TOME 105 — No 8 MONTRÉAL — AOÛT 1976

L'UNION MÉDICALE DU CANADA

1872-1976

ÉDITORIAL

L'AVENTURE HUMAINE ET SES LABYRINTHES 1139
Edouard Desjardins

ARTICLES SPÉCIAUX

LA GASTRONE 1141
Marcel J. Rheault et Léon Tétreault

GLYCÉMIE ET INSULINÉMIE APRÈS UN REPAS CRU OU CUIT CHEZ DES SUJETS TÉMOINS ET DIABÉTIQUES 1147
Jana Havrankova, Pierre Pesant, Robert Elie et Ronald Matte

INDUCTION DE GROSSESSE À RISQUES ÉLEVÉS AVEC LA PROSTAGLANDINE F2a OU L'OXYTOCINE INTRAVEINEUSE ET LEURS EFFETS SUR LA MÈRE ET LE FŒTUS 1152
Massoud Mofid et Jacques-F. Roux

REVUE GÉNÉRALE

PLAQUETTES SANGUINES ET MALADIES CARDIOVASCULAIRES. IV: MÉDICAMENTS INHIBANTS LES PLAQUETTES ET ANTITHROMBOTIQUES 1159
François Jobin

COMA PAR HYPEROSMOLARITÉ 1174
Claude Morin et Jacques Bernier

LES PARAPSORIASIS 1180
Suzanne Gagnon et Claude Girard

TOXICOLOGIE

TOXICITÉ DU TELLURE ET DE SES DÉRIVÉS HYDROGÉNÉS .. 1189
Yves Lacasse et Clément Richer

TOXICITÉ DU SÉLÉNIUM ET DE SES DÉRIVÉS 1192
Yves Lacasse et Clément Richer

MÉDECINE SOCIALE

ÉTUDE SUR LES FACTEURS DE NON-RETOUR AU TRAVAIL DES CARDIAQUES OPÉRÉS 1199
Paul David, Henriette Tenaille, Marie Blain et Huguette Tremblay

RETOUR AU TRAVAIL APRÈS PONTAGE AORTO-CORONARIEN 1206
Gérard Tremblay, Pierre Biron, Louis-Conrad Pelletier, Robert Cossette, Léon Dontigny et André Proulx

ÉLÉMENTS ET ÉTAPES D'ÉLABORATION D'UN PROGRAMME DE SANTÉ COMMUNAUTAIRE 1208
Raynald Pineault

ADOLESCENCE ET GROSSESSE 1215
Rolland Bilodeau

INFORMATIQUE

APPLICATIONS DE L'INFORMATIQUE À LA SURVEILLANCE DES MALADES TRAITÉS PAR HÉMODYALISE PÉRIODIQUE 1217
P. Degoulet, J.F. Marichal, G. Cournoyer, H. Meloche, L. Lapierre et Yves Piette

PRÉSENTATIONS CLINIQUES

DIAGNOSTIC PRÉCOCE DE LA GLYCOGÉNOSE TYPE IV ET DÉTECTION DES HÉTÉROZYGOTES 1233
Gabriel Saint-Rome, Claude C. Roy, Joelle Lescop, Pierre Brochu et Maria-Hélèna Znokiewicz

AMYLOÏDOSE NODULAIRE MULTIPLE DU POUMON 1227
Gilles Gariépy, Denis Phaneuf et Roland Charbonneau

HÉPATITE NÉO-NATALE À VIRUS B AVEC ISSUE FATALE .. 1231
Micheline Van Caillie, Claude C. Roy, Claude L. Morin, Louis Roberge, Bernadette McLaughlin et Gilles Richer

AGÉNÉSIE DE LA VÉSICULE BILIAIRE 1234
Gilles Beauchamp et Fernand Laurendeau

ÉPIDÉMIOLOGIE

INCIDENCE DE LA MÔLE HYDATIFORME ET DES MALADIES TROPHOBLASTIQUES MALIGNES DANS L'EST DU QUÉBEC (1969-1973) 1238
Jacques Brisson et Jacqueline Fabia

TECHNIQUE

ÉVALUATION DE LA TOLÉRANCE LOCALE D'UNE ASSOCIATION DE MÉTRONIDAZOLE ET DE NYSTATINE SOUS FORME DE CRÈME VAGINALE 1241
Pierre Audet Lapointe

LA COLPOSCOPIE — TECHNIQUES, INTERPRÉTATIONS ET RÉSULTATS PRÉLIMINAIRES 1243
Bernard Lambert

STÉRILISATION PUERPÉRALE PAR MINI-LAPAROTOMIE 1247
Michel Lemay, Yvan Girard, Pierre Fugère et Claude Duchesne

SUJET DIVERS

LES MÉMOIRES DE PHILIPPE AUBERT DE GASPÉ ET LES MÉDECINS 1250
Marcel Cadotte

NOUVELLES 1127
REVUE DE LIVRES 1271
NOUVELLES PHARMACEUTIQUES 1289



LOCACORTEN®-VIOFORME®

CIBA
DORVAL, QUÉBEC

Voir les renseignements pour la prescription à la page 1285
C-4012

TOME 105 — No 8 MONTRÉAL — AOÛT 1976

L'UNION MÉDICALE DU CANADA

1872-1976

EDITORIAL

THE LABYRINTHS OF THE HUMAN ADVENTURE 1139
Edouard Desjardins

SPECIAL ARTICLES

GASTRONE 1141
Marcel J. Rheault and Léon Tétreault

POST PRANDIAL PLASMA GLUCOSE AND INSULIN LEVELS AFTER COOKED AND RAW MEALS IN CONTROLS AND DIABETIC PATIENTS 1147
Jana Havrankova, Pierre Pesant, Robert Elie and Ronald Matte

EFFECTS OF INTRAVENOUS PROSTAGLANDIN F2a AND OXYTOCIN ON MOTHER AND FETUS IN INDUCED LABOR OF NEAR TERM HIGH RISK PREGNANCY 1152
Massoud Mofid and Jacques-F. Roux

COLLECTIVE REVIEW

BLOOD PLATELETS AND CARDIOVASCULAR DISEASES. IV: PLATELET-SUPPRESSIVE AND ANTITHROMBOTIC DRUGS .. 1159
François Jobin

HYPEROSMOLAR COMA 1174
Claude Morin and Jacques Bernier

THE DIFFERENT FORMS OF PARAPSORIASIS 1180
Suzanne Gagnon and Claude Girard

TOXICOLOGY

TOXICITY OF TELLURIUM AND ITS HYDRIDES 1189
Yves Lacasse and Clément Richer

TOXICITY OF SELENIUM AND OF ITS DERIVATIVES 1192
Yves Lacasse and Clément Richer

SOCIAL MEDICINE

CONTRIBUTING FACTORS PREVENTING RETURN TO WORK OF CARDIAC SURGERY PATIENTS 1199
Paul David, Henriette Tenaille, Marie Blain and Huguette Tremblay

RETURN TO WORK AFTER AORTOCORONARY BYPASS SURGERY 1206
Gérard Tremblay, Pierre Biron, Louis-Conrad Pelletier, Robert Cossette, Léon Dontigny and André Proulx

COMPONENTS AND STAGES OF DEVELOPMENT OF COMMUNITY HEALTH PROGRAMS 1208
Raynald Pineault

ADOLESCENCE AND PREGNANCY 1215
Rolland Bilodeau

INFORMATIC

A COMPUTER UTILIZATION FOR HEMODIALYSIS PATIENT'S CARE 1217
P. Degoulet, J.F. Marichal, G. Cournoyer, H. Meloche, L. Lapierre and Yves Piette

CASE REPORTS

EARLY DIAGNOSIS OF TYPE IV GLYCOGENOSIS AND IDENTIFICATION OF HETEROZYGOSITY 1233
Gabriel Saint-Rome, Claude C. Roy, Joelle Lescop, Pierre Brochu and Maria-Hélèna Znokiewicz

MULTIPLE NODULAR PULMONARY AMYLOIDOSIS 1227
Gilles Gariépy, Denis Phaneuf and Roland Charbonneau

FATAL NEONATAL HB-Ag HEPATITIS 1231
Micheline Van Caillie, Claude C. Roy, Claude L. Morin, Louis Roberge, Bernadette McLaughlin and Gilles Richer

AGENESIS OF THE GALL-BLADDER 1234
Gilles Beauchamp and Fernand Laurendeau

EPIDEMIOLOGY

INCIDENCE OF HYDATIDIFORM MOLE AND MALIGNANT TROPHOBLASTIC DISEASE IN EASTERN QUEBEC (1969-1973) 1238
Jacques Brisson and Jacqueline Fabia

TECHNIC

EVALUATION OF LOCAL TOLERANCE OF A COMBINATION OF METRONIDAZOLE AND NYSTATIN IN A CREAM PREPARATION 1241
Pierre Audet Lapointe

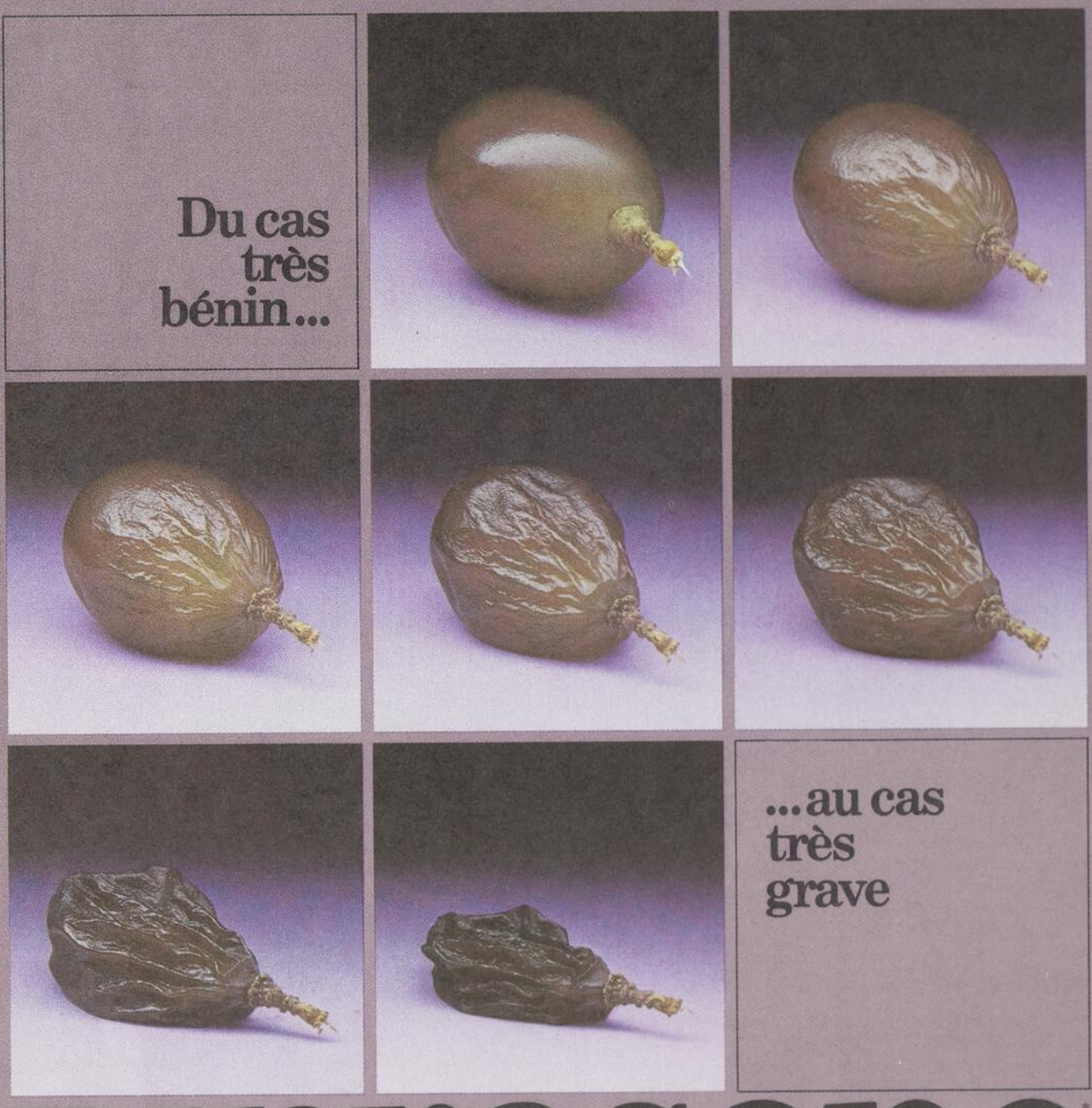
COLPOSCOPY: TECHNIC, INTERPRETATION AND PRELIMINARY RESULTS 1243
Bernard Lambert

PUERPERAL STERILISATION BY A MINI-LAPAROTOMY INCISION 1247
Michel Lemay, Yvan Girard, Pierre Fugère and Claude Duchesne

SUPPLEMENT: SPECIAL ARTICLE

THE MEMOIRS OF PHILIPPE AUBERT DE GASPÉ AND THE DOCTORS 1250
Marcel Cadotte

Du cas très bénin...



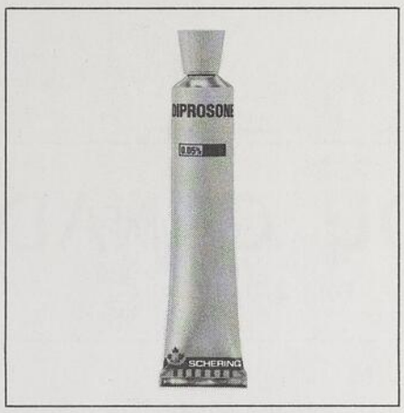
...au cas très grave

DIPROSONE®

b.i.d. (dipropionate de bétaméthasone à 0,05%)

Corticostéroïde topique qui redonne à la peau toute son intégrité dans la plupart des cas d'inflammation cutanée . . . souvent en 7 jours seulement

La DIPROSONE a fait preuve d'un effet rapide dans un nombre très varié de dermatoses allant de l'état bénin à l'état grave. Les études cliniques† ont montré, par exemple, qu'une amélioration marquée ou modérée se produisait en 86% des cas de dermatite atopique (155 sujets), 90% des cas de dermatite de contact (38 sujets) et 62% des cas de psoriasis (188 sujets) . . . *et cela en 7 jours seulement.*



DIPROSONE
Crème/Pommade

La DIPROSONE à 0,05% (dipropionate de bétaméthasone) est un stéroïde topique. Sur le plan chimique, la DIPROSONE est de la bétaméthasone-17, 21 dipropionate.

INDICATIONS ET EMPLOIS CLINIQUES: La DIPROSONE est douée d'une action anti-inflammatoire, antiprurigineuse et anti-allergique utile pour le traitement local des dermatoses justiciables d'une cortico-thérapie.

CONTRE-INDICATIONS: Les corticostéroïdes topiques sont contre-indiqués en présence de vaccine, de varicelle, de tuberculose de la peau, d'herpès simplex, d'infection fongique et virale. Toute hypersensibilité à l'un des ingrédients de la DIPROSONE constitue une contre-indication à son emploi.

MISE EN GARDE: La sécurité thérapeutique des corticostéroïdes topiques pendant la grossesse ou la période de lactation n'a pas été établie. On doit donc juger des avantages thérapeutiques attendus de la DIPROSONE en fonction des risques qu'elle peut comporter pour le foetus ou le nourrisson. Ce médicament ne doit pas être employé dans les yeux ni dans la région péri-oculaire, car son véhicule n'est pas formulé pour emploi ophtalmique.

PRECAUTIONS: Si une infection bactérienne ou fongique se présente ou risque de se présenter, on doit prescrire un traitement antimicrobien approprié. On doit user de prudence dans l'emploi des corticostéroïdes topiques chez les malades souffrant de dermatite de stase ou d'autres maladies de la peau reliées à un défaut de circulation. L'emploi prolongé de préparations à base de corticostéroïdes peut provoquer des vergetures ou une atrophie de la peau ou des tissus sous-cutanés.

EFFETS SECONDAIRES: Les effets secondaires locaux suivants ont été signalés avec l'emploi de corticostéroïdes topiques: sensations de brûlure, démangeaisons, irritation, sécheresse de la peau, folliculite, hypertrichose, éruptions du genre acné, hypopigmentation, infection secondaire, vergetures et atrophie de la peau.

POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI: Appliquer une quantité suffisante de DIPROSONE pour recouvrir complètement la région affectée et faire pénétrer dans la peau en massant légèrement. La fréquence usuelle d'application est de deux fois par jour. Pour certains malades, on peut réussir un traitement d'entretien avec des applications moins fréquentes.

PRESENTATION: La crème et la pommade DIPROSONE se présentent en tubes de 20 g et de 60 g.

†Données dans les archives de la Division des recherches médicales, Schering Corporation.

Documentation complète sur demande adressée à Schering Corporation Limited, Pointe Claire, Québec H9R 1B4

*Marque déposée

MEMBRE
ACIM

CONDITIONS DE PUBLICATION

Les manuscrits soumis à L'Union Médicale du Canada doivent être envoyés en **deux exemplaires,** dactylographiés sur un seul côté d'un papier, à double espace et avec une large marge. Les articles doivent être inédits et complétés par un **résumé** substantiel rédigé en **français** et en **anglais.** Il est très important de donner au bas de la première page la clé des abréviations.

L'acceptation ou le refus des manuscrits relèvent du Comité de rédaction. Le Comité de rédaction se réserve le privilège d'apporter au texte les corrections de style nécessaires, mais aucun changement important ne sera fait sans le consentement de l'auteur.

Les auteurs recevront les épreuves d'imprimerie de leur texte, auxquelles ils sont priés de faire le minimum de corrections et de les retourner au siège social de L'Union Médicale du Canada le plus rapidement possible.

L'auteur principal doit indiquer sa qualification académique la plus importante qu'il inscrira en sous-titre ou en renvoi de bas de page, avec le nom complet du département hospitalier ou universitaire auquel il appartient. Il doit également fournir sur une feuille détachée le **titre anglais** de son article et son adresse postale.

L'Union Médicale du Canada assume les frais de **quatre illustrations** (clichés et tableaux) pour chaque article; tout supplément est aux frais de l'auteur. Chaque illustration doit porter au verso, écrits au crayon de plomb, le nom de l'auteur et les mentions: haut et bas. Les photographies doivent être nettes en noir seulement et imprimées sur papier glacé. Les dessins et graphiques doivent être tracés à l'encre de Chine sur papier blanc et le lettrage devra être fait en caractères assez grands pour être encore lisibles, une fois réduits au format du journal. Les légendes explicatives des illustrations seront dactylographiées sur une feuille indépendante du texte de l'article.

Les **tirés à part** doivent être commandés par l'auteur sur le papillon qui accompagne les épreuves d'imprimerie. Il est important de les commander avant la publication de l'article, sous peine de devoir payer un supplément pour une nouvelle composition typographique.

Tous les changements de texte entraînent des frais supplémentaires qui sont à la charge de l'auteur.

Les **références bibliographiques** doivent être numérotées et être restreintes aux publications les plus importantes. Le Journal se réserve le droit de les limiter à un nombre convenable.

L'Union Médicale du Canada suggère qu'un **index des abréviations** accompagne tout article qui les emploie. La **bibliographie** doit être conforme à la coutume établie : nom de l'auteur, titre, nom du périodique, son volume, les pages (première et dernière), le mois, le jour s'il s'agit d'un hebdomadaire, l'année.

"L'Union Médicale du Canada" paraît tous les mois.
L'abonnement est de trente-cinq dollars par année (quarante dollars pour l'étranger).

Publicité : Le texte des annonces doit aller sous presse quinze jours avant la date de publication.

Le barème des annonces est fourni sur demande à Roger Bergeron, publicitaire, 5064, avenue du Parc. Téléphone : 322-2110.

Tout annonceur qui n'observe pas l'éthique professionnelle est exclu de notre publicité, et nous saurons gré à nos lecteurs d'attirer notre attention sur toute dérogation à cette ligne de conduite.

Tout ce qui regarde la rédaction et l'administration doit être adressé franco aux bureaux de "L'Union Médicale du Canada", 5064, avenue du Parc. — Téléphone : 273-3065.

COURRIER DE LA DEUXIÈME CLASSE — ENREGISTREMENT No 2134.

Port de retour garanti.

L'UNION MÉDICALE DU CANADA

5064, avenue du Parc, Montréal H2V 4G2 — Tél.: 273-3065

RÉDACTION : COLLABORATEURS

Jean-Marie Albert [5]
André Archambault [7]
Pierre Audet-Lapointe [7]
Raymond Barcelo [7]
Maurice Bélanger [3]
Jacques Bernier [7]
Martial Bourassa [7]
Jacques Cantin [7]
Jean Chagnon [7]
Claude Chartrand [7]
Gilles Dagenais [10]
Louis Dallaire [7]
Pierre Daloze [7]
André Davignon [7]
Lise Frappier-Davignon [7]
Ghislain Devroede [11]
Charles Dumas [7]
Robert Elie [7]
Maurice Falardeau [7]
Pierre Franchebois [7]
Michèle Gagnan-Brunette [7]
Jacques Gagnon [7]
Marc-André Gagnon [7]
Réjean Gauthier [7]
Claude Goulet [7]
Fernand Grégoire [7]
Pierre Grondin [7]
Otto Kuchel [7]
Claude Laberge [10]
Lucette Lafleur [7]
Yves Lamontagne [7]
Gilles Lamoureux [7]
Louis-E. Laplante [7]
Pierre Lavoie [7]
René Lebeau [7]
Bernard Leduc [7]
Guy Lemieux [7]
Jacques Letarte [7]
Jacques Lorrain [7]
André Lussier [11]
Gérard Mignault [7]
André Moisan [10]
Yves Morin [10]
Réginald Nadeau [7]
André Panneton [12]
Gilbert Pinard [7]
Roger Poisson [7]
Harry M. Pretty [7]
Gilles Richer [7]
Paul Roy [7]
Maurice St-Martin [7]
Paul Stanley [7]
Jacques Trudel [7]
Jacques Turcot [10]
Jacques Van Campenhout [7]

RÉDACTEUR EN CHEF:
Edouard Desjardins [7]

ASSISTANT RÉDACTEUR EN CHEF:
Marcel Cadotte [7]

RÉDACTEUR EN CHEF ÉMÉRITE:
Roma Amyot [7]

RÉDACTEURS ADJOINTS:
Jacques Cantin [7]
Camille Dufault [7]
Paul Dumas [7]

SECRÉTAIRE DE LA RÉDACTION:
Marcel Cadotte [7]

MEMBRES HONORAIRES

Guy Albot [9]
Jean-L. Beaudoin [10]
Pierre Bois [7]
Paul Bourgeois [7]
Georges Brouet [9]
Paul-Louis Chigot [9]
Jean-François Cier [6]
Rosario Fontaine [7]
Claude Fortier [10]
Gustave Gingras [7]
Adélard Groulx [7]
Albert Jutras [1]
Raoul Kourilsky [9]
Richard Lessard [10]
Paul Letondal [4]
Gilles Pigeon [11]
Francis Tayeau [2]

MEMBRES DE LA CORPORATION

Roma Amyot [7]
Paul-René Archambault [7]
André Barbeau [7]
Jean-Marc Bordeleau [7]
Jean-Réal Brunette [7]
Marcel Cadotte [7]
Serge Carrière [7]
Roland Charbonneau [7]
Michel Chrétien [7]
Edouard Desjardins [7]
Camille Dufault [7]
Origène Dufresne [7]
Roger R. Dufresne [11]
Paul Dumas [7]
Michel Dupuis [7]
Jacques Genest [7]
Ghislaine Gilbert [7]
Jules Hardy [7]
Murat Kaludi [7]
Simon Lauzé [7]
Jean-Louis Léger [7]
Charles Lépine [7]
Marcel Rheault [7]
Rosario Robillard [7]
Claude C. Roy [7]
Pierre Smith [7]
Léon Tétreault [7]
Florent Thibert [7]
André Viallet [7]

Clé — lieu de résidence : 1 — Amos; 2 — Bordeaux; 3 — Chicoutimi; 4 — Deux-Montagnes; 5 — Joliette; 6 — Lyon; 7 — Montréal; 8 — Ottawa; 9 — Paris; 10 — Québec; 11 — Sherbrooke; 12 — Trois-Rivières.

CONSEIL D'ADMINISTRATION

PRÉSIDENT :
André Barbeau

VICE-PRÉSIDENT :
Simon Lauzé

TRÉSORIER :
Roland Charbonneau

SECRÉTAIRE :
Marcel Cadotte

CONSEILLERS :
Edouard Desjardins
Camille Dufault
Michel Dupuis

SECRÉTAIRE ADMINISTRATIVE :
Gabrielle Faucher

PUBLICITÉ

Roger Bergeron, Enr.
5915, rue Arthur-Chevrier
Montréal, Qué. H1G 1R4
Tél.: 322-2110

membre du ccab

Dépôt légal: Bibliothèque Nationale du Québec — RADAR

ISSN 0041-6959



ORBÉNINE S'IMPOSE D'EMBLÉE

PARCE QU'ELLE EST LA PÉNICILLINE QUI OFFRE DAVANTAGE

Il n'y a pas de substitut pour la qualité **Ayerst**

ORBÉNINE S'IMPOSE D'EMBLÉE

Tout comme l'élévateur à grains projette son ombre sur l'immensité des fertiles prairies, le spectre d'ORBÉNINE* (cloxacilline) s'étend au-delà de celui des pénicillines ordinaires.

ORBÉNINE EST EFFICACE:
Elle est douée d'une excellente absorption, elle est bactéricide et elle couvre un spectre étendu de germes gram positifs. Elle convient parfaitement au traitement des infections des voies respiratoires supérieures et des infections des tissus mous puisqu'elle est efficace contre les pneumocoques, les streptocoques et les staphylocoques, notamment la plupart des souches bactériennes pénicillino-résistantes.

ORBÉNINE OFFRE LA SÉCURITÉ FONDAMENTALE D'UNE PÉNICILLINE:
Cette propriété possède une importance particulière dans le traitement des personnes jeunes, des personnes âgées et des personnes débiles. Orbénine étant une pénicilline, sa toxicité n'augmente pas avec l'importance des doses comme c'est le cas de la plupart des autres antibiotiques à spectre moyen.

ORBÉNINE EST ÉCONOMIQUE:
Le prix d'Orbénine est inférieur à celui de la plupart des marques d'érythromycine, égal à celui de la pénicilline V; en fait, elle coûte à peine quelques cents de plus par jour que la pénicilline G.
Pour toutes ces raisons, ORBÉNINE est la pénicilline qui offre davantage.



ORBÉNINE*, la pénicilline qui offre DAVANTAGE!

DONNEES THERAPEUTIQUES
INDICATIONS: Les infections à Gram positif les plus courantes, notamment les infections mixtes et d'éti inconnue; les steptococcies bêta-hemolytiques et les pneumococcies. Toutes les infections staphylococci micro-organismes tant sensibles que dits "resistants"). Dans les infections graves à staphylocoques (les cémies, les osteomyelites, les endocardites, les pneumonies et les staphylococcies des diabetiques) ou l ce micro-organisme est l'agent étiologique probable et qu'on doit instaurer le traitement avant que les re de l'antibiogramme ne soient connus: on administre d'abord L'ORBÉNINE injectable. On peut administrer c remment L'ORBÉNINE orale ou passer à celle-ci lorsque la phase aiguë est révolue. **CONTRE-INDICATIONS:** A à la pénicilline. **MISE EN GARDE:** Les connaissances actuelles indiquent que L'ORBÉNINE n'est pas toxique p foie, le rein ou la lignée rouge de la moelle; cependant, l'expérience clinique étant limitée à ce sujet préferable de procéder à des prises de sang et à l'examen des fonctions hépatique et rénale au co thérapie prolongée. Lorsque la pénicilline atteint des concentrations excessives dans le liquide céphalo dien, il est possible que surviennent des symptômes neurotoxiques tels que des spasmes myocloniqu l'hyperreflexie et même une perte de conscience. A moins que l'administration du médicament ne soit int pue ou que la posologie ne soit reduite, le syndrome peut s'aggraver jusqu'à l'état de mal, le coma et la m pénicilline ne traverse pas normalement la barriere hemato-encephalique en quantite appreciable mai qu'on administre des doses massives (atteignant plusieurs mégaunités par jour) en présence d'inflammati méninges, de lésion de la fonction rénale ou au cours de dérivation à l'aide du cœur-poumon artificiel, ou chez les vieillards, il est possible que surviennent les réactions toxiques décrites plus haut. Bien qu'o jamais rapporte de complications de cet ordre avec L'ORBÉNINE, il faut tenir compte de la possibilité qu'e produisent. **REACTIONS INDESIRABLES:** Ce sont celles de la penicilline G et par conséquent, à l'occasion possible que surviennent les épiphénomènes suivants: érythème, nausées, selles molles, moniliase, éosinc oedeme aigu angio-neurotique de Quincke et plus rarement, l'anaphylaxie. **POSOLOGIE ORALE: ADULTE:** d infections bénignes ou de gravité moyenne: 250 à 500 mg aux 6 heures. A prendre de préférence une avant les repas. Maintenir la therapie au moins 5 jours. Dans les infections graves, les prises peuve doublées. **ENFANTS:** de poids inférieur à 5 kg (11 livres): 250 mg par jour; de poids supérieur à 5 kg (11 mais inférieur à 40 kg (85 livres): 50 mg/kg par jour. La dose quotidienne totale doit être divisée en prises égales administrées aux 6 heures. **POSOLOGIE PARENTERALE:** Consulter le dépliant de conditionn **PRESENTATION: ORBENINE**, gélules (noir et orange) à 250 mg et à 500 mg. **ORBENINE** liquide: 125 mg de cilline à la c. à thé (5ml) après reconstitution. **ORBÉNINE** injectable: 250 mg, 500 mg ou 2000 mg de cloxa flacon. Renseignements supplémentaires et bibliographie fournis sur demande.

Il n'y a pas de substitut pour la qualité — Ayer

Laboratoires Ayerst, division de Ayerst, McKenna & Harrison, Limitée Mor Canada. Fabrication canadienne selon accord avec BEECHAM, INC.

MEMBRE ACIM

5265-4F *D

REPRODUCTIONS PRÊTES À ENCADRER

Faites parvenir le bon de commande suivant aux Laboratoires Ayerst, C.P. 6115, Succursale A, Montréal, Canada et vous recevrez à titre gracieux, une reproduction de l'illustration de l'élévateur à grains prête à encadrer.

NOM_____

ADRESSE_____

LETTRES MOULÉES

NOM DE LA REVUE

nouvelles

NOMINATION DU DOCTEUR BERNARD G. FORGET À YALE UNIVERSITY MEDICAL SCHOOL HOSPITAL

Le docteur Bernard G. Forget, McGill 1963, vient d'être nommé chef du département d'hématologie de la Faculté de médecine à Yale University, New Haven, Conn. Il a occupé le poste de professeur d'hématologie à Yale University Medical School de New Haven, Connecticut, et de chef du département d'hématologie à Yale University Medical School Hospital.

Le docteur Bernard G. Forget, fils du docteur Ulysse Forget de Warren, Rhode Island, a fait sa résidence en médecine interne au Mass. General Hospital de Boston, puis deux ans de recherches à Bethesda, Maryland, un an au Centre de recherches de Marseille et des stages en hématologie au Peter Bent Brigham Hospital et au Children's Medical Center and Hospital de Boston.

Il était au moment de sa nomination assistant en hématologie et en pédiatrie au Children Hospital and Medical Center de Boston et professeur de pédiatrie à Harvard Medical School.

NOMINATION DU DOCTEUR GILBERT PINARD AU CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE SHERBROOKE

Le docteur Gilbert Pinard, psychiatre du Centre hospitalier Louis-H. Lafontaine de Montréal, vient d'être nommé directeur du département de psychiatrie de l'Université de Sherbrooke.

NOUVEAU COMITÉ EXÉCUTIF DU CONSEIL DES MÉDECINS ET DENTISTES DE L'HÔTEL-DIEU DE MONTRÉAL

Le 22 juin 1976, le Conseil des médecins et dentistes de l'Hôtel-Dieu de Montréal a choisi les membres de son Comité exécutif pour le terme 1976-1977. Ce sont les docteurs Guy Dumont, président, Marcel Cadotte, vice-président, Jean-Paul Déry, secrétaire, Pierre Fauteux et Jacques Cantin, membres.

Le docteur Harry Pretty complétera son mandat de deux ans au Conseil d'administration de l'Hôtel-Dieu, à titre de représentant du Conseil des médecins et dentistes; le docteur Pierre Fauteux a été choisi comme représentant au Conseil consultatif du personnel clinique et le docteur Marcel Rheault a été désigné comme représentant du conseil au Comité d'enseignement du Centre hospitalier.

NOMINATIONS À L'HÔTEL-DIEU DE QUÉBEC

Le président du Comité des relations extérieures du Conseil des médecins et dentistes de l'Hôtel-Dieu de Québec, le docteur Roch Lapointe, fait part des nominations suivantes: les docteurs Pierre-Charles Gosselin, membre actif en gynécologie, et Paul-Emile Roy, membre du conseil en ophtalmologie.

COLLOQUE AU MONT ORFORD ORGANISÉ PAR LA REVUE « CRITÈRE »

Le Centre d'art du Mont Orford a été récemment le site d'un colloque organisé par la revue « Critère ».

Cette revue est publiée par un groupe de professeurs du Collège d'Ahuntsic. Le directeur de la revue, M. Jacques Dufresne, a réussi à obtenir la présence à ce colloque des docteurs René Dubos, Jean Trémolières, Jean-Paul Escande, A. L. Cochrane et Henri Ellenberger.

COMMUNICATION DU DOCTEUR ROGER GAREAU, CHEF DU SERVICE DE PATHOLOGIE CHIRURGICALE DE L'HÔTEL-DIEU

Le docteur Roger Gareau a pris part au 32e congrès de l'Association des médecins de laboratoire du Québec, tenu à l'hôtel Reine Elizabeth de Montréal le 4 juin 1976.

Il a fait part de ses 28 années d'expérience dans l'étude du cancer de l'estomac.

Le premier dans la littérature, il a réussi à établir les critères histologiques permettant de prédire l'évolution vers la guérison définitive du patient atteint de cancer gastrique. Cent cinquante et un cancers ont été opérés à l'Hôtel-Dieu de Montréal de 1960 à 1969. Vingt-quatre de ces patients (15.9 pour cent) sont guéris définitivement. En 1976, douze sont encore vivants et en bonne santé.

La communication du docteur Roger Gareau sera publiée incessamment.

CONFÉRENCE DE PRESSE SUR LA 2e CONFÉRENCE DU NORD-EST CANADIEN-AMÉRICAIN

Une conférence de presse sur la 2e Conférence du Nord-Est canadien-américain a eu lieu le 17 juin 1976, à l'hôtel Reine Elizabeth de Montréal.

Les co-présidents de la conférence: les docteurs Gertrude T. Hunter de Boston et Raymond Robillard de Montréal, les invités d'honneur: les docteurs Martin Laberge et Aurèle Beaulnes ont participé à la rencontre.

La 2e conférence se déroulera à Boston du 3 au 6 novembre 1976.

(Communiqué)

NOMINATION DU DOCTEUR PAUL JOLICŒUR

L'Institut de recherches cliniques de Montréal annonce la nomination du docteur Paul Jolicœur à la direction de son laboratoire de biologie moléculaire.

De 1969 à 1970, il fut directeur médical de l'hôpital Lamakara, au Togo, comme volontaire du Service universitaire canadien outre-mer; il revint à l'Université Laval de Québec, dans le laboratoire du docteur Fernand Labrie où il obtint son Ph.D., et de 1973 à 1976, le docteur Jolicœur a fait partie du Centre de recherches sur le cancer au

Massachusetts Institute of Technology, dirigé par le professeur David Baltimore, prix Nobel de médecine et physique 1975.

(Communiqué)

LE DOCTEUR KARL STERN, PSYCHIATRE ET ÉCRIVAIN

M. Ch. Valensin de Gaillard, en France, prépare une traduction française du dernier ouvrage de Karl Stern intitulé: "Love and Success". Elle sera accompagnée d'un hommage au psychiatre-écrivain.

(Le Devoir, 17 avril 1976)

LE DOCTEUR JEAN-LOUIS MORGAT, CONFÉRENCIER DE L'INSTITUT DE RECHERCHES CLINIQUES DE MONTRÉAL

Le docteur Jean-Louis Morgat, du service de biochimie au Centre d'étude nucléaire de Saclay, France, a donné la Conférence Pfizer le 18 juin 1976, sur le sujet suivant: « Marquage des protéines et des peptides ».

"SCHOLARSHIP" ATTRIBUÉ AU DOCTEUR LUCIEN LATULIPPE

La Société canadienne d'arthrite et de rhumatisme a récemment annoncé l'attribution d'un "Scholarship" au docteur Lucien Latulippe, du C.H.U.L., pour l'établissement d'une unité de recherche en rhumatologie. Il s'agit d'un projet conjoint C.H.U.L. - Hôtel-Dieu. Le docteur Denys Jobin, de cette dernière institution, sera co-directeur de l'unité de recherche. C'est la première fois que la Société d'arthrite et de rhumatisme attribue une telle bourse à un chercheur de Laval. Le caractère conjoint du projet souligne les liens qui s'établissent entre les éléments du réseau hospitalier de Laval.

(Communiqué)

FONDATION POUR LA RECHERCHE EN SOINS OCULAIRES

La Société canadienne d'ophtalmologie a décidé de créer une Fondation pour promouvoir la recherche en soins oculaires.

C'est ce qu'a annoncé le président de la Société canadienne d'ophtalmologie et de l'Association des ophtalmologistes du Québec, le docteur Jean de Margerie, en précisant que cette Fondation serait notamment financée par les fabricants de produits pharmaceutiques.

(Communiqué)

LES DOCTEURS MARC H. GERVAIS ET PIERRE DÉRY, PARTICIPANTS AU CONGRÈS ANNUEL DE PÉDIATRIE

Parmi les participants au congrès annuel de la Société canadienne de pédiatrie qui a eu lieu au Bayshore Inn de Vancouver, fin juin 1976, on remarque les docteurs Marc H. Gervais et Pierre Déry.

Le premier a présenté un travail intitulé: « L'effet à long terme du propanolol dans le syndrome de Bartter » et le second a fait une communication sur "Bacterial Activity of the Serum on Cystic Fibrosis Patients Receiving Carbenicillin and an Aminoglycoside".

CONFÉRENCE DU DOCTEUR RAYMOND BEAULIEU

Le docteur Raymond Beaulieu, du service d'hématologie de l'Hôtel-Dieu de Montréal, était, le 31 mai 1976, conférencier d'honneur du Conseil des médecins et dentistes de l'hôpital Sainte-Jeanne d'Arc.

Il a parlé sur « les principes et les applications pratiques de l'immunothérapie dans le cancer ».

LE 32e CONGRÈS DE L'ASSOCIATION DES MÉDECINS DE LABORATOIRE DU QUÉBEC

Le 32e congrès de l'Association des médecins de laboratoire du Québec s'est tenu à l'hôtel Reine Elizabeth de Montréal les 2, 3, 4 et 5 juin 1976, sous la présidence d'honneur du docteur Joseph-Luc Riopelle, professeur émérite d'anatomie pathologique de l'Université de Montréal.

Ce congrès était divisé en quatre sections: anatomie pathologique — hématologie — biochimie — microbiologie et le comité directeur était présidé par le docteur Jean-Claude Larose, anatomo-pathologiste, aidé des docteurs Claire Dupont, biochimiste, Marc Monté, hématologiste, et Gilles Richer, microbiologiste.

Les invités d'honneur étaient les docteurs Jean Rosa de la faculté de médecine de Créteil-Paris, L. J. McCormack, de Cleveland et Wilhem Bernhard, de l'Institut Gustave Roussy de Villejuif, Paris.

Les docteurs S. Massé de Sherbrooke, Jean-Louis Bonenfant, de Québec, Clément Jean, de Québec, René Lefebvre de Montréal, Jean-Marie Delage, de Québec, Bernard Longpré, de Sherbrooke, Harry Pretty, de Montréal, Fernand Turgeon, de Montréal, Louis Gauvreau de Québec, Edith Mankiewitcz, agissaient comme modérateurs de séances dans chacune des quatre sections.

Le docteur L. J. McCormack de Cleveland donna des conférences sur la pathologie pulmonaire de l'environnement et les fibroses pulmonaires, et sur les cas problématiques.

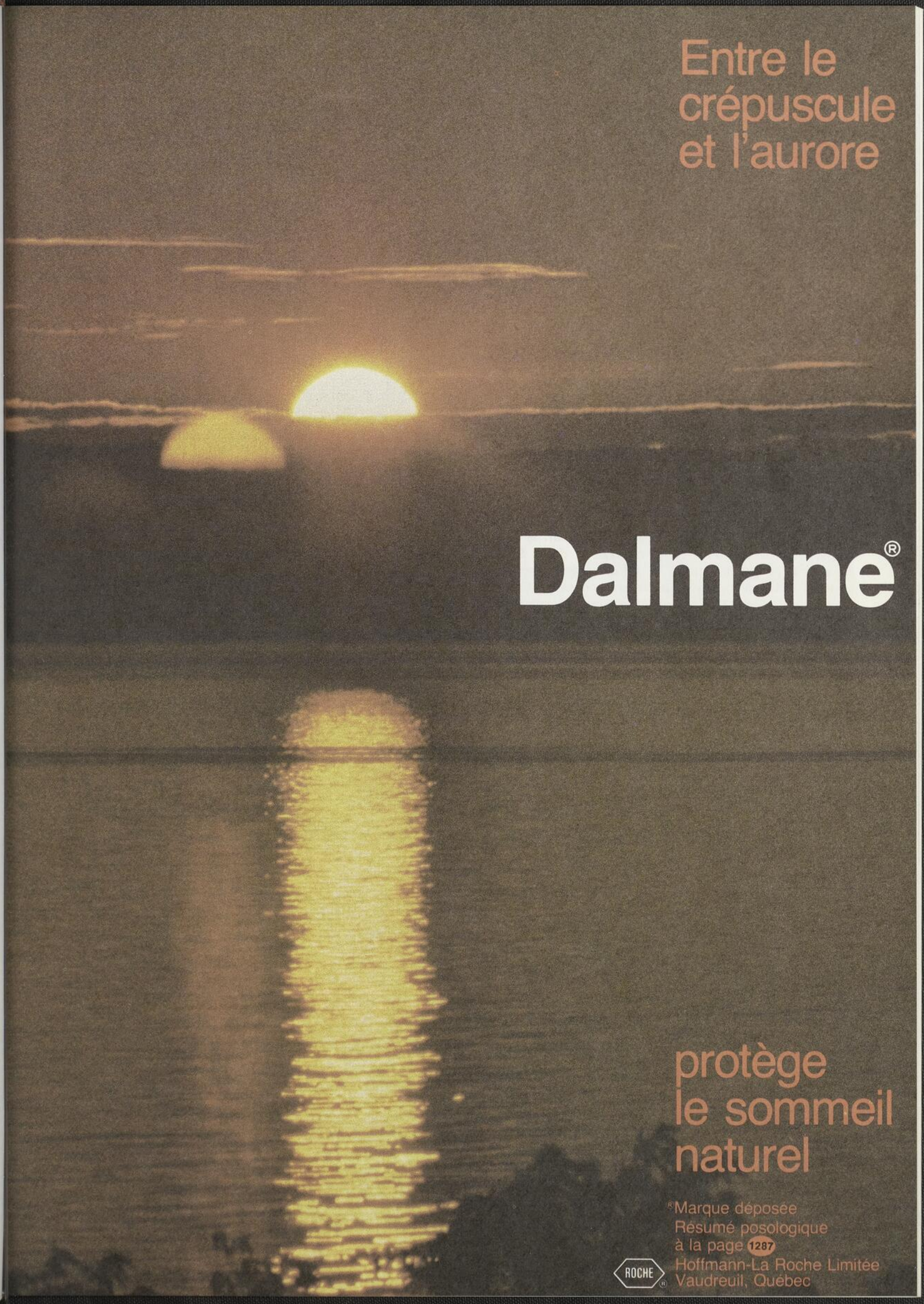
Le professeur Jean Rosa parla de l'hétérogénéité des syndromes thalassémiques et de la migration de plusieurs hémoglobines humaines selon la technique d'isofocalisation en gel de polycrylamide (couche mince).

Il y eut un symposium sur « la mise à jour des connaissances actuelles en tuberculose et mycobactérioses ».

INAUGURATION DES CONFÉRENCES MERCK À L'INSTITUT DU CANCER DE MONTRÉAL

Le docteur Wilhelm Bernhard, de l'Institut de recherches scientifiques sur le cancer à Villejuif, France, a inauguré le 10 juin 1976 le programme des *Conférences Merck* de cancérologie qu'organise l'Institut du cancer de Montréal. Le conférencier traita à cette occasion des développements récents en microscopie électronique.

Le docteur Bernhard et ses collaborateurs s'intéressent depuis plusieurs années à l'ultrastructure des cellules cancéreuses et à la mise en évidence de virus oncogènes. Ils ont inventé ou développé plusieurs méthodes d'analyse en microscopie électronique lesquelles ont été la source d'importants progrès dans nos connaissances sur les propriétés des cellules cancéreuses. Lors de son passage à Montréal, le



®Marque déposée
Résumé posologique
à la page 1287
Hoffmann-La Roche Limitée
Vaudreuil, Québec

docteur Bernhard eut diverses occasions de s'entretenir avec ses collègues et amis québécois des travaux d'intérêt commun.

Les Conférences Merck de l'Institut du cancer de Montréal visent à faire le point sur d'importants problèmes de cancérologie et à faciliter les échanges entre nos chercheurs et les cancérologues étrangers. La venue du docteur Bernhard paraît, à cet effet, être de très bon augure.

(Communiqué)

NOUVELLES ET NOMINATIONS CHEZ LES PÉDIATRES

Le docteur Victor Marchessault tenait une conférence à Montréal le 30 avril 1976, à l'occasion de la 6e session sur le contrôle des maladies infectieuses dans notre population. Le titre de sa conférence était « Immunisation active et passive en 1976 ».

Le docteur Claude Paré, Université de Sherbrooke, présentait les recommandations sur les statistiques périnatales à la réunion du sous-comité du "Vital Statistics Council for Canada" tenu à Ottawa le 15 avril 1976. Le docteur Paré était le représentant de deux comités nommément: le Comité pour l'étude du fœtus et du nouveau-né de la Société canadienne de pédiatrie et du Comité de médecine périnatale de la Société d'obstétrique et de gynécologie du Canada.

Il était aussi un des conférenciers invités à l'occasion de la réunion annuelle du "Applied Basic Science Course" de l'Université d'Ottawa. Le sujet de sa conférence était « l'Arthrite rhumatoïde juvénile ».

Le docteur Michel Bureau, Université de Sherbrooke, donnait une conférence le 12 mai 1976 à l'occasion de la réunion annuelle de l'Association canadienne-française pour l'avancement des sciences (ACFAS). Le sujet de sa conférence était: « Contribution du poumon à l'homéostasie acidobasique ».

Le docteur Pierre-Paul Demers, Université de Sherbrooke, était l'un des conférenciers à l'occasion de la réunion annuelle de l'Association canadienne-française pour l'avancement des sciences (ACFAS) tenue à Sherbrooke le 12 mai 1976. Le sujet de sa conférence était: « Athéromatose, un problème pédiatrique ».

Le docteur Christian Fisch, Université de Sherbrooke, était l'un des conférenciers à l'occasion de la réunion annuelle de l'Association canadienne française pour l'avancement des sciences (ACFAS) tenue à Sherbrooke le 12 mai 1976. Le sujet de sa conférence était: « Le médecin et le philosophe ».

Le docteur Wm. S. Kinnear, pédiatre de Saskatoon, a été choisi Citoyen de l'année pour 1975. Il était honoré pour ses nombreuses années de service auprès des enfants de la région, et pour son intérêt et son travail dans les sports et les loisirs.

Le docteur Victor Marchessault, Université de Sherbrooke, était le conférencier invité à la réunion annuelle des journées de pédiatrie de l'hôpital Ste-Justine sur les maladies infectieuses. Le sujet de sa conférence était: « Rubéole congénitale et acquise ».

Le professeur Louis Munan, du laboratoire d'épidémiologie du C.H.U.S. et éditeur du Bulletin de nouvelles de la S.C.P. a dirigé un séminaire à l'Institut Armand Frappier le 28 avril 1976. Le sujet était: « l'Épidémiologie de l'acide urique ».

(Communiqué)

UNE NOUVELLE REVUE : « NURSING QUÉBEC »

La profession infirmière au Québec aura dorénavant un nouvel organe d'information: « Nursing Québec ».

Le premier numéro de la revue date de juin 1976; le premier article est signé: René Dussault, président de l'Office des professions du Québec.

L'éditorial porte la signature de la directrice générale et secrétaire de l'Ordre, mademoiselle Nicole DuMouchel, inf. M.N., et il étudie l'engagement professionnel de l'infirmière ou de l'infirmier.

La rédactrice en chef, Mlle Alice Pelletier, explique: « Qu'est-ce qu'un syndic ? ».

À ce bulletin destiné aux membres de l'Ordre des infirmières et infirmiers du Québec qui est presque totalement bilingue, L'Union Médicale du Canada souhaite longue vie.

CONSEIL DE RECHERCHES MÉDICALES DU CANADA : GROUPE DE TRAVAIL SUR LE DIAGNOSTIC PRÉNATAL DES ABERRATIONS CHROMOSOMIQUES

Le Groupe de travail fut constitué par le Conseil de recherches médicales en 1971 pour étudier les facteurs de l'établissement d'un programme d'amniocentèse. L'introduction en clinique d'un procédé diagnostique prénatal était imminente et on voyait déjà poindre le commencement d'un programme intensif d'amniocentèse apportant des données sur l'exactitude, l'efficacité et la sécurité de l'amniocentèse à la 15e-16e semaines de grossesse dans l'étude des aberrations chromosomiques.

Groupe de travail

Docteur J.L. Hamerton (directeur), Division of Genetics, University of Manitoba.

Docteur L. Dallaire, hôpital Sainte-Justine, Montréal.

Docteur J.R. Miller, Department of Medical Genetics, University of British Columbia.

Docteur L. Siminovich, Department of Medical Genetics, University of Toronto.

Organisation

13 centres canadiens collaborèrent à ce programme sur l'étude de l'amniocentèse génétique et mirent en commun dans un registre central les données de chacun des prélèvements de liquide amniotique.

Le docteur Nancy Simpson contrôlait le registre central avec l'aide de Carol McKeen et Janet Miller à la Division of Medical Genetics de Queen's University.

Objectifs

Étudier les risques de cette technique pour la mère et pour le fœtus, déterminer les indications de l'amniocentèse et établir l'efficacité de ce test.



Bon Appétit!

ENTOZYME® supplément d'enzymes digestifs
DONNAZYME® eupeptique, sédatif antispasmodique

A·H·ROBINS La Compagnie A. H. Robins du Canada, Ltée, Montréal, Québec

Pour de plus amples informations, consultez la documentation sur ces produits ou le COMPENDIUM.

Tinactin*
(tolnaftate)
une équipe gagnante

TINACTIN, le fongicide qui détruit pratiquement tous les champignons pathogènes à la surface du corps entier. TINACTIN agit rapidement pour soulager des démangeaisons et des sensations de brûlure. Souvent en 24 heures. Les lésions de la teigne disparaissent souvent en deux semaines seulement. TINACTIN est un produit d'efficacité éprouvée en traitement clinique à longue et à courte échéance. On ne connaît aucune contre-indication à l'emploi de TINACTIN.
TINACTIN en poudre, crème et solution: une équipe gagnante.



*Marque déposée

Fournisseur officiel des Jeux Olympiques de 1976

Tinactin

DESCRIPTION:
La crème TINACTIN est titrée à 10 mg/g (1%) de tolnaftate dans un excipient hydro-soluble non gras. La solution TINACTIN à 1% est titrée à 10 mg/ml de tolnaftate. La poudre TINACTIN est dosée à 10 mg/g (1%) de tolnaftate.

INDICATIONS:
Tinactin est indiqué pour le traitement de nombreuses infections fongiques superficielles comme le tinea pedis, le tinea corporis, tinea cruris, tinea barbae et tinea versicolor, causés par des dermatophytes tels que T. mentagrophytes, T. rubrum, E. floccosum, M. canis et M. Furfur. Tinactin existe sous forme de crème (1%), de solution (1%) et de poudre (1%). La poudre peut être utile à titre prophylactique pour saupoudrer les bas et les chaussures.

POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI:
Crème Tinactin—Appliquer une légère couche deux fois par jour sur la région affectée et masser légèrement jusqu'à ce qu'elle disparaisse. Solution Tinactin—Appliquer 1 ou 2 gouttes sur une surface affectée de la grandeur de la main, 2 fois par jour. Poudre Tinactin—Saupoudrer légèrement sur la région affectée 2 fois par jour et frotter doucement pour faire pénétrer dans les lésions. En de nombreux cas, les lésions commencent à régresser en l'espace d'une semaine de traitement et disparaissent complètement deux à quatre semaines après le début du traitement. La poudre TINACTIN saupoudrée périodiquement dans les bas et les chaussures peut contribuer à prévenir les récidives d'infections.

CONTRE-INDICATIONS:
On n'en connaît aucune.

PRÉSENTATION:
Crème Tinactin à 1%, tube de 15 g. Solution Tinactin à 1%, flacons compte-gouttes en plastique contenant 15 ml. Poudre Tinactin à 1%, tube de plastique de 30 g.

Documentation complète sur demande à:

SCHERING
Corporation Limited
Pointe Claire, Québec, H9R 1B4

Obtenir des données sur la prospective d'aberrations chromosomiques parmi les rejetons de mères très exposées et surveiller l'effet de nouveaux tests sur le fœtus.

Mesurer la quantité de la fœtoprotéine alpha-1 dans le liquide amniotique et surveiller les grossesses qui sont beaucoup exposées aux aberrations neuro-tubales qui en 16e-17e semaines de grossesses se manifestent par une montée au-dessus de la normale de cette protéine.

Étudier l'efficacité de ce test en pratique clinique.

Méthodes scientifiques

Les données furent colligées et enregistrées à partir d'avril 1972 jusqu'à février 1976 sur quelque 1,020 grossesses et 1,220 amniocentèses chez 990 femmes, comprenant 30 femmes avec deux grossesses chacune. Les données de certaines amniocentèses faites sous contrôle ultrasonique, les statistiques vitales de diverses agences canadiennes et les renseignements de deux études faites à Hamilton et à Toronto de la perte du fœtus furent utilisés comme données de contrôle par le groupe de travail. On se servit des lignes de conduite sur le diagnostic prénatal des aberrations chromosomiques publiées dans le journal de l'Association médicale du Canada (180, 1974) concernant les indications de l'amniocentèse.

Choix des malades

On a choisi la plupart des malades d'après l'âge avancé de la femme enceinte et suivant l'accouchement antérieur d'un enfant souffrant de la maladie de Down. Quelques choix furent faits d'après la maladie d'origine biochimique ou d'autres aberrations chromosomiques. On a aussi constaté à partir de l'été 1973 une augmentation perceptible des aberrations neurotubales diagnostiquées d'après la mesure de la FP-α-1 dans le liquide amniotique.

Résultats et conclusions

On peut maintenant garantir la sécurité de ce moyen diagnostique des aberrations génétiques, son exactitude et son efficacité si ce procédé est employé durant la 16e semaine de la grossesse sous surveillance ultrasonique et faite par un obstétricien expérimenté.

On devrait propager l'accessibilité de ce service dans les programmes de la distribution des services à travers tout le pays.

Les aberrations chromosomiques déjà nombreuses chez la maman de 35 ans, augmentent encore avec l'âge et l'on constate un taux de 1:60 entre 35 et 39 ans et une augmentation de 1:20 au-dessus de 40 ans. Les mamans qui ont eu des enfants souffrant d'aberrations chromosomiques risquent un taux d'anomalie (1:100) dans une nouvelle grossesse.

Il est nécessaire de bien renseigner le public et d'éduquer les médecins sur l'utilisation de ce test et son emploi selon les indications particulièrement chez les futures mamans âgées de plus de 35 ans. Il faudra étendre le service de consultations génétiques et les services de laboratoire en obstétrique.

(Communiqué)

JOURNÉES PHARMACEUTIQUES

Dans le cadre de ses activités semestrielles, l'A.P.E.S. tiendra ses « Journées pharmaceutiques » à la Sapinière de Val-David, les 14, 15 et 16 octobre 1976.

Le sujet sera: « Mon œil sur la formation ». La formation de premier cycle, le diplôme de pharmacien d'hôpital, les stages de formation professionnelle ou clinique, l'éducation permanente feront tour à tour l'objet d'un moment de réflexion des membres et des invités présents.

(Communiqué)

NOUVEAU VACCIN ANTIMÉNINGITE

Le Conseil national de recherches du Canada et l'Institut Armand-Frappier ont signé le 2 avril 1976 un contrat pour la préparation et l'évaluation de l'activité immunisante d'un extrait protéique isolé de *Neisseria meningitidis*. Les travaux de recherche coordonnés par le Centre de recherche en bactériologie, avec la collaboration du Centre de recherche en épidémiologie et médecine préventive, se dérouleront en deux étapes: la première, d'une durée de 12 mois visera à préparer et à vérifier la stabilité du produit, c'est-à-dire à s'assurer que l'extrait protéinique de *Neisseria meningitidis* sera stable au point de vue de son efficacité chez la souris à condition que son activité soit conservée à 80% de son activité originale 12 mois après sa préparation, si gardé à 4°C sous forme lyophilisée ou à —25°C sous forme liquide congelée. La deuxième étape, d'une durée de 13 mois, consistera à produire la quantité requise pour effectuer des essais préliminaires chez l'homme. Cet extrait protéinique de *Neisseria meningitidis* a l'avantage de présenter une immunité croisée contre tous les sérotypes, ceci contrairement aux vaccins polysaccharidiques qui n'immunisent que contre la souche homologue.

Pour le Conseil national de recherches du Canada, le délégué scientifique est le docteur C.T. Bishop et l'administrateur des marchés scientifiques est le docteur G.F. Finch. À l'IAF, monsieur Vincent Portelance assume la coordination du projet qui est réalisé en collaboration avec le docteur Lise Davignon et messieurs D. Kluepfel, M. Quevillon et J.G. Bisaillon. Le CNR a octroyé un budget de $334,503 pour ce projet.

(Communiqué)

ÉCONOMIE POLITIQUE DE LA SANTÉ PAR E. BARRAL

Un ouvrage de fond vient de paraître sur la santé, non seulement sous ses aspects épidémiologiques, mais aussi économiques et administratifs et surtout politiques. Il fallait répondre à la « Némesis médicale » d'Ivan Illich. L'auteur le fait en disséquant les systèmes médicaux, hospitaliers et l'assurance-maladie dans le monde entier. Le caractère international de cet ouvrage est particulièrement apprécié, à une époque où l'on aime se référer à des exemples étrangers. Contrairement au mythe de l'efficacité de la médecine socialisée, le poids de l'assurance-maladie dans le produit national brut est le même (5%) en Allemagne où la médecine est largement libérale, en France où le système est mixte et en Grande-Bretagne où elle est nationalisée. Cela signifie que la cause de l'explosion du coût de la santé est en amont du système de soins. L'auteur montre la stagnation de l'espérance de vie masculine et l'écart croissant entre la longévité moyenne des hommes et des femmes: 1 an en 1900, 7,6 ans en 1975. Les explications se trouvent dans la surmortalité masculine à la naissance (30%), dans les effets directs du comportement masculin (accidents, tabac, alcoolisme) pour 20%, mais il reste un « résidu » important qu'il faut bien attribuer à une cause: serait-ce la société industrielle? Un ouvrage que devraient lire les membres des différents échelons de l'Ordre des médecins, les directeurs d'hôpitaux et tous les preneurs de décisions.

(Communiqué)

LE 27e CONGRÈS DE LA SOCIÉTÉ INTERNATIONALE DE CHIRURGIE

Le 27e congrès de la Société internationale de chirurgie aura lieu à Kyoto, Japon, du 3 au 8 septembre 1977, sous la présidence de Sir Holmes Sellors de Aylesbury.

Le comité exécutif de la société se compose des docteurs F. Gerbode de San Francisco, H. Bismuth de Paris, H. Borst de Hanovre, J. Kyle d'Aberdeen, J. Nielubowicz de Varsovie et J. Van Geertruyden de Bruxelles.

Le programme scientifique portera sur « l'abdomen aigu y compris l'ulcère du stress ».

COURS DE CYTOPATHOLOGIE AU JOHNS HOPKINS HOSPITAL

La 18e série de cours donnés à l'intention des pathologistes dans le domaine de la cytopathologie se tiendra du 11 au 22 avril 1977, à la Faculté de médecine de l'Université Johns Hopkins et à l'hôpital Johns Hopkins de Baltimore, Maryland.

Les cours sont réservés aux pathologistes certifiés ou qualifiés par la Société américaine de pathologie (American Board of Pathology) ou par un équivalent international.

Le programme comporte une mise à jour de tous les aspects de la cytopathologie clinique: ses nouvelles techniques, ses problèmes spéciaux et ses applications récentes.

Les cours seront donnés par petits groupes et professeurs et participants discuteront des recherches microscopiques.

Un matériel d'instruction sera disponible; ainsi des lames accompagnées de textes seront adressées à chaque participant pour qu'il les étudie sur place un mois ou deux avant la série de cours.

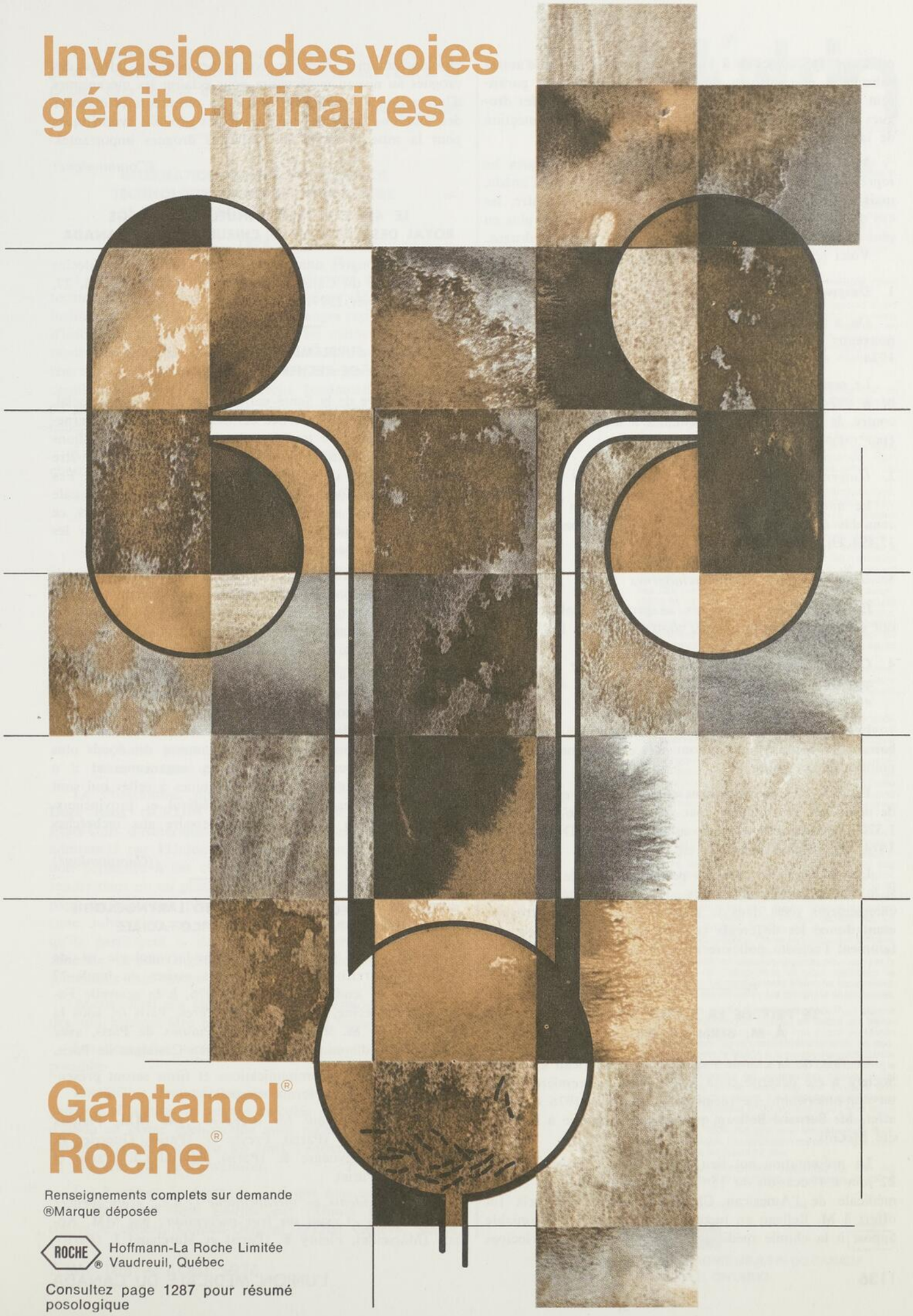
Toute inscription au cours doit parvenir avant le 28 février 1977. Le docteur John K. Frost fournira les détails supplémentaires en s'adressant à: 610 Pathology Building, The John Hopkins Hospital, Baltimore, Maryland 21205, U.S.A. Le cours sera donné en anglais.

(Communiqué)

PUBLICATION DES STATISTIQUES DE 1975 SUR L'USAGE DES DROGUES

Le ministre de la Santé nationale et du Bien-être social, M. Marc Lalonde, a rendu publiques récemment des statistiques sur les personnes connues comme ayant fait usage

Invasion des voies génito-urinaires



Gantanol® Roche®

Renseignements complets sur demande
®Marque déposée

ROCHE® Hoffmann-La Roche Limitée
Vaudreuil, Québec

Consultez page 1287 pour résumé posologique

ou ayant été associées à l'usage de stupéfiants et d'autres substances psychotropes en 1975. Les statistiques paraissent sous forme de tableaux établis par le Bureau des drogues dangereuses de la Direction générale de la protection de la santé.

M. Lalonde a fait remarquer que ces statistiques ne représentent pas la totalité des usagers possibles au Canada, mais qu'elles reflètent la tendance générale. En outre, les cas de polytoxicomanie se multipliant, il devient de plus en plus difficile d'effectuer un classement par type de drogue.

Voici les points qui ressortent de ces statistiques:

1. *Usagers connus de stupéfiants*

On a porté à l'attention du ministère un total de 2,046 nouveaux usagers de stupéfiants illicites, contre 2,117 en 1974.

Le nombre de nouveaux héroïnomanes connus est tombé à 887 en 1975 (par rapport à 1,261 en 1974). Par contre, le nombre de cocaïnomanes a atteint 419 en 1975 (par rapport à 393 en 1974).

2. *Usagers connus du cannabis (marihuana et haschisch)*

Le ministère a enregistré 28,765 nouveaux usagers du cannabis (marihuana et haschisch) en 1975, par rapport à 35,494 en 1974.

3. *Usagers connus des hallucinogènes*

En 1975, 2,969 nouveaux usagers des hallucinogènes ont été signalés au ministère, contre 3,630 en 1974.

4. *Condamnations enregistrées en vertu de la Loi sur les stupéfiants et les parties III et IV de la Loi des aliments et drogues*

Les statistiques relatives aux condamnations reflètent la baisse du nombre d'héroïnomanes et l'augmentation du nombre de cocaïnomanes.

En 1975, 27,367 personnes ont été reconnues coupables de délits liés au cannabis (par rapport à 29,067 en 1974); 1,570 condamnations étaient associées au LSD (1,482 en 1974) et 318 au MDA (501 en 1974).

Les données existantes ne permettent pas de déterminer si la réduction du nombre des condamnations témoigne des changements réels dans le nombre d'usagers des drogues, étant donné les différents facteurs qui entrent en jeu, notamment l'activité policière et judiciaire.

(Communiqué)

LE PRIX DE LA CHIMIE MÉDICALE À M. BERNARD BELLEAU

Le Prix de la chimie médicale de l'American Chemical Society a été décerné cette année pour la première fois à un non-américain. Le récipiendaire du prix 1976 était, en effet, M. Bernard Belleau, professeur de chimie à l'université McGill.

La présentation eut lieu à Salt Lake City en Utah le 22 juin à l'occasion du 15e symposium national de chimie médicale de l'American Chemical Society. Ce prix fut offert à M. Belleau en reconnaissance de son remarquable apport à la chimie médicale par l'application de principes physicochimiques dans la compréhension des effets des drogues au niveau moléculaire pour éclairer les mécanismes d'interaction des antagonistes sur les récepteurs et élaborer des solutions originales basées sur des produits synthétiques pour la mise au point de nouvelles drogues importantes.

(Communiqué)

LE 45e CONGRÈS ANNUEL DU COLLÈGE ROYAL DES MÉDECINS ET CHIRURGIENS DU CANADA

Le 45e congrès annuel du Collège royal des médecins et chirurgiens du Canada se tiendra à Toronto les 26, 27, 28 et 29 janvier 1977.

FONDS SUPPLÉMENTAIRES POUR LE CONSEIL DE RECHERCHES MÉDICALES

Le ministre de la Santé nationale et du Bien-être social, M. Marc Lalonde, a annoncé dernièrement que le gouvernement a approuvé le transfert d'un montant de 2 millions de dollars du ministère de la Santé nationale et du Bien-être social au budget du Conseil de recherches médicales. Les subventions du Conseil au cours de la présente année fiscale se trouvent ainsi augmentées de 3.4 millions de dollars, ce qui porte son budget à 50.8 millions de dollars pour les programmes d'encouragement à la recherche.

Tout en notant que ce transfert de fonds apporterait des restrictions encore plus sévères aux programmes de santé et de bien-être de son ministère, M. Lalonde a confirmé son engagement personnel et celui du gouvernement au domaine de la recherche médicale.

M. Lalonde a aussi rendu hommage à l'intérêt accru du secteur bénévole dans la collecte de fonds pour les organismes qui consacrent leur temps et leurs ressources à la recherche médicale. Le ministre a fait état des récentes campagnes de souscription qui ont amassé des fonds plus considérables pour beaucoup de ces organismes et il a exprimé l'espoir que ces sommes, réunies à celles qui sont accordées par les gouvernements fédéral et provinciaux, contribueraient à donner l'élan nécessaire aux recherches médicales.

(Communiqué)

SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'OTO-RHINO LARYNGOLOGIE ET DE PATHOLOGIE CERVICO-FACIALE

Le LXXIIIe Congrès d'oto-rhino-laryngologie et de pathologie cervico-faciale tiendra ses assises du lundi 27 septembre au jeudi 30 septembre 1976, à la nouvelle Faculté de Médecine, 45, rue des Sts-Pères, Paris 6e, sous la présidence de M. le professeur P. Pialoux de Paris, avec la présidence d'honneur de M. le doyen Castaigne de Paris.

De nombreuses communications et films seront présentés et deux rapports seront discutés:

1. *L'O.R.L. devant les urgences:* par MM. Pialoux (Paris), Poncet E. (Paris), Freyss G. (Paris), Guerrier B. (Montpellier), Peynègre R. (Paris), Peytral Cl. (Paris) et Soudant J. (Paris).

2. *Les accidents en thérapeutique O.R.L.; conséquences médico-légales et essai sur leur prévention:* par MM. Appaix (Marseille), Fleury P. (Paris) et Marchand J. (Paris).

Une exposition d'instruments chirurgicaux, d'appareillage et de spécialités pharmaceutiques intéressant l'O.R.L. se tiendra dans le hall d'entrée.

(Communiqué)

INTERNATIONAL CANCER RESEARCH TECHNOLOGY TRANSFER PROGRAMME (I.C.R.E.T.T.)

1976

Le Programme international d'échanges d'informations techniques sur la recherche cancérologique (ICRETT) a été institué en vue de promouvoir les échanges rapides et directs d'informations sur les techniques et les méthodes nouvellement mises au point ou perfectionnées entre au moins deux chercheurs de deux pays différents qui se spécialisent dans certains domaines de la recherche fondamentale, clinique ou psycho-sociale, en vue de faire progresser la recherche cancérologique.

Le Programme ICRETT a pour objet de permettre aux chercheurs de deux pays différents:

1. d'effectuer des recherches de courte durée dans le but de mettre au point, de perfectionner ou de modifier des techniques et méthodes nouvelles ou spécialisées et de contribuer véritablement à faire progresser la recherche cancérologique;
2. de travailler en collaboration, sur place et pendant une brève période, en vue de comparer les résultats de recherches parallèles ou connexes entreprises dans différents pays et de déceler les causes des divergences constatées entre ces résultats;
3. de se réunir pour des discussions intensives et/ou des exposés afin que les techniques et méthodes nouvelles ou perfectionnées mises au point par un expert reconnu puissent être utilisées par les chercheurs dans un autre pays.

Le Programme, dont l'International Cancer Research Data Bank (ICRDB) du National Cancer Institute des États-Unis d'Amérique assume les charges financières, est administré par l'Union internationale contre le cancer. Il doit permettre à des chercheurs de toute nationalité de se rendre dans un ou plusieurs centres de recherche d'un autre pays pendant une période n'excédant pas 21 jours. Aucune subvention ne sera accordée aux chercheurs pour qu'ils participent à des réunions scientifiques de nature générale, ni pour organiser une série de conférences ou de séminaires dans un ou plusieurs pays.

Aucun délai n'a été fixé pour la réception des demandes, qui peuvent être présentées pendant toute l'année.

Les demandes seront sélectionnées le plus rapidement possible.

Lorsqu'une demande est agréée, chaque bénéficiaire reçoit une allocation de voyage calculée sur la base du billet d'avion en classe économique ainsi qu'une allocation journalière destinée à couvrir ses frais d'entretien. Les familles ne touchent pas de subvention.

Les formules de demande ainsi que tous renseignements complémentaires sont fournis par l'Union internationale contre le cancer, Conseil-Général 3/1205 Genève, Suisse.

Motrin
(ibuprofène)

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

Contre-indications: Ne pas utiliser l'ibuprofène au cours de la grossesse et chez l'enfant, étant donné que sa sécurité n'a pas été établie dans ces cas. L'ibuprofène ne doit pas non plus être utilisé chez les malades ayant des antécédents de bronchospasme provoqué par l'acide acétylsalicylique.

Précautions: Etre prudent chez les malades ayant des antécédents d'ulcération gastro-intestinale.
Il a été rapporté que l'ibuprofène a été associé à une amblyopie toxique. Il importe donc d'avertir les sujets traités à l'ibuprofène de consulter leur médecin, en cas de troubles de la vue, quels qu'ils soient, pour subir un examen ophtalmologique complet. Discontinuer le traitement en cas de signe d'amblyopie toxique.

Réactions défavorables: Les réactions défavorables suivantes ont été constatées chez certains malades traités à l'ibuprofène.
Appareil gastro-intestinal: Nausées, vomissement, diarrhée, constipation, dyspepsie, douleur épigastrique et selles positives au gaïac. Il y a eu quelques cas d'ulcération gastrique ou duodénale, dont certains avec complication de saignement ou perforation.
Système nerveux central: Vertige, étourdissement, céphalée, anxiété, confusion mentale et dépression.
Réactions ophtalmologiques: Certains malades prenant l'ibuprofène ont eu la vue trouble et d'autres, rares du reste, ont eu des hallucinations visuelles. De plus, trois cas d'amblyopie toxique associée à l'ibuprofène ont été publiés. Bien que les médecins responsables n'aient pas pu établir un rapport définitif entre la cause et l'effet, ils ont considéré ces cas comme étant reliés à la médication. La condition se caractérisait par une diminution de l'acuité visuelle et une difficulté à distinguer les couleurs. D'autres troubles (généralement un scotome central de la rétine) ont été observés au cours de l'examen du champ visuel. Ces symptômes sont disparus après que le traitement fut discontinué.
Réactions cutanées: Eruptions maculo-papuleuses, urticaire et prurit généralisé ont été signalés au cours du traitement à l'ibuprofène. Des cas d'oedème ont également été signalés de temps à autre.

Epreuves de laboratoire: Des anomalies sporadiques dans les épreuves de la fonction hépatique ont été observées chez des malades traités à l'ibuprofène (TGOS, bilirubine sérique et phosphatase alcaline), mais il n'y a eu aucune tendance définitive à la toxicité. De semblables anomalies ont été constatées dans les formules leucocytaires et les déterminations de l'urée sanguine. Une légère baisse du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite a été signalée chez certains malades.

Symptômes et traitement du surdosage: Un cas de surdosage fut rapporté. Un enfant âgé d'un an a ingéré 1200 mg d'ibuprofène et n'a subi aucune réaction fâcheuse sauf une somnolence le lendemain. Les niveaux sanguins d'ibuprofène ont atteint 711 µg/ml, ce qui est considérablement supérieur à ceux de 90 µg/ml qui ont été enregistrés auparavant comme étant les niveaux les plus élevés chez des adultes ayant reçu une dose orale unique de 800 mg. Le niveau de la TGPS a été de 72, neuf jours après l'ingestion d'ibuprofène. On ne connaît aucun antidote spécifique. En cas de surdosage, il importe de prendre aussitôt les mesures requises pour enrayer la progression de l'absorption et pour maintenir le débit urinaire. Le médicament s'élimine rapidement, et l'excrétion est virtuellement complète en six heures.

Posologie et mode d'administration: Pour obtenir un effet thérapeutique rapide, au début du traitement, surtout dans les cas où l'on passe au Motrin à partir d'autres agents anti-inflammatoires, on conseille de donner le Motrin à la posologie quotidienne de 1200 mg répartie en 4 doses. Cette posologie peut être diminuée ou augmentée, suivant l'effet thérapeutique réalisé, mais elle doit toujours être répartie en quatre doses. La posologie quotidienne ne peut pas dépasser 2400 mg. Lorsque l'effet maximal est réalisé, la posologie d'entretien doit se situer entre 800 et 1200 mg par jour. 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) ou de 300 mg (blancs) en flacons de 100 et de 1000.

762 MARQUE DÉPOSÉE: MOTRIN CF 8376.1

Upjohn
MEMBRE ACIM
LA COMPAGNIE UPJOHN DU CANADA
DON MILLS, ONTARIO

Parce que le traitement de l'arthrite dure des années



Motrin

efficace et bien toléré même après cinq années de traitement continu

"Nous avons surveillé pendant cinq ans plus de 1200 malades prenant de l'ibuprofène et avons conclu que ce médicament est un traitement efficace dans les affections rhumatismales."

Sheldrake, F.E. & coll. Articles. 13e Congrès International de Rhumatologie, Kyoto, Japon (Oct. 1973) p.56.

762 MARQUE DÉPOSÉE: MOTRIN CF 8376.1

Upjohn LA COMPAGNIE UPJOHN DU CANADA
DON MILLS, ONTARIO

MEMBRE ACIM

Renseignements posologiques à la page 1137

éditorial

L'AVENTURE HUMAINE ET SES LABYRINTHES

Vingt-deux articles susceptibles d'enrichir la somme des connaissances scientifiques des lecteurs de *L'Union Médicale du Canada* leur apportent en cette période bouleversée et bouleversante de l'an 1976 la pensée contemporaine d'une profession en mutation, perçue par près de soixante collaborateurs.

Trois articles spéciaux, trois revues générales, deux textes de toxicologie, quatre manuscrits de médecine sociale, un article d'informatique, cinq présentations cliniques, un rapport épidémiologique et trois versions de techniques différentes déploient un éventail étendu des diverses facettes de la médecine actuelle et s'ajoutent les uns aux autres en vue de contribuer efficacement à la formation médicale continue, cette formule à la mode des programmes de recyclage des professionnels de la santé et à la portée de ceux qui concourent au bien-être des membres de la société.

Au moment même où l'on redécouvre Hippocrate, Galien, Celse qui n'ignoraient pas la valeur de la prévention, il est bon de relire certains textes et d'y trouver les critères indispensables à la prévention dont le premier repose avant tout sur la maîtrise individuelle d'une discipline personnelle.

Les lecteurs trouveront dans ce numéro de *L'Union Médicale du Canada* beaucoup à glaner, puisqu'il y est question des fonctions perturbées de l'estomac, du foie, du sang, des glandes endocrines et exocrines, de la peau, du rein, du poumon, de la vésicule biliaire, sans oublier les anomalies génitales obstétricales, puerpérales et néo-natales.

Une bonne place est réservée dans ces colonnes à la médecine sociale et à la toxicologie industrielle : ces deux têtes de chapitre de problèmes courants.

Si autant de médecins ont pris la peine de consacrer des heures, bien plus parfois, des jours ou des semaines à accumuler des données objectives, à peser le pour et le contre de certaines expériences, à se pencher sur leur table de travail où, entourés souvent de collaborateurs de tout âge, ils ont choisi une formule capable d'attirer l'attention, c'est qu'ils avaient le feu sacré.

À la question de savoir pourquoi la littérature médicale trouve autant d'adeptes victimes du virus de la connaissance et mordus des moyens de communication, Jules Romains, qui a cherché à approfondir ce problème plus qu'aucun autre écrivain, a écrit que cela tient :

> « bien plutôt à la vertu du métier et au fait que cette vertu prend racine dans les années d'apprentissage. À l'âge où d'autres gamins se contentent de mastiquer, de ruminer et de revomir de l'imprimé, le futur médecin est confronté à la nature de l'homme, promené à travers les cantons et détours de la cervelle et de la tripe. Par la suite, supposez-le aussi peu exigeant d'esprit, aussi enclin à la somnolence mentale et à la pensée conventionnelle que vous voudrez, il ne cessera... de recueillir malgré lui de l'expérience et de la plus diverse et de la moins cuite; et, mêlés à la verdeur de cette expérience, c'est bien le diable s'il ne ramène pas en même temps sans en avoir le mérite, du scepticisme, de l'ironie, de l'antiniaiserie, de la contre-baliverne, bref les principaux ingrédients d'un humanisme quotidien.

Or le grand problème de la littérature se loge dans les mêmes parages. Au fond la littérature de toutes les époques se divise en deux catégories : d'un côté la littérature qui n'a rien à dire, qui fabrique de la phrase (en particulier avec les résidus et les « chutes » des fabrications antérieures); d'un autre côté la littérature qui a quelque chose à dire. La première, les bons esprits l'ont haïe de tous les temps en l'appelant déclamation, rhétorique... La seconde est la seule qui importe et d'ailleurs la seule qui fasse durer la partie.

On voit donc que la littérature au sens vrai et la médecine ont tout ce qu'il faut pour s'entendre et pour faire échange de services à l'intérieur des mêmes têtes. Un écrivain médecin me paraît être un homme immunisé deux fois contre les séductions du néant verbal. » [1]

Jean Hamburger vient à la rescousse quand il écrit que « la conception du centre hospitalier de l'avenir doit, en outre, tenir compte de sa nouvelle charge qui est de devenir une source permanente et organisée d'*information.* Dans ce but, en plus du réseau unissant médecins et centres hospitaliers, un réseau inter-hospitalier doit se créer. Ce dernier réseau doit comporter des sources « fortes » d'informations de base, sous forme d'Instituts hautement spécialisés. » [2]

La littérature médicale est clairement indiquée pour servir de trait d'union entre l'enseignant et l'enseigné.

Édouard DESJARDINS

[1] Jules Romains — Hommes, médecins, machines, Flammarion, Paris, 1959, 47.
[2] Jean Hamburger — La puissance et la fragilité, Flammarion, Paris, 1972, 100.

LA GASTRONE

Marcel J. RHEAULT, M.Sc., F.R.C.S.(C), F.A.C.S. [1]
et Léon TÉTREAULT, M.Sc. [2]

LA GASTRONE

Le but du présent travail est de faire le point sur l'état actuel des connaissances sur la Gastrone (facteur gastrique inhibiteur endogène). Une insistance plus particulière sur nos travaux personnels nous permettra d'atteindre ce but.

En 1904, Sokolov [1], alors qu'il travaillait dans le laboratoire de Pavlov, démontrait que l'acidification exogène de l'estomac inhibait la sécrétion gastrique stimulée par un repas. Cette découverte amorçait un débat qui reste encore ouvert aux chercheurs. S'agit-il d'une inhibition passive secondaire à un milieu impropre à la production ou au relâchement d'une gastrine hypothétique? Les articles les plus contradictoires se sont accumulés dans la littérature médicale. Les tenants de l'inhibition active [2-3] affirment qu'à un pH inférieur à 2.0, l'antre sécrète une hormone inhibitrice qui agit directement sur la cellule pariétale du fundus gastrique pour arrêter la production d'acide chlorhydrique. Les tenants de l'inhibition passive [4-5-6-7] soutiennent que le milieu acide empêche la formation et le relâchement de gastrine par l'antre, de sorte que la cellule pariétale n'est plus stimulée.

Brunschwig et coll. ont démontré dans une série d'articles publiés de 1939 à 1943 [8-13] que les sécrétions gastriques humaines contenaient un facteur endogène inhibiteur de la sécrétion gastrique. Dans ces études, le suc gastrique était injecté par voie intraveineuse à des chiens porteurs d'une poche de Heidenhain. La sécrétion fundique, stimulée par l'épreuve du repas, était plus inhibée lors de l'injection de suc gastrique provenant de malades souffrant d'anémie pernicieuse: l'inhibition était alors de 80%. Les sucs de malades atteints de cancer gastrique accompagné d'achlorhydrie, provoquaient une inhibition de l'ordre de 72%. Une telle inhibition était beaucoup moins marquée avec des sucs de malades affligés d'hypochlorhydrie idiopathique (36%) et les sucs de sujets normaux (24%).

En 1958, Code donnait le nom de gastrone à ce facteur endogène inhibiteur parce qu'il considérait que ce matériel possédait les propriétés d'une substance de type chalone, soit celles d'une hormone inhibitrice de la sécrétion gastrique [14].

En 1960, Menguy [15], pour faire les dosages biologiques, employait le rat traité par ligature du pylore selon la technique de Shay [16]. Il dosait ainsi l'activité inhibitrice de cette substance.

De semblables inhibiteurs furent aussi retrouvés dans les sécrétions gastriques porcines [17], la salive humaine [18], la salive canine [19] et la lymphe du canal thoracique du chien à jeun [20].

Depuis 1964, Glass et Code, dans un projet conjoint, ont tenté de définir la nature de la gastrone, de développer des méthodes pour fractionner et purifier cette substance [21-26]. Leurs travaux sur le fractionnement des sucs gastriques par des méthodes physico-chimiques, soit l'électrophorèse sur des colonnes de diéthyl-amino-éthyl séphadex, ont démontré qu'il existe au moins deux matériels inhibiteurs, soit la Gastrone A qui se retrouve dans les premières fractions et la Gastrone B, beaucoup plus active quant à son pouvoir inhibiteur, et qui se retrouve dans la fraction retardée 7. La revue la plus complète des connaissances actuelles sur la gastrone a été faite par ces deux auteurs [27].

En 1968, Moriga isolait des facteurs gastriques inhibiteurs du suc gastrique humain, les caractérisait et les purifiait. Ces substances injectées à des chiens et à des cochons d'Inde, produisaient une atrophie de la muqueuse gastrique [28]. Moriga, tout comme Fiasse, fractionnait les liquides gastriques acides et anacides par la filtration sur gel à l'aide de colonnes de séphadex. Il décrit la présence d'une seule fraction inhibitrice dans les liquides anacides soit la fraction I et de deux dans les liquides acides soit les fractions I et II. Il est à noter que les frac-

[1] Professeur agrégé de chirurgie, Hôtel-Dieu de Montréal et Université de Montréal.

[2] Pharmacologue clinique, directeur IRNS-Santé, directeur du département de recherche du Centre hospitalier Louis-Hippolyte-Lafontaine.

Les auteurs remercient le Conseil de la recherche médicale du Canada (MA-2056), le Conseil de la recherche en santé au Québec (fonds d'établissement) et la Fondation Charles-O. Monat, qui par leur subvention, ont contribué à ce travail.

Les demandes de tirés à part devront être adressées au docteur Marcel J. Rheault, Hôtel-Dieu de Montréal, 3840, St-Urbain, Montréal, Qué. H2W 1T8.

tions inhibitrices décrites par Moriga, dans le diagramme de filtration, sont dissemblables à celles décrites par Fiasse. La fraction inhibitrice principale de Moriga est au début du diagramme et son poids moléculaire est plus grand que 100,000 alors que la fraction inhibitrice principale de Fiasse est à la fin du diagramme et son poids moléculaire varie entre 8,000 et 12,000.

Dans notre laboratoire à l'Hôtel-Dieu de Montréal, depuis 1966, nous avons étudié le facteur gastrique inhibiteur endogène. Nous avons étudié sa nature, sa spécificité et ses modes d'action. Nous avons tenté de définir quelle portion de l'estomac le produisait et enfin, nous avons essayé de le purifier.

ÉTUDE DU SUC GASTRIQUE

Lorsqu'on étudie l'action du suc gastrique non fractionné sur la sécrétion gastrique du rat traité par ligature du pylore, on étudie alors la somme de l'action des différents inhibiteurs décrits par Fiasse, par Moriga et par d'autres.

ÉTUDE DU SUC GASTRIQUE NON FRACTIONNÉ CHEZ LE RAT

Les études antérieures ont démontré l'existence de facteur inhibiteur chez l'homme, chez le chien [30-31] et chez le porc [17]. On n'avait pas démontré la présence de ce facteur chez le rat. Cette démonstration nous semblait d'autant plus importante que depuis les travaux de Menguy [15] dans la plupart des expériences portant sur l'inhibition gastrique, on utilisait le rat au cours des dosages biologiques. Nous avons donc recherché si la sécrétion gastrique du rat contenait un facteur inhibiteur. Cette démonstration fut faite en employant cinq groupes de 20 rats traités par la technique de Shay. Les constatations suivantes furent faites. L'injection du suc gastrique de rat à des rats n'a pas provoqué d'hyperthermie, au contraire une légère diminution de la température fut notée, mais sans influence sur la sécrétion gastrique [32]. Cette expérience nous a permis de conclure que chez le rat, existait un facteur gastrique inhibiteur agissant aussi bien sur le volume que sur le débit acide de quatre heures ($p < 0.001$). Elle a démontré aussi que la sécrétion gastrique stimulée par la réserpine avait un pouvoir inhibiteur moindre que la sécrétion non stimulée (Fig. 1) ($p < 0.01$) [29].

Pour connaître la nature et le mode d'action du suc gastrique non purifié, nous avons étudié l'influence de diverses voies d'administration sur son efficacité pharmacologique chez le rat traité par la technique de Shay [33]. Les voies d'administration étudiées furent intragastrique, intraduodénale, intrapéritonéale et intraveineuse, segment portal. Le suc

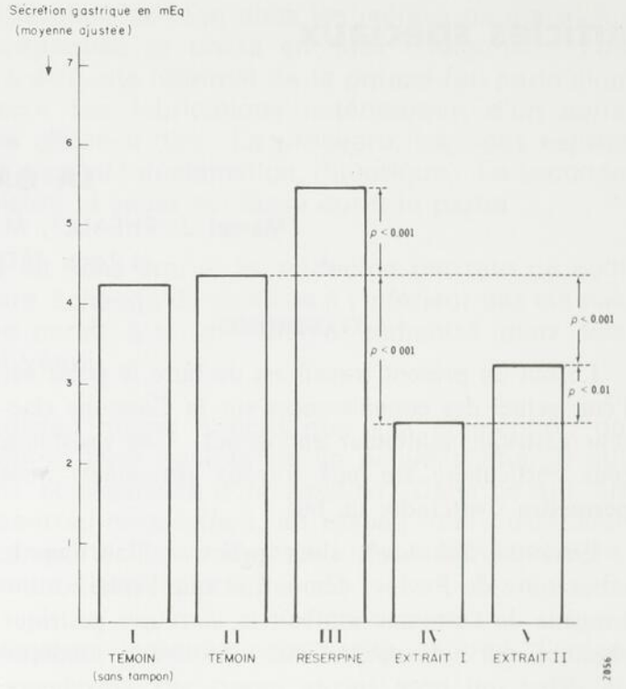


Fig. 1 — Effet des traitements sur le volume de la sécrétion gastrique.

gastrique non purifié n'est spécifiquement efficace que lorsqu'il est administré par voie péritonéale et intraveineuse portale. Il est inactif par voie gastrique ou duodénale (Fig. 2). Quand on compare l'efficacité du produit administré par voie péritonéale et par voie intraportale, on peut conclure que le suc gastrique non purifié est neutralisé ou catabolisé par le foie. La conclusion générale de ce travail est que le suc gastrique non purifié agit comme une hormone.

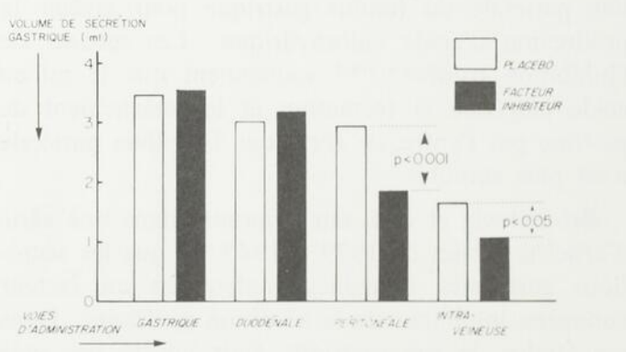


Fig. 2 — Influence du facteur inhibiteur sur le volume de sécrétion gastrique (effet spécifique).

ÉTUDE DU SUC GASTRIQUE NON FRACTIONNÉ CHEZ L'HOMME

Brunschwig [8-13] et Menguy [15] avaient démontré que le suc gastrique humain contenait une substance inhibitrice de la sécrétion gastrique. Selon différents états physiopathologiques, ces auteurs montraient

des différences quantitatives d'inhibition. Brunschwig se servait du chien pour faire ses dosages biologiques alors que Menguy se servait du rat traité avec la ligature du pylore. Les résultats rapportés par ces auteurs différaient quelque peu (Fig. 3). En



Fig. 3 — Différence du taux d'inhibition selon certains états physio-pathologiques.

nous servant du rat traité selon la technique de Shay, et avec des méthodes statistiques élaborées, soit des analyses de variance et de covariance complétées par des comparaisons 2 à 2, nous avons étudié les sucs gastriques des malades atteints de diverses lésions: cancer gastrique, ulcère gastrique, ulcère duodénal, anémie pernicieuse et enfin de sujets normaux. Nous avons prélevé chez ces patients deux types de sécrétion: sécrétion obtenue dans des conditions basales et sécrétion aspirée après stimulation par Histalog. Nos conclusions sont les suivantes: les extraits de suc gastrique humain inhibent la sécrétion gastrique du rat ($p < 0.001$). Cet effet inhibiteur agit aussi bien sur le volume que sur le débit acide de quatre heures. Il existe des différences de pouvoir inhibiteur du suc gastrique non stimulé entre les différents états physiopathologiques étudiés. Certaines de ces différences sont statistiquement significatives (Fig. 4). Quand on se sert des sécrétions stimulées par l'Histalog, ces différences ne sont plus significatives et l'inhibition est moindre [34].

Code et ses associés ont démontré l'existence d'une substance inhibitrice dans le jus gastrique du chien [35]. En employant les sécrétions de différents types de poches gastriques, ils démontrèrent que l'antre était la principale source de production de cet inhibiteur: le patient subissant une antrectomie pour maladie ulcéreuse, nous semblait le candidat idéal pour reproduire chez l'homme cette expérience. Deux groupes de patients ont été formés: ceux qui subissaient une vagotomie et une antrectomie (5 patients) et ceux qui subissaient une vagotomie et une pyloroplastie (2 patients). Ce dernier groupe servant de témoin. En nous servant de la technique de la ligature du pylore chez le rat comme dosage biologique, nous avons comparé les pouvoirs inhibiteurs des sucs gastriques humains avant et

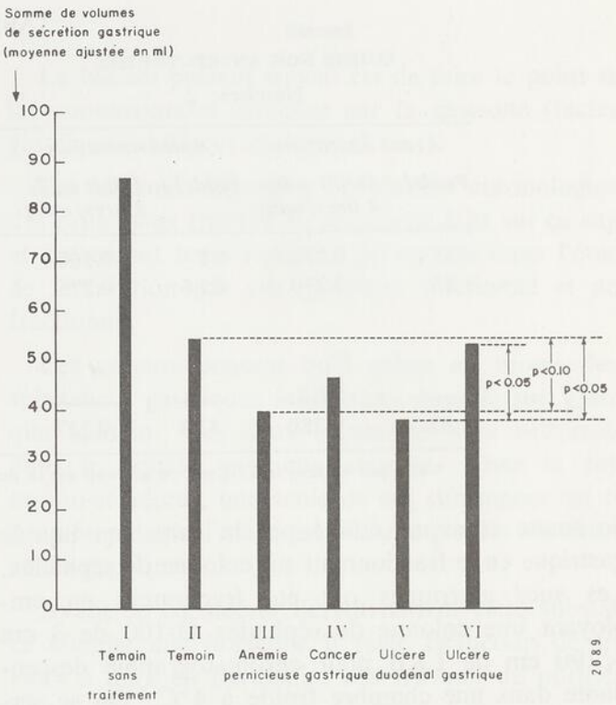


Fig. 4 — Influence des extraits de suc gastrique humain sur le volume de la sécrétion gastrique de rat.

après intervention. Chaque spécimen de suc gastrique était utilisé sur des groupes de 20 rats.

Nos résultats montrent que l'antrectomie n'augmente pas la sécrétion gastrique des rats traités selon la technique de Shay. Si l'antre avait été la source principale de la gastrone non purifiée il en aurait été ainsi (Tableau I). On peut donc supposer que ce facteur est produit aussi bien par le fundus gastrique que par l'antre.

ÉTUDE DU SUC GASTRIQUE FRACTIONNÉ

Les techniques de purification les plus fréquemment employées sont basées sur ce fractionnement par des méthodes physico-chimiques comme l'électrophorèse sur gel d'amidon, l'électrophorèse continue, la chromatographie sur Amberlite IRC-50 et sur les colonnes de diéthyl-amino-éthyl séphadex, la méthode # 10 de Cohn par la précipitation avec de l'éthanol-zinc à froid. La filtration sur gel avec des colonnes de séphadex a permis d'obtenir des fractions à pouvoir inhibiteur multiplié. À la suite des travaux de Fiasse, Code et Glass, nous avons étudié le fractionnement des liquides gastriques anacides provenant d'un patient atteint d'anémie pernicieuse. Nous avons étudié également les sucs gastriques d'un patient hypersécréteur souffrant d'un ulcus duodénal et stimulé avec une dose de 100 mg d'Histalog sous-cutané. Enfin, chez un patient atteint d'un ulcère duodénal, nous avons neutralisé *in vivo* ses sécrétions acides avec du bicarbonate

TABLEAU I

SUJETS NON ANTRECTOMISÉS Nombre: 2				SUJETS ANTRECTOMISÉS Nombre: 5			
Avant opération		*Après opération*		*Avant opération*		*Après opération*	
Poids/g	*Débit acide 4 hres/mEq*	*Poids/g*	*Débit acide 4 hres/mEq*	*Poids/g*	*Débit acide 4 hres/mEq*	*Poids/g*	*Débit acide 4 hres/mEq*
85	0.290	81	0.160	85.3	0.281	82.3	0.133
82	0.270	85.6	0.275	82.6	0.295	88.0	0.240
				81.2	0.138	84.3	0.101
				81.0	0.260	79.7	0.220
				80.7	0.204	81.3	0.150
83.5	0.280	83.3	0.217	82.16	0.236	83.1	0.169

* Chaque chiffre inscrit sur ce tableau est la moyenne obtenue chez 20 rats.

de soude et avons étudié par la suite son liquide gastrique en le fractionnant sur colonne de séphadex. Les sucs gastriques ont été fractionnés en employant une colonne de séphadex G-100 de 3 cm × 90 cm de LKB pour chromatographie descendante dans une chambre froide à 4°C. On se servait de 200 mg de suc gastrique lyophilisé et dilué dans 10 ml de sérum physiologique 0.9%. L'éluat était collecté par volume de 3 ml. En 48 heures, l'élution était complète et l'absorbance de chaque tube était lue au spectrophotomètre Beckman DB à 280 mu. La courbe d'élution (absorbance vs volume) était tracée sur papier graphique linéaire. L'éluat était ensuite divisé en un certain nombre de fractions arbitraires, de 6 à 8, selon les pics du diagramme de filtration. Chaque fraction était ensuite dialysée durant 24 heures dans l'eau distillée à 4°C avec deux changements d'eau puis lyophilisée et conservée au réfrigérateur. Pour déterminer l'activité inhibitrice de chaque fraction, la technique de la ligature du pylore chez le rat (Shay) a été utilisée.

Dans le liquide anacide (Fig. 5), nous avons retrouvé huit fractions. Chacune de ces fractions a

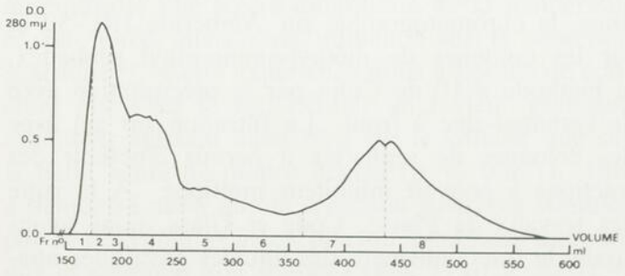


Fig. 5 — Anémie pernicieuse. Sécrétion gastrique. Colonne de séphadex G-100.

été étudiée chez quatre rats traités selon la technique de Shay. Nos résultats ne sont qu'indicatifs au point de vue statistique, ils ne sont pas statistiquement significatifs. Les fractions I et VII semblent inhiber plus que les autres fractions. Dans le liquide gastrique acide, nous n'avons retrouvé que six fractions (Fig. 6), les trois dernières ayant été impossibles

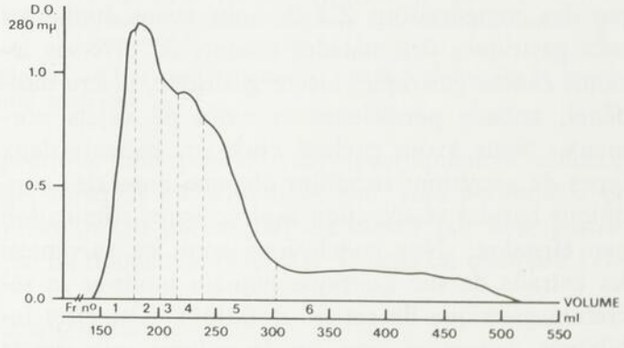


Fig. 6 — Ulcère duodénal. Sécrétion gastrique. Colonne de séphadex G-100.

à séparer. Dans nos dosages biologiques, aucune fraction ne présentait un pouvoir inhibiteur augmenté par rapport aux autres.

Il est intéressant de noter que le liquide acide neutralisé *in vivo* avec du bicarbonate, présente un diagramme de filtration qui se rapproche beaucoup plus de celui du liquide anacide que du liquide acide. Il y a réapparition des dernières fractions (Fig. 7). Ceci confirme les résultats de Fiasse. Malheureusement, nous n'avons pas étudié l'activité inhibitrice de ce liquide neutralisé *in vivo*.

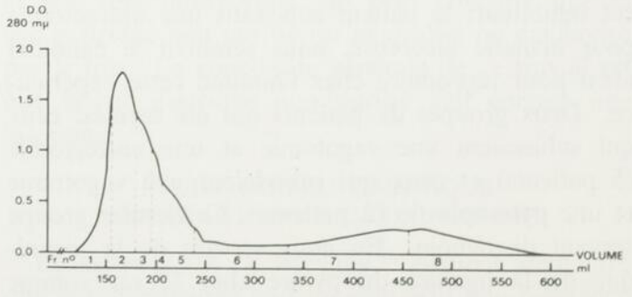


Fig. 7 — Ulcère duodénal. Sécrétion gastrique neutralisée *in vivo*. Colonne de séphadex G-100.

En nous servant de liquide acide fractionné, nous avons étudié la courbe de la réponse à la suite de doses variées de sucs gastriques lyophilisés. Nous avons étudié les fractions I, II, III, séparément et les fractions IV à VIII ensemble, puisqu'il nous était impossible de les fractionner. Nous avons employé des doses de 0.25, 0.50, 1.0, 2.0 et 3.0 mg par 100 gm de poids corporel de rat. Ces résultats feront l'objet d'une publication subséquente.

DISCUSSION ET CONCLUSIONS

Les travaux de recherche pour identifier et purifier un inhibiteur endogène de la sécrétion gastrique acide démontrent qu'il existe une ou plusieurs substances pouvant jouer ce rôle. Lorsqu'on emploie le suc gastrique non fractionné, c'est la somme des pouvoirs inhibiteurs de toutes ces substances que nous étudions. Grâce au fractionnement par colonne de séphadex, on a réussi à isoler deux inhibiteurs. La Gastrone A est une muco-substance de poids moléculaire supérieur à 100,000, produite aussi bien par l'antre gastrique que par le fundus. Cette substance n'est pas détruite par la digestion acidopeptique. La purification plus poussée de cette substance par des passages successifs dans les colonnes de séphadex n'augmente pas son pouvoir inhibiteur. La Gastrone B appelée aussi fraction 7 est retrouvée dans le liquide gastrique anacide. Elle est une glucopolypeptide dont le poids moléculaire se situe entre 8,000 et 12,000. Elle est détruite par la digestion acido-peptique. Par des passages successifs dans les colonnes de séphadex, on peut augmenter son pouvoir inhibiteur jusqu'à 150 fois. Grâce aux techniques d'immunofluorescence, Rosenthal et coll. ont pu produire un anticorps antigastrone [36] et ainsi ils ont pu déterminer la localisation cellulaire de la production de Gastrone B [37].

Chez l'homme, ils ont retrouvé de la fluorescence au niveau des glandes pyloriques, et au niveau de l'épithélium de surface de la muqueuse antrale. Dans la partie fundique de l'estomac ils n'ont pu démontrer de fluorescence. Chez le chien, sont retrouvés les mêmes foyers de fluorescence que chez l'homme, mais en plus on en trouve au niveau de l'épithélium des cryptes du bulbe duodénal. À la suite de ces travaux, Glass s'interroge sur la place de la gastrone dans le groupe des hormones polypeptiques inhibitrices. En effet, la Gastrone B n'est pas produite par des cellules endocriniennes isolées dans la muqueuse gastro-intestinale, comme c'est le cas de la gastrine, de la sécrétine ou du glucagon [38], mais par des nappes cellulaires. Il reste encore à faire beaucoup de purification de gastrone B avant de la considérer comme une hormone.

Résumé

Le but du présent travail est de faire le point sur les connaissances actuelles sur la gastrone (facteur gastrique inhibiteur endogène).

Les auteurs repassent l'évolution chronologique des principaux travaux de recherche faits sur ce sujet et présentent leurs résultats personnels dans l'étude de l'inhibition par suc gastrique fractionné et non fractionné.

Les auteurs pensent qu'il existe au moins deux substances gastriques inhibitrices dans le suc gastrique humain. Ces deux substances sont retrouvées dans le liquide gastrique anacide. Chez le sujet normo-sécréteur, une seule de ces substances est retrouvée puisque l'autre est détruite par les sécrétions acido-peptiques.

Avant de considérer définitivement cette substance comme une hormone il reste beaucoup de travaux à faire en particulier des travaux de purification.

Summary

The purpose of this presentation is to review the current knowledge on the subject of gastrone (endogenous gastric inhibitory substance).

The authors describe the chronological evolution of the pertinent research works done on this subject and present their own findings in studying the fractionated and non fractionated human and animal gastric juice.

It is the authors' belief that at least two gastric inhibitory substances are found in the human gastric juice.

These two substances can be demonstrated in the anacid gastric juice; in the normal patient, only one substance is found as the other one is destroyed by the gastric acid secretion.

Definitive evidence that these substances are hormones must await further information.

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient les docteurs Jacques Duranceau, Jacques Deschênes, Danièle Rouse, stagiaires au service de chirurgie, Université de Montréal, David Gédeah, biochimiste, mesdames Nicole Parent, Lisette Lapensée, techniciennes, Huguette Boundaty, Violaine Marin-Alarie, sans la collaboration desquels ce travail aurait été impossible.

BIBLIOGRAPHIE

1. Sokolov, A.P.: Analysis of the Secretory Action of the Dog's Stomach. Thesis, Vaisbert and Gershunion, S-Peterburg, 1904 (in Russian). Abstract: Zur Analyse der Abscheidungsarbeil des Mugens bei Hundi. Jahresberg Fortschr Thier-Chem. **34:** 469-470, 1904. Cité par J.C. Thompson, Candidate hormones of the jut. *Gastroenterology*, **67:** 730-755, 1974.
2. Harrison, R.C., Lakey, W.H. et Hyde, H.A.: The Production of an Acid Inhibitor by the Gastric Antrum. *Ann. Surg.*, **144:** 441, 1956.
3. Thompson, J.C., Tramontana, J.A., Herner, H.J. et Stallings, J.O.: Physiologic Scope of the Antral Inhibitory Hormone. *Ann. Surg.*, **156:** 550, 1962.
4. Dragstedt, L.R., Kohatzu, S., Gwaltney, J., Wagano, K. et Greenlee, H.B.: Further Studies on the Question of an Inbitory Hormone from the Gastric Antrum. *Arch. Surg.*, **79:** 10, 1959.

5. Gillespie, I.E. et Grossman, M.I.: Effect of Acid in Pyloric Pouch in Response of Fundic Pouch to Injected Gastrin. *Amer. J. Physiol.*, **203:** 557, 1962.
6. Johnson, A.N., Jr.: Acid Inhibition by the Gastric Antrum. *Ann. Surg.*, **159:** 252, 1964.
7. Rheault, M.J., Semb, L.S., Harkins, H.N. et Nyhus, L.M.: Acidification of the Gastric Antrum and Inhibition of Gastric Secretion. *Ann. Surg.*, **161:** 587, 1965.
8. Brunschwig, A., Van Prohaska, J., Clarke, T.H. et Kandel, E.: A Secretory Depressant in Gastric Juice of Patients with Pernicioux Anemia. *J. Clin. Invest.*, **18:** 415, 1939.
9. Brunschwig, A., Clarke, T.H., Van Prohaska, J. et Schmitz, R.L.: A Secretory Depressant in the Achlorhydric Gastric Juice of Patients with Carcinoma of the Stomach. *Surg. Gynec. Obstet.*, **70:** 25, 1940.
10. Brunschwig, A., Clarke, T.H., Van Prohaska, J. et Schmitz, R.L.: A Secretory Depressant in Extracts of Achlorhydric Carcinomatous Stomachs. *Ann. Surg.*, **113:** 41, 1941.
11. Brunschwig, A., Schmitz, R. et Rasmussen, R.A.: Experimental Observations on Achlorhydria of Gastric Cancer. *J. Nat. Cancer Inst.*, **1:** 481, 1941.
12. Bruschwig, A., Rasmussen, R.A., Camp, E.J. et Moe, R.: Gastric Secretory Depressant in Gastric Juice. *Surgery*, **12:** 887, 1942.
13. Scott, V.B., Moe, R. et Brunschwig, A.: Further Studies on Properties of the Gastric Secretory Depressant in Gastric Juice. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **52:** 45, 1943.
14. Code, C.F.: Discussion. *Gastroenterology*, **34:** 210, 1958.
15. Menguy, R. et Smith, W.O.: Inhibition of Gastric Secretion in the Rat by Normal Human Gastric Juice. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **102:** 665, 1950.
16. Shay, H., Sun, D.C.H. et Gruenstein, M.A.: A Quantitative Method for Measuring Gastric Secretion in the Rat. *Gastroenterology*, **26:** 906, 1954.
17. Code, C.F. et coll.: Occurrence of Gastric Secretory Inhibitor Activity in Fresh Gastric and Salivary Mucin. *Fed. Proc.*, **8:** 26, 1949 (Abst.).
18. Code, C.F. et coll.: Method for Quantitative Determination of Gastric Secretory Inhibition. *Gastroenterology*, **13:** 573, 1949.
19. Menguy, R., Masters, Y.F. et Gryboski, W.A.: Studies on Origin of Gastric-Inhibitory Substance in Gastric Juice. *Surgery*, **58:** 535, 1965.
20. Rudick, J. et coll.: Gastric Inhibitors in Fasting Canine Thoracic Duct Lymph. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **120:** 119, 1965.
21. Kubo, K., Castro-Curel, Z., Ibanez, N., Glass, G.B.J. et Code, C.F.: Fractionnation of Gastrone, Inhibitor of Gastric Secretion. Abstract. *Gastroenterology*, **46:** 748, 1964.
22. Glass, G.B.J., Kubo, K., Castro-Curel, Z., Fiasse, R. et Code, C.F.: Partial Purification of Gastric Acid Inhibitor (Gastrone) from Human Gastric Juice. Abstract. *Fed. Proc.*, **24:** 407, 1965.
23. Fiasse, R., Kubo, K., Code, C.F. et Glass, G.B.J.: Purification of Gastrone, Endogenous Inhibitor of Gastric Secretion. Abstract. *Gastroenterology*, **50:** 842, 1966.
24. Code, C.F.: The Recognition and Assay of Gastrone. Proc. Symps. on Gastric Secretion, Univ. of Alberta, Edmonton, 13-15 septembre, 1965. Pergamon Press, 377-404, 1967.
25. Glass, G.B.J., Code, C.F., Kubo, K. et Fiasse, R.: Fractionation of Endogenous Inhibitor of Gastric Secretion (Gastrone) by Physico-Chemical Means. Proc. Sympos. on Gastric Secretion, Univ. of Alberta, Edmonton, 13-15 septembre, 1965. Pergamon Press, 405-425, 1967.
26. Fiasse, R., Code, C.F. et Glass, G.B.J.: Fractionation and Partial Purification of Gastrone. *Gastroenterology*, **54:** juin, 1968, p. 1018-1031.
27. Glass, G.B.J. et Code, C.F.: Gastrone, Endogenous Inhibitor of Gastric Secretion. Prog. in Gastroenterology, Vol. 2, Edited by G.B.J. Glass, New York, Grune & Stratton, p. 221-247, 1968.
28. Moriga, M.: Studies on "Gastric Secretory Inhibitor" and "Gastric Atrophy Producing Factor". *Jap. Arch. of Int. Med.*, **15:** 175, 1968.
29. Rheault, M.J., Deschenes, J. et Tétreault, L.: Démonstration chez le rat d'un facteur gastrique inhibiteur de la sécrétion gastrique. *Canad. Journal Surgery*, **13:** 288-294, juillet, 1970.
30. Semb, L.S.: The Effects of a Gastric Inhibitory Substance on Gastric Secretion in the Pylorus Ligated Rat. *Acta Physiol. Scand.*, **66:** 374-382, 1966.
31. Semb, L.S.: Studies on a Gastric Inhibitory Substance from Juice of the Gastric Antrum in the Dog. *Scand. J. Gastroent.*, **1:** 253-267, 1966.
32. Semb, L.S.: Studies on Inhibition of Gastric Secretion, p. 31. Publié par Universitetsforlaget, Oslo, 1968.
33. Rheault, M.J., Rouse, D. et Tétreault, L.: Influence de diverses voies d'administration sur l'efficacité pharmacologique du facteur inhibiteur gastrique chez le rat. *Union Méd. Can.*, **104:** 970-976, juin, 1975.
34. Rheault, M.J. et Tétreault, L.: Propriétés inhibitrices du suc gastrique humain sur la sécrétion gastrique du rat. Différence quatitative d'inhibition selon cinq états physiopathologiques. *Can. J. Surgery*, **15:** 374-383, novembre, 1972.
35. Hood, R.T., Code, C.F. et Grindlay, J.H.: Source of a Possible Gastric Secretory Inhibitor in Canine Gastric Juice and Effects of Vagotomy on Its Production. *Amer. J. Physiol.*, **173:** 270, 1953.
36. Rosenthal, W.S., Balanzo, J.T. et Glass, G.B.J.: Antibody to Gastrone Endogenous Inhibitor of Gastric Secretion. *Amer. J. Dig. Diseases*, **18:** 349-359, mai, 1973.
37. Glass, G.B.J., Balanzo, J.T. et Rosenthal, W.S.: Cellular localisation of Gastrone in Gastro-Duodenal Mucosa by Immunofluorescence. Amer. J. Dig. Diseases, **18:** 279-288, 1973.
38. Glass, G.B.J.: Endogenous Inhibitors of Gastric Secretion. In Functions of the Stomach and Intestine. Edited by M.H.F. Friedman, University Park Press, p. 423-446, 1975.

GLYCÉMIE ET INSULINÉMIE APRÈS UN REPAS CRU OU CUIT CHEZ DES SUJETS TÉMOINS ET DIABÉTIQUES

Jana HAVRANKOVA [1], Pierre PESANT [2],
Robert ELIE [3] et Ronald MATTE [4]

INTRODUCTION

Le diabète de l'adulte est caractérisé par une glycémie élevée en présence d'une insulinémie variable [1]. Souvent, on rencontre une sécrétion d'insuline retardée et prolongée après le stimulus alimentaire [2, 3]. La pathogénie de cette réponse insulinique anormale n'est pas claire. Le traitement idéal du diabète devrait corriger aussi bien les anomalies de la glycémie que celles de l'insulinémie, ce qui n'est possible que chez certains obèses, après baisse du poids.

Récemment, Douglas a rapporté une importante réduction des besoins insuliniques chez deux diabétiques insulino-dépendants soumis à une diète de façon prolongée [4]. Nous présentons ici des données démontrant qu'un repas cru ou certaines différences qualitatives dans les aliments peuvent produire une diminution significative de la glycémie et de l'insulinémie post-prandiales chez des sujets témoins et des diabétiques.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Trente-deux volontaires ont participé à cette étude. Ils ont été divisés arbitrairement en trois groupes selon leurs courbes de glycémie après le repas cuit.

Premier groupe:

(témoins): huit sujets

Glycémie à jeun $<$ 110 mg/100ml

Glycémie 2h p.c. $<$ 120 mg/100ml

Autres valeurs de glycémie $<$ 160/100ml

Deuxième groupe:

(diabétiques classe I): dix sujets

Glycémie à jeun $<$ 110 mg/100ml

Glycémie 2h p.c. $>$ 120 mg/100ml

et/ou autres valeurs $>$ 160/ml

Troisième groupe:

(diabétiques classe II: quatorze sujets

Glycémie à jeun $>$ 110 mg/100ml

L'âge moyen était de 26.6 ans (21 à 34 ans) chez les témoins, de 29.2 ans (19 à 42 ans) chez les diabétiques classe I, et de 46.2 ans (35 à 53 ans) chez les diabétiques classe II. Tous les témoins étaient près de leur poids idéal ($\pm$10%) alors que deux diabétiques de la classe I et six de la classe II étaient obèses ($>$ 10% $<$ 50% au-delà du poids idéal). Six diabétiques de la classe II recevaient des hypoglycémiants oraux; cette médication fut cessée une semaine avant l'expérience. Tous les sujets prirent une alimentation normale, sans alcool pendant les trois jours précédant l'expérience.

Les repas furent servis à 9 h. a.m. après un jeûne de douze heures. Pour des raisons techniques, douze des dix-sept premiers sujets ont mangé le repas cuit la première journée, l'inverse a été fait le lendemain. Pour les autres quinze sujets, il a été décidé au hasard lequel des repas (cru ou cuit) devait être servi le premier.

Chaque repas contenait 600 calories (40% gluc., 40% lip., 20% prot.) Le repas cru était composé de lait de vache non pasteurisé (240 ml), de raisins rouges (127g), d'arachides naturels (47g) et de céleri frais (100g). Le repas cuit était composé de céréales (19g), de lait pasteurisé (240ml), de beurre (10g), de deux œufs moyens et de deux tranches de pain rôties. Le lait, les céréales et les œufs ont été mélangés et cuits sous forme d'omelette.

Presque tous les sujets terminèrent leur repas en trente minutes. Les prélèvements sanguins pour la

[1] Jana Havrankova, résident III en endocrinologie, hôpital Saint-Luc, Montréal.

[2] Pierre Pesant, professeur agrégé, Université de Montréal et directeur du département de médecine interne, hôpital Saint-Luc, Montréal.

[3] Robert Elie, attaché de recherche, I.N.R.S., Montréal.

[4] Ronald Matte, assistant professeur, Université de Montréal et hôpital Saint-Luc, Montréal.

Les demandes de tirés à part devront être adressées à: Ronald Matte, hôpital Saint-Luc, 1058, rue Saint-Denis, Montréal, P.Q.

Ce travail a été présenté à la réunion interhospitalière des services d'endocrinologie le 16 juin 1975, et au XV[e] congrès de la Société mexicaine d'endocrinologie et de nutrition tenu à Acapulco le 26 novembre 1975.

glycémie et l'insulinémie furent effectuées au temps 0 et 15, 30, 60, 90, 120 et 180 minutes après le début du repas. Les prélèvements sanguins furent effectués à l'aide d'un cathéter intraveineux installé pour le temps de l'expérience. La glycémie a été mesurée par le « Technicon Auto-Analyser », et l'insulinémie par la méthode radioimmunologique [5]. L'insulinémie, lors de repas cru et cuit de chaque patient, fut mesurée simultanément utilisant la même courbe standard. Une étude statistique de co-variance fut utilisée pour corriger chaque point de la courbe par rapport à la valeur initiale (à jeun).

TABLEAU I

VALEURS INDIVIDUELLES DE GLYCÉMIE ET D'INSULINÉMIE LORS DES REPAS CUIT ET CRU: TÉMOINS

		a) *glucose mg/100 ml*							a) *insuline u u/ml*						
	Temps	*0*	*15*	*30*	*60*	*90*	*120*	*180*	*0*	*15*	*30*	*60*	*90*	*120*	*180*
Patient	*Diète*														
1	cuite	88	110	108	102	88	96	88	18	50	54	60	30	24	20
	crue	90	118	120	110	100	110	110	18	20	66	35	20	18	15
2	cuite	98	112	126	118	110	102	102	20	41	70	60	53	46	24
	crue	100	110	130	110	100	110	110	8	21	66	40	21	21	18
3	cuite	80	88	136	118	102	102	102	10	41	37	41	28	24	14
	crue	88	118	140	110	106	110	106	9.6	35	24	13	16	10	9.8
4	cuite	100	106	118	118	110	114	114	20	27	56	87	59	54	35
	crue	106	120	140	144	120	120	120	25	30	45	36	25	23	30
5	cuite	94	106	110	114	110	110	110	15.5	23	44	43	33	28	23
	crue	106	120	138	118	100	106	118	16	32	35	28	26	23	22
6	cuite	94	100	124	114	106	106	110	18	20	38	56	58	62	44
	crue	106	118	130	122	118	118	118	14.5	28.5	53	53	33	28	24
7	cuite	94	102	122	110	94	102	102	12	14	26	54	39	18	17
	crue	94	108	122	108	88	92	100	13.5	25	55	28	20	14.5	14.5
8	cuite	96	132	148	132	120	106	106	18	52	54	56	29	25	24
	crue	100	106	106	110	100	100	100	17	19	23	56	25	17	16

TABLEAU II

VALEURS INDIVIDUELLES DE GLYCÉMIE ET D'INSULINÉMIE LORS DES REPAS CUIT ET CRU: DIABÈTE DE LA CLASSE I

		a) *glucose mg/100 ml*							b) *insuline u u/ml*						
	Temps	*0*	*15*	*30*	*60*	*90*	*120*	*180*	*0*	*15*	*30*	*60*	*90*	*120*	*180*
Patient	*Diète*														
9	cuite	94	100	110	134	134	124	106	16.7	31.5	41	56	41	34	26
	crue	100	120	140	136	118	118	110	12.1	11.8	16.5	41	35	23	16.5
10	cuite	100	118	134	140	134	130	118	27	54	200	370	200	200	60
	crue	106	118	126	140	126	106	118	30	59	98	56	37	42	26
11	cuite	100	114	154	150	134	138	114	19	26	24	50	53	58	22
	crue	106	126	144	126	118	110	106	17.5	27	28	37	25	25	20
12	cuite	88	126	168	144	126	114	100	23	47	60	91	59	54	50
	crue	98	108	120	120	114	114	100	19	22	51	55	45	28	24
13	cuite	100	106	110	134	130	134	134	15	12	21	32	28	36	38
	crue	110	122	122	136	128	118	122	11	10	16	23	24	20	23
14	cuite	106	114	140	106	106	120	120	29	32	132	72	49	29	24
	crue	100	114	124	124	100	110	108	27	22	47	40	19	25	16
15	cuite	80	114	146	164	162	146	124	17	30	57	59	60	40	39
	crue	90	100	106	154	140	106	100	16	14	17.5	28	41	28	27
16	cuite	84	130	150	130	130	148	110	24	145	120	110	96	105	59
	crue	100	104	130	150	130	104	100	20	25	62	80	58	48	30
17	cuite	94	94	116	154	144	130	120	20	20	25	72	98	130	75
	crue	100	118	178	150	118	100	100	22	46	90	50	35	35	32
18	cuite	100	158	120	200	146	130	116	16	22	69	110	68	57	27
	crue	84	104	138	138	130	120	104	15	17	36	41	39	33	20

TABLEAU III

VALEURS INDIVIDUELLES DE GLYCÉMIE ET D'INSULINÉMIE LORS DES REPAS CUIT ET CRU: DIABÈTE DE LA CLASSE II

		a) *glucose mg/100 ml*							b) *insuline u u/ml*						
	Temps	*0*	*15*	*30*	*60*	*90*	*120*	*180*	*0*	*15*	*30*	*60*	*90*	*120*	*180*
Patient	*Diète*														
19	cuite	282	324	354	420	462	420	390	15	16	17	17	21	23	20
	crue	232	240	264	354	354	354	314	11	11	14	17	16	15	18
20	cuite	116	120	186	234	230	222	196	38	28	56	76	84	76	74
	crue	130	140	146	160	168	164	148	34	28	29	40	73	55	54
21	cuite	142	150	176	200	180	164	200	26	26	30	30	29	28	35
	crue	132	140	154	170	170	170	162	21	28	25	33	26	33	37
22	cuite	254	300	372	348	420	420	348	20	22.5	25	35	47.5	60	66
	crue	228	264	272	324	292	290	288	18	25	32	37	39	41	47
23	cuite	220	224	260	260	260	240	240	15	19	20	29	30	18	18
	crue	214	240	240	240	240	238	234	10.5	27	23	15.5	15	18	20
24	cuite	172	186	212	230	254	268	262	30	28	36	38	50	37	45
	crue	172	184	200	236	236	220	200	13.5	17.5	39	44	38	28	28
25	cuite	270	300	390	420	450	420	420	17	25	24	27	35	32	27
	crue	280	320	360	420	430	420	360	16.5	18	18	20	23	17	20
26	cuite	156	160	124	250	226	164	132	17	24	44	65	78	54	34
	crue	174	184	202	220	208	194	180	13	18	17	49	46	46	30
27	cuite	252	300	340	360	340	360	328	20	36	40	48	52	46	63
	crue	270	282	312	372	360	330	333	20	20	34	38	66	66	50
28	cuite	220	280	320	330	330	320	312	20	41	43	60	50	40	52
	crue	250	274	300	300	270	264	296	13	27	26	50	34	34	32
29	cuite	278	290	330	360	360	330	290	49	63	76	90	87	110	150
	crue	168	188	200	232	240	232	200	36	42	67	85	72	68	58
30	cuite	260	300	340	380	408	420	420	31	56	54	58	56	56	54
	crue	256	270	290	300	330	330	300	25	25	30	52	45	45	45
31	cuite	160	210	240	300	290	278	224	13.5	30.5	83	134	145	220	125
	crue	152	186	230	254	244	214	164	7.5	10.2	52	103	99	51	32
32	cuite	118	120	128	150	156	150	128	33	33	58	62	66	80	36
	crue	120	124	130	150	164	150	110	22	24	38	50	80	64	27

RÉSULTATS

Les valeurs individuelles de la glycémie et de l'insulinémie sont présentées dans les Tableaux 1a, 2a, 3a, et 1b, 2b, 3b respectivement.

Les Fig. 1a, 2a, 3a représentent les valeurs moyennes de glycémies lors des repas cuits et crus dans les trois groupes, et les figures 1b, 2b, 3b les valeurs moyennes de l'insulinémie.

Le p exprime toute variation statistique $>$ que .05 des valeurs obtenues, lors du repas cuit par rapport au repas cru.

Il n'y a pas de différence significative dans la glycémie chez les témoins (Fig. 1a). Une diminution significative de la glycémie est observée lors du repas cru, à 90 et 120 minutes chez les diabétiques de la classe I (Fig. 2a), et à tous les points de la courbe, sauf à quinze minutes, chez les diabétiques de la classe II (Fig. 3a). Une réduction significative de l'insulinémie est observée chez les témoins (Fig. 1b) et les diabétiques de la classe I (Fig. 2b) alors que chez les diabétiques de la classe II, la diminution de l'insulinémie lors du repas cru n'est significative qu'à soixante minutes (Fig. 3b).

DISCUSSION

Les résultats de ce travail indiquent que le repas cru amène une réduction significative de l'insulinémie chez les témoins et les diabétiques légers (classe I) et de la glycémie chez les diabétiques légers et plus sévères (classe I et II).

Le repas cru semble induire une sécrétion plus précoce de l'insuline dans les trois groupes, le pic de l'insulinémie étant atteint plus précocement chez quinze sujets et plus tardivement chez seulement deux sujets (Tableaux 1b, 2b, 3b). Il semble y avoir également une diminution plus rapide de l'insulinémie après le repas cru (Fig. 1b, 2b, 3b). Ceci peut constituer une amélioration de deux aspects pathologiques de la sécrétion de l'insuline dans le diabète

soit: le retard et la persistance prolongée de la sécrétion de l'insuline en réponse au stimulus alimentaire.

Chez les diabétiques légers (classe I), les anomalies notées dans les glycémies au cours du repas cuit ont été corrigées chez tous les sujets lors du repas cru. Nous ne pouvons, à ce stade, que spéculer sur les mécanismes responsables de cette baisse de la glycémie et de l'insulinémie.

Y a-t-il une modification de la résistance à l'insuline? La réduction de l'insulinémie et de la glycémie est notée chez les diabétiques légers; chez les témoins, seule l'insulinémie diminue, alors que chez les diabétiques plus atteints on note une diminution de la glycémie malgré le peu de changement de l'insulinémie. Ces trois situations suggèrent une meilleure relation entre l'insuline et la glycémie.

ce qui concerne le nombre de calories, et le contenu en hydrates de carbone, en protéines et en lipides. Cependant les aliments n'étaient qualitativement pas les mêmes et il est possible que ces différences qualitatives (% de fibres, etc.) aient joué un rôle. S'il existe des aliments spécifiques capables d'induire une amélioration significative dans la sécrétion de l'insuline et/ou dans l'utilisation du glucose, il est impératif d'en connaître la nature, et les facteurs spécifiques responsables de cette amélioration.

Est-ce que l'amélioration du rapport insuline-glucose est due à l'absence de cuisson des aliments? A ce stade nous ne pouvons tirer de conclusions définitives. L'homme est le seul animal utilisant la cuisson des aliments et le diabète est une maladie très fréquente dans notre espèce. Il est possible que la

FIG 1 GLUCOSE PLASMATIQUE LORS DES REPAS CUITS ET CRUS

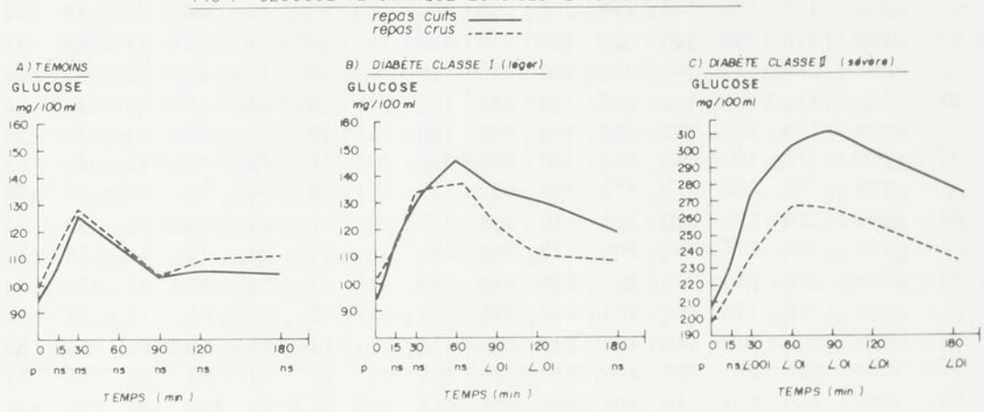
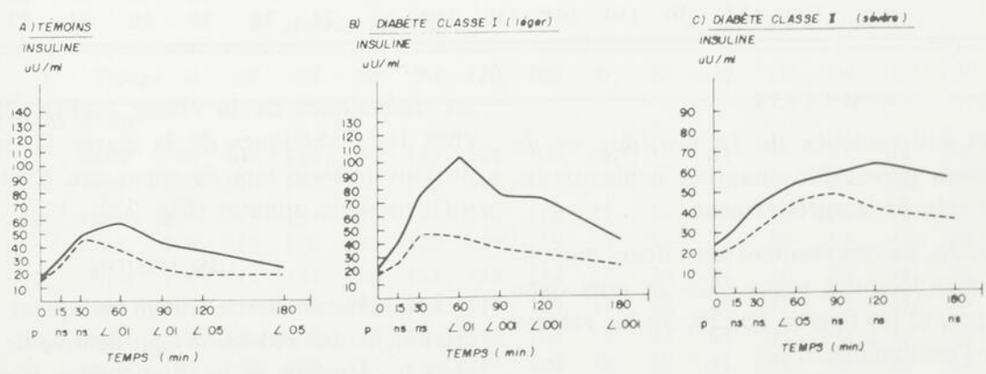


FIG 2 INSULINE PLASMATIQUE LORS DES REPAS CUITS ET CRUS



S'agit-il d'un défaut d'absorption? Il ne semble pas exister d'absorption incomplète des aliments crus parce que les patients de Douglass n'ont pas perdu de poids lorsque soumis à long terme à la diète crue. Chez nos sujets, les courbes de glycémie identiques chez les témoins après le repas cru et cuit, et la précocité de la secrétion d'insuline, n'est pas en faveur de l'hypothèse d'une absorption retardée.

Y a-t-il une différence fondamentale dans la composition des deux repas? Ils étaient identiques en cuisson des aliments détruisent certaines substances utiles à l'utilisation des aliments par l'organisme; il est aussi possible que la cuisson des aliments produise certains toxiques nuisant à cette utilisation facile.

Nous sommes conscients que nos observations amènent plus de questions que de réponses mais les implications cliniques, expérimentales et sociales qui peuvent en découler ne sont pas négligeables. Des travaux sont actuellement en cours afin de préciser le rôle respectif des deux variables devant être

analysées, soit, les changements qualitatifs et la cuisson des aliments. Une participation possible des hormones intestinales dans les modifications observées doit aussi être recherchée.

Résumé

L'effet d'un repas cru ou cuit sur la glycémie et l'insulinémie post-prandiales a été étudié chez des témoins et des diabétiques. Les diabétiques ont été divisés arbitrairement en deux classes: classe I (diabète léger), classe II (diabète plus sévère). Après le repas cru, une diminution significative de l'insulinémie a été observée chez les témoins et les diabétiques de la classe I. Quant à la glycémie, une diminution significative fut observée dans les deux classes de diabétiques.

L'association d'une diminution de l'insulinémie sans changement de la glycémie chez les témoins, diminution de l'insulinémie et de la glycémie chez les diabétiques de la classe I, et diminution de la glycémie avec peu de changement de l'insulinémie chez les diabétiques de la classe II, suggère une meilleure relation entre l'insulinémie et la glycémie possiblement secondaire à la diminution de résistance à l'insuline. Cette meilleure relation glucose-insuline peut-être l'effet d'absence de cuisson ou de certaines différences qualitatives dans les deux repas.

Summary

The effects of a single raw and cooked meal on post-prandial plasma glucose and insulin levels in controls, mild and severe diabetics were investigated. A significant decrease in plasma insulin levels was observed after a raw meal in control and mild diabetics. In severe diabetics a significant decrease was observed only at sixty minutes. As for plasma glucose there was no difference in controls, but there was a significant decrease in both mild and severe diabetics after a raw meal. The association of the decrease in plasma insulin levels with unchanged glucose levels in controls, decrease in both insulin and glucose in mild diabetics and decrease in glucose with little change of insulin in severe diabetics suggest a better insulin-glucose relationship possibly secondary to a diminution in insulin resistance.

REMERCIEMENTS

Nous tenons à remercier tout spécialement le docteur Raymond Chartrand et Mlle Élisa Desrosiers du département de médecine nucléaire de l'hôpital Saint-Luc, le docteur Yvan Gauthier, biochimiste à l'hôpital Saint-Luc, Mlle Denise Germain, diététicienne, Mlle Marie Lebel et M. Jacques Pruneau, département de photographie médicale de l'hôpital Saint-Luc.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bagdade, J.D., Bierman, E.L. et Porte, D.: The significance of basal insulin levels in the evaluation of the insulin response to glucose in diabetic and non-diabetic subjects. *J. Clin. Invest.*, **46**: 1549-1557, 1967.
2. Seltzer, H.S., Allen, E.W., Herron, A.L. et coll.: Insulin secretion in response to glycemic stimulus: relation of delayed initial release to carbohydrate intolerance in mild diabetes mellitus. *J. Clin. Invest.*, **46**: 323-335, 1967.
3. Fujita, Y., Herron, A.L. et Seltzer, H.S.: Confirmation of impaired early insulin response to glycemic stimulus in non-obese mild diabetics. *Diabetes*, **24**: 17-27, 1975.
4. Douglass, J.M.: Raw diet and insulin requirements. *Ann. Intern. Med.*, **82**: 61-62, 1975.
5. Hales, C.N. et Randle, P.J.: Immunoassay of insulin with insulin-antibody precipitate. *Biochem. J.*, **88**: 137, 1963.

INDUCTION DE GROSSESSE À RISQUES ÉLEVÉS AVEC LA PROSTAGLANDINE $F_{2\alpha}$ OU L'OXYTOCINE INTRAVEINEUSE ET LEURS EFFETS SUR LA MÈRE ET LE FŒTUS [1]

Massoud MOFID [2] et Jacques-F. ROUX [3]

La prostaglandine $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) a été isolée dans le liquide amniotique humain et dans le sang veineux maternel, durant le travail et durant les avortements spontanés [6]. Il a aussi été démontré que $PGR_{2\alpha}$ * a un effet stimulateur puissant sur les fibres musculaires du myomètre humain [2, 3] et que toutes les espèces de mammifères ne sont pas sensibles à ce produit. Ces nombreuses observations ont stimulé l'étude de la valeur de la prostaglandine $F_2\alpha$ comme oxytocique pour induire le travail près du terme [5, 6, 10, 11, 13]. À l'exception d'un programme de recherche [11], les facteurs importants, tels que les membranes rupturées, la toxémie de la grossesse, la consistance du col et la parité n'avaient pas été considérés lors des inductions. Le présent travail a pour but d'étudier l'effet de la prostaglandine $F_{2\alpha}$ sur l'utérus humain et le fœtus dans les grossesses à risques élevées en tenant compte des facteurs sus-mentionnés. Les résultats sont comparés avec ceux de l'oxytocine utilisée dans des conditions semblables **. L'effet de ces deux hormones sur le fœtus est aussi décrit.

Cinquante et une patientes à risques élevés ont été mises sous observation. Les complications de grossesse sont énumérées au Tableau I ; on peut y voir le diabète sucré, l'érythroblastose, la prééclampsie, la postmaturité et aussi différentes complications obstétricales. L'âge des patientes variait entre 16 et 40 ans, le poids entre 90 et 260 livres et leur parité ne dépassait pas plus de cinq grossesses. Aucune des femmes enceintes n'était en travail au moment de l'induction et tous les fœtus naquirent en vie.

TABLEAU I

GROSSESSE À RISQUE ÉLEVÉ, INDUITE AVEC L'OXYTOCINE OU LA PROSTAGLANDINE $F_{2\alpha}$

	Oxytocine		*Prostaglandine*	
	Patientes	*%*	*Patientes*	*%*
Pré-éclampsie	9	(32)	9	(39)
Postmaturité	10	(36)	9	(39)
Diabète sucré	3	(10)	2	(9)
Divers	6	(22)	3	(13)
Total	28	(100%)	23	(100%)

MÉTHODE

Ce programme fut discuté en détail avec toutes les patientes qui ont fourni un formulaire de consentement. Avant l'induction, chaque patiente fut examinée par un des chercheurs. La consistance du col était déterminée en utilisant le test de Bishop [1]. Les patientes qui devraient être induites furent divisées de façon arbitraire en trois classes :

1) facile (Bishop [8-13])
2) intermédiaire (Bishop [5-7])
3) difficile (Bishop [0-4])

Le matin de l'induction, les tests de laboratoire inclurent l'analyse d'urine, la concentration d'hémoglobine, la formule sanguine, le BUN, la bilirubine, la créatinine, la phosphatase alcaline et le SGOT. Ces même tests chimiques furent répétés le jour suivant l'induction. Le pouls maternel et la pression furent enregistrés électroniquement durant toute l'induction. Le rythme respiratoire et la température corporelle furent aussi mesurés à des moments réguliers. Le rythme cardiaque fœtal ainsi que les changements et la contraction utérine furent aussi enregistrés électroniquement de façon interne [7-9]. Le médicament fut préparé dans la pharmacie de l'hôpital et donné aux chercheurs avec un numéro codé au hasard. La dose de prostaglandine était injectée dans la veine avec un maximum de 0.25 microgrammes par minute/kg. Pour l'oxytocine, la

[1] Centre de recherches en périnatologie clinique, Case Western Reserve University, Cleveland Metropolitan General Hospital, Cleveland, Ohio.

[2-3] Département de gynécologie et obstétrique, Sainte-Justine-Hôtel-Dieu, Université de Montréal, Québec, Canada.

Toute demande de tirés à part doit être adressée au docteur Jacques-F. Roux, directeur du département de gynécologie-obstétrique, Sainte-Justine et Hôtel-Dieu, 3840, rue Saint-Urbain, Montréal H2W 1T8.

Cette recherche était en partie financée par le Fond RRR00210 de la Division de General Clinical Research Centers Program, the Division of Research Resources, NIH et était en partie financée par un fonds de la Compagnie Upjohn, Kalamazoo, Michigan.

Index des abréviations :

$PGF_{2\alpha}$: prostaglandine $F_{2\alpha}$.

* Le PGF_α nous a été donné par la Compagnie Upjohn de Kalamazoo, Michigan.

** L'Oxytocine a été administrée comme pitocine, Park-Davis, Compagnie de Détroit, Michigan.

dose initiale était de 1 milliunité par minute avec une dose maximale de 19,7 milliunités. Le dosage était graduellement augmenté aux 30 minutes jusqu'à l'obtention d'un travail actif sans effets nocifs sur le fœtus ou l'utérus [12, 9]. Une pompe à injection constante a servi pour l'infusion intraveineuse.

Trente minutes avant l'infusion du médicament codé, une infusion intraveineuse de 5% dextrose était donnée et l'activité utérine était vérifiée pour s'assurer qu'il n'y avait pas de travail. Les membranes ne furent rompues que 90 minutes après le commencement de l'infusion et seulement, quand la patiente était déjà en travail actif. L'induction fut continuée jusqu'à l'accouchement. En plus des opérations césariennes, toute patiente qui n'accouchait pas vaginalement dans les 10 heures, était considérée comme un échec. Ceci même englobait les patientes dont le travail ne progressait pas pendant 6 heures. La courbe de Friedman a servi à déterminer le progrès de la dilatation cervicale.

L'enregistrement de la pression intra-utérine fut analysée graphiquement [12], la fréquence et les caractéristiques des contractions individuelles furent étudiées de la façon suivante : Fig. 1, le temps en secondes depuis la ligne de base jusqu'à la moitié de l'amplitude maximale de la contraction servit pour mesurer la durée de la contraction initiale ; on l'appela T_1. Le temps en secondes, depuis la moitié de l'amplitude maximale jusqu'à la ligne de base mesure la période de la relaxation terminale : on l'appela T_2. La ligne de base réelle a été obtenue en soustrayant 5% de l'amplitude maximale et de la ligne de base observée. La première partie de la contraction fut ensuite mesurée depuis le commencement de la contraction en utilisant la ligne de base calculée jusqu'au maximum de la contraction. La durée totale de la contraction fut mesurée depuis le commencement jusqu'à la fin de la contraction. 5% est un facteur de correction pour éviter les erreurs dues à la fluctuation de la ligne de base.

Pour l'étude comparative de l'effet des deux hormones, on a analysé dix contractions dans la phase de latence, dix dans la phase active (dilatation de 5 à 6 centimètres), dix dans la phase active tardive (dilatation de 7 à 10 centimètres) et dix dans la seconde étape du travail. On a aussi calculé les effets secondaires des deux médicaments, la réussite de l'induction et de l'accouchement au moment de l'accouchement ; le pédiatre a évalué le score d'APGAR à 1 et 5 minutes. Les enfants furent tous transférés aux soins intensifs pour y être pesés, examinés et observés. Au congé de l'hôpital, les dossiers de la mère et de l'enfant ont été analysés ; ensuite le code fut brisé.

RÉSULTATS

23 femmes reçurent de la $PGF_{2\alpha}$ et 28 femmes de l'oxytocine. L'âge moyen de la patiente, la parité, le poids, l'âge de la grossesse, le score de Bishop sont inscrits au Tableau II ; tous les paramètres sont comparables.

Le Tableau II indique l'intervalle mesuré depuis le commencement de l'infusion jusqu'à l'apparition d'un travail satisfaisant, la durée de l'accouchement et le besoin de médicaments. Dans cette étude, une milliunité par minute d'oxytocine intraveineuse et

TABLEAU II

COMPARAISON DE L'ÂGE, DE LA PARITÉ, DU POIDS, DE L'ÂGE DE GROSSESSE EN SEMAINES ET DU SCORE DE BISHOP DANS 28 ET 23 INDUCTIONS DU TRAVAIL AVEC OXYTOCINE ET $PGF_{2\alpha}$ — LES RÉSULTATS SONT LA MOYENNE ± SD

	Age	*Parité*	*Poids (kg)*	*Age de la grossesse*	*Score Bishop*
Oxytocine	23.8 ± 0.9	1.5 ± 0.3	84.6 ± 3.1	40.7 ± 0.3	5.5 ± 0.4
$PGF_{2\alpha}$	21.2 ± 1.8	0.9 ± 0.2	75.3 ± 3.1	41 ± 0.5	6.1 ± 0.4

TABLEAU III

DURÉE D'ADMINISTRATION ET CONCENTRATION DES MÉDICAMENTS NÉCESSAIRES POUR INDUIRE UN TRAVAIL SATISFAISANT ET UN ACCOUCHEMENT DANS LES INDUCTIONS À L'OXYTOCINE ET LA PROSTAGLANDINE $F_{2\alpha}$

	Début d'un travail satisfaisant (min.)	*Concentration du médicament par min. par Kg pour induire un travail satisfaisant*	*Temps nécessaire entre l'accouchement et l'induction (min.)* *	*Concentration du médicament nécessaire par min. par Kg pour permettre un travail satisfaisant persisté*
Oxytocine	142 ± 26	0.09 mu ± 0.02	405 ± 42	0.09 mu ± 0.04
$PGF_{2\alpha}$	152 ± 21	0.13 µg ± 0.03	393 ± 37	0.12 µg ± 0.02

* Ceci vaut pour les cas qui accouchèrent vaginalement seulement.

0.13 microgramme de PGF_{2a}/kg/min produisent une induction qui se termine par l'accouchement. Le Tableau IV démontre que la perte de sang est plus

TABLEAU IV

COMPARAISON DE LA DURÉE DU 3e STAGE DU TRAVAIL ET DE LA QUANTITÉ DE LA PERTE SANGUINE DANS LES INDUCTIONS DE TRAVAIL À L'OXYTOCINE ET PGF_{2a}

	3e stage du travail (min.)	*Perte de sang en cc.*
Oxytocine (28)	5 ± 2	384 ± 67
PGF_{2a}	4 ± 1	313* ± 17

* Cette moyenne diffère statistiquement de celles qui ont été induites avec l'Oxytocine. ($P < 0.05$).
( ) veut dire: le nombre de patientes.

que ceux avec la prostaglandine (Tableau V). Le Tableau VI, décrit la méthode d'accouchement.

COMPLICATIONS

I — MATERNELLES

1) *Complications médicamenteuses :* Dans chaque groupe, des vomissements apparurent chez quatre patientes ; ces vomissements étaient transitoires et bien tolérés. On dut donner 10 milligrammes de compazine i.m. * à l'un des cas induit à l'oxytocine et dans un cas induit à la prostaglandine (PGF_{2a}), 200 milligrammes intramusculaire de tigan * furent administrés. Avec la PGF_{2a}, une trombophlébite

TABLEAU V

POURCENTAGE DES SUCCÈS ET DES ÉCHECS EN RELATION AVEC LA PARITÉ ET LES SCORES DE BISHOP

	Pourcentage de succès	*Score de Bishop*	*Pourcentage d'échec*	*Score de Bishop*	*Total*
PGF_{2a}	6 (60%)	6.8 ± 0.3	4 (40%)	5.7 ± 0.4	10 Primipares
	9 (69%)	6.9 ± 0.4	*4 (31%)*	4.5 ± 0.3	*13* Multipares
Total et moyenne	15 (65%)		8 (35%)		23
Oxytocine	3 (33%)*	7.0 ± 0.3	6 (66%)*	4.4 ± 0.4	9 Primipares
	13 (69%)	5.8 ± 0.4	*6 (31%)*	5.3 ± 0.4	*19* Multipares
Total et moyenne	16 (57%)		12 (48%		28

* Ce pourcentage difffère de façon significative ($P < 0.05$) avec PGF_2.

TABLEAU VI

TECHNIQUE D'ACCOUCHEMENT CHEZ LES PATIENTES INDUITES AVEC LE PGF_{2a} OU L'OXYTOCINE

PROSTAGLANDINE F_{2a} (23 CAS) — OXYTOCINE (28 CAS)

No. indications et commentaires			*No. indications et commentaires*	
Accouchement spontané	6		11	
Forceps bas	9		6	
Extracteur à vide	0		1	
Forceps pour 3 moyens	0		1	Occiput postérieur
Section césarienne	4	2 cas de détresse fœtale possible 1 cas de manque de progrès 1 cas d'acidose fœtale	1	Echec des progrès
Echec d'induction	8*		9*	
Echec d'accouchement au jour d'induction	4	1 section césarienne (CPD) 3 autres patientes accouchées vaginalement 2-18 jours plus tard	8	Toutes délivrées vaginalement de 1 à 14 jours plus tard.

* Les échecs d'induction comprennent tous les cas de section césarienne et d'échec d'induction.

élevée dans le groupe induit à l'oxytocine ; ceci est le résultat d'une perte de 1500 cc secondaire à une inertie utérine. Il semble que le saignement dans la troisième étape du travail est moins abondant, quand la prostaglandine est utilisée. La troisième étape du travail est la même avec les deux hormones. Le pourcentage de succès d'induction chez les multipares induites est le même, soit par la prostaglandine, soit par l'oxytocine. Toutefois, la prostaglandine semble plus efficace chez les primipares, car les échecs avec l'oxytocine sont un peu plus élevés

locale se développa dans la veine qui reçut l'infusion, on la traita avec des bandages humides chauds pendant 24 heures et la guérison se fit spontanément.

2) *Qualité et quantité des contractions utérines :* Il y eut 6 cas de tachysystole dans chaque groupe. Deux cas de tachysystole dans le groupe de PGF_{2a} furent associés avec de l'hypertonicité et quatre sans hypertonicité. Dans le groupe qui reçut de l'oxyto-

* Compazine: chlorproperazine, Smith Kline & French.

cine, trois cas eurent de l'hypertonicité et trois cas n'en eurent pas.

On a analysé, pour démontrer les différences des activités utérines initiées par la PGF_{2a} et l'oxytocine, les parties ascendante et descendante de la contraction utérine (voir Méthode). (Fig. 1). Il n'y a aucune différence frappante dans les lignes de base ; par contre, la période de relaxation (t_2) est plus longue dans chaque groupe que la phase de contraction (t_1). Dans les inductions à la prostaglandine, il y eut une augmentation de 30 à 50% dans le tonus de la ligne de base, dans la phase active, précoce et tardive ; quand le score de Bishop était de 0 à 4 (Tableau VII). L'amplitude et la durée de la contraction aux différentes étapes du travail n'étaient pas différentes dans les 2 groupes (Tableau VIII). Il y eut un cas de contraction tétanique dans chaque groupe et celle-ci produisit une bradycardie fœtale persistante. La dose d'oxytocine fut de 19.7 milliunités par minute et pour la PGF_{2a}, elle fut de 0.25 microgramme par minute/kg au moment de l'apparition des contractions tétaniques. La tétanie à l'oxytocine fut contrôlée par arrêt de l'infusion. La tétanie réapparut à deux occasions, à 90 minutes et 3 heures plus tard avec une dose d'infusion d'oxytocine de 4.9 milliunités par minute. Dans le cas induit à la PGF_{2a} (vitesse d'infusion de 0.25 microgramme par minute/kg), une bradycardie fœtale persistante fut arrêtée, en arrêtant l'infusion. Malgré ce traitement, une césarienne a dû être faite pour souffrance fœtale, car dans deux occasions supplémentaires, il y eut des accélérations cardiaques fœtales tardives à des dosages de 0.12 et 0.25 microgramme par minute/kg.

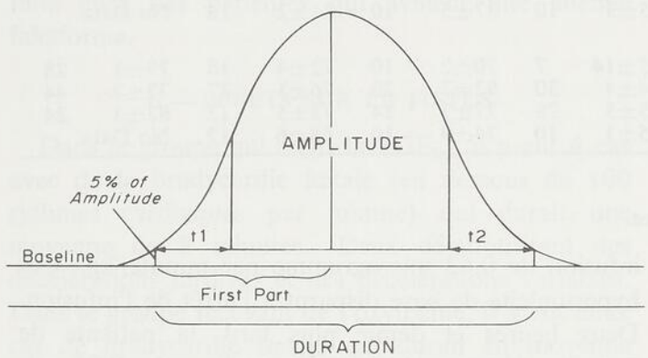


Fig. 1 — Analyse d'une contraction utérine:
Duration = Durée: depuis le début jusqu'à la fin de la contraction.
First part = 1re partie: depuis le début de la contraction jusqu'au sommet de la pression utérine.
T_1: Durée de la contraction initiale depuis la ligne de base jusqu'à la moitié de l'amplitude maximale.
T_2: Durée de relâchement depuis la ligne de base jusqu'à la moitié de l'amplitude maximale.
5%: Facteur de correction.
Ligne de base calculée: Se mesure en soustrayant 5% de la hauteur mesurée entre la ligne de base observée et la pression maximale.

3) *Césariennes :* Il y eut quatre césariennes dans le groupe induit à la PGF_{2a} et une dans le groupe induit à l'oxytocine. Les césariennes furent faites pour souffrances fœtales dans le cas de la prostaglandine F_{2a}. La première césarienne fut faite pour souffrance fœtale diagnostiquée à l'aide du cardiotochomètre (décélérations tardives). Le score d'APGAR de cet enfant fut de 6 et 8 à 5 minutes. Le travail fut induit pour une légère prééclampsie.

La seconde césarienne fut faite pour souffrance fœtale diagnostiquée par la présence de décélérations tardives du cœur fœtal et d'hypertonicité de la ligne de base utérine. Au moment de l'intervention chi-

TABLEAU VII

PARTIE ASCENDANTE (T_1) ET DESCENDANTE (T_2), DE LA CONTRACTION UTÉRINE EN RELATION AVEC LA PRESSION UTÉRINE ET LA LIGNE DE BASE À DIFFÉRENTES PHASES DU TRAVAIL

	Oxytocine						*Prostaglandine*					
T_1 (Secondes)	*BS* 0—4 (8)	‡	*BS* 5—7 (14)	‡	*BS* 8—13 (6)	‡	*BS* 0—4 (5)	‡	*BS* 5—7 (11)	‡	*BS* 8—13 (7)	‡
Phase de latence	13±1	37	11±1	48	17±3	7	20±5	10	13±1	18	16±1	29
Phase active précoce	12±1	4	14±1	92	15±1	30	18±2	20	14±1	27	15±1	44
Phase active tardive	17±1	24	14±1	54	14±1	28	17±2	14	9±1	13	20±1	25
2e stade	11±2	7	No Data		13±1	10	14±1	10	9±1	12	No Data	
T_2 (Secondes)												
Phase de latence	24±3	37	17±1	48	33±7	7	19±1	10	15±2	18	25±2	29
Phase active précoce	21±1	39	22±1	92	24±2	30	35±4	20	22±3	27	22±1	44
Phase active tardive	21±2	24	25±2	17	27±3	28	26±6	14	23±5	13	24±2	25
2e stade	26±1	7	No Data		16±1	10	26±6	10	20±4	12	No Data	
Ligne de base (mm Hg)												
Phase de latence	9±1	37	9±1	48	14±1	7	13±0	10	18±1	18	14±1	29
Phase active précoce	9±1	39	13±1	92	15±1	30	15±1	20	12±1	31	17±1	41
Phase active tardive	13±1	24	14±1	48	18±1	28	19±1	14	16±2	16	19±1	23
2e stade	26±1	7	No Data		20±0	10	27±2	10	18±1	12	No Data	

‡ : Nombre de fois observées.
BS: Score de Bishop.
Nombre en ( ) indique le nombre de cas — Tous les autres résultats sont exprimés comme la moyenne ± l'erreur standard.

TABLEAU VIII

AMPLITUDE ET DURÉE DES CONTRACTIONS DANS L'INDUCTION DE TRAVAIL AVEC LA PROSTAGLANDINE $F_{2\alpha}$ ET L'OXYTOCINE

	Oxytocine (28)						*Prostaglandine (23)*					
Amplitude	*BS* 0—4 (8)	‡	*BS* 5—7 (14)	‡	*BS* 8—13 (6)	‡	*BS* 0—4 (5)	‡	*BS* 5—7 (11)	‡	*BS* 8—13	‡
Phase de latence	46±2	36	55±2	48	53±6	7	49±3	10	41±2	18	50±7	29
Phase active précoce	58±2	40	56±2	78	49±3	43	50±2	20	49±3	27	48±2	44
Phase active tardive	61±3	24	57±3	55	34±2	28	57±4	14	56±5	13	49±3	25
2e stade	70±2	7	No Data		45±3	10	37±5	10	31±2	12	No Data	
Durée												
Phase de latence	68±5	36	63±7	46	85±14	7	70±2	10	72±4	18	79±1	28
Phase active précoce	67±2	40	74±2	92	74±4	30	92±7	20	76±3	27	72±2	44
Phase active tardive	76±3	24	78±3	54	75±5	28	77±7	14	73±5	13	82±3	24
2e stade	61±3	7	No Data		55±1	10	74±9	10	68±6	12	No Data	

‡ : Nombre d'observations.
BS: Score de Bishop.
Nombre entre ( ) indique le nombre de patientes.
Tous les autres résultats indiquent la moyenne ± d'erreur standard.

rurgicale, le cordon ombilical était autour du cou et le score d'APGAR était de 9. Chez cette patiente, le travail fut induit pour une insuffisance placentaire possible chez une patiente adonnée à l'héroine.

La troisième césarienne fut faite chez une patiente primi-gravide dont le travail fut induit pour une éclampsie légère. La dilatation du col ne progressa pas pendant 2 heures en dépit du fait que les contractions étaient adéquates. À deux occasions, une et quatre heures après le commencement de l'induction, la patiente démontra des contractions tachysystoliques alors qu'elle recevait 0.25 microgramme par minute/kg de prostaglandine. L'APGAR score à la naissance était de 6 et 9.

Le quatrième cas de césarienne résulta d'une acidose fœtale. Deux heures et demie après le commencement de l'infusion, une hypertonicité de la ligne de base utérine fut observée, il n'y avait qu'une infusion de 0.62 microgramme par minute/kg. Cet hypertonicité de base disparut à l'arrêt de l'infusion. Deux heures et demie plus tard, la patiente de nouveau démontra une tachysystolie avec 0.25 microgramme de prostaglandine kg/min. Cinq heures après l'infusion, une bradycardie fœtale persistante de 60 "beats" par minute fut observée. Le pH fœtal était à 7.0. Une césarienne faite immédiatement ramena un enfant dont l'APGAR était de 3 et 7. Ce travail fut induit pour une postmaturité.

La césarienne dans le groupe induit à l'oxytocine fut faite pour un arrêt de progrès chez une patiente postmature. Le score d'APGAR fut de 9 à 10. Pour chaque mère et enfant, il n'y eut aucune complication post-partum.

4) *Système cardio-vasculaire :* les infusions d'oxytocine n'ont aucun effet sur la pression artérielle moyenne et le pouls (Tableau au IX).

TABLEAU IX

RYTHME CARDIAQUE FŒTAL ET MATERNEL, PRESSION SANGUINE DURANT LES INDUCTIONS AVEC LE $PGF_{2\alpha}$ ET L'OXYTOCINE

	Oxytocine (28)						*Prostaglandine (23)*					
FHR	*BS* 0—4 (8)	‡	*BS* 5—7 (14)	‡	*BS* 8—13 (6)	‡	*BS* 0—4 (5)	‡	*BS* 5— (11)	‡	*BS* 8—3 (7)	‡
Période de contrôle	143±2	16	139±1	26	138±1	12	139±1	10	138±2	22	142±2	14
Phase de latence	141±1	124	138±1	122	139±1	59	136±2	63	139±1	110	137±1	78
Phase active	142±2	19	133±2	23	136±1	9	125±4	9	135±3	26	135±4	26
Rythme cardiaque maternel												
Période de contrôle	95±4	16	87±2	28	87±2	12	84±3	10	85±2	22	89±2	14
Phase de latence	87±;	124	86±1	150	78±1	61	84±1	64	81±1	108	84±1	77
Phase active	86±2	20	82±1	36	84±3	8	84±3	9	81±2	28	88±2	27
Pression sanguine maternelle												
Contrôle Systolique	118±2	16	119±2	26	122±3	10	120±3	10	121±4	22	122±2	12
Diastolique	75±3	16	77±2	26	79±3	10	75±2	10	78±3	22	75±2	12
Phase de latence Systolique	123±1	120	121±1	148	123±1	58	118±1	68	124±2	96	125±1	74
Diastolique	73±1	120	80±1	148	81±1	58	72±2	68	83±1	96	82±1	74
Phase active Systolique	120±2	22	125±2	37	124±2	12	126±3	7	123±2	31	126±2	30
Diastolique	75±2	22	77±2	37	76±2	12	79±3	7	76±2	31	79±2	30

‡ : Nombre d'observations.
BS: Score de Bishop.
Nombres en ( ) indiquent les cas.
Tous les autres numéros sont l'erreur standard ± la moyenne.

5) *Toxicité :* l'infusion de prostaglandine n'a aucun effet sur le foie, la fonction hépatique et rénale ; ceci a été démontré par les tests de laboratoire, le SGOT, la phosphatase alcaline, l'acide urique, l'urée et la créatinine. Avant le travail et dans le post-partum, la formule sanguine resta la même dans les deux groupes. Aucune induction avec du PGF_{2a} ne fut faite chez des patientes qui avaient une anémie falciforme.

II — EFFETS SUR LE FŒTUS

Dans le groupe qui reçut la PGF_{2a}, il y eut 4 cas avec de la bradycardie fœtale (en dessous de 100 rythmes cardiaques par minute) qui durait une moyenne de 8 minutes. Deux démontrèrent des décélérations tardives et des décélérations variables. Dans le groupe recevant de l'oxytocine, il y eut deux cas de bradycardie fœtale qui durait en moyenne 5 minutes. Deux cas eurent des décélérations tardives et un cas des décélérations variables.

Échecs d'induction et leurs issues

Quatre patientes, induites avec du PGF_{2a}, n'accouchèrent pas ; dans un cas, l'induction fut recommencée après 24 heures et dans le deuxième cas, 48 heures plus tard ; l'une répondit à une infusion d'oxytocine, la deuxième patiente eut un accouchement par césarienne à cause d'une pelvimétrie qui démontrait une disproportion céphalopelvienne relative. Les deux autres patientes reprirent le travail spontanément 3 et 18 jours plus tard.

DISCUSSION

La recherche présentée démontre que la PGF_{2a} peut être utilisée pour stimuler l'utérus à terme ou près du terme. Cette substance est aussi efficace que l'oxytocine. Les contractions induites à la prostaglandine produisent une progression graduelle du travail et dans la plupart des cas, s'achèvent en accouchement normal. Il n'y a aucune complication sur le système cardiovasculaire de la mère, le foie ou le rein.

Karim [5] a démontré qu'une infusion à doses fixes de 0.05 microgramme/kg/min de PGF_{2a} était suffisante pour induire le travail. Lorsqu'il n'y avait pas d'augmentation de l'activité utérine ou de travail satisfaisant après 30 minutes d'observation, nous avons remarqué qu'il est plus efficace d'augmenter graduellement la vitesse d'infusion jusqu'à 0.28 microgramme/min.

Cette étude démontre que la structure des contractions utérines induites par la prostaglandine ne sont pas différentes de celles produites par l'oxytocine, quand elles sont étudiées graphiquement. Il est intéressant de noter que, lors des inductions à l'oxytocine ou à la prostaglandine, la phase de relaxation (t_2) est toujours plus longue que celle de la contraction (t_1). Ceci suggérerait que la période de relaxation utérine devrait être observée, car un délai dans le relâchement musculaire peut diminuer le flot sanguin placentaire. Plus la période de relaxation est lente, plus l'oxygénation du fœtus peut être compromise. Un succès de 90 à 100% décrit par quelques investigateurs n'a pas pu être reproduit avec les deux médicaments [6, 13]. Comme ces investigateurs ne divisent pas leur sujet par groupe sur la base de la condition du col avant l'induction, il est impossible de comparer leurs données aux nôtres. Nous n'avons pas découvert que l'adiposité diminue le succès de l'induction. La relaxation utérine est complète entre les contractions aux vitesses d'infusion utilisées dans cette recherche. Dans un cas de PGF_{2a}, une acidose fœtale fut diagnostiquée intra-partum (by *scalp sampling*), après un épisode de tachysystolie et hypertonicité de l'utérus. Ceci fut corrigé quand l'infusion fut arrêtée, mais réapparut en deux occasions et finalement le tout se termina par une césarienne. Il fut remarqué que le tonus de base utérin dans les inductions difficiles était plus élevé avec la prostaglandine qu'avec l'oxytocine. Ceci suggère que la PGF_{2a} peut être plus dangereuse que l'oxytocine dans les inductions difficiles. Dans ce travail, la PGF_{2a} est associée à un nombre de césariennes pour asphyxie fœtale qui est plus élevé qu'avec l'oxytocine. Ceci a été rapporté par d'autres [11]. Jusqu'au moment où il y aura plus de données pour des analyses statistiques valables, la PGF_{2a} devrait être utilisée avec prudence.

Le choix idéal d'un agent d'induction dans le travail n'a pas été résolu par l'étude présente. La PGF_{2a} en infusion ne semble pas meilleure que l'oxytocine, quoique les primipares semblent réagir mieux avec la prostaglandine qu'avec l'oxytocine et ceci doit être encore confirmé. L'efficacité de la prostaglandine pour ouvrir un col difficile serait avantageuse dans les inductions de travail pour les avortements dans les premières 24 semaines de grossesse. Dans ce cas, la survie du fœtus n'est pas importante. Toutefois, la prostaglandine F_{2a} est une substance qui peut être utilisée à terme pour induire le travail si le fœtus et l'utérus sont surveillés de façon intensive.

Résumé

Le travail présenté démontre que l'induction du travail dans les grossesses à risques élevés avec l'oxytocine ou la prostaglandine F_{2a}, administrés

intraveineusement conduit à l'accouchement si le score de Bishop et la parité de la patiente sont pris en considération. La prostaglandine n'est pas plus efficace que l'oxytocine, excepté, peut être chez les primipares qui ont un col fermé. L'administration de la prostaglandine résulta en une incidence de césariennes plus élevée qu'avec l'oxytocine. Les effets des deux substances sur la physiologie cardiovasculaire maternelle et fœtale sont négligeables. L'effet de la prostaglandine sur la contraction utérine est semblable à celui de l'oxytocine. Il est à noter que la période de relaxation de la contration utérine est toujours plus longue que la période de contraction avec l'oxytocine ou la prostaglandine $F_{2\alpha}$. Cette période de relaxation devrait être étudiée plus en détail pour son effet sur la distribution de la circulation placentaire. Dans l'état actuel de nos connaissances, il n'y a aucun avantage à utiliser la prostaglandine plutôt que l'oxytocine. Par contre, dans les avortements thérapeutiques, la prostaglandine peut être utilisée du fait que la survie fœtale n'est pas importante. Si le coût de la prostaglandine pouvait être diminué, cette substance pourrait remplacer l'oxytocine à condition que l'incidence de césariennes pour souffrance fœtale soit comparable à celle des accouchements induits à l'oxytocine.

Summary

The effect of Prostaglandin $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) and Oxytocin was evaluated in 51 inductions of labor. The inductions were performed in high risk pregnant patients in whom an early termination of pregnancy was advisable. The mother's vital signs, fetal heart rate and pattern were determined as well as the uterine baseline pressure, uterine contractions and maternal and fetal outcomes. Twenty-three patients were induced with $PGF_{2\alpha}$ and 28 induced with Oxytocin. A new method to analyze the contraction shape is suggested. It was found, that 1) $PGF_{2\alpha}$ induces the same type of uterine contraction as Oxytocin, 2) the cesarean section rate is higher in the $PGF_{2\alpha}$ group and 3) $PGF_{2\alpha}$ offers no definite advantages over Oxytocin for the induction of labor near term in high risk pregnancies.

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient pour leur assistance, monsieur K. Dmytrus, ainsi que madame A. Russin, R.N., madame B. Peterson, R.N., madame S. McCarthy, R.N., et les résidents du Centre de recherches périnatales, dont l'enthousiasme a permis de faire cette étude.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bishop, E.H.: Pelvic scoring for elective induction. *Obst. Gynec.*, **24:** 266-268, 1964.
2. Bygdeman, M.: The effect of different Prostaglandins on human myometrium *in vitro*. *Acta Physiol. Scand. Suppl.*, **242:** 63: 1.
3. Embrey, M.P. et Morrison, D.L.: The effect of prostaglandins on human pregnant myometrium *in vitro*. *J. Obst. Gynec. Brit. Commonwealth*, **75:** 829-832, 1938.
4. Karim, S.M.M. et Devlin, J.: Prostaglandin content of human amniotic fluid during pregnancy and labour. *J. Obstet. Brit. Commonwealth*, **74:** 230-234, 1967.
5. Karim, S.M.M., Trussell, R.R., Hillies, K. et Patel, R.C.: Induction of labour with prostaglandin $F_{2\alpha}$. *J. Ob. Gyn. Brit. Comm.*, **76:** 769-782, 1969.
6. Kinoshita, K. et Wagatsuma, T.: The induction of labor with PGF $_2$. *Acta Ob. & Gyn. Jap.*, **18:** 87-94, 1971.
7. Newman, M.R., Picconattto, J. et Roux, J.F.: A wireless radiotelemetry system for monitoring fetal heart rate and intrauterine pressure during labor and delivery. *Gynec. Invest.*, **1:** 92-104, 1970.
8. Oakes, G., Mofid, M., Brinkman III, C.R. et Assali, N.S.: Insensitivity of the sheep to prostaglandins. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, **142:** 194-197, 1973.
9. O'Gurreck, J.E., Roux, J.F. et Neuman, M.: A practical classification of fetal heart rate patterns. *Obstet. Gynec.*, **40:** 356-361, sept. 1972.
10. Rangarajan, N.S., La Croix, G.E. et Moghissi, K.S.: Induction of labor with prostaglandin. *Ob. Gyn.*, **38:** 546-550, 1971.
11. Spellacy, W.N., Gall, S.A., Sherach, A.B. et coll.: The induction of labor at term. Comparisons between prostaglandin $F_{2\alpha}$ and ocytocin infusions. *Obst. Gynec.*, **41:** 14-21, 1973.
12. Stookey, R.A., Sokol, R.J. et Rosen, M.G.: Abnormal contraction patterns in patients monitored during labor. *Obst. Gynec.*, **42:** 359-376, 1973.
13. Vakhariya, V.R. et Sherman, A.I.: $PGF_{2\alpha}$ for induction of labor. *Am. J. Ob.-Gyn.*, Vol. **113:** tome I, 212-222, 1972.

PLAQUETTES SANGUINES ET MALADIES CARDIOVASCULAIRES
IV. MÉDICAMENTS INHIBANT LES PLAQUETTES ET ANTITHROMBOTIQUES *

François JOBIN, D.Phil. (Oxon) [1]

Il est un vieil adage pharmacologique qui prétend qu'il n'existe aucun médicament exerçant une seule action pharmacologique. Les médicaments inhibant les plaquettes n'échappent pas à cette règle car, à l'heure actuelle, tous ceux qui sont actifs chez l'humain ont d'abord été utilisés en clinique à cause d'une autre propriété pharmacologique. Le qualificatif d'« antiplaquettaire » doit donc être employé avec nuances car il risque de conduire à une interprétation erronée des résultats obtenus *in vivo*. Il existe un très grand nombre de drogues et de produits chimiques apparentés qui inhibent les réactions plaquettaires *in vitro* [181-185]. Bon nombre d'entre eux sont inhibiteurs à des concentrations qu'on ne peut atteindre chez l'humain pour des raisons de toxicité ou de pharmacocinétique. Nous nous intéresserons principalement dans ce travail aux médicaments pour lesquels on a observé, après administration à des humains, soit une inhibition de fonctions plaquettaires hémostatiques, soit une modification de processus thrombo-emboliques que l'on attribue à une action sur les plaquettes.

Lorsqu'un médicament est administré à des humains, on peut recourir à trois grands types de méthodes pour mettre en évidence et évaluer une action antiplaquettaire: *premièrement*, des tests de fonction plaquettaire et d'hémostase primaire visant à démontrer une dysfonction plaquettaire; *deuxièmement*, des études cherchant à montrer une correction d'un comportement plaquettaire anormal *in vivo; troisièmement*, des études cliniques démontrant une diminution de morbidité thrombo-embolique ou de mortalité.

D'un point de vue médical, il est évident que ce dernier groupe de méthodes doit être l'arbitre ultime de l'évaluation des médicaments antiplaquettaires dans les maladies thrombo-emboliques. D'un point de vue scientifique toutefois ces divers types de méthodes évaluent des facettes différentes et complémentaires de la prévention pharmacologique des processus plaquettaires thrombo-emboliques. Nous discuterons donc des antiplaquettaires à ce triple point de vue, mais nous accorderons une attention plus grande aux dysfonctions plaquettaires provoquées par les médicaments et à la corrélation existant ou non entre ces trois grands modes d'évaluation d'une action antiplaquettaire.

1re PARTIE : MÉDICAMENTS INHIBANT LES FONCTIONS PLAQUETTAIRES

Ces médicaments peuvent être classifiés ainsi : 1° ceux qui inhibent l'adhésion plaquettaire à des surfaces; 2°ceux qui inhibent la sécrétion plaquettaire (réaction de "release"); ceux-ci peuvent être partagés en sous-groupes selon qu'ils inhibent le Release I, le Release II, ou les deux (voir le premier article de cette série); 3° ceux qui inhibent l'agrégation induite par l'ADP; 4° ceux qui inhibent sélectivement l'action d'un agent agrégeant spécifique (par exemple l'héparine pour la thrombine, et un agent bloquant α pour l'adrénaline). En pratique, plusieurs antiplaquettaires inhibent plus qu'une de ces réactions. Nous les regrouperons donc selon leur appartenance à des classes pharmacologiques générales.

1. L'ASPIRINE ET LES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS (Tableau I)

L'aspirine, la phénylbutazone, l'indométhacine, le flurbiprofène et plusieurs autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) inhibent la sécrétion/agrégation plaquettaire induite par le collagène. (Tableau I). Plusieurs mécanismes d'action différents ont été proposés pour expliquer, à l'échelon moléculaire, l'action anti-inflammatoire des AINS [186]. La découverte en 1971 [190-192] de l'inhibition par les AINS de la biosynthèse et de la sécrétion des prostaglandines E_2, $F_2\alpha$ et D_2 a suscité beaucoup d'intérêt vu le rôle des prostaglandines thrombocytaires dans les réactions plaquettaires. Les AINS inhibent la biosynthèse des prostaglandines à des concentrations qui sont atteintes dans l'organisme humain dans les conditions habituelles d'administration de ces médi-

[1] Professeur agrégé, département de médecine, Faculté de médecine de l'Université Laval, et hématologue, centre d'hématologie et d'immunologie clinique, hôpital du Saint-Sacrement, 1050, chemin Ste-Foy, Québec, P.Q.

* Les trois premiers articles de cette série de quatre ont paru dans les numéros de février et mai 1976 de l'Union Médicale du Canada.

caments. Ce blocage est causé par l'inhibition d'une enzyme, la prostaglandine synthétase, que l'on retrouve dans pratiquement tous les tissus de l'organisme. D'autre part, les prostaglandines E_2 et $F_2 \alpha$ et leur précurseur, l'endoperoxyde cyclique, exercent de multiples actions phlogistiques (érythème, fièvre, sensibilisation à l'augmentation de perméabilité vasculaire et à la douleur) dans des réactions inflammatoires très variées. Cet ensemble de faits suggère fortement que l'inhibition par les AINS de la biosynthèse des prostaglandines constitue, au niveau moléculaire, l'un des principaux mécanismes de leur action pharmacologique [186, 187]. D'un autre côté, la propriété d'inhiber la prostaglandine synthétase n'est pas l'apanage des AINS [188], et d'autres observations suggèrent que ces médicaments exercent une partie de leurs actions antiphlogistiques grâce à une (ou des) action(s) biochimique(s) autre(s) que l'inhibition de la biosynthèse des prostaglandines [189].

TABLEAU I

MÉDICAMENTS ANTI-INFLAMMATOIRES INHIBANT LES PLAQUETTES HUMAINES *IN VIVO* ET/OU *IN VITRO*

1. *Aspirine et anti-inflammatoires non stéroïdiens :*
   - A. Dérivés de l'acide salicylique:
     Acide acétylsalicylique
     salicylate de soude **, acide anthranilique 274 **
     acide vanillique 274 **, vanilline 274 **
   - B. Composés pyrazoles:
     Sulfinpyrazone, phenylbutazone, oxyphenbutazone
   - C. Acides aromatiques:
     - a. Composés à noyau indole:
       indométhacine
     - b. Fénamates:
       acide méfénamique 254 **, acide méclofénamique 254 **, ibufenac 254 **, ibuprofène 254 **, kétoprofène 300 **, fénoprofène 265 *, flurbiprofène 266, 267, suprofène