le parlement fédéral adopte un programme d'assurance-maladie à travers le Canada. Verbalement opposé à cette mesure, le gouvernement libéral du Québec forme un comité, présidé par Claude Castonguay, chargé d'étudier la pertinence et, éventuellement, les modalités d'application du programme fédéral. L'élection au Québec de l'Union Nationale dirigée par Daniel Johnson diffère de quatre ans l'adoption de cette mesure. En effet, ce dernier constitue la Commission d'Enquête sur la Santé et le Bien-Etre Social (Commission Castonguay-Nepveu), ayant mandat d'étudier les divers aspects de la santé et du bien-être social et de la sécurité du revenu.

En 1966, en réaction à la loi fédérale sur l'assistance médicale, est adoptée la loi québécoise de l'assistance médicale en vertu de laquelle les allocataires ainsi que leurs personnes à charge ont droit de recevoir gratuitement les soins médicaux et chirurgicaux dont ils ont besoin. "Toutefois, le cumul de divers événements — en particulier la grève des hôpitaux de 1966, la publication en 1967 du premier volume de la Commission qui favorisait l'introduction du programme fédéral, la grève des radiologistes en 1967, la

taxe fédérale dite du "progrès social"¹⁴ destinée à financer son programme d'assurance-maladie, accrurent la pression sur le gouvernement québécois. Mais l'élection d'avril 1970 remettra aux libéraux le soin de prendre enfin des décisions: un des principaux piliers de la Commission Castonguay-Nepveu devenait en position décisionnelle quant aux réformes à faire. Parallèlement, cette victoire marqua la fin de la période où le seul impératif d'action était de réagir de façon politiquement et électoralement appropriée aux initiatives fédérales. Désormais, le souci devenait la rationalisation de l'allocation des ressources.¹⁵

1.3 La situation du régime de la santé des années soixante

Dans un chapitre intitulé l'"Organisation du régime de la santé"¹⁶, la Commission Castonguay note, dans un premier temps, des défauts d'organisation. Le premier mentionné est celui concernant les soins de première ligne: autrefois, ces soins s'obtenaient facilement au cabinet privé du médecin ou à domicile; mais, ceci fut ultérieurement perturbé par deux facteurs:

"la diminution du nombre d'omnipraticiens et l'absence de responsables de l'organisation de ce type de soins".¹⁷ Le second défaut d'organisation est l'hôpital; autrefois "porte du ciel", l'hôpital est devenu le "centre vital où s'exercent les professions de la santé... Les contributions provenant des deniers publics... ne modifient pas le caractère essentiellement privé et parcelaire du processus de décision".¹⁸ ... Pourtant, de date récente, l'Etat assume les dépenses courantes avec des contrôles budgétaires détaillés et un processus de vérification lent et laborieux, gênant certaines décisions journalières des hôpitaux. De plus, compte tenu de l'impact des contrats collectifs à l'échelle du Québec (70% du budget de fonctionnement), on tend à faire peser l'autorité de l'Etat au niveau du personnel, de l'organisation et des méthodes de travail en milieu hospitalier, alors que ceci requiert une familiarité avec le milieu que l'Etat lointain ne saurait avoir. Par contre, les décisions relatives aux immobilisations et à la mise en place de nouveaux services sont encore prises au niveau de l'hôpital alors qu'"en général, les dépenses en immobilisations engagent en l'espace de deux à trois ans un montant équivalent en dépenses de fonctionnement".¹⁹

De plus, on pénalise les hôpitaux qui abrègent la durée des séjours individuels compte tenu d'un calcul de financement basé sur le taux d'occupation des lits. De même, "on

12. M. Renaud: Op. cit., p. 132.

13. Ibid., p. 132.

14. M. Renaud, op. cit., p. 132-133

15. Ibid., p. 133.

16. R.C., IV, (1), p. 96.

17. Ibid., p. 98.

18. Ibid., p. 99.

19. Ibid., p. 100.

pénalise encore l'établissement public qui réalise des économies, car on réduit d'autant les disponibilités financières l'année suivante... Les sanctions par lesquelles on ne rembourse pas les dépenses non approuvées au préalable, où la partie non admissible que les revenus ne suffisent pas à combler, n'atteignent en définitive que l'Etat lui-même auquel incombent tôt ou tard ces frais additionnels".²⁰

Par ailleurs, entre les hôpitaux n'existe pas de consensus: "La multiplicité des objectifs constitue un obstacle à la décentralisation puisqu'elle rend presque impossible la définition des normes objectives nécessaires à cette opération et empêche la coordination... des activités hospitalières complémentaires...".²¹

La structure interne de l'hôpital aussi génère la confusion; d'abord, l'absence d'une hiérarchie structurée de l'autorité et d'une unité de direction se manifeste dans la dualité des lignes d'autorité, celle passant par le conseil des médecins de l'hôpital... l'autre passant par le directeur général: "Il semble sage... d'étendre le principe de l'unité de direction à tous les niveaux d'autorité".²² De plus, le directeur général apparaît à la fois comme un spécialiste pour certaines questions et un coordonnateur pour d'autres.

Les relations externes des hôpitaux entre eux sont aussi quasi nulles, avec "absence de communication entre l'hôpital qui donne des soins spécialisés et les autres parties du réseau de distribution des soins".²³

De cet isolationnisme découlent des systèmes parallèles inadéquats de médecine, sans relation avec le système hospitalier.

Ainsi s'exerce la médecine préventive "reléguée... au rang de sous-service ou coupée de l'ensemble des activités sanitaires...;... la prévention exercée dans les "unités sanitaires" n'atteint pas suffisamment la masse de la population".²⁴ La médecine au travail dépend encore de la libre décision de la direction des entreprises.²⁵ La médecine scolaire est déficiente.²⁶ La réadaptation est négligée également, alors que "on doit considérer la réadaptation sur les

plans physique et mental comme un investissement essentiel, dicté par des impératifs humains, sociaux et économiques".²⁷ La Commission souligne les taux de réinsertion sociale en Angleterre, supérieurs à ceux du Québec. Quant aux malades chroniques et convalescents, "la majorité des administrations d'hôpitaux ont témoigné... de la difficulté de transférer ces malades dans leur famille ou encore dans des établissements spécialisés... Le régime de santé doit prévoir... la création de centres de jour, d'établissements pour les malades chroniques ou les convalescents et de services de soins à domicile".²⁸ Seuls les services psychiatriques existants trouvent grâce aux yeux de la Commission²⁹ en dépit d'une déficience en services destinés aux enfants et d'un régime juridique désuet quant aux malades mentaux.

Le troisième défaut d'organisation mentionné par la Commission est l'exercice professionnel existant à l'époque. "L'exercice professionnel aussi bien au Québec qu'ailleurs... repose sur la spécialisation croissante du personnel... La spécialisation produit des médecins compétents... Mais deux conséquences nouvelles rançonnent le malade: ou il est traité par plusieurs médecins, ou le médecin parfois ne traite qu'une partie de son organisme".³⁰ En dépit de certaines équipes peu répandues d'infirmières et de médecins qui se partagent les responsabilités, "l'organisation est fonction des habitudes (individualistes) des médecins et non des besoins des malades".³¹ Le dossier de santé, pour sa part, "ne permet pas de connaître rapidement la gamme de soins préventifs, curatifs ou de réadaptation que le malade reçoit et de leurs effets. De plus (il)... appartient soit à l'établissement, ... soit au professionnel",³² et le transfert est toujours très lent lorsqu'il est possible. Enfin, l'évaluation de l'exercice professionnel des médecins relève d'organismes professionnels inefficaces qui emploient des contrôles désuets ne tenant pas compte des nouveaux modes d'évaluation, et qui sont toujours en retard et n'étudient les dossiers qu'à la suite de plaintes du public.³³ En dépit des

récents règlements adoptés par le gouvernement obligeant notamment à la formation de certains comités dans les hôpitaux, "il n'existe pas... de structure hiérarchique qui assure leur application".³⁴

Le quatrième défaut d'organisation, selon la Commission, tient à l'organisation professionnelle, et tout d'abord à la grande multiplicité de corporations professionnelles (14) dans le seul domaine de la santé, ayant des pouvoirs très variés, multiplicité conduisant à un cloisonnement compatible avec une organisation moderne de l'exercice professionnel, telle l'équipe de santé.³⁵

Dans un deuxième temps, l'analyse de la Commission se porte sur l'accès aux soins, qu'elle définit ainsi: "tout citoyen peut obtenir les soins dont il a besoin dans un laps de temps raisonnable, compte tenu du degré d'urgence qu'implique son état".³⁶ Les obstacles à l'accès aux soins sont de divers ordres. En premier lieu, des obstacles physiques dus à l'absence de réseaux modernes de transport et de communication. Ensuite, viennent des obstacles d'ordre psycho-social: "la peur de l'inconnu, les déficiences de l'éducation sanitaire, les lacunes de l'information sur la nature et la disponibilité des soins, la difficulté d'identifier la porte d'entrée la plus appropriée, et enfin la difficulté de communiquer" avec son médecin et les autres professionnels de la santé.³⁷ Au plan psychologique, la déshumanisation du milieu hospitalier et de la relation entre le médecin et le malade, qui se sent perçu comme un objet, engendre des craintes dans toutes les couches de la société.³⁸ De plus, les groupes défavorisés montrent une plus forte fréquence de maladie qui exige une organisation adaptée à ces milieux; à titre d'exemple, la clinique des Citoyens de Pointe-St-Charles.³⁹ Mais, ce sont surtout les obstacles d'ordre financier qui freinent l'accès légitime des groupes à faibles revenus. Parmi les coûts, il faut inclure les coûts indirects (manque à gagner résultant d'une interruption du travail, frais de déplacement jusqu'à l'hôpital, absence de services gratuits d'aide familiale ou de garderie.

20. R.C., IV, (3), par. 852.

21. R.C., IV, (1), p. 101.

22. Ibid., p. 102.

23. Ibid., p. 102.

24. Ibid., p. 104.

25. Ibid., p. 107.

26. Ibid., p. 105.

27. Ibid., p. 107.

28. Ibid., p. 108.

29. Ibid., p. 110.

30. Ibid., p. 113.

31. Ibid., p. 114.

32. Ibid., p. 114.

33. Ibid., pp. 115-116.

34. Idem.

35. Ibid., p. 117.

36. Ibid., p. 118.

37. Ibid., p. 119.

38. Ibid., p. 120.

39. Ibid., p. 121.

Rétablissons les faits



Les faits:

avec

Aldomet*

les effets secondaires importants sont peu nombreux

**Un traitement avec Aldomet*
(méthyl dopa, norme de MSD)
ne dérange pratiquement
pas le mode de vie de
l'hypertendu**

“ALDOMET* est un antihypertenseur très efficace dont l'efficacité demeure présente même durant plusieurs années de traitement. Les effets secondaires importants sont peu nombreux.”¹

Dans un sondage effectué chez 477 patients, 220 patients, dont 104 hommes, ont reçu une dose moyenne de 1 403 mg de méthyl dopa par jour. “On a associé le traitement au méthyl dopa à deux effets secondaires, soit la somnolence et la faiblesse des membres.”²

“Avec l'administration de méthyl dopa, les patients ne se sont pas plaints davantage de symptômes tels que:

- diarrhée
- impuissance
- impossibilité d'éjaculer
- vision brouillée
- dépression
- ou hypotension orthostatique.”²

*® Marque déposée

**Les effets secondaires
attribuables aux
bêta-bloquants**

Dans une étude portant sur l'utilisation du propranolol dans le traitement de l'hypertension et comprenant 450 patients, les auteurs font le commentaire suivant:

“On a dit que les avantages du propranolol à titre d'antihypertenseur comprenaient l'absence relative d'effets secondaires incommodes tels que léthargie, enclenchement et impuissance... Toutefois, exception faite de l'enclenchement, on n'a pas observé de différence dans la présente étude.”³

Il serait bon de souligner que des rapports font encore état d'effets secondaires imprévisibles et incommodes après l'utilisation prolongée de bêta-bloquants.⁴

-
1. Brest, A.N., “The Management of uncomplicated hypertension and the role of ALDOMET®” dans *Current Update—ALDOMET® (méthyl dopa, MSD) in the management of hypertension*, Merck Sharp & Dohme, West Point, Pa., 1978, p. 83-103.
 2. Bulpitt, C.J. et Dollery, C.T., “Side effects of hypotensive agents evaluated by a self-administered questionnaire”, *Br. Med. J.*, 3, septembre 1973, p. 485-490.
 3. “Veterans Administration Cooperative Study: Propranolol in the treatment of essential hypertension”, *JAMA*, 237,(21), le 23 mai 1977, p. 2303-2310.
 4. “Long-term safety of receptor-blocking drugs”, (Editorial) *Lancet*, 1, (8076), le 10 juin 1978, p. 1242-1243. (Citations 1, 2, 3 traduites)

Les faits:

avec

Aldomet*

les chances de succès sont élevées

**Aldomet* est un
antihypertenseur
très efficace**

Dans plusieurs études, ALDOMET* a réduit de façon significative la pression sanguine chez 75 à 80 p.c. des patients.⁵⁻⁷

En outre, lorsqu'on l'administre avec un diurétique oral, on augmente son effet anti-hypertensif.⁸

**Par ailleurs, en ce
qui a trait aux autres
traitements...**

Le propranolol ne s'est pas révélé plus efficace qu'ALDOMET* pour réduire la haute pression.⁹

Dans une étude, on a rapporté que le propranolol, administré seul, a été efficace chez 52 p.c. des patients.³

-
5. Alcocer, L. et coll., "Hemodynamic and metabolic effects of methyl dopa in the treatment of hypertension", *Curr. Ther. Res.*, 23, (1), janvier 1978, p. 65.
 6. Sannerstedt, R. et coll., "Alpha-methyl dopa in arterial hypertension", *Acta Med. Scandinav.*, 174, 1963, p. 53.
 7. Cannon, P.J. et Laragh, J.H., "Treatment of hypertension with alpha-methyl dopa", *Pharmakotherapie*, 1, 1963, p. 171.
 8. Gifford, R.W., "Hypertension—a practical guide to medical management" dans *The Hypertension Handbook*, Merck & Co. Inc., 1974, p. 83-112.
 9. Prichard, B.N.C. et coll., "A within-patient comparison of bethanidine, methyl dopa and propranolol in the treatment of hypertension", *Clin. Sci. Mol. Med.*, 51, 1976, p. 575s-570s.

Les faits parlent d'eux-mêmes

Aldomet*

Les effets secondaires importants sont peu nombreux
Un vaste choix d'hypertendus peuvent en bénéficier
Les chances de succès sont élevées
Une posologie commode en deux prises par jour est possible

Aldomet* (méthildopa, norme de MSD)

Le méthildopa est contre-indiqué dans les cas d'affection hépatique évolutive et d'hypersensibilité. Il est important de savoir que pendant un traitement au méthildopa, l'épreuve de Coombs peut devenir positive et que de l'anémie hémolytique et des troubles hépatiques peuvent survenir.

INDICATIONS: Hypertension permanente de caractère modéré ou grave.

RÉSUMÉ POSOLOGIQUE: Le traitement est habituellement amorcé à raison de 250 mg, deux ou trois fois par jour, pendant les 48 premières heures. On peut, par la suite, régler la posologie jusqu'à l'obtention des résultats désirés, de préférence à intervalles d'au moins deux jours. La dose quotidienne maximale de méthildopa est de 3 g. Dans les cas d'insuffisance rénale, des doses plus faibles peuvent suffire. La syncope observée chez des malades âgés a été attribuée à une sensibilité accrue chez ceux qui souffraient d'artériosclérose avancée. On peut l'éviter en diminuant la posologie. Il se manifeste occasionnellement de l'accoutumance au cours du deuxième ou du troisième mois qui suit le début du traitement. L'augmentation de la posologie du méthildopa ou l'addition au traitement d'une thiazide rétablira souvent une maîtrise efficace de la tension artérielle.

CONTRE-INDICATIONS: Maladie du foie en évolution telle qu'une hépatite aiguë ou une cirrhose, sensibilité reconnue au méthildopa, ne convient pas dans les cas d'hypertension bénigne ou labile répondant à un traitement au moyen de sédatifs légers ou de thiazides seules, dans les cas de phéochromocytome et de grossesse. L'administrer avec prudence aux malades ayant déjà souffert d'affection ou d'insuffisance hépatique.

PRÉCAUTIONS: De rares cas d'anémie hémolytique acquise se sont produits durant le traitement au méthildopa. S'il y a des possibilités d'anémie, faire la détermination du taux d'hémoglobine ainsi qu'une hématocritie. S'il y a anémie, faire les examens de laboratoire appropriés pour déceler la présence d'hémolyse. En cas d'anémie hémolytique, arrêter le méthildopa. On a obtenu une prompte rémission de l'anémie simplement en cessant l'administration du méthildopa ou en instaurant un traitement aux corticostéroïdes.

Cependant, dans de rares cas, des décès sont survenus. Il arrive que chez quelques malades soumis à un traitement continu au méthildopa, les résultats de l'épreuve directe de Coombs deviennent positifs. On n'a pas déterminé le mécanisme exact de cette réaction ni sa portée. La fréquence de la positivité de l'épreuve de Coombs est en moyenne de 10 à 20 p.c. selon les auteurs.

Advenant un résultat, on le constate d'ordinaire dans les douze mois qui suivent le début du traitement au méthildopa. Le retour à un résultat négatif survient dans les semaines ou les mois qui suivent l'arrêt du traitement. S'il arrive qu'une transfusion sanguine soit nécessaire, on pourra mieux évaluer l'épreuve croisée de compatibilité sanguine si l'on sait déjà que l'épreuve de Coombs est positive. L'épreuve de compatibilité mineure de malades chez qui le résultat de l'épreuve de Coombs est alors positif peut indiquer une incompatibilité. Il faut dans ce cas faire une épreuve indirecte de Coombs. Si elle est négative, on pourra alors faire la transfusion de ce sang dont la com-

patibilité a, par ailleurs, été prouvée par l'épreuve croisée de compatibilité majeure. Devant un résultat positif, il revient à l'hématologue ou au spécialiste en problèmes de transfusion de déterminer l'opportunité d'une transfusion.

On a remarqué en de rares occasions une leucopénie réversible portant surtout sur les granulocytes. On a rapporté quelques rares cas d'agranulocytose clinique, mais la numération des granulocytes et des leucocytes est rapidement revenu à la normale après l'abandon du médicament.

On a parfois observé de la fièvre au cours des trois premières semaines de traitement au méthildopa, fièvres s'accompagnant, dans certains cas, d'éosinophilie ou d'anomalies dans une ou plusieurs explorations fonctionnelles du foie. Un ictere accompagné ou non de fièvre peut également survenir; habituellement, les premiers symptômes se manifestent au cours des deux ou trois premiers mois du traitement. On a rapporté de rares cas de nécrose hépatique fatale. La biopsie du foie pratiquée chez plusieurs malades souffrant d'insuffisance hépatique a révélé un foyer microscopique de nécrose, phénomène compatible avec une hypersensibilité au médicament.

On doit procéder périodiquement à une exploration fonctionnelle du foie, à des numérations leucocytaires ainsi qu'à la détermination de la formule différentielle leucocytaire, au cours des six à douze premières semaines de traitement, ou chaque fois que se déclare une fièvre inexpliquée. En présence de fièvre, d'anomalies dans les tests de la fonction hépatique ou d'ictère, il faut arrêter le traitement. Lorsque le méthildopa est administré avec d'autres médicaments antihypertensifs, il peut potentialiser l'action de ces derniers. Une surveillance étroite des malades s'impose afin de déceler tout effet secondaire ou toute manifestation inusitée d'idiosyncrasie au médicament.

Il peut être parfois nécessaire de réduire les doses d'anesthésiques dans le cas des malades traités au moyen d'ALDOMET*. Si, au cours de l'anesthésie, de l'hypotension se manifeste, on peut habituellement la maîtriser à l'aide de vasopresseurs. Les récepteurs adrénergiques restent sensibles pendant le traitement au méthildopa. De l'hypertension peut parfois se manifester chez les malades traités à l'aide d'ALDOMET* et qui subissent une dialyse, ce procédé éliminant le médicament. Dans de rares cas, on a observé des mouvements choréo-athétosiques involontaires chez les malades traités à l'aide du méthildopa et souffrant d'une affection cérébrovasculaire bilatérale grave; il faut arrêter le traitement dès l'apparition de tels symptômes.

Le méthildopa produisant une fluorescence dans l'urine, aux mêmes longueurs d'onde que les catécholamines, on peut croire, à tort, à la présence de ces substances dans l'urine et poser, de ce fait, un diagnostic erroné de phéochromocytome. Le méthildopa ne doit donc pas être employé comme moyen de diagnostic du phéochromocytome.

Emploi chez la femme enceinte: A l'heure actuelle, l'expérience clinique et les études à long terme sur l'effet du méthildopa chez la femme enceinte sont encore limitées. C'est pourquoi l'utilisation de ce produit, en cas de grossesse avérée ou soupçonnée, nécessite que l'on soupèse les avantages du médicament pour la mère en regard des risques éventuels pour le fœtus.

RÉACTIONS DÉFAVORABLES: *Troubles cardio-vasculaires:* On a noté une aggravation de l'angine de poitrine; réduire la posologie si des signes d'hypotension orthostatique apparaissent; si se produit, à l'occasion, de la bradycardie. *Troubles neurologiques:* Les effets associés à un abaissement efficace

de la tension artérielle sont les suivants: vertiges, étourdissements et symptômes d'insuffisance cérébrovasculaire. La somnolence, habituellement passagère, se produit parfois au début du traitement ou chaque fois que l'on augmente la dose. La céphalée, l'asthénie ou la faiblesse sont aussi des symptômes passagers qu'on observe au début du traitement. On a rarement rapporté de la paresthésie, du parkinsonisme, des troubles psychiques comprenant cauchemars, psychose ou dépression légères et réversibles et un seul cas de paralysie bilatérale de Bell. *Troubles gastro-intestinaux:* Il se produit parfois des réactions que l'on peut soulager en diminuant la dose. Ce sont: légère sécheresse de la bouche et certains symptômes gastro-intestinaux comprenant la distension abdominale, la constipation, la flatulence et la diarrhée; il se produit rarement des nausées et des vomissements. *Troubles hématologiques:* On a rapporté la positivité de l'épreuve directe de Coombs, de l'anémie hémolytique acquise, de la leucopénie et de rares cas de thrombocytopénie. *Troubles toxiques et allergiques:* On a parfois rapporté de la fièvre associée au médicament, des anomalies dans l'exploration fonctionnelle du foie avec ictere et atteinte hépatocellulaire (voir la rubrique PRÉCAUTIONS) ainsi qu'une élévation de l'urée sanguine. On a rarement noté de l'éruption cutanée, de la sensibilité de la langue ainsi que de la glossopharyngite, de la pancréatite et de l'inflammation des glandes salivaires. *Troubles endocriniens et métaboliques:* On a rapporté, quoique rarement, le gonflement des seins, la galactorrhée, la diminution de la libido, l'impuissance, le gain pondéral et l'œdème se manifestent parfois et on peut les soulager par l'administration d'un diurétique thiazidique.

Si l'œdème s'accroît et si des signes de congestion pulmonaire apparaissent, cesser l'administration du médicament. *Troubles divers:* On a rapporté de l'enflure occasionnelle, de l'arthralgie et de la myalgie légères; il peut arriver que l'urine exposée à l'air devienne foncée.

RENSEIGNEMENTS COMPLETS SUR DEMANDE.

PRÉSENTATION: Les comprimés ALDOMET* sont laqués, jaunes, biconvexes et ils portent sur un côté le sigle MSD. **Ca 8737**—Le comprimé porte l'inscription MSD 135 sur une face; il renferme 125 mg de méthildopa et il est présenté en flacons de 100 et de 1 000. **Ca 3290**—Le comprimé porte l'inscription MSD 401 sur une face; il renferme 250 mg de méthildopa et il est présenté en flacons de 100 et de 1 000. **Ca 8733**—Le comprimé porte l'inscription MSD 516 sur une face; il renferme 500 mg de méthildopa et il est présenté en flacons de 100 et de 250. **Ca 3293**—L'injection d'ester d'ALDOMET* HCl, solution limpide et incolore, renferme 250 mg de chlorhydrate de méthildopate injectable aux 5 mL. Présentée en ampoules de 5 mL.

ADM-9-471a-JA-F

PAAB
CCPP



**MERCK
SHARP
& DOHME** CANADA LIMITEE
C.P. 1006, POINTE-CLAIRE, DORVAL H9R 4P8

Dans un troisième temps, la Commission se penche sur le coût des soins, et note les faits suivants: "1) L'augmentation considérable des dépenses de la santé au cours des quinze dernières années; 2) l'importance accrue... des prestations de soins dans leur fonction curative et dans la phase aiguë du traitement; 3) et pour le Québec, comparé au reste du Canada, un taux d'hospitalisation inférieur et un coût relativement plus élevé, à la fois par malade traité et par journée d'hospitalisation", et par une sous-utilisation de la capacité de son système d'hospitalisation⁴⁰ en comparaison avec les autres provinces.

La hausse des coûts coïncide avec l'accroissement du financement public des dépenses de la santé. Le Québec, de 1961 à 1967, passe du huitième au premier rang quant au coût per capita des soins hospitaliers au Canada pour les malades hospitalisés seulement, en étant au premier rang quant à la somme de travail accordée par journée d'hospitalisation, quant au coût moyen de l'heure rémunérée, et en étant septième quant au nombre de journées d'hospitalisation.

Dans un quatrième temps, la Commission soulève des aspects de la gestion des services de santé. "L'hospitalisation constitue l'élément le plus coûteux du régime de la santé. L'hôpital répond à environ 15% de la demande de soins; pourtant, les frais représentent au-delà de 60% des dépenses de la santé".⁴¹ "... toutefois, il existe présentement... des incitations majeures à l'utilisation des éléments les plus coûteux du régime.

La première a trait au mode d'organisation et de financement des soins qui... a favorisé systématiquement l'accès à l'hôpital, au détriment des autres traitements. La seconde incitation... tient essentiellement au mode de rémunération des médecins... à l'acte".⁴² Aux Etats-Unis, les expériences Kayser ou Prepaid Group Practice Programms montrent une amélioration tant dans la santé que dans les coûts.

La Commission fait également une critique des politiques du personnel. A côté d'une absence d'évaluation des tâches et des rendements, on trouve paradoxalement une mobilité excessive, une structure de salaire favorisant l'ancienneté plutôt

qu'un niveau plus poussé de formation, un nombre insuffisant de postes de direction mal compensés par des postes d'assistants à la direction. Enfin, certaines clauses de conventions collectives "restreignent les innovations dans l'utilisation du personnel, favorisent indirectement un rendement peu économique de l'hôpital ou encore tiennent tout simplement lieu de décision administrative".⁴³

Quant à la politique hospitalière de mettre un certain nombre de lits à la disposition des médecins, il s'ensuit que "l'établissement ne peut planifier ses activités en fonction directe de l'ensemble des besoins des malades, mais doit s'adapter à la manière propre à chaque médecin de répondre aux besoins des malades".⁴⁴ Quant à la responsabilité hospitalière d'assurer des soins permanents à l'urgence, "comment planifier ces services si on ne peut compter sur la présence à l'hôpital d'au moins un médecin?"⁴⁵ Enfin, comme l'atteste l'exemple de la radiologie, "la rémunération à l'unité constitue une incitation directe à multiplier les examens...".⁴⁶

Quant à l'utilisation des installations, la Commission s'étonne qu'"il n'y ait pas eu plus d'initiative... en vue de grouper les achats de médicaments et d'obtenir l'uniformisation des prix et un système d'information sur les médicaments".⁴⁷ La Commission recommande des politiques d'achats de groupe non seulement pour les médicaments, mais aussi pour d'autres services, tels les assurances et la vérification comptable, etc...

Quant aux appareils ultra-spécialisés, il y a, selon la Commission, "trop souvent... double emploi... Dans le domaine des appareils radiothérapeutiques très spécialisés, 16.5% des hôpitaux du Québec disposent d'appareils de roentgentherapie superficielle contre 9.9% en Ontario, et 18.2% de roentgentherapie

pénétrante contre 6.3% en Ontario. Huit hôpitaux possèdent les appareils de thérapie cobalt au Québec contre un seul en Ontario...".⁴⁸

Quant aux immobilisations, elles devraient être canalisées vers des institutions pour malades chroniques ou convalescents; hélas, les travaux actuels ne vont pas dans ce sens et favorisent les éternels favorisés, soit les trois régions de Montréal, Québec et les Cantons de l'Est.⁴⁹

Enfin, la situation financière des hôpitaux n'est guère reluisante et démontre sûrement la nécessité de changer les politiques à cet égard: en effet, en 1966, seulement pour les hôpitaux généraux, "le déficit accumulé est de 68.9 millions au Québec, de 13.4 millions pour l'ensemble des provinces maritimes et Terre-Neuve, tandis que l'Ontario et les provinces de l'ouest affichent un surplus total de 17.5 millions".⁵⁰

Prochain article :

La réforme proposée par la Commission Castonguay-Nepveu.

Résumé

Dans ce premier d'une série d'articles portant sur l'histoire de la réforme des services de santé au Québec, l'accent est mis sur l'histoire de ces services depuis l'origine jusqu'au moment où la Commission Castonguay en fit l'analyse critique.

Summary

In this first article of a series about changes in the health field in Quebec, the author makes a survey of the history of the health system from the beginning up to the Castonguay Commission Report in the sixties.

40. Ibid., p. 124, p. 140.

41. Ibid., p. 144.

42. Ibid., p. 145.

43. Ibid., pp. 152-158.

44. Ibid., p. 150.

45. Idem.

46. Idem.

47. Ibid., p. 161.

48. Ibid., p. 163.

49. Ibid., p. 171.

50. Ibid., p. 174.

Nécrologie

Claude Marchand (1932-1979)

Le 29 mars 1979, le Dr Claude Marchand, revenant d'une séance de travail du Conseil Consultatif de Pharmacologie, a perdu la vie dans l'écrasement d'un avion de Québécois qui devait le transporter de Québec à Montréal. Il était âgé de 46 ans, né à LaTuque en 1932 et laisse dans le deuil son épouse Renée, ainsi qu'un garçon et une fille.

Il compléta sa médecine en 1958 à l'Université Laval, et obtint une maîtrise puis un doctorat en sciences à l'Université Tulane de la Nouvelle-Orléans. Ce fut ensuite une carrière au département de pharmacologie, qu'il entreprit en 1965, pour devenir professeur titulaire en 1974, fonction qu'il occupait au moment de la tragédie.

Le Dr Marchand était membre du Conseil Consultatif de pharmacologie du Ministère des Affaires Sociales, président du Comité de sélection des boursiers du Ministère de l'Éducation du Québec, Officier scientifique du Conseil de la Recherche Médicale du Canada, membre du comité de direction de l'Institut National de la Recherche en Santé, trésorier de la Société de pharmacologie du Canada et membre de plusieurs autres organismes scientifiques.

Auteur d'une centaine de publications en pharmacologie fondamentale, il enseigna la pharmacologie à toute une génération d'étudiants en médecine et d'étudiants gradués en pharmacologie.

Son intégrité absolue, son dynamisme personnel, sa jeunesse d'esprit, sa chaleur humaine, et son dévouement font de sa disparition une perte incalculable pour la Faculté de médecine de l'Université de Montréal.

Pierre Biron

BLOCADREN*

(comprimés de maléate de timolol)

Comme dans le cas de tous les inhibiteurs des récepteurs bêta-adrénergiques, d'importantes contre-indications régissent l'emploi de BLOCADREN* soit l'insuffisance cardiaque, le bronchospasme, l'asthme et la rhinite allergique. Avant de prescrire ce produit, veuillez consulter la monographie pour obtenir de plus amples renseignements sur les contre-indications, la mise en garde, les précautions et les effets secondaires.

AGENT ANTIANGINEUX ET ANTIHYPERTENSIF INDICATIONS

BLOCADREN* est indiqué dans l'angine de poitrine attribuable à une cardiopathie ischémique. Il est aussi indiqué pour le traitement de l'hypertension légère ou modérée; on peut l'administrer avec d'autres antihypertenseurs, notamment avec des diurétiques thiazidiques, ou seul.

RÉSUMÉ POSOLOGIQUE

Angine de poitrine: La dose d'attaque est de 5 mg, 2 ou 3 f.p.j. On peut l'augmenter à intervalles d'au moins trois jours, selon le résultat obtenu. La première augmentation ne devrait pas dépasser 10 mg par jour et les augmentations subséquentes doivent se limiter à 15 mg par jour en doses fractionnées. La posologie quotidienne maximale est de 45 mg. Après la période d'ajustement, le traitement d'entretien chez certains malades peut se faire au moyen de deux prises par jour.

Hypertension: La posologie doit être adaptée en fonction des besoins de chaque patient. Chez les patients qui prennent déjà d'autres antihypertenseurs, la dose d'attaque doit être de 5 à 10 mg, deux fois par jour. On peut augmenter la dose de 5 mg deux fois par jour à intervalles de deux semaines. La dose quotidienne maximale ne doit pas excéder 60 mg. Lorsqu'on administre BLOCADREN* seul, la dose initiale est de 10 mg, deux fois par jour et on peut augmenter la posologie, si nécessaire, suivant le régime posologique décrit plus haut.

CONTRE-INDICATIONS

Insuffisance cardiaque (voir MISE EN GARDE); insuffisance ventriculaire droite attribuable à une hypertension pulmonaire; cardiomégalie importante; bradycardie sinusale; bloc auriculo-ventriculaire du 2^e et du 3^e degré; choc cardiogène; rhinite allergique; bronchospasme (y compris asthme bronchique) ou affection pulmonaire grave et chronique de nature obstructive (voir MISE EN GARDE); utilisation d'agents anesthésiques, tels que l'éther et le chloroforme, produisant une action dépressive sur le myocarde.

MISE EN GARDE

Insuffisance cardiaque: Il est nécessaire de porter une attention particulière aux malades ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque, car l'action du bêta-bloquant risque de causer une dépression subséquente sur la contractilité du myocarde et de provoquer une insuffisance cardiaque. Même dans le cas de certains malades n'ayant pas de tels antécédents, une dépression continue au niveau du myocarde peut provoquer une insuffisance cardiaque. C'est pourquoi il faut surveiller les malades afin de déceler une insuffisance imminente et au premier signe, les digitaliser ou leur administrer un diurétique ou encore combiner les deux. BLOCADREN* n'inhibe pas l'effet de la digitale, toutefois, l'effet inotrope négatif du maléate de timolol peut réduire l'effet inotrope positif de la digitale. Les effets dépressifs de BLOCADREN* et de la digitale sur la conduction auriculo-ventriculaire sont additifs. Si l'insuffisance persiste, cesser l'administration de BLOCADREN* (voir ci-après).

Arrêt brusque du traitement avec BLOCADREN*: On a rapporté des cas de grave exacerbation de l'angine et d'infarctus du myocarde ou des arythmies ventriculaires chez des angineux survenant après l'arrêt brusque du traitement aux bêta-bloquants y compris BLOCADREN*. Lorsqu'on prévoit l'arrêt du traitement, il faut réduire graduellement la posologie, garder la même fréquence d'administration et surveiller de près les malades. Dans les situations d'extrême urgence, cesser l'administration du maléate de timolol étape par étape et garder le malade sous étroite surveillance. Si l'angine s'aggrave de façon marquée ou qu'une insuffisance coronarienne aiguë se développe, reprendre immédiatement le traitement avec BLOCADREN*, du moins temporairement.

On a rapporté diverses éruptions cutanées et xéroses conjonctivales; un grave syndrome

(syndrome oculo-muco-cutané) comprenant des conjonctivites sèches et des éruptions cutanées psoriasiformes ainsi que des otites et des sérites sclérosantes, s'est manifesté avec l'administration prolongée d'un seul bêta-bloquant, mais pas avec BLOCADREN*. Les médecins doivent être conscients que de telles réactions peuvent se manifester, et le cas échéant, qu'il faut cesser le traitement. Si une bradycardie sinusale grave se manifeste, administrer de l'atropine par voie intraveineuse et s'il n'y a aucune amélioration, de l'isoprotérénol par voie intraveineuse. Chez les malades souffrant de thyrotoxicose, le timolol peut diminuer les manifestations périphériques d'hyperthyroïdie sans améliorer la fonction thyroïdienne; accorder une attention particulière aux malades souffrant en plus d'insuffisance cardiaque.

PRÉCAUTIONS

Administrer BLOCADREN* avec circonspection aux malades prédisposés au bronchospasme d'origine non allergique; aux malades qui peuvent développer une hypoglycémie spontanée, ainsi qu'aux diabétiques qui reçoivent de l'insuline ou des hypoglycémifiants oraux. Lorsqu'on administre BLOCADREN* avec d'autres antihypertenseurs, il faut en régler la posologie selon les besoins de chaque patient (voir POSOLOGIE). Suivre de près les malades qui reçoivent aussi des médicaments provoquant une déplétion des catécholamines comme la réserpine ou la guanéthidine. Effectuer des examens de laboratoire pertinents et se montrer prudent pendant le traitement en présence de malades qui souffrent d'insuffisance de la fonction rénale ou hépatique. Il faudra probablement réduire la posologie chez les malades atteints d'insuffisance rénale. A la suite de l'administration par voie orale d'une dose de 20 mg de BLOCADREN*, on a observé de l'hypotension marquée chez des malades atteints d'insuffisance rénale grave lors d'une hémodialyse. **Malades devant subir une intervention chirurgicale:** Chez les angineux que l'on projette d'opérer, cesser graduellement l'administration de BLOCADREN* (voir MISE EN GARDE). Pour les interventions chirurgicales urgentes, les effets de BLOCADREN* peuvent être inversés, si nécessaire, en administrant de l'isoprotérénol ou du lévartérénol à des doses suffisantes. **Emploi durant la grossesse:** BLOCADREN* ne devrait pas être administré à des femmes enceintes, faute d'expérience clinique durant la grossesse. Si on l'administre en cas de grossesse éventuelle, il faut soupeser les avantages espérés du médicament en regard des risques possibles. **Emploi en pédiatrie:** Aucune étude n'a été effectuée avec BLOCADREN* dans le traitement des enfants.

RÉACTIONS DÉFAVORABLES

Réactions cardio-vasculaires: insuffisance cardiaque (voir MISE EN GARDE); effets secondaires attribuables à une diminution du débit cardiaque, comprenant: syncope, vertiges, faiblesse, hypotension orthostatique, réduction de l'irrigation rénale; bradycardie grave. Réactions moins fréquentes: allongement de l'intervalle P-R, bloc auriculo-ventriculaire du 2^e et du 3^e degré, arrêt sinusal (si une atteinte du noeud sino-auriculaire a été décelée antérieurement), extrémités froides, phénomène de Raynaud, claudication ou paresthésie, hypotension. **Réactions respiratoires:** dyspnée, bronchospasme; rarement, laryngospasme.

Réactions du système nerveux central: fréquemment: céphalées; moins fréquemment: faiblesse, somnolence, anxiété, vertiges, tinnitus, étourdissements, asthénie, insomnie, torpeur, dépression mentale; rarement, rêves mémorisés. **Réactions allergiques et dermatologiques:** éruptions cutanées, y compris un cas d'éruption cutanée psoriasiforme, et prurit; rarement, dermatite exfoliative. **Réactions gastro-intestinales:** vomissements, diarrhée, constipation, épigastralgie, nausée. **Réactions oculaires:** sécheresse des yeux. **Examens en laboratoire:** élévation de l'azote urémique du sang ou de la SGPT (transaminase glutamopyruvique sérique).

MONOGRAPHIE SUR DEMANDE

PRÉSENTATION

Ca 8866—Le comprimé bleu pâle, plat, au rebord biseauté, sécable et portant d'un côté le nom Frosst, contient 10 mg de maléate de timolol. Flacons de 100 et de 500.

Ca 8911—Le comprimé blanc, plat, au rebord biseauté, sécable et portant d'un côté le nom Frosst, contient 5 mg de maléate de timolol. Flacons de 100.

1. Données consignées au dossier.
2. Veterans Administration Cooperative Study Group on antihypertensive agents, "Propranolol in the treatment of essential hypertension", *JAMA*, 237, (21), mai 1977, p. 2303-2310.
3. Fleminger, R., "Visual hallucinations and illusions with propranolol", *Brit. Med. J.*, 1, (6121), mai 1978, p. 1182.



BCDN-9-446 JA-F



Frosst

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

On reconnaît que les bêta-bloquants

sont à la fine pointe du progrès

dans la maîtrise de
la haute pression

Chez la plupart des patients,
BLOCADREN*
employé seul ou avec une thiazide

maîtrise efficacement

la haute pression.¹

BLOCADREN*

(comprimés de maléate de timolol)

Un bêta-bloquant / antihypertenseur qui possède trois autres avantages...

BLOCADREN*

(comprimés de maléate de timolol)

2

La simplicité -

Une posologie biquotidienne simple

3

La commodité -

Un réglage posologique facile

Même si la posologie doit être individualisée, la plupart des hypertendus répondent bien à une posologie quotidienne de 30 mg ou moins.

Dans une récente étude effectuée chez des hypertendus traités avec le propranolol seul, il a souvent fallu administrer de fortes doses, ce qui a nécessité une période de réglage un tant soit peu longue et compliquée?

4

Une grande collaboration des patients à leur traitement -

BLOCADREN* est habituellement bien toléré

Chez la plupart des patients, on constate très peu d'effets sur l'activité mentale ou physique.

Les résultats d'une récente étude montrent que des hallucinations visuelles peuvent se produire chez les patients recevant des doses modérées de propranolol³

Quatre avantages qui pourraient faire de

BLOCADREN*

(comprimés de maléate de timolol)

un médicament de choix dans l'hypertension

La Corporation professionnelle des médecins et l'Éducation médicale continue au Québec

Augustin Roy¹ et François Laramée²

L'objet de cet article est de faire part du point de vue de la Corporation des médecins sur l'éducation médicale continue au Québec. Nous voulons le faire en exposant d'abord les prémisses sur lesquelles la Corporation s'est fondée pour établir sa philosophie de base en éducation médicale continue (EMC) et en soulignant l'orientation qu'elle a prise à partir de cette philosophie. Par la suite nous décrirons le rôle qu'elle s'efforce de jouer dans ce domaine et nous soumettrons une manière de concevoir un partage de la responsabilité entre les organismes qui mettent sur pied des structures ou des programmes d'EMC, compte tenu des principes établis, des besoins à satisfaire et des ressources que peuvent offrir les divers types d'organismes professionnels ou institutionnels.

Partons, si vous le voulez bien, de la définition que donne de l'EMC, l'Organisation Mondiale de la Santé, «celle que le médecin entreprend à l'issue de ses études médicales de base et, le cas échéant, à l'issue des études complémentaires qui préparent à une carrière d'omnipraticien ou de spécialiste»¹.

L'EMC comprend donc toute activité éducative, qu'elle soit ou non organisée, reconnue ou obligatoire, ayant pour but d'assurer une qualité optimale de soins grâce au maintien de la compétence professionnelle du médecin, cette compétence étant le fruit d'un harmonieux équilibre de connaissances, d'habilités et de comportement.

Si nous considérons le contexte pédagogique particulier (andragogique) dans lequel se situe l'EMC, nous réalisons qu'elle concerne le médecin en exercice depuis le moment où il a terminé sa formation professionnelle de base et qu'un des points importants sur lequel il faut compter, c'est sa motivation personnelle à se maintenir à jour, cette motivation découlant entre autres de son goût du travail bien fait, du besoin qu'il éprouve d'avoir la considération de son milieu professionnel et du public auquel il offre ses services et d'être à la hauteur des problèmes qu'il est appelé à résoudre et enfin du plaisir qu'il éprouve à développer de nouvelles aptitudes ou à acquérir de nouvelles connaissances². Soulignons à ce sujet que

dans le contexte d'une médecine conventionnée, le médecin se trouve, au moins partiellement, à l'écart d'un des facteurs importants de stimulation, celui de vouloir améliorer ses revenus par l'acquisition d'une plus grande compétence.

Les chances pour le professionnel en exercice de maintenir et de stimuler sa motivation sont d'autant meilleures qu'il a acquis au cours de ses années de formation ou après celles-ci un sens profond de l'auto-critique qu'il cultive constamment et une habitude d'auto-apprentissage qu'il développe et maintient par le recours à des méthodes éducatives appropriées³.

Il nous semble important de rappeler ici certaines des caractéristiques reconnues par les éducateurs d'adultes⁴.

- Notons au départ que l'adulte a besoin d'être autonome, responsable, indépendant et libre de choisir son orientation. Il aime que l'on respecte sa capacité de veiller à ses propres affaires; il a une certaine tendance à résister à un enseignement différent de celui qu'il envisage lui-même et à résister à une manière d'apprendre opposée ou seulement différente de sa manière personnelle.
- Les adultes constituent habituellement les uns par rapport aux autres des sources d'éducation qui méritent d'être exploitées. L'expérience peut permettre d'intégrer de nouveaux apprentissages en les reliant à du déjà vu, même si parfois elle s'oppose à l'acquisition de nouvelles attitudes.
- Tout comme le jeune, l'adulte traverse des périodes de croissance qui sont en relation avec des tâches de plus en plus complexes et ce sont les problèmes à résoudre qui lui fournissent une importante motivation pour chercher à se perfectionner.
- L'adulte considère l'étude comme un moyen de mieux répondre aux nécessités des problèmes quotidiens qu'il est appelé à résoudre. Il cherche des solutions immédiatement applicables et aura d'autant plus tendance à rechercher des activités éducatives qu'il y trouvera une application courante immédiate.

1) Président-Secrétaire général de la Corporation professionnelle des médecins du Québec.

2) Directeur du Service de l'Éducation médicale continue à la Corporation professionnelle des médecins du Québec.

Si nous nous plaçons maintenant dans la perspective des lois et des règlements du Québec dans ce domaine particulier, nous devons tenir compte de ceux relatifs au maintien de la compétence et à l'EMC.

- La Loi sur les services de santé et les services sociaux impose aux médecins exerçant dans les centres hospitaliers et dans les centres locaux de services de santé et de services sociaux, de se constituer en conseil des médecins et dentistes, dont la fonction est:
 - de surveiller et d'évaluer l'exercice des membres de ce conseil;
 - de maintenir leur compétence⁵.
- Par ailleurs, le Code des professions, qui établit les responsabilités légales de toutes les corporations professionnelles
 - crée l'obligation de former un comité d'inspection professionnelle dont la fonction est:
 - de surveiller l'exercice professionnel de ses membres et
 - de s'assurer de leur compétence⁶.

Le Comité d'inspection professionnelle de la Corporation fait des recommandations aux médecins qu'il visite et peut en outre recommander au Bureau de la Corporation d'imposer à un confrère, lorsqu'il le juge nécessaire, un stage de perfectionnement et de limiter son exercice pendant la durée de ce stage⁷. Il donne à la Corporation la responsabilité d'organiser des cours et des stages d'EMC pour ses membres⁸ et crée l'obligation d'adopter un code de déontologie⁹.

Un des articles de ce code impose au médecin le devoir d'exercer sa profession selon les normes médicales actuelles les plus élevées, et dans ce but, de se tenir constamment à jour et de se perfectionner¹⁰.

Tout en tenant compte des exigences andragogiques, des lois et des règlements, la Corporation s'est vue obligée de se pencher sur ce problème avec réalisme et de tenir compte des activités éducatives de toutes sortes offertes aux médecins par divers organismes et institutions bien structurés déjà existants.

En effet

- des cours sont organisés par au moins trois des quatre facultés de médecine du Québec et s'adressent selon le cas, aux omnipraticiens, aux spécialistes, ou le plus souvent, à l'ensemble du corps médical;
- des sessions éducatives sont régulièrement préparées à l'intention de leurs membres par de nombreuses associations professionnelles, notamment par les fédérations d'omnipraticiens et de spécialistes, que ce soit sous la forme de sessions très bien structurées ou de congrès thématiques¹¹;
- au moins deux organismes éditent des audiocassettes traitant principalement de questions de médecine générale;
- de nombreuses associations professionnelles de spécialistes offrent à leurs membres la possibilité de procéder à des tests d'auto-évaluation.

En outre

- la littérature médicale est abondante;
- les conseils des médecins et dentistes d'un grand nombre de centres hospitaliers ont régulièrement des activités éducatives;
- la consultation entre professionnels constitue une occasion exceptionnelle de parfaire leurs connaissances respectives.

Se basant sur ces divers facteurs, la Corporation en est arrivée aux conclusions suivantes^{12,13}:

- L'EMC doit avoir pour but de maintenir et d'accroître la compétence du médecin conformément à la constante évolution de la médecine, de manière à ce qu'il assure aux patients qui ont recours à lui des services d'une qualité optimale.
- La responsabilité d'assurer l'EMC est fondamentalement et primordialement une responsabilité individuelle. Cette responsabilité doit commencer à se développer au moment où le médecin est en formation et se continuer pendant toute la durée de sa vie professionnelle. La mise en application de cette responsabilité doit être polymorphe, adaptée aux divers besoins du professionnel, tout autant qu'à ceux de la population à laquelle il prodigue ses soins qu'aux diverses formes de son exercice.

L'action qui peut être entreprise en EMC par des groupes, des organismes ou des associations doit viser à encourager cette responsabilité individuelle, à respecter les principes de l'éducation des adultes, et à offrir des formules souples, adaptées et accessibles au plus grand nombre de médecins. Ces formules ne peuvent être exclusives et doivent au contraire viser à être complémentaires. Pour éviter les duplications et assurer une efficacité optimale, il doit en outre être prévu des modes de coordination de l'action des différents intervenants.

- En raison du mandat que lui attribue le Code des professions, la Corporation est dans une position exceptionnelle pour déceler les besoins en EMC des médecins et pour assurer la coordination des différentes activités éducatives. Son premier devoir est évidemment de répondre aux besoins qu'elle décèle grâce aux mécanismes dont elle dispose; elle doit de ce fait tenir compte des recommandations qui découlent des visites effectuées par le Service d'inspection professionnelle qui concernent des problèmes particuliers d'EMC. Elle n'interviendra dans l'organisation des activités éducatives que dans certains cas, pour suppléer à certaines lacunes ou dans des domaines particuliers qu'elle jugera prioritaires dans l'intérêt supérieur de la collectivité.

Partant de ces principes, voici les divers rôles que la Corporation a décidé d'assumer dans le domaine de l'EMC:

- Inciter ses membres à prendre personnellement en main leur propre EMC.
- Susciter l'organisation d'activités éducatives dans toute la Province, soutenir les organismes qui en assurent la dispensation et intervenir s'ils n'arrivent pas à répondre aux besoins.
- Utiliser les mécanismes et les structures de la Corporation, notamment le Comité et le Service d'inspection professionnelle et le Service d'éducation médicale continue pour:
 - déceler les besoins de ses membres sur les plans individuel, collectif, local, régional ou provincial;
 - informer les médecins des ressources mises à leur disposition;
 - répondre à des besoins qu'elle est seule en mesure de satisfaire;

— transmettre aux organismes engagés en éducation, notamment en EMC, des informations pertinentes et utiles.

— Organiser et coordonner les activités d'EMC de manière à s'acquitter fidèlement du mandat qui lui a été conféré en vertu du Code des professions, dans le cadre

des structures de la Corporation, auprès des organismes, groupes ou associations engagés en EMC

— Participer au financement des activités éducatives, sur la base des politiques et des critères qu'elle a établis¹⁴.

— Coopérer avec les organismes engagés en EMC et s'assurer leur collaboration.

Dès la mise sur pied du service d'EMC, la Corporation s'est faite l'instigatrice de la création d'un organisme de concertation et de coordination en EMC couvrant toute la Province. C'est ainsi qu'a été constitué le Conseil de l'EMC du Québec qui groupe des représentants des quatre facultés de médecine du Québec, des deux grandes fédérations de médecins (spécialistes et omnipraticiens) et des associations professionnelles tels l'Association des médecins de langue française, l'Association Médicale du Québec, le Collège Royal des médecins et chirurgiens du Canada, le Collège des médecins de famille du Canada. La Corporation assume la responsabilité de l'infrastructure administrative de ce Conseil et de son secrétariat. Ce Conseil constitue un des instruments indispensables propres à assurer la concertation des divers organismes intéressés et la coordination de leurs activités éducatives¹³.

En acceptant au départ le principe que la responsabilité de l'EMC est fondamentalement individuelle, la Corporation a la conviction d'agir dans le respect des principes de l'andragogie et du droit des individus à faire appel aux moyens qu'ils jugent les plus appropriés à leurs besoins et à leur manière personnelle d'acquérir de nouvelles connaissances, habitudes et attitudes. *Chaque médecin a l'obligation de se tenir à jour et de se perfectionner; il n'est cependant nullement forcé d'avoir recours à un moyen plutôt qu'à un autre.*

Il devient ainsi normal et dans la logique des choses de considérer les organismes et les institutions qui organisent des programmes d'activités éducatives comme autant de ressources qui doivent être mises à la disposition des médecins et répondre aussi parfaitement que possible à leurs besoins et à leurs aspirations.

Il est évident, notamment dans le domaine de la médecine, que le contenu des programmes d'éducation doit être d'une très grande variété. Rappelons à ce sujet que les activités professionnelles des médecins s'exercent au sein de 32 spécialités médicales reconnues et qu'il existe en outre plusieurs manières de pratiquer la médecine générale ou la médecine de famille selon le milieu et selon les conceptions personnelles du praticien. Soulignons également que d'une façon générale, chaque médecin a, sur le plan des connaissances et des habiletés, deux grands ordres de besoins à satisfaire: il doit maintenir les connaissances et habiletés, toujours indispensables, qu'il a déjà acquises et se tenir en outre au courant des nouveautés qui concernent son domaine particulier d'exercice. La part de travail personnel est importante et doit le demeurer. Si pour répondre à ses besoins éducatifs le professionnel fait appel aux organismes qui se donnent pour tâche de préparer des activités éducatives, il doit, quant à lui, être en mesure de susciter de leur part des programmes qui répondent à ces deux grands impératifs.

Nous proposons ci-dessous une des façons dont pourrait se faire le partage de la responsabilité de l'organisation des activités entre les différents groupements et

institutions soucieux de répondre aux besoins des praticiens.

Le rôle de l'Université en EMC pourrait être:

— de veiller à ce que les professionnels qu'elle forme deviennent des «auto-apprenants», cette action devant s'exercer au cours de la période de formation;

— de former un corps enseignant apte à avoir un rôle de facilitation et d'animation dans l'apprentissage personnel des praticiens;

— de faire, dans ce domaine particulier, des recherches en vue de développer des méthodes et des techniques d'évaluation professionnelle ainsi que des méthodes d'apprentissage adaptées aux adultes;

— de favoriser la participation des professeurs des différentes facultés ou écoles aux activités organisées hors-campus par des organismes groupant les professionnels en exercice par affinité, par genre d'exercice et selon le milieu en cause;

— de mettre l'accent, dans l'organisation d'activités éducatives, sur celles qui mettent à contribution les connaissances approfondies du personnel enseignant, donnant aux médecins en exercice une raison de se prendre réellement en main dans l'organisation d'activités éducatives reliées à leur exercice quotidien et les incitant ainsi à ne pas toujours dépendre de la faculté pour régler leurs problèmes éducatifs.

Nous voudrions souligner ici que l'université a intérêt à favoriser l'ouverture d'esprit de ses professeurs à l'endroit des médecins en exercice et de leurs associations professionnelles, notamment en favorisant leur participation active au sein des organismes qui assument des responsabilités dans la planification et l'organisation des activités éducatives. Il sera ainsi possible d'amener les médecins à une plus grande autonomie et les mettre en mesure de déterminer par eux-mêmes leurs propres besoins éducatifs avec le concours des enseignants. Le seul risque que pourrait courir l'université en agissant ainsi serait de gagner en efficacité et en rendement ce qu'elle pourrait perdre en exclusivité.

Quant aux Associations, leur rôle pourrait être, à partir du type d'affinité qui est à la base du regroupement de leurs membres:

— de détecter les besoins éducatifs de leurs membres, tant sur le plan du maintien des connaissances et des habiletés déjà acquises que sur celui de l'acquisition de nouvelles compétences;

— de faire appel à toutes les ressources disponibles, tant celles du milieu, que celles, quand elles sont nécessaires, des écoles ou des facultés;

— de s'assurer que les activités éducatives permettent à tous leurs médecins, dans toute la Province, d'en profiter pleinement.

Il est également important de la part des associations de s'assurer qu'au sein des structures responsables de la planification et de l'organisation des activités éducatives, il existe un harmonieux équilibre entre les confrères qui ont et ceux qui n'ont pas de fonctions éducatives universitaires de façon à éviter qu'un groupe se sente dominé par l'autre. Si au sein des structures, les besoins des professionnels sont déterminés à la fois par des professionnels en exercice et par des enseignants, il y a tout lieu d'espérer que les programmes établis permettront à chaque médecin et de maintenir ses connaissances et de se perfectionner, parce que les objectifs, le contenu et les méthodes auront été fixés d'un commun accord.

Le rôle du conseil des médecins et dentistes de chacun des établissements de la Province est important et primordial. Les activités éducatives qu'ils organient devraient être, en principe, celles qui répondent le mieux aux besoins des médecins qui y exercent; en effet, les méthodes d'évaluation mises en place pour appliquer les

règlements de la Loi sur les services de santé et les services sociaux constituent un instrument privilégié pour la détermination des besoins, lorsqu'employées d'une manière appropriée et positive.

Au surplus, les établissements répartis à l'étendue de la Province pourraient devenir des centres régionaux d'éducation continue si les associations régionales d'omnipraticiens et de spécialistes s'entendaient pour créer des structures de concertation dont un des objectifs serait d'offrir périodiquement à l'ensemble des médecins d'une région des programmes d'éducation. Les médecins de ces régions, de même que ceux qui sont appelés à y assurer des services de consultation, à l'occasion, devraient constituer le principal noyau d'enseignants, sans négliger de faire appel aux universitaires, quand cela est nécessaire.

Il est dans les vues de la Corporation de faire la promotion de ces structures régionales, prioritairement dans les régions où les médecins ont le plus de difficultés à recourir régulièrement à des activités éducatives.

En conclusion, nous rappelons que la législation québécoise reconnaît à la Corporation un pouvoir dans le domaine de l'éducation continue. Si elle n'a pas de choix à faire quant à ce pouvoir, elle en a quant aux moyens à mettre en place pour l'assumer. C'est ce qu'elle tente de faire dans le respect des principes de l'éducation et de la réalité québécoise actuelle.

Bibliographie

1. Organisation Mondiale de la Santé — La formation permanente des médecins. Rapport d'un comité d'experts de l'OMS. Genève, 1973. (Série de rapports techniques, no 534) p. 5.
2. Id., La formation permanente des médecins. pp. 9-10.
3. Id., La formation permanente des médecins. pp. 10-11.
4. Knowles, Malcolm S. — Program Planning for Adults as Learners. *Adult Leadership*. February 1967, vol. 15, no. 8, pp. 267-268; 278-279.
5. Québec (Province) Lois, Statuts, etc. — Loi sur les services de santé et les services sociaux (1971, c.48) Sanctionnée le 24 décembre 1971. Modifiée par 1973, c.38; 1974, c.42; 1975, c.61; 1975, c.62; 1977, c.48; 1978, c.72, Québec, Editeur officiel du Québec.
6. Id., Code des Professions (1973, c.43) Sanctionné le 6 juillet 1973. Modifié par 1974, c.65; 1974, c.6; 1975, c.81; 1975, c.80; 1977, c.5; 1977, c.66. Québec, Editeur officiel du Québec.
7. Id., Code des Professions (1973, c.43) Articles 110, 111.
8. Id., Code des Professions (1973, c.43) Articles 84, para. j.
9. Id., Code des Professions (1973, c.43) Article 85.
10. Corporation professionnelle des médecins du Québec — Code de déontologie médicale; actes dérogatoires à l'honneur et à la dignité professionnelle. 2^e éd. (3^e réimpr.) Montréal, septembre 1978. Article 52, para. 4.
11. Conseil de l'Education Médicale Continue du Québec — Répertoire d'activités éducatives, vol. 1, no. 2, 1979.
12. Corporation Professionnelle des Médecins du Québec — Mémoire présenté à l'O.S.S. (Organisation des Sciences de la Santé) du ministère de l'Education du Québec. Document non publié.
13. Id., Bulletin, vol. XV, no 4, octobre 1975. Rapport annuel 1974-1975, pp. 56-59.
14. Id., Bulletin, vol. XVI, no 3, août 1976, p. 99.

Les opérés s'alimentent souvent très mal

Les opérés risquent de souffrir de malnutrition et ce n'est pas dû au seul fait qu'ils ne font que grignoter. Le jeûne préopératoire, la diète postopératoire souvent restreinte, les carences latentes et la maladie constituent d'autres facteurs susceptibles de provoquer de la malnutrition chez un opéré.

Pour vos malades, une «diète selon la tolérance» n'est pas toujours suffisante lorsqu'ils doivent subir une intervention chirurgicale ou pendant leur convalescence postopératoire. Ils ont besoin d'une alimentation complète, facile à prendre et à servir et pouvant s'adapter aisément à tous les opérés.



Résumé

Les auteurs font d'abord une révision d'un certain nombre de questions, notamment la définition que donne de l'éducation médicale continue l'Organisation Mondiale de la Santé, certaines caractéristiques reconnues de l'éducation des adultes, les lois et règlements du Québec qui concernent le maintien de la compétence et l'éducation médicale continue, l'occupation du champ de l'EMC par un certain nombre d'organismes.

Ils établissent les principes sur lesquels la Corporation s'est basée pour l'orientation de ses politiques en éducation continue et le rôles qu'elle a décidé d'assumer. Ils proposent une manière de faire un partage de l'organisation des activités entre les différents groupements et institutions, notamment les universités, les associations professionnelles et les établissements (hôpitaux, C.L.S.C., etc.), et soulignent l'attention qu'il faudrait apporter à la création de centres régionaux d'EMC.

Summary

The authors recall the World Health Organization's definition of Continuing Medical Education, some of the recognized characteristics of adult education, the Québec laws and regulations pertaining to the maintenance of professional competence and C.M.E., and the variety of groups and organizations involved in the production of C.M.E. activities.

They establish the principles that have served to determine the policies and the functions of the Corporation in C.M.E.

They propose one way of sharing the organization of activities between the various groups and institutions, namely the medical schools, the professional associations and the different establishments (hospitals, local community service centres, etc.). They emphasize on the attention that should be given to the creation of regional centres of C.M.E.

Symposium sur la stérilisation . . . p. 639

Avec Ensure, ils reçoivent tous les éléments nutritifs nécessaires sous la forme d'une boisson délicieuse.

ENSURE est un liquide délicieux prêt à servir qui fournit aux opérés une alimentation complète. Pris avec le repas comme collation, il procure les protéines, les lipides, les glucides, les vitamines et les minéraux essentiels qu'aucune boisson hypercalorique ou lait battu ne peut fournir.

ENSURE est l'aliment idéal pour les opérés. Son osmolalité et sa charge osmotique sont faibles et il laisse peu de résidu.

ENSURE est toujours prêt à utiliser par la bouche ou par sonde, soit comme supplément nutritif ou comme repas complet.

ENSURE*
Le meilleur moyen de prescrire une alimentation complète.

*Marque déposée



ROSS LABORATOIRES ROSS
Division des Laboratoires Abbott, Limitée
Montréal, Canada H4P 1A5

Le décongestionnant fait la différence ...

Dans les cas d'allergies saisonnières ou permanentes, un antihistaminique peut n'assurer qu'un soulagement partiel... ORNADE-A.F.[®] (formule antiallergique) renferme un antihistaminique et un décongestionnant qui soulagent l'enchifrènement, le gonflement des yeux ainsi que les éternuements, les démangeaisons et l'écoulement nasal. Une seule capsule SPANSULE[®], à désagrégation prolongée, toutes les 12 heures, apporte un soulagement de jour comme de nuit.

CAPSULES

ORNADE-A.F.[®]

SPANSULE[®]

FORMULE ANTIALLERGIQUE

(maléate de chlorphéniramine, 12 mg, chlorhydrate de phénylpropanolamine, 75 mg)



Plus qu'un
Simple
Antihistaminique

PAAB
CCPP

ORAF:M18F

SK&F
une société SmithKline

SMITH KLINE & FRENCH CANADA LTD.
MONTREAL (QUEBEC) H4M 2L6

Tribune éditoriale

Les réactions immunologiques à médiation cellulaire

Cellules et médiateurs

Micheline Pelletier
Département de Pathologie
Université de Montréal et
Hôpital Sainte-Justine

Serge Montplaisir
Département de Microbiologie et Immunologie
Université de Montréal et
Hôpital Sainte-Justine

Les réponses immunologiques comprennent les réactions à médiation humorale et les réactions à médiation cellulaire. Les premières impliquent la participation d'anticorps et se divisent elles-mêmes en trois types de réactions :

- les réactions de type anaphylaxie qui sont secondaires à l'interaction de l'antigène avec des anticorps de la classe des IgE fixés sur la membrane des mastocytes et des basophiles. Cette interaction antigène-anticorps entraîne la dégranulation de ces cellules avec libération de certaines substances appelées amines vasoactives (histamine, substance lente de l'anaphylaxie, etc . . .) qui sont les médiateurs de ce type de réaction;
- les réactions à anticorps cytotoxiques qui surviennent lorsque des anticorps de la classe des IgG ou des IgM sont dirigés contre des antigènes de surface cellulaire ou fixes dans certaines structures comme la membrane basale. Le complexe antigène-anticorps à la propriété d'activer le complément qui est le médiateur de ce type de réaction;
- les réactions à complexes immuns qui se produisent lorsque les anticorps sont dirigés contre des antigènes solubles. Il y a alors formation de complexes antigène-anticorps, encore appelés complexes immuns, qui peuvent se déposer dans les parois vasculaires où ils ont la capacité d'activer le complément qui est le médiateur de ces réactions.

Les réactions à médiation cellulaire se divisent en deux types de réactions:

- les réactions de cytotoxicité qui ont été définies *in vitro* et qui joueraient un rôle principalement au cours du rejet des allogreffes et dans la lutte antitumorale. Quatre cellules ont été définies comme cytotoxiques: le lymphocyte T, la cellule K, le macrophage et la cellule tueuse naturelle;
- les réactions d'hypersensibilité retardée dont l'exemple type est la réaction cutanée à la tuberculine. Cette dernière est caractérisée par une réaction inflammatoire au site d'injection de l'antigène

chez un individu présensibilisé atteignant une taille maximale 24-48 heures après l'injection. Histologiquement, cette réaction est caractérisée par une infiltration composée principalement de macrophages et de lymphocytes.

Les mécanismes physiopathologiques responsables des réactions d'hypersensibilité retardée sont longtemps demeurés obscurs. Cependant, au cours des quinze dernières années, de nombreux progrès ont été réalisés permettant de mieux comprendre ces réactions. Les premières études importantes ont été faites par David et coll. (1, 2) qui ont étudié les effets de l'antigène sur les cellules péritonéales de cobayes cultivées en tubes capillaires. Lorsque les cellules de l'exsudat péritonéal provenaient de cobayes préimmunisés avec le même antigène, ils ont observé une inhibition de la migration des cellules aux deux extrémités du tube capillaire. Par la suite, en utilisant des populations cellulaires purifiées, les mêmes auteurs ont démontré que les cellules migratrices étaient des macrophages et que la présence de lymphocytes sensibilisés à l'antigène était requise pour inhiber le phénomène de la migration (3). Ils ont conclu que mis en contact avec l'antigène, les lymphocytes sensibilisés sécrètent certaines substances qui ont la propriété d'inhiber la migration des macrophages *in vitro*. Ces substances qui sont différentes des anticorps et qui sont maintenant reconnues comme les médiateurs des réactions d'hypersensibilité retardée sont appelées "lymphokines".

Dans le présent numéro de l'Union Médicale du Canada, deux articles font le point sur deux aspects importants des réactions à médiation cellulaire. Le premier (4) traite des médiateurs des réactions d'hypersensibilité retardée. Plusieurs lymphokines ayant des activités biologiques diverses ont été identifiées (Tableau I). Cependant, comme le mentionne l'auteur, il n'est pas définitivement établi que toutes ces substances représentent des molécules distinctes. D'autre part, jusqu'à récemment, la conception que les lymphokines sont sécrétées par les lymphocytes T était un dogme de l'immunologie moderne. Les expériences de l'auteur démontrent la sécrétion de lymphokines par les lymphocytes B et la possibilité que certaines de ces substances soient inhibitrices des réactions à médiation cellulaire. Ces nouvelles données sont importantes pour la compréhension de la régulation de la réponse immunitaire à médiation cellulaire.

Le deuxième article (5) résume les fonctions du macrophage au cours des réactions à médiation cellulaire. La réaction d'hypersensibilité retardée représente un exemple caractéristique d'interaction lymphocyte-macrophage. Le lymphocyte est la cellule qui répond de façon spécifique à l'antigène. La stimulation antigénique entraîne la libération de substances (lym-

Tableau I.

Principales lymphokines et leurs activités biologiques.

Facteurs	Activités biologiques
Agissant sur les macrophages	
Facteur chimotactique	Attire les macrophages
Facteur d'activation	Augmente la mobilité et la phagocytose
Facteur inhibant la migration	Prévient la migration
Agissant sur les polynucléaires	
Facteurs chimotactique pour les éosinophiles	Attire les éosinophiles
Facteur chimotactique pour les basophiles	Attire les basophiles
Facteur chimotactique pour les neutrophiles	Attire les neutrophiles
Agissant sur les lymphocytes	
Facteur mitogène	Cause une transformation blastique
Lymphotoxine	Cytotoxique pour diverses cellules nucléées
Autres	
Interféron "Skin reactive factor"	Activité antimicrobienne Produit une réaction inflammatoire locale

phokines) qui retiennent et stimulent les macrophages de façon non spécifique. Ces derniers peuvent donc être considérés comme une population de cellules effectrices des réactions d'hypersensibilité retardée.

L'auteur résume les aspects morphologiques et fonctionnels des macrophages stimulés, activés et armés. Le mécanisme d'action des macrophages n'est pas élucidé. Cependant, il est possible qu'au cours de certaines réactions, les macrophages secrètent eux-mêmes des facteurs solubles et agissent par l'intermédiaire de ces facteurs.

Les lymphokines et les macrophages ont un rôle important à jouer au cours de certains processus pathologiques comme la défense contre certains micro-organismes et la lutte antitumorale. La stimulation non spécifique des macrophages *in vivo* de même que l'injection de lymphokines sont déjà utilisée en immunothérapie humaine. Le perfectionnement de ces manœuvres thérapeutiques est secondaire à la compréhension des phénomènes immunologiques, en particulier des réactions à médiation cellulaire et de leurs mécanismes régulateurs.

Bibliographie

1. David, J.R., Al-Askari, S., Lawrence, H.S. et Thomas, L. Delayed hypersensitivity in vitro. I. The specificity of inhibition of cell migration by antigens. *J. Immunol.* 93: 264, 1964.
2. David, J.R., Lawrence, H.S. et Thomas, L. Delayed hypersensitivity in vitro. II. Effect of sensitive cells on normal cells in the presence of antigen. *J. Immunol.* 93: 274, 1964.
3. David, J.R. Delayed hypersensitivity in vitro: its mediation by cell-free substances formed by lymphoid cell — antigen interaction. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 56: 72, 1966.
4. Yoshida, T. Mécanisme d'action des médiateurs lymphocytaires au cours des réactions immunologiques à médiation cellulaire. *Union Méd. Canada* 108: 1979.
5. Dumont, A. Macrophages et immunité: mécanismes et effets de l'activation des macrophages. *Union Méd. Canada* 108: 1979.

Recueil d'organes et greffe

Louis Laplante, M.D.
Néphrologue
Service de Néphrologie
Unité de Transplantation rénale
Hôpital Maisonneuve-Rosemont

La transplantation de tissus, de groupes de tissus ou d'organes est apparue très tôt dans l'histoire de la médecine comme solution logique à certaines déficiences survenant soit à la suite de maladie soit à la suite de traumatisme. Ce n'est toutefois que depuis une vingtaine d'années que ce rêve a pu se réaliser. Le phénomène de rejet reste en effet le principal écueil de la transplantation. De fait, seules les greffes de cornées et les transplantations de reins se pratiquent actuellement sur une assez grande échelle et avec un taux de succès assez élevé pour les rendre acceptables comme formes de traitement reconnues. Certes, l'on pratique de façon limitée la transplantation du foie, de la

moelle osseuse, du coeur, du poumon et du pancréas. Cependant, les taux de succès et de réhabilitation sont encore inconstants, et les complications occasionnées par le rejet ou par son traitement restent extrêmement léthales.

De 1970 à 1978, il s'est effectué au Canada 2700 transplantations rénales dont 785 au Québec. L'amélioration du traitement par immunosuppression, du choix des receveurs et des donneurs assurait à l'insuffisant rénal terminal greffé en 1976 une possibilité de survie d'un an d'environ 90%, et de survie de sa greffe d'environ 60%. Ce calcul de probabilité était amélioré par le jeune âge, la présence d'une glomérulonéphrite comme maladie rénale primitive, l'absence de maladies graves associées ou un donneur vivant apparenté.

La majorité des greffes rénales se font à partir de donneurs cadavériques. Au Canada, en 1976, il s'effectuait 355 greffes à partir de reins de cadavres, et 40 à partir de donneurs vivants apparentés.



(OBÈSE)

(HYPERTENDUE)

(DIABÉTIQUE)

(FUMEUR)

Lesquels parmi ces
malades
sont le plus susceptibles
d'être hyperlipidémiques?

Ils le sont tous!



L'hyperlipidémie, l'hypertension, le diabète, l'obésité et le tabagisme sont **tous** des facteurs qui augmentent le risque d'atteinte coronaire.

Chez de nombreux sujets, deux ou parfois plusieurs de ces facteurs étant présents, le risque de contracter prématurément une maladie cardiovasculaire est multiplié. Or, le tableau est compliqué davantage encore du fait qu'un grand nombre des sujets sont asymptomatiques aux stades précoces de la maladie.

Recherchez l'hyperlipidémie dans les situations suivantes

- en présence d'hypertension... les hypertendus sont souvent hyperlipidémiques.
- en présence de diabète... les diabétiques sont souvent hyperlipidémiques.
- en présence d'obésité... les obèses sont souvent hyperlipidémiques.
- chez les grands fumeurs... le tabagisme est nettement un facteur qui nuit à la santé.

Atromide-S

(CLOFIBRATE)

Il n'y a pas de substitut pour la qualité

Ayerst

LABORATOIRES AYERST
Division de Ayerst, McKenna & Harrison, Limitée
Montréal, Canada



LORSQUE LES TAUX DE LIPIDES SONT ÉLEVÉS, ATROMIDE-S (clofibrate) PEUT ABAISSER À LA FOIS LA CHOLESTÉROLÉMIE ET LA TRIGLYCÉRIDÉMIE.

Pour guide thérapeutique voir page _____

ACIM CCCF

Atromide-S

(clofibrate)

Indications

ATROMIDE-S est indiqué à titre de thérapeutique d'appoint au régime alimentaire et à d'autres mesures pour diminuer les taux élevés de lipidémie.

Contre-indications

Grossesse, lactation, hypersensibilité à ATROMIDE-S; troubles cliniquement importants de la fonction hépatique ou rénale.

Mise en garde

ATROMIDE-S doit être administré avec prudence lorsque ce traitement s'ajoute à une thérapeutique anticoagulante. On doit réduire celle-ci de la moitié (selon le cas individuel) afin de maintenir le temps prothrombinique au taux souhaitable pour prévenir toute complication hémorragique. On doit procéder à de fréquents dosages de la prothrombine jusqu'à ce qu'il ait été établi avec certitude que les niveaux en sont stabilisés. On rapporte qu'ATROMIDE-S déplace les autres médicaments acidiques tels que la phénytoïne et le tolbutamide des sièges de liaison aux protéines plasmatiques. Chez les diabétiques traités aux sulfonyles, l'hypoglycémie peut être aggravée par l'ATROMIDE-S.

La sécurité de ce médicament chez les enfants n'a pas encore été établie.

Précautions

On doit administrer le traitement avec circonspection aux sujets qui ont des antécédents d'ictère ou d'affection hépatique. Il est important de procéder à des contrôles fréquents de la fonction hépatique puisque le produit risque de causer des anomalies de cette fonction. Celles-ci sont ordinairement réversibles mais si l'anomalie persiste, on doit interrompre le traitement. On doit aussi procéder à des hématogrammes périodiques, des cas d'anémie et de leucopénie ayant été rapportés chez des sujets traités avec ATROMIDE-S. La prudence s'impose également en présence de taux sériques faibles en albumine. Des taux élevés de médicament non lié risquent, en effet, dans ces cas, de causer de la myalgie associée à une élévation de la phosphokinase créatinique. Ce syndrome pseudo-grippal, qui disparaît ordinairement à la réduction des doses, a été observé dans d'autres situations.

Réactions indésirables

La nausée survient dans les 5 p. 100 des cas environ. D'autres réactions plus rarement rapportées sont les vomissements, la diarrhée, la dyspepsie, la flatulence et les douleurs abdominales. Céphalées, étourdissements, fatigue, faiblesse, érythème, urticaire, prurit, stomatite se produisent à l'occasion. On a observé chez certains sujets une hausse transitoire des taux de la TGOS et de la TGPS en l'absence d'hépatotoxicité. Quelques cas d'augmentation de la rétention de la BSP ont été signalés. Des spasmes, des douleurs et de la faiblesse musculaire sont aussi des effets possibles.

Une monographie du produit est délivrée sur demande.

Posologie et mode d'emploi

Pour adultes seulement—
une capsule (1 g) deux fois par jour aux repas.

Présentation

N° 3243—La capsule renferme 500 mg de clofibrate en flacons de 100 et de 1000, et 1 g de clofibrate en flacons de 100.

Il n'y a pas de substitut
pour la qualité

Ayerst

LABORATOIRES AYERST
division de Ayerst, McKenna & Harrison, Limitée
Montréal, Canada
Fabrication canadienne selon accord avec
Imperial Chemical
Industries, Limited.



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 interligne, 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 doit 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 trente-cinq dollars par année (quarante dollars pour l'étranger). Les membres actifs en règle de l'Association des médecins de langue française du Canada sont considérés comme abonnés.

Le donneur rénal provient dans environ 70% des cas du centre effectuant la transplantation rénale ou de sa région d'influence immédiate. C'est donc dire qu'une minorité de donneurs rénaux proviennent de localités situées hors des régions métropolitaines.

Chaque province possède une organisation s'occupant de récupérer les reins. Au Québec une organisation centrale est en train de se former. Par contre, 3 organisations reliées entre elles et gravitant autour de 3 régions d'importance existent actuellement. Il s'agit de la région de Québec représentée par l'Hôtel-Dieu de Québec, de la région de Sherbrooke représentée par le Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke et de la région de Montréal regroupant sous le nom de Metro Transplantation les centres hospitaliers suivants: Notre-Dame, Maisonneuve-Rosemont, Royal Victoria, Montreal General et Sainte-Justine.

La situation de la transplantation rénale est dramatique au Québec. En effet, malgré l'augmentation de la population des insuffisants rénaux traités par la dialyse chronique sous toutes ses formes, le nombre de transplantations rénales reste stable depuis 1974 faute de donneurs rénaux. Un tableau comparatif illustrant la situation au Québec et en Ontario est très éloquent:

ANNÉE	1970	1971	1972	1973	1974	1975	1976	1977	1978	TOTAL
NOMBRE DE TRANSPLANTATIONS										
ONTARIO	79	88	75	109	115	156	165	167	174	1137
QUÉBEC	37	67	64	76	124	109	97	113	109	785

Divers moyens de sensibilisation du public soit sous forme de campagne de publicité, de distribution massive de formules de dons d'organes ou d'une formule de donation annexée au permis de conduire ont été mis en marche, et ont probablement porté leurs fruits. Cette assertion est difficile à

vérifier, mais il reste un fait indiscutable: il est aujourd'hui beaucoup plus facile de convaincre les parents d'un donneur éventuel de faire un don d'organes aux fins de transplantation.

Le problème du petit nombre d'organes disponibles pour fin de transplantation réside en bonne partie dans l'indifférence ou la non information de la gent médicale exerçant dans les centres hospitaliers où il ne s'effectue pas de transplantation.

Certes l'absence au Québec d'un centre unique de référence ne facilite pas la tâche du médecin voulant diriger un donneur vers un centre de transplantation. Cette situation sera remédiée bientôt et publicisée de façon adéquate.

En attendant, toutefois, nous exhortons la population médicale du Québec à communiquer avec l'unité de greffe rénale d'un centre hospitalier de sa région ou de son choix, pour y diriger un donneur éventuel et pour s'y informer. Chaque centre possède en effet une politique diminuant au minimum les problèmes de transfert de patients et de prélèvement d'organes.

La transplantation rénale est maintenant considérée comme un choix acceptable pour le traitement de l'insuffisance rénale chronique terminale. Elle assure une réhabilitation du malade et le réinsère dans la sphère sociale et familiale. C'est là également une des façons les plus profitables de diminuer le fardeau social et hospitalier du traitement de l'insuffisance rénale chronique.

Bibliographie

Rapport du Régistre Canadien sur l'insuffisance rénale (1976). La Fondation Canadienne des Maladies du Rein. Deveber, Georges A., Rapport annuel 1978, Société Canadienne de Néphrologie.

Bloc-Notes

par **André Arsenault**

Informatique et santé

L'Association canadienne pour l'avancement des sciences informatiques en santé (ACASIS) n'est encore connue que sous son appellation anglaise de Canadian Organisation for the Advancement of Computers in Health (COACH). Elle tenait, du 4 au 6 juin dernier, sa 11^{ème} Conférence annuelle à Toronto.

ACASIS se veut un forum interdisciplinaire regroupant les professionnels de la santé qui s'intéressent, chacun dans sa discipli-

ne, aux applications de l'informatique. On y retrouve aussi bien les infirmières que les archivistes, les administrateurs, les technocrates, les médecins et les éducateurs. Les présentations et les échanges qui y ont lieu sont donc assez loin des techniques informatiques proprement dites, de sorte que programmeurs, analystes et informaticiens restent un peu sur leur appétit sur le plan des recettes...

Par contre, l'ACASIS permet de faire le point sur les difficultés concrètes rencontrées au stade de l'implantation pratique des systèmes de traitement de données. Il est intéressant de constater jusqu'à quel point la médecine, le nursing, les archives et l'admini-

nistration se heurtent à la même difficulté: la motivation et l'intérêt de l'utilisateur ultime d'un système. Trop souvent, des sommes considérables sont consenties, et des efforts énormes consacrés à la conception et au développement de systèmes très sophistiqués de traitement de données qui subissent un rejet total de la part des usagers.

Dans les quelques lignes qui vont suivre, nous aimerions vous donner une vue générale de l'évolution des concepts depuis quelques années dans la philosophie systèmes, présenter quelques systèmes qui fonctionnent bien en administration, en nursing, et du

► 740

“Les Critères de détermination de la mort”

La Commission de réforme du droit du Canada vient de publier le premier document de travail de la série “Protection de la vie”. Ce document traite des problèmes juridiques posés par la détermination de la mort.

Depuis quelques années un problème juridique particulièrement pressant a été posé par l'apparition en médecine de nouvelles techniques permettant de maintenir la fonction respiratoire chez des individus en état de coma irréversible. Il existe des doutes notamment sur la responsabilité criminelle du médecin lorsqu'il prend la décision d'interrompre les procédures de soutien respiratoire.

Dans le document précité, la Commission de réforme du droit établit d'abord l'état de la question sur le plan médical et sur le plan juridique. Elle examine ensuite dans une seconde partie, les solutions qui peuvent être apportées au problème soit: la non-intervention du législateur, celle qui consiste à laisser aux tribunaux le soin, dans le cadre d'un procès criminel de se prononcer sur la question et d'établir ainsi une norme jurisprudentielle et enfin celle aux termes de laquelle le législateur interviendrait lui-même pour fixer une directive.

Comme le constate le document, de nombreux pays

ont jugé préférable de légiférer dans le domaine de façon à offrir aux médecins et au personnel hospitalier une norme claire et précise. Il en est ainsi notamment au Manitoba, dans un grand nombre d'Etats américains et en Australie. Toutes les lois de ces pays reconnaissent que la mort peut être déterminée en fonction de l'arrêt complet et irréversible de l'ensemble des fonctions cérébrales.

La Commission souligne qu'il appartient au médecin et non au législateur de déterminer le moment de la mort et les procédures médicales de constatation de celle-ci, de façon à ne pas figer l'évolution de la technologie médicale. Elle en vient à la conclusion qu'un texte général reconnaissant la pratique médicale actuelle est opportun, de façon à éviter que cette détermination n'ait lieu que par le biais d'un cas d'espèce.

La Commission propose donc au législateur l'adoption du texte suivant:

“Une personne décède au moment où elle subit une cessation irréversible de l'ensemble de ses fonctions cérébrales;

La cessation des fonctions cérébrales peut être constatée à partir de l'absence prolongée de fonctions cardiaque et

respiratoire spontanées;

Lorsque l'utilisation de mécanismes de soutien rend impossible la constatation de l'absence des fonctions cardiaque et respiratoire, la cessation des fonctions cérébrales peut être constatée par tout autre moyen reconnu par les normes de la pratique médicale courante.”

Le document de travail no. 23 est destiné à recueillir les commentaires et critiques du monde médical, des juristes et du public en général, avant que la Commission ne fasse au Parlement une recommandation définitive.

Toute personne intéressée est donc invitée à communiquer avec le commissaire en charge du projet à l'adresse suivante:

*Maître Jean-Louis Baudouin
Vice-président
Commission de réforme du droit
Bureau 2180
Place du Canada
Montréal, Québec
H3B 2N2*

Il est également possible de se procurer le document no. 23 intitulé “Les critères de détermination de la mort” à la même adresse.

**Congrès international tripartite
des médecins francophones**

**52e Congrès de l'AMLFC
Québec, 3-6 octobre 1979**

Regroupant:
Association des médecins
de langue française du Canada

Société médicale des Antilles
et de la Guyane Françaises

Association mondiale
des médecins francophones



Les exposants
pharmaceutiques
sont bienvenus.

Pour de plus amples
renseignements, entrez
en communication avec

Manon Marchand
adjoint au directeur

866-2053

**Congrès international tripartite
des médecins francophones
52^{ème} Congrès de l'A.M.L.F.C.
Québec, du 3 au 6 octobre 1979**

Date limite: 1 août 1979

Projet de communication libre

AUTEUR, Premier; AUTEUR, Second, AU-
TEUR, Troisième...
Institution et adresse abrégées.
Titre de la communication libre qui
doit être souligné.
-passer une ligne
Le résumé, en un paragraphe, doit être
confiné dans l'espace désigné de 3¼"x
6" (8.0 x 15.0 cm). Les résumés seront
reproduits directement dans l'Union
Médicale du Canada par procédé photo-
graphique et par ordre alphabétique
de premier AUTEUR. Le nom de celui qui
fera la présentation devrait être sou-
ligné. Tout doit apparaître en noir
sur blanc; tout symbole qui ne peut
être dactylographié doit être tracé à
la main à l'encre noire. Pour facili-
ter la dactylographie, l'encadrement
peut être tracé en bleu insensible à
la photographie (Dixon THINEX 394) ou
Eagle PRISMACOLOR 919). Les auteurs
peuvent utiliser des tableaux ou des
équations typo ELITE s'ils le désirent.
Les bas-de-page sont annotés par des
*, **; et les références par des chif-
fres. On devrait passer une ligne pour
bien séparer le texte des bas-de-page.
Le résumé devrait comporter: a) le
but du travail, b) les méthodes utili-
sées, c) un résumé des résultats obte-
nus, d) une conclusion spécifique.
-passer une ligne.
*Travail subventionné par x, y, z
**Note de bas-de-page.
1. Moron, G.: Un.Méd.Can.108,1-4-1979

Projet de stand scientifique

AUTEUR, Premier; AUTEUR, Second; AU-
TEUR, Troisième...
Institution et adresse abrégées.
Titre descriptif du stand scientifique
qui doit être souligné.
-passer une ligne
La description du stand doit être con-
finée dans l'espace désigné de 3¼"x 6"
(8.0 x 15.0 cm). De la même façon que
pour les communications libres, le ré-
sumé du contenu du stand scientifique
sera publié dans l'Union Médicale du
Canada par procédé photographique et
par ordre alphabétique du premier AU-
TEUR. Tout doit donc aussi apparaître
en noir sur blanc y compris les dessins,
symboles et équations. Si on désire
tracer l'encadrement pour faciliter la
dactylographie, on aura soin d'utiliser
une encre bleue insensible à la photo-
graphie (Dixon THINEX 394 ou Eagle
PRISMACOLOR 919). Autant que possible,
utilisez une typo ELITE afin d'unifor-
miser la présentation. La description
de stand devrait comporter: a) une
phrase énonçant les objectifs poursui-
vis par le(s) auteur(s), b) une brève
description de ce que les visiteurs
pourront voir, c) une énumération de
la (des) techniques de présentation
utilisées (affiche, diaporama, console
d'ordinateur, etc...)
-passer une ligne.
*Bas-de-page
**Bas-de-page
1. Références.

**Les informations suivantes sont requises lors de la soumission de votre projet.
Veuillez inclure deux copies additionnelles sur papier standard.**

MEMBRE DE:

AMLFC: _____ SMAGF: _____ AMMF: _____

FAITES PARVENIR LE TOUT À:

**Projet de communication libre
ou de stand scientifique
52^{ème} Congrès de l'A.M.L.F.C.
1440, rue Ste-Catherine ouest, suite 510
Montréal, Canada H3G 2P9.**

Soumis par: _____
(signature)

NOM: _____
(dactylographiez)

(adresse et code postal)

Bloc-Notes

(suite de la page 736)

côté des archives, parler un peu de SNOMED et vous présenter enfin le problème de la confidentialité des données tel qu'ACASIS l'a abordé.

Evolution des concepts et des systèmes.

Depuis longtemps, on rêve d'un système d'informatique médicale intégré et modulaire qui permette de répondre de façon globale aux besoins d'acquisition et d'analyse des données dans le secteur de la santé. Une telle approche globale ne s'est pas avérée réaliste. Plusieurs problèmes pratiques s'opposent à la création d'une banque de données unique. Sur le plan quantitatif, il existe une telle variété de données et de besoins qu'il faut abandonner l'idée de pouvoir jamais y arriver. De plus, sur le plan qualitatif, toutes les informations ne requièrent pas un même degré de confidentialité et ne présentent pas, non plus, les mêmes caractéristiques de fiabilité. Par exemple, une impression diagnostique ne présente pas les mêmes garanties de "solidité" qu'un résultat de laboratoire, et encore là...

Par conséquent, on a vu apparaître divers types de banques de données et divers genres de traitement en rapport avec les besoins spécifiques des usagers. Ce développement s'est effectué dans une anarchie relative, en ignorant presque totalement les besoins de communication et de coordination entre les divers systèmes. Le Docteur Marion Ball a proposé une taxonomie des systèmes existants qui permet de situer ces diverses applications dans un contexte plus général. Bien qu'un système d'informatique médicale intégré ne soit encore qu'un vœux pieux, on en voit de plus en plus poindre la nécessité et les caractéristiques souhaitables.

Les trois classes de système.

On peut distinguer trois classes de système qui correspondent en même temps à trois ni-

veaux de complexité et à trois secteurs d'application: les systèmes administratifs (Classe C), les systèmes cliniques (Classe B) et le système médical intégré (Classe A).

La classe C: Les systèmes de traitement des données à des fins administratives ont été développés au sein des hôpitaux, des régies d'assurance et des compagnies privées, afin de répondre à des impératifs de gestion et de planification. Ils étaient au départ proches des opérations comptables (facturation, comptes recevables, comptes à payer, grand livre, etc...) mais se sont rapprochés avec les années beaucoup des aspects planification et gestion (étude de main-d'oeuvre, taux d'occupation et de renouvellement, inventaire des facilités disponibles en tout temps et définition des besoins à venir...). Les implications de la première catégorie de systèmes étaient relativement simples, alors que la seconde commence déjà à poser des difficultés, ne serait-ce qu'en raison du type d'information qui y est requise (diagnostic d'entrée, final, médecin traitant et consultants).

Il est par exemple maintenant possible de s'abonner à un service de traitement de données qui permet à une administration hospitalière d'établir des statistiques par service et par médecin traitant, de même que par catégorie de diagnostic. Ainsi l'on saura établir que le séjour moyen des diabétiques dans le service du Docteur A est en moyenne 1.5 jour plus long que dans le service du Docteur B. Les implications sont ici de deux ordres: d'abord, le fait d'encoder les diagnostics dans une banque de données soulève la question de la confidentialité; ensuite, le fichage des médecins à des fins de gestion ne sera pas sans avoir des conséquences directes sur la pratique hospitalière, les administrateurs y voyant un instrument de contrôle et les médecins, une ingérence directe dans la relation thérapeutique. Par contre, les bénéfices sur l'ensemble des patients qui attendent leur entrée à l'hôpital et une meilleure

gestion des facilités disponibles, ne sont pas non plus négligeables. D'où la nécessité de s'entendre sur les objectifs poursuivis afin d'éviter qu'un effort de rationalisation louable ne dégénère en affrontement dont tout le monde sortirait perdant. Il est important de retenir que, même si les services informatiques de classe C sont en apparence anodins, leurs applications ultimes ne le sont pas, et que les professionnels de la santé doivent prévoir la possibilité d'ingérence et la prévenir, à l'avantage du patient et de la qualité des soins.

La classe B: Les systèmes cliniques ont proliféré de façon inégale. Leur apparition dans un milieu donné a surtout été le fait des intérêts et des nécessités locales et sectorielles. Ainsi, les laboratoires cliniques ont été parmi les premiers à ressentir la nécessité d'automatiser la gestion des échantillons et des rapports, en raison surtout du grand volume d'unités à traiter. Il faut par contre retenir le fait qu'une plus grande efficacité dans l'acheminement des rapports ne veut pas nécessairement dire une utilisation plus rationnelle des services disponibles. C'est là la différence entre efficacité et efficience, cette dernière considérant globalement l'efficacité de la production *aussi bien que* sa pertinence en regard du but ultime poursuivi, fut-il diagnostique ou thérapeutique.

Certaines disciplines, à cause de leur caractère plus proche des mathématiques et de la physique, telles médecine nucléaire et radiothérapie, ont eu d'emblée des affinités naturelles envers les services informatiques. Le traitement mathématique des fonctions (ferrocinétique) et des images est parfois très spectaculaire. On a vu cependant des systèmes très dispendieux en développement et en maintien qui ont achoppé au stade de l'implantation pratique, du seul fait que la portée clinique du traitement mathématique était négligeable. Dans un hôpital canadien, un système informatisé d'enregistrement et de traitement des données hémodynamiques a ainsi été

rejeté par l'hémodynamicien, ce dernier préférant de toute façon traiter manuellement ses données, ayant peut-être raison de croire qu'il avait un meilleur contrôle sur la qualité des informations en les déroulant manuellement qu'en faisant confiance à la machine. Par conséquent, la psychologie de l'utilisateur entre en ligne de compte et il n'est pas évident a priori que la possibilité d'informatiser soit une garantie de l'utilité d'informatiser.

D'autres systèmes cliniques sont aussi apparus. En pharmacie, le registre des médicaments de l'hôpital peut être informatisé et un dossier-patient peut être constitué. Ce système peut servir de base à une pharmacovigilance plus ou moins sophistiquée qui tient compte d'abord des risques d'interaction médicamenteuse mais aussi des erreurs de posologie, de même que des interactions médicaments-maladies. Ainsi, par exemple, les allergies peuvent être enregistrées et un avertissement automatique peut être programmé. Une telle application devient d'autant plus intéressante que les activités de clinique externe deviennent diversifiées et que le nombre de professionnels qui voient le même malade a tendance à augmenter, de sorte que le patient a tendance à être moins bien connu par l'intervenant.

En nursing, aux archives, on a aussi développé des applications qui permettent un meilleur contrôle des opérations ou un recouvrement plus rapide de l'information. Encore là, chaque secteur d'implantation doit faire l'objet d'une analyse détaillée qui ne tient pas seulement compte de la possibilité technique d'informatiser, mais encore et surtout de l'attitude du personnel impliqué au stade des opérations d'un tel système. Un usager mécontent, qui n'a pas le choix, va se plier aux exigences d'un système, mais il risque d'introduire des données non fiables dont l'analyse sera totalement incorrecte, pour ne pas dire dans certains cas dangereuse.

La classe A: Le système médical intégré n'est donc pas pour demain et il est même possible qu'il ne voie jamais le jour. Cependant, il y a eu depuis quelques années une évolution à partir de systèmes de comptabilisation, en passant par les systèmes de gestion et de rapport cliniques, vers les systèmes dont le patient devient la préoccupation première: que ce soit à des fins d'optimisation des facilités disponibles, d'évaluation de l'efficacité et de l'efficience des services rendus, voire même à des fins d'évaluation des professionnels eux-mêmes et à leur éducation continue par le biais d'un "feed-back" sur leur rendement. Il faut se rappeler cependant que le degré de globalité va de pair avec le degré de complexité. Aussi que les données requises ont tendance à devenir de plus en plus proche de ce qui est le plus confidentiel: l'identité du patient et son diagnostic. Les bénéfices escomptés doivent toujours être rapportés aux risques impliqués.

Snomed

La Nomenclature médicale standard (NOMESTA), en anglais Standardized Nomenclature of Medicine (SNOMED) a été développée à l'Université de Sherbrooke grâce au soutien de l'American College of Pathology. Le docteur Roger Côté en a été le principal artisan. Mais ce n'est pas au Québec que ses principales applications ont vu le jour.

Plusieurs sont déjà familiers avec la Classification internationale des maladies (ICD-9) et ne comprennent pas tellement ce que le terme nomenclature implique. En fait, une nomenclature représente un classement méthodique de l'ensemble des termes employés dans une discipline: les termes y sont organisés de façon logique, permettant des regroupements de concepts qui ne sont pas nécessairement définis a priori. Une classification est exactement, à l'inverse, un regroupement de plusieurs concepts (symptômes, signes, topologie, morphologie, etc..) sous une

désignation unique (maladie, syndrome). Une classification a ses limites. Si l'univers taxonomique est stable, qu'il y a peu de nouvelles entités et de catégories ajoutées, une classification suffit à répondre aux besoins de communication d'une discipline. Il n'en est plus de même en médecine où l'univers taxonomique n'a jamais été aussi flottant, surtout depuis l'émergence des préoccupations en matière d'environnement et de santé; sans compter l'apparition occasionnelle de classifications entièrement nouvelles dans certaines disciplines comme la psychiatrie*. Par conséquent, il faut reconnaître que le besoin d'une nomenclature standardisée ira grandissant, et qu'il faut donner aux initiateurs d'un tel projet le crédit d'avoir pressenti avec justesse sa nécessité. Qu'est-ce donc que NOMESTA?

NOMESTA est une nomenclature multi-dimensionnelle complète des termes utilisés dans les disciplines de la Santé. Elle est d'emblée lisible par un ordinateur, comportant une structure logique dans sept dimensions différentes. Chaque dimension est modulaire et peut être reliée à n'importe quelle autre dimension à des fins de classification. Les sept modules sont: la topographie, la morphologie, la fonction, l'étiologie, la maladie, les procédures techniques et l'occupation.

Les quatre premiers modules, mis bout-à-bout dans un ordre quelconque, permettent de constituer une catégorie nosologique complexe (maladie ou syndrome). Celle-ci constitue un cinquième module qui, avec les quatre premiers, représente un système intégré nomenclature-classification permettant de coder et de traiter tous les aspects d'un diagnostic, et du signe, au symptôme, au problème et à la maladie. La nomenclature des actions prises et des interventions de nature administrative diagnostique, thérapeutique et pré-

* Voir l'article du docteur Hubert Wallot dans ce numéro.

ventive constitue la sixième dimension. Enfin, l'axe occupation, récemment incorporé, permet de relier l'histoire du patient avec son travail.

Deux applications de Nomesta

Le docteur George Gantner, professeur de médecine légale à St-Louis, Missouri, utilise NOMESTA plutôt que la Classification internationale parce que NOMESTA lui permet non seulement de coder de façon plus spécifique tous les aspects de ses cas, mais aussi de faire des recherches rétrospectives avec beaucoup plus de flexibilité. Le fait que la nomenclature soit hiérarchisée permet d'effectuer une recherche aussi large ou aussi étroite qu'il le désire. Par exemple, il peut spécifier une recherche de tous les cas impliquant le segment apical du poumon droit ou encore de tous les cas de poumon. Le potentiel inhérent à une telle capacité est énorme, autant sur le plan de la recherche sémiologique (pourcentage de tel symptôme dans telle pathologie) que sur le plan de toute recherche rétrospective qui requiert le moindre de spécificité (p.e.: tous les cas de transplantation ayant présenté tel type de complication). Ces recherches nécessitent actuellement plusieurs passages à travers des tonnes de documents, manuellement, avec les limites que cela comporte autant du point de vue de la praticabilité que de la fiabilité.

Le docteur David Rothwell, professeur de pathologie clinique à Milwaukee, utilise pour sa part la NOMESTA pour la révision de dossiers. La révision périodique des dossiers, que ce soit en rapport avec des critères médicaux, de nursing, de diététique ou de pharmacologie, devient de plus en plus répandue et exigeante. Elle mobilise un personnel spécialisé dans des tâches fastidieuses qui sont de véritables "chronophages". La possibilité de définir une série de procédures à priori comme souhaitables ou exigibles dans divers types de diagnostics ou de pro-

blèmes, et de faire le recouvrement des dossiers problèmes par l'intermédiaire de NOMESTA, apparaît à ses yeux comme une solution inespérée. L'objectif intermédiaire d'effectuer une évaluation périodique des dossiers peut dorénavant être assujéti à l'objectif ultime d'améliorer la qualité de soins prodigués.

Et la confidentialité?

Depuis plusieurs années déjà, ACASIS a ouvert le dossier de la confidentialité par la création d'un comité interdisciplinaire ad hoc. Les questions fondamentales soulevées par la seule existence de banques de données contenant des informations très confidentielles et qui, si elles deviennent accessibles, sont susceptibles de causer un tort considérable si on en fait un usage non-éthique, sont très inquiétantes. Pourtant, de telles banques existent déjà. Ainsi les compagnies d'assurances ont recours à des services centralisés pour vérifier et comparer les assertions des clients d'une compagnie à l'autre. Dans ce cas précis, c'est l'interprétation de la clause de divulgation signée par le requérant au moment de son application pour une police qui sert de "couverture" à une telle pratique.

Voici quelques-unes des questions fondamentales qui demeurent encore irrésolues. Qui doit être réputé propriétaire des données regroupées dans une banque? Le client-patient a-t-il un droit de regard sur le contenu de son dossier informatisé? L'usage de ces données doit-il être restreint de façon stricte aux objectifs déclarés initialement lors de leur collecte? Devrait-on déclarer obligatoirement à tous les individus impliqués dans la banque toute forme d'utilisation qui pourrait être jugée (et par qui?) différente quant à ses objectifs initialement déclarés lors de sa constitution? Qui a droit d'accès aux données? Et dans le cas du gouvernement et de ses ministères, qui devrait contrôler l'usage interne que l'on fait de ces données? Devrait-il y avoir un vérificateur

général ou un ombudsman des banques de données? Quel genre de recours le citoyen devrait-il avoir en cas de mauvais usage ou de préjudice personnel lié à un usage marginal? ... Il y a là de quoi faire travailler professionnels de la santé et juristes pendant plusieurs mois! ...

Quoi qu'il en soit, et étant donné que plusieurs banques de données sont déjà constituées et en usage, l'ACASIS, à l'anglo-saxonne, n'a pas attendu que toutes ces questions aient trouvé réponse avant de plonger dans une tentative de définition de règles d'usage. Nous reproduisons dans ce numéro une traduction d'un document produit par l'ACASIS cette année et sur lequel il vous sera possible de greffer vos préoccupations et à partir duquel vous êtes invités à réagir dans la rubrique: Correspondance de l'Union Médicale du Canada.

**Principes
devant régir
la confidentialité
et la sécurité:
page 744.**

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, pyalisme, 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 1/2 comprimé une ou deux fois par jour, augmenter de 1/2 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

SNM-9-475-JA-F

PAAB
CCPP



**MERCK
SHARP
& DOHME**

CANADA LIMITÉE
C.P. 1005, POINTE-CLAIRE, DORVAL H9R 4P8

Hôtel-Dieu de Québec

Les médecins suivants ont été admis au sein du Conseil des médecins et dentistes: Marie Larochelle - Béland (radiothérapie); Anne-Marie Mathieu (ophtalmologie); Yves Morin (méd. interne et cardiologie); Jacques Samson (anesthésie); René Therrien (méd. générale); Sarto Veilleux (méd. générale).

F.M.S.Q.

Conseil d'administration de la F.M.S.Q. 1979-80: Paul Desjardins, président; Jean-Marie Albert, 1er vice-président; Gilles Poulain, 2ème vice-président; Réal Lemieux, secrétaire; Leslie Kovacs, trésorier; Paul Bettez et Denis Bourbeau, conseillers.

Association des chirurgiens généraux du Québec

L'exécutif de l'Association est composé des docteurs Jacques Côté, président; Claude L. Fortin et Nelson Nadeau, 1er et 2ème vice-présidents; Denis Bernard, secrétaire et Jean-Paul Thibault, trésorier.

Inhalateur buccal Vanceril

(Inhalateur de dipropionate de bécloéthasone)

CLASSE THÉRAPEUTIQUE OU PHARMACOLOGIQUE

Corticostéroïde en aérosol pour le traitement de l'asthme.

Indications

Traitement de l'asthme justiciable d'une corticothérapie.

1. Chez les asthmatiques qui ne répondent pas de façon satisfaisante au traitement classique.
2. Chez les asthmatiques devenus dépendants des stéroïdes où il est souhaitable de diminuer la quantité de stéroïdes administrés par voie générale.

Contre-indications

1. Etat de mal asthmatique ou en présence de bronchiectasie modérée ou grave.
2. Tuberculose pulmonaire active ou latente non traitée.
3. Infections fongiques, bactériennes ou virales non traitées de l'appareil respiratoire.
4. Chez les enfants de moins de 6 ans.

Mises en garde

1. Les glucocorticoides peuvent voiler certains signes d'infection et de nouvelles infections peuvent survenir en cours d'emploi.
2. "LE DÉVELOPPEMENT D'UNE CANDIDIASE PHARYNGÉE ET LARYNGÉE EST À REDOUTER CAR ON N'EN CONNAÎT PAS LE DEGRÉ DE PÉNÉTRATION DANS LES VOIES RESPIRATOIRES. SI UNE CANDIDIASE APPARAÎT, ON DOIT ARRÊTER LE TRAITEMENT AVEC VANCERIL ET PRESCRIRE DES MESURES THÉRAPEUTIQUES APPROPRIÉES".
3. Chez les malades auparavant traités avec de fortes doses de stéroïdes par voie générale, le passage à VANCERIL peut causer des symptômes de sevrage: fatigue, maux de tête et dépression. Dans les cas graves, une insuffisance surrénale peut survenir et nécessiter la reprise temporaire des stéroïdes par voie générale.
4. La sécurité thérapeutique de VANCERIL en période de grossesse n'a pas été établie. Si on l'emploie, on doit juger des avantages attendus par rapport aux risques éventuels pour le fœtus, en particulier pendant les trois premiers mois de grossesse.

Précautions

1. Le passage d'un malade d'une médication stéroïde par voie générale à l'inhalateur Vanceril doit se faire de façon très graduelle et sous étroite surveillance du médecin. On doit suivre les directives portées à la rubrique Posologie et mode d'emploi.
2. Une diminution de la résistance à l'infection localisée, pendant la corticothérapie, a été signalée.
3. Au cours de traitement à longue échéance, on doit procéder périodiquement à une évaluation de la fonction hypophysosurrénale et de l'état hématologique.
4. Les agents de propulsion au fluorocarbène peuvent être dangereux si l'on en fait un abus délibéré. L'inhalation de concentrations élevées de vapeurs en aérosol a provoqué des effets cardio-vasculaires toxiques et même la mort, en particulier en cas d'hypoxie. Toutefois, les expériences ont confirmé la sécurité relative des aérosols quand ils sont employés convenablement et avec une ventilation suffisante.
5. Il est essentiel de prévenir les malades que l'inhalateur Vanceril est une médication préventive que l'on doit prendre à intervalles réguliers, et non pas pendant la crise d'asthme.
6. L'effet des corticostéroïdes se trouve accentué chez les malades souffrant d'hypothyroïdisme et chez ceux atteints de cirrhose.
7. On doit user avec prudence de l'acide acétylsalicylique conjointement avec les corticostéroïdes en cas d'hypoprothrombinémie.
8. Les malades doivent aviser leurs médecins subséquents de l'emploi précédent de corticostéroïdes.

Réactions anormales

Aucun effet secondaire majeur attribuable à l'emploi de l'inhalateur Vanceril aux doses recommandées n'a été signalé. Aucun effet général significatif n'a été observé quand la dose quotidienne était inférieure à 1 mg (vingt inhalations). Au-dessus de cette dose, une diminution du cortisol plasmatique, indiquant une suppression de la fonction cortico-surrénale, peut survenir. Les doses thérapeutiques peuvent provoquer l'apparition de *Candida albicans* dans la bouche et la gorge. Chez certains malades, on a observé l'apparition d'un enrouement ou d'une irritation pharyngée qui a parfois nécessité l'arrêt du traitement. Le remplacement de stéroïdes par voie générale par l'inhalateur Vanceril peut parfois dévoiler des symptômes d'allergie auparavant éliminés par le médicament par voie générale. Des états tels qu'une rhinite allergique et un eczéma peuvent donc se manifester pendant le traitement avec Vanceril, après l'arrêt des corticostéroïdes par voie générale et on doit les traiter comme il convient.

Symptômes et traitement du surdosage

Le surdosage peut causer des effets stéroïdiens généraux qui se manifestent par des symptômes d'hypercorticisme et/ou de suppression de la fonction surrénale. Une diminution de la dose abolira certains de ces effets quand ils sont dus à une posologie excessive. La suppression de la fonction surrénale doit faire l'objet d'un traitement symptomatique.

Posologie et mode d'emploi

Les doses optimales varient, mais la dose quotidienne totale ne doit pas dépasser 1 mg de dipropionate de bécloéthasone (20 inhalations), et l'on ne doit pas commencer le traitement avant d'avoir enrayé la crise grave à l'aide de corticostéroïdes par voie générale.

Adultes: Deux inhalations (50 µg chacune) trois à quatre fois par jour constituent la posologie d'entretien usuelle. Dans les cas graves, il est à conseiller d'enrayer les symptômes à l'aide de corticostéroïdes par voie générale avant de commencer le traitement avec l'inhalateur de dipropionate de bécloéthasone.

Enfants: On ne dispose pas d'une information suffisante pour garantir la sécurité thérapeutique du médicament avant l'âge de 6 ans. Pour les enfants de plus de 6 ans, une inhalation (50 µg) jusqu'à quatre fois par jour.

LA DOSE QUOTIDIENNE MAXIMALE NE DOIT PAS DÉPASSER 20 INHALATIONS POUR LES ADULTES ET 10 INHALATIONS POUR LES ENFANTS DE MOINS DE 12 ANS.

Etant donné que l'effet de Vanceril dépend de la régularité de son emploi et d'une bonne technique d'inhalation, on doit instruire les malades de prendre des inhalations à intervalles réguliers. On doit aussi leur montrer la bonne méthode: expirer complètement, serrer les lèvres autour de l'embout buccal et actionner l'aérosol au cours de la période suivante d'inspiration. En présence d'une hypersécrétion de mucus, d'attaques graves d'asthme, d'infections ou de fortes concentrations atmosphériques des antigènes en cause, le médicament peut ne pas réussir à atteindre les bronchioles. Par conséquent, si un effet ne se manifeste pas après 7 jours, on devra prescrire un traitement approprié, y compris un bref traitement avec des corticostéroïdes par voie générale, avant de recommencer l'emploi de l'inhalateur conjointement avec un broncho-dilatateur en aérosol.

Les malades préalablement traités pendant de longues périodes à l'aide de corticostéroïdes par voie générale doivent faire l'objet d'une attention particulière au moment du passage à la bécloéthasone. Au début, Vanceril et le stéroïde par voie générale seront administrés conjointement pendant 10 à 14 jours, suivis d'un retrait graduel du stéroïde par voie générale. La diminution posologique doit équivaut à 1 mg par période de 10 à 14 jours si l'on ne peut procéder à une surveillance médicale étroite et continue. Il peut être possible de retirer le corticostéroïde par voie générale plus rapidement si la posologie initiale était de 7,5 mg par jour de prednisone (ou l'équivalent) ou moins, ou encore si le malade est continuellement sous étroite surveillance médicale. Il se peut que certains malades ne puissent cesser complètement l'emploi de corticostéroïdes par voie générale. En pareil cas, ils continueront de prendre une dose minimale d'entretien en plus des inhalations de Vanceril.

Présentation

L'inhalateur Vanceril est un aérosol-doseur, dispensant 50 µg par inhalation. Chaque cartouche fournit 200 inhalations dosées.

Pour une documentation complète, veuillez consulter le Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques ou vous adresser à Schering Canada Inc., Pointe Claire, Québec H9R 1B4

* Marque déposée

CCPP

ACIM

SCHERING

Coach Acasis

Principes devant régir la confidentialité et la sécurité des dossiers-santé informatisés

1. Les dossiers-santé informatisés d'une institution devraient au minimum être assujettis aux mêmes protocoles de confidentialité et de sécurité que ceux qui s'appliquent aux dossiers écrits de la même institution.
2. Les dossiers-santé informatisés ne devront être obtenus, conservés et utilisés que par des moyens légaux et éthiques.
3. Le public devrait pouvoir s'informer de l'existence, du but poursuivi et du type d'information contenue dans les dossiers-santé informatisés.
4. La raison-d'être de tout système de dossiers-santé informatisés devrait être définie et ses modalités d'opération devraient s'y conformer à moins que cette raison d'être ne soit formellement amendée.
5. Sauf dans les cas où l'exigent le besoin de soins directs au patient ou la législation, on devrait minimiser l'utilisation d'identificateurs personnels des cas individuels dans le système.
6. Les politiques et législations qui s'appliquent pour les dossiers écrits quant à l'accès par l'individu à son propre dossier devraient aussi s'appliquer aux dossiers-santé informatisés. On devra prévoir des mécanismes permettant à l'individu de valider l'information recueillie à son sujet dans la mesure où cela est compatible avec des soins responsables au patient.
7. Les informations recueillies à partir des dossiers-santé informatisés qui sont utilisées ou retenues à des fins autres que le soin direct du patient devraient être assujetties aux principes suivants:
8. Les facilités qui servent à traiter et à conserver les dossiers-santé informatisés devraient être régulièrement inspectées et révisées par des experts indépendants afin de s'assurer de leurs garanties de sécurité physique et "systémique".
9. Les individus responsables du traitement et de la conservation des dossiers-santé informatisés devront:
 - a. s'assurer que des garanties physiques et "systémiques", de même que des politiques et procédures écrites, sont en place de façon à protéger ces dossiers, et
 - b. favoriser une mise-à-jour et une vérification périodiques de ces dossiers qui soit cohérente avec les exigences applicables au type d'information et au genre d'utilisation.

Nos confrères dans la cité

Jean Rochon doyen à Laval

Le 13 février dernier, le Conseil de l'Université Laval procédait à la nomination du docteur Jean Rochon au poste de doyen de la Faculté de médecine. Il succède au docteur Yves Morin dont le mandat prenait fin. Directeur du Département de médecine sociale et préventive depuis 1971, il a contribué à mettre sur pied le Département de santé communautaire du CHUL, dont il est directeur depuis 1973. Actuel vice-président du Conseil de la recherche en Santé du Québec, il a aussi été président du Comité de révision sur le Programme national de recherche et de développement en matière de santé. L'équipe de rédaction de l'Union Médicale du Canada souhaite au docteur Rochon un fructueux mandat.

Bernard Belleau et Armand Frappier honorés par la Société Royale.

Professeur de chimie à l'Université McGill et ancien diplômé de l'Université de Montréal, le docteur Belleau est le premier lauréat de la médaille McLaughlin, qui lui a été décernée en récompense de sa recherche éminente dans diverses disciplines de la médecine.

Le docteur Armand Frappier a mérité la médaille Thomas W. Eadie en reconnaissance de son grand rôle dans l'amélioration de la santé et du bien-être des Canadiens et de l'humanité.

Doctorat honorifique de McGill à Jacques Genest.

Lors de sa collation des grades du printemps, l'Université McGill décernera plusieurs doctorats honorifiques dont un doctorat ès sciences honoris causa au docteur Jacques Genest. Lors de la même cérémonie, le docteur Jessie Boyd Sriver, l'une des premières femmes docteur en médecine à

Nécrologie

BERTHO, Emile, de Tracadie, N.-B., diplômé de Paris 1953, certificat de chirurgie générale 1957 et de chirurgie thoracique 1960, décédé à Montréal le 1er avril 1979, à l'âge de 56 ans.

BIRON, Louis, de Montebello, diplômé de l'Université de Montréal, ancien maire de Montebello, décédé à l'âge de 80 ans le 24 mars 1979.

BUTAS, Nevra, diplômé de Roumanie 1945, membre du personnel de l'Hôpital Jean-Talon, décédé à Montréal le 9 avril 1979, à l'âge de 56 ans.

FOURNIER, Flavien, de St-Pie de Bagot, diplômé de Montréal 1961, décédé le 16 avril 1979, à l'âge de 44 ans.

GAUTHIER, Henri-E., de Woonsocket, Rhode Island, décédé récemment.

GAUTHIER, Pierre-Emile, diplômé de Montréal 1941, certificat de pneumologie 1953, membre du personnel de l'Hôpital du Sacré-Coeur de Cartierville, professeur à l'Université de Montréal, décédé le 24 avril 1979, à l'âge de 63 ans.

GERVAIS, Jean-Pierre, Major, de Medley, Alberta, diplômé de Montréal 1965, membre du personnel de l'hôpital CFB de Cold Lake, décédé le 13 mars 1979, à l'âge de 39 ans.

MARCHAND, Claude, diplômé de Laval 1959, professeur titulaire de pharmacologie à l'Université de Montréal, décédé subitement le 29 mars 1979, à Québec, à l'âge de 46 ans.

PATENAUDE, Edgar, de Montréal, diplômé de Montréal 1924, décédé récemment.

SAVAGE, Solange, de Montréal, diplômé de Montréal 1969, psychiatre, décédée le 5 juin 1979, à l'âge de 43 ans.

McGill, se verra décerner le même honneur. Le professeur Richard George Barton Gilbert sera nommé professeur émérite d'anesthésie.

Depo-Medrol

reflète votre confiance depuis 1957

Posologie et mode d'administration

Voie intramusculaire:

Affections allergiques (pollinose, asthme, rhinite, réaction médicamenteuse). 80 à 120 mg
Au besoin, répéter l'injection dans un délai de 1 à 3 semaines.

Affections dermatologiques de nature allergique 80 à 120 mg
Au besoin, répéter l'injection dans un délai de 1 à 3 semaines.

Arthrite rhumatoïde 40 à 120 mg
Au besoin, répéter l'injection dans un délai de 1 à 5 semaines.

Voie intra-articulaire—Arthrite rhumatoïde, ostéo-arthrite. La dose doit dépendre de la dimension de l'articulation et de la gravité de la pathologie. Au besoin, les injections peuvent être répétées à intervalles de une à cinq semaines ou plus, selon le degré de soulagement obtenu avec la première injection.

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

Dans les bourses séreuses—Bursite sous-deltaïde, bursite prérotulienne, bursite de l'olécrâne. A injecter directement dans les bourses 4 à 30 mg
Dans la plupart des cas aigus il n'est pas nécessaire de répéter l'injection.

Dans la gaine tendineuse—Tendinite, téno-synovite 4 à 30 mg

Au sein des lésions—Aseptiser la région de la piqûre à l'aide d'un antiseptique approprié comme l'alcool à 70% et injecter 20 à 60 mg au sein de la lésion. Dans le cas de lésions étendues, il peut être nécessaire de répartir la dose (variant de 20 à 40 mg) et de faire des injections locales multiples.

Avertissement: 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 négliger 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 intrarachidienne, et chez les sujets pouvant être allergiques à un anesthésique local. 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.

Aussi disponible:

Depo-Medrol avec lidocaïne

Présentation: Fioles de 1, 2 et 5 ml. Chaque ml renferme 40 mg d'acétate de méthylprednisolone et 10 mg de chlorhydrate de lidocaïne.

Références:

1. Miller, J. (1971). *Curr. Ther. Res.*, 13:188.
2. Dubois, E. L. (mars 1958). *Symposium: "Newer Hydrocortisone Analogs"*, p. 509.
3. Bain, L. S. et coll. (1967). *Annals of Phys. Med.*, 9:49.
4. Lewin, R. A. (1968). *Brit. J. Clin. Pract.*, 22:203.

741 MARQUE DÉPOSÉE: MEDROL MARQUE DE COMMERCE: DEPO CF 7365.3

Upjohn

PAAB
CCPP

MEMBRE

ACIM

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

Mycostatin® (nystatin) Crème Vaginale et Comprimés Oraux

MYCOSTATIN EN CRÈME VAGINALE MYCOSTATIN EN COMPRIMÉS VAGINAUX

Indications: Infections vaginales causées par les espèces de *Candida* (*Monilia*).

Posologie: *Crème:* La posologie habituelle est de 4 g (100 000 unités) une ou deux fois par jour.
Comprimés: La posologie habituelle est de 1 comprimé (100 000 unités) une ou deux fois par jour.

Dans la plupart des cas deux semaines de traitement suffisent mais un traitement plus prolongé peut être nécessaire en certains cas. L'administration doit être poursuivie pour 48 heures au moins après la guérison clinique afin d'empêcher la rechute. Des instructions pour la patiente sont incluses dans chaque emballage.

Présentation: *Crème:* Tubes de 120 g avec un applicateur conçu pour fournir une dose de 4 g. Chaque gramme contient 25 000 unités de nystatine dans un excipient de crème.

Comprimés: Paquets de 15 et de 30 comprimés avec applicateur. Chaque comprimé contient 100 000 unités de nystatine et 0,95 g de lactose.

TOUTES FORMES POSOLOGIQUES

Indications: Prévention et traitement de l'infection causée par les espèces de *Candida* (*Monilia*) dans le canal intestinal et pour la protection contre la surcroissance de *Candida* durant le traitement au moyen d'antimicrobiens ou de corticostéroïdes.

Posologie: La dose prophylactique et thérapeutique habituelle est de 1 comprimé (500 000 unités) trois fois par jour. L'administration doit être poursuivie pour au moins 48 heures après la guérison clinique afin d'empêcher la rechute.

Présentation: Flacons de 100 comprimés de 500 000 unités par comprimé.

MYCOSTATIN EN COMPRIMÉS BUCCAUX

Contre-Indication: Hypersensibilité à la nystatine.

Précaution: L'emploi de l'applicateur vaginal peut ne pas être à conseiller durant la grossesse.

Effets Nocif: Le Mycostatin est virtuellement non-sensibilisant et non-toxique et est bien toléré même avec l'administration prolongée. Des doses buccales élevées peuvent causer la diarrhée et le malaise gastro-intestinal. Si l'irritation ou l'hypersensibilité survient durant l'emploi intravaginal ou topique, cesser le médicament.

Monographie du produit disponible aux médecins et pharmaciens sur demande.

Références: 1. Knight AG: Diagnosing and treating candidiasis. *Mod Med Aust* 20:15-18, December 1977. 2. Clayton YM: Antifungal drugs in current use: a review. *Proc R Soc Med* 70:15-17, 1977. 3. Miles MR, Olsen L, Rogers A: Recurrent vaginal candidiasis: importance of an intestinal reservoir. *JAMA* 238:1836-1837, 1977. 4. Data on file, Squibb Institute for Medical Research. 5. Davis ME, Fugo NW: Drugs in obstetrics and gynecology, in Modell W (ed): *Drugs of Choice*, 1970-1971. St. Louis, Mosby, 1970, p 630.



SQUIBB

Qualité Squibb—le Principe inestimable



E. R. SQUIBB & SONS LTD.
2365 COTE DE L'ESSE,
MONTREAL, QUE.



Nouvelle Scientifique

A.A.

Nutrition et maladie cardiovasculaire

Invité récemment à prononcer une conférence à l'Université de Montréal, le docteur Robert E. Olson a importé dans nos murs une problématique importante. C'est suite à un témoignage devant la commission sénatoriale américaine sur la nutrition et les besoins humains que le docteur Olson a fait surface dans l'opinion publique. L'essence de son argumentation: corrélation, fut-elle épidémiologique, n'est pas preuve de causalité. Ainsi, toute la controverse autour du cholestérol dans la diète a amené certains scientifiques à recommander que le cholestérol moyen de toute la population nord-américaine soit à tout prix abaissé, puisqu'il existe une corrélation entre cholestérolémie et athérosclérose. Il faut d'abord dire que cette corrélation n'est pas stable dans toutes les populations étudiées quoiqu'indiscutable chez les sujets atteints d'hypercholestérolémie familiale. Il faut dire ensuite que le fait de réduire la cholestérolémie ne semble pas altérer de façon significative le risque coronarien. Avant de se lancer à fonds de train dans une croisade contre la sorcière cholestérol, il y aurait peut-être lieu de réfléchir sur certains postulats de base régissant les modèles utilisés en épidémiologie. Ce n'est que tout récemment, en effet, que les épidémiologistes commencent à sortir de l'ornière simpliste des corrélations à deux variables pour adopter un traitement mathématique plus complexe mais plus adéquat: la matrice des corrélations multiples. Le danger des corrélations à deux variables réside dans le fait que l'expérimentateur prend des vessies pour des lanternes et s'imagine que l'univers de la causalité linéaire (une cause, un effet) est nécessaire et suffisant pour expliquer une maladie aussi complexe que la maladie cardiovasculaire. La réalité est toute autre et n'importe quel clinicien d'expérience vous le dira. L'histoire familiale, le climat de travail, le type

Nouvelles pharmaceutiques

Cancer métastatique de la prostate

Un ester de moutarde azotée de l'estradiol, l'estramustine, vient d'être approuvé pour le traitement des adénocarcinomes métastatiques de la prostate (stade D) réfractaires à l'oestrogénothérapie. L'"Emcyt"™ se fixerait sur les récepteurs oestrogéniques du tissu-cible, et la moutarde azotée serait libérée localement, maximisant l'action locale et minimisant l'action systémique. Cette stratégie biochimorphologique est analogue à ce que l'on retrouve dans les produits radio-pharmaceutiques, où le traceur radioactif suit sa molécule porteuse, permettant d'atteindre un ratio cible/non-cible intéressant. Pour plus d'information, veuillez vous adresser directement à la maison Hoffman-Laroché Limitée, Vaudreuil, J7V 6B3.

L'ACIM: \$150,000 à la recherche en gériatrie

La Fondation canadienne pour l'avancement de la pharmacologie clinique, une fondation de l'Association canadienne de l'industrie du médicament, annonce qu'elle vient d'accorder des subventions d'un montant total de \$150,000 à la faculté de médecine du Manitoba, dans le but d'encourager un programme de formation et de recherche en pharmacologie clinique gériatrique.

de personnalité, le climat social... et le cholestérol font partie d'un univers multidimensionnel où un faisceau concordant de causalités partielles est responsable de l'apparition de la maladie, et non pas une seule d'entre elles, isolée de son contexte. Ces modèles mathématiques datent déjà de quelque cent ans, mais ce n'est qu'aujourd'hui que l'on commence à penser en terme de multicolinéarité... ce que le clinicien fait intuitivement depuis toujours, comme chacun sait, monsieur Jourdain le premier.

surveillez votre forme et votre ligne

mangez bien
dormez bien
faites de l'exercice, et...



buvez beaucoup d'eau d'evian

l'eau de source pure,
légère et filtrée naturellement
par les Alpes.

CAPSULES

ORNADE-A.F.[®]

SPANSULE[®] FORMULE ANTIALLERGIQUE

Antihistaminique et décongestionnant oral

Sans ordonnance

ACTION: Chaque capsule 'Ornade-A.F.' Spansule[®] renferme 12 mg de maléate de chlorphéniramine et 75 mg de chlorhydrate de phénylpropanolamine. Ces capsules sont conçues de telle sorte qu'une dose thérapeutique est rapidement libérée tandis que le restant de la médication, soumis à une désagrégation graduelle et ininterrompue, maintient l'effet pendant 10 à 12 heures.

L'association des principes actifs, un décongestionnant et un antihistaminique, assure le soulagement des affections des voies respiratoires supérieures tout en apaisant les éternuements, l'écoulement nasal, le larmolement et autres symptômes qui accompagnent fréquemment la congestion nasale.

INDICATIONS: Soulagement symptomatique rapide et prolongé de la congestion des voies aériennes supérieures et de l'hypersécrétion associées aux troubles suivants: rhume banal, sinusites aiguës et chroniques, influenza, rhinite vasomotrice et rhinite allergique (fièvre des foins).

CONTRE-INDICATIONS: Hypersensibilité à l'un des composants, traitement conjoint aux IMAO, enfants de moins de 12 ans.

PRÉCAUTIONS: Prescrire avec circonspection chez les personnes âgées et en présence d'hypertension, d'hyperthyroïdie, de diabète ou de coronaropathie. On avertira le malade que la somnolence peut se produire, au quel cas il ne devra pas conduire de voiture ni faire fonctionner de machines.

Comme pour tout médicament, 'Ornade-A.F.' n'est pas conseillé au cours du premier trimestre de la grossesse à moins que le médecin ne considère son emploi comme nécessaire au bien-être de la malade.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES: La somnolence, la sécheresse excessive de la bouche, la nervosité ou l'insomnie peuvent se produire en de rares cas, mais ces manifestations sont généralement bénignes et transitoires. Les autres effets secondaires possibles, dus à chacun des principes actifs, sont: anorexie, nausées, vomissements, diarrhée ou constipation, douleur abdominale, étourdissements, asthénie, céphalées, troubles de la vision, irritabilité, tachycardie et éruptions cutanées.

SURDOSAGE: Symptômes: on peut observer la sécheresse de la bouche, la soif, les troubles de l'accommodation, la fièvre, l'accélération du pouls et du rythme respiratoire.

Le surdosage d'antihistaminiques peut entraîner à la fois l'excitabilité et la dépression du système nerveux central. Une irritation cérébrale prononcée, se manifestant dans des contractions musculaires avec possibilité de convulsions, peut être suivie d'un état de stupeur profond.

Traitement: Lavages d'estomac répétés. La dépression respiratoire doit être traitée d'urgence à l'aide d'oxygène et de stimulants. En cas d'agitation marquée, on pourra utiliser des barbituriques à faible durée d'action ou de l'hydrate de chloral. Autrement, ne pas administrer de sédatifs. L'hyperthermie peut être traitée par les mesures habituelles de refroidissement corporel. Administrer des doses massives de liquides par voie orale ou, si nécessaire, par voie intraveineuse.

L'histamine est sans valeur dans le traitement de l'intoxication par les antihistaminiques; elle peut même être dangereuse.

La médication sous forme de capsules 'Spansule' étant en majeure partie enrobée pour une désagrégation graduelle, les mesures visant à soutenir le sujet et à renverser les effets du médicament ingéré devront être poursuivies aussi longtemps que les symptômes de l'intoxication persistent. Les purgatifs salins sont utiles pour activer l'évacuation des granules n'ayant pas encore libéré leur médication.

ADMINISTRATION ET POSOLOGIE: Adultes et enfants de plus de 12 ans: 1 capsule toutes les 12 heures pour soulager toute la journée et toute la nuit. Lorsqu'on les prend au coucher, les capsules 'Ornade-A.F.' Spansule soulagent le malade toute la nuit et lui permettent de se réveiller les voies nasales dégagées.

N.B. S'en tenir à la dose recommandée. Usage prolongé sur avis médical seulement.

PRÉSENTATION: Capsules à embout conique orange contenant des granules rouges, blancs et gris. En flacons de 100, en boîtes de 12 et de 30. Monogramme: SKF N31

DIN: 364738

Congrès à venir

Septembre 5 au 9

XV^e Congrès international de thérapeutique, Bruxelles
Inf.: Secrétariat du Congrès
Service de Cardiologie
Hôpital Universitaire St-Pierre, rue Haute, 322
1000 Bruxelles, Belgique

THÉRAPEUTIQUE

Septembre 7-8

Huitième Congrès de la European Society of Neuroradiology,
Strasbourg.
Inf.: Prof. A. Wackenheim
Service de Neuroradiologie
C.H.U. Strasbourg, France

NEURORADIOLOGIE

Septembre 7-8-9

Symposium national sur la sexualité de l'enfant, Montréal.
Inf.: Département de sexologie UQAM
C.P. 8888, Succ. "A", Montréal
Tél.: 282-4679

SEXOLOGIE

Septembre 17, 18 et 19

42ième Congrès Français de Médecine, Hôpital de Bavière, Liège,
Belgique.
Inf.: Secrétariat général du congrès
Hôpital de Bavière
B 4020 Liège, Belgique

MÉDECINE GÉNÉRALE

Septembre 20, 21 et 22

XXème Colloque de Médecine Nucléaire de Langue Française,
Bordeaux, France.
Inf.: Secrétariat Colloque
Lab. de Physique Nucléaire et Radiobiologie
Université de Bordeaux II, Zone Nord
146, rue Léo-Saignat, 37076 Bordeaux

MÉDECINE NUCLÉAIRE

Neosporin*

solution oto-ophtalmique et onguent

Indications: solution oto-ophtalmique: Prophylaxie et traitement des infections oculaires.

Onguent: Infections oculaires externes dues à des germes sensibles.

Contre-indications: Hypersensibilité à l'un quelconque des composants du produit.

Précautions: Comme avec les autres préparations antibiotiques, l'usage prolongé peut entraîner une pullulation de germes non sensibles, y compris de champignons. Si cela se produit, les mesures appropriées doivent être appliquées.

Solution oto-ophtalmique: Ne doit pas être employée en application sous-conjonctivale ou intraoculaire, ni pour l'irrigation des trajets fistuleux à proximité de l'œil ou de l'orbite.

Posologie: solution oto-ophtalmique: On suggère 1 ou 2 gouttes dans l'œil affecté 2 à 4 fois par jour, ou plus souvent au besoin.

Onguent: Appliquer 2 à 5 fois par jour sur la région affectée.

Présentation: solution oto-ophtalmique: Composition par ml: sulfate de polymyxine B, 5 000 unités; sulfate de néomycine, 2,5 mg; gramicidine, 0,025 mg. En flacons plastiques de 10 ml avec stilligoutte.

Onguent: Composition, par gramme: sulfate de polymyxine B, 5 000 unités; bacitracine zinc, 400 unités; sulfate de néomycine, 5 mg, dans un excipient de pétrole à bas point de fusion. En tubes de 3,5 g (avec embout ophtalmique).

Cortisporin*

suspension ophtalmique et onguent

Indications: suspension ophtalmique: Traitement des infections et de l'inflammation ophtalmiques: conjonctivite bactérienne non purulente, allergique, printanière et phlycténulaire; épisclérite et blépharite non suppurées; kératite interstitielle, sclérosante, postopératoire ou de l'acné rosacée; brûlures chimiques et thermiques de la cornée.

Onguent: Inflammation du secteur antérieur de l'œil, y compris les infections bactériennes dues à des germes sensibles. Aussi, pour le traitement des affections allergiques et des brûlures chimiques et thermiques de la cornée.

Contre-indications: Ce médicament est contre-indiqué dans les conjonctivites et les blépharites suppurées aiguës, les lésions tuberculeuses, fongiques ou virales de l'œil, y compris la kératite arborescente et les affections intéressant le segment postérieur de l'œil. Ce produit est contre-indiqué chez les sujets ayant déjà manifesté une hypersensibilité à l'un quelconque de ses composants.

Précautions: L'emploi ophtalmique prolongé de la stéroïdothérapie en application locale peut causer chez certains sujets une élévation de la tension intraoculaire. Dans les maladies où il y a amincissement de la cornée, on a signalé des cas de perforation au cours de l'emploi de topiques stéroïdiques.

Comme avec toute préparation antibiotique, l'usage prolongé peut entraîner une pullulation de germes non sensibles, y compris de champignons. Si cela se produit, les mesures appropriées doivent être appliquées.

Surdosage, traitement: Symptomatique.

Posologie: suspension ophtalmique: 1 ou 2 gouttes dans l'œil toutes les 3 ou 4 heures; au besoin, plus souvent dans les cas aigus.

Onguent: Appliquer une très mince couche 2 à 4 fois par jour. Dans les affections chroniques de l'œil, l'arrêt du traitement doit se faire graduellement en réduisant progressivement la fréquence des applications pour atteindre éventuellement une seule application par semaine.

Présentation: suspension ophtalmique: Composition de la suspension stérile, par ml: sulfate de polymyxine B, 10 000 unités; sulfate de néomycine, 5 mg; hydrocortisone, 10 mg (1%). En flacons plastiques de 7 ml avec stilligoutte.

Onguent: Composition, par gramme: sulfate de polymyxine B, 5 000 unités; bacitracine zinc, 400 unités; sulfate de néomycine, 5 mg; hydrocortisone, 10 mg; dans un excipient de pétrole à bas point de fusion. En tubes de 3,5 g (avec embout ophtalmique).

Renseignements posologiques supplémentaires disponibles sur demande.



Division médicale Calmic
Burroughs Wellcome Ltd.
LaSalle, Qué.

*Nom déposé PAAR CCFP

C-8003



Neosporin*

solution oto-ophtalmique stérile
(Polymyxine B, Néomycine, Gramicidine)

Une formule qui fait double emploi

Pourquoi? Parce que grâce à son action bactéricide à large spectre vos patients reçoivent un traitement rapide et efficace contre presque tous les organismes pathogènes des yeux et des oreilles, incluant *Pseudomonas aeruginosa*, le plus résistant des pathogènes de l'œil.

NEOSPORIN peut être utilisé comme agent thérapeutique et prophylactique dans une grande variété d'infections des yeux et des oreilles: conjonctivite, blépharite, kératite et otite externe.

NEOSPORIN: La formule logique.

Lorsqu'une démangeaison et une douleur accompagnent l'infection

Cortisporin*

Pour les yeux:

La suspension ophtalmique stérile (Polymyxine B, Néomycine, Hydrocortisone)
L'onguent ophtalmique stérile (Polymyxine B, Néomycine, Bacitracine, Hydrocortisone)

Pour les oreilles:

Les gouttes otiques (Polymyxine B, Néomycine, Hydrocortisone)



*Nom déposé

Invitation
spéciale p. 738

Index des annonceurs

**Association des médecins de
langue française du Canada**
738-739

Ayerst, Laboratoires
(Indéral) .. 615-616-625-626-635-636-643
(Atromide-S) 733-734-735

**Boehringer, Ingelheim
(Canada) Ltée**
(Berotec) 604-605
(Persantine) 645-646
(Catapres) 693-694-695-696
(Canesten) 713-714

**Bureau Canadien des
Produits du Lait**
600-601

Calmic
(Cortisporin) 632-704
(Neosporin/Cortisporin) 748-749

Ciba
(Apresoline) 4e couv. et 628

**Collège Royal des médecins
et chirurgiens du Canada**
(Avis examens) 697

Dow Pharmaceuticals
(Nicorette) 618-619-680

Eau d'Evian
747

C.E. Frosst
(Blocadren) 722-723-724

Geigy
(Anafranil) 628-629

Hoechst Pharmaceuticals
(Topicort) 606-607-684

Hoffmann-La Roche Ltée
(Librium) 602-603
(Dalmane) 650-651

Laboratoires Nordic Inc.
(Maxeran) 623-690
(Norfemac) 663-664-665-666

Merck Sharp & Dohme Canada Ltée
(Sinemet) 608-743
(Aldomet) 717-718-719-720

Parke Davis
(Nous avons d'importantes
nouvelles...) 652
(Chloromycetin) 658-659

Ross Ltd., Laboratoires
(Ensure) 728-729

Sandoz Canada Ltée
(Visken) 675-676

Schering Canada Inc.
(Vanceril) 620-744

Smith Kline & French Canada Ltée
(Ornade-A.F.) 730-747
(Dyazide) 3e couv. et 750

E.R. Squibb Ltd.
(Halog) 611
(Mycostatin) 649-746
(Kenacomb) 654

Syntex Ltée
(Synalar) 631

Upjohn, Compagnie du Canada
(Motrin) 2e couv. et 599
(Depo-Medrol) 660-745

Dyazide® Abaisse la tension artérielle et conserve le potassium

Avant de prescrire, veuillez consulter le CPS pour les renseignements généraux. En voici un bref résumé:

POSOLOGIE ADULTE: Hypertension — la posologie d'attaque est d'un comprimé deux fois 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 antihypertensives 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 grave 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 digitale.

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 triamterène 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 triamterène:

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, périarthritis 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 orange clair, sécables, monogrammés SK&F E93, en flacons de 100, 500, 1.000 et 2.500. DIN 181528

Dyazide®
25 mg d'hydrochlorothiazide
50 mg de triamterène
Le choix logique PAAB
CCPP
SK&F Smith Kline & French Canada Ltd.
Montréal, Québec H4M 2L6

Hypertension? ... Hypokaliémie? ... Fidélité au traitement?

Comment traiter l'hypokaliémie thiazidique?



Dans un récent article, on a constaté que les associations de deux substances pouvaient simplifier le traitement de certains hypertendus.

“Nous avons récemment été portés à prescrire des comprimés contenant une association de diurétiques: un antikaliurique et un dérivé sulfamidé. Cela afin de maîtriser l'hypokaliémie d'origine diurétique sans embarrasser le malade en lui prescrivant, en plus, du potassium.”¹

Postgraduate Medicine, 1976

ou **Dyazide**[®]
(25 mg d'hydrochlorothiazide,
50 mg de triamterène)

**pour abaisser la tension artérielle
tout en conservant le potassium.**

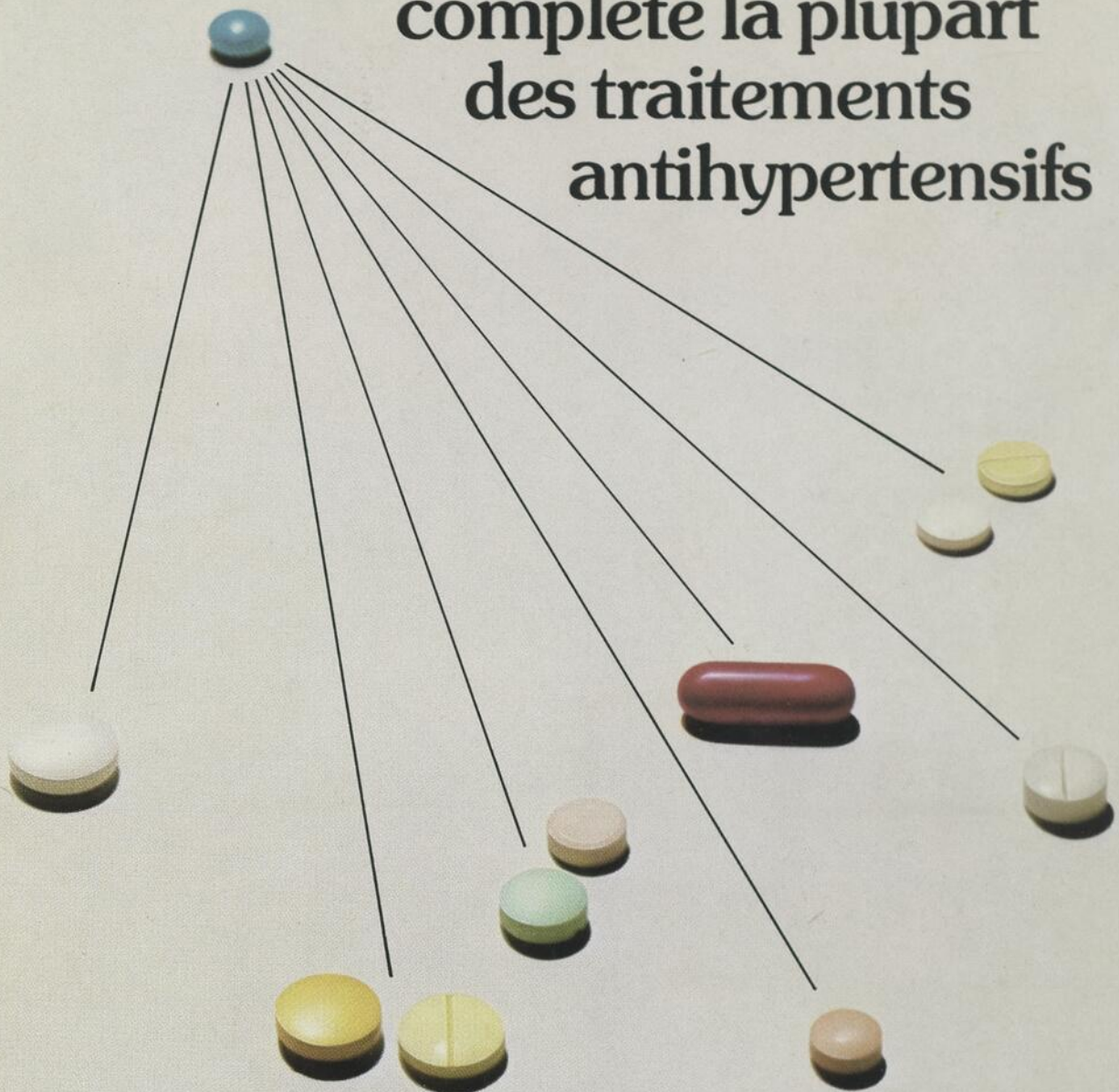
RENSEIGNEMENTS GÉNÉRAUX COMPLETS SUR DEMANDE.

SK&F SMITH KLINE & FRENCH CANADA LTD.
Montréal (Québec) H4M 2L6
une société SmithKline

¹ "Factors Influencing the Choice of Antihypertensive Agents"
Postgraduate Medicine, vol. 60, no 1, juillet 1976

Apresoline®

complète la plupart
des traitements
antihypertensifs



et fait
toute la différence
dans les résultats —
effets secondaires minimes



C I B A
DORVAL, QUÉBEC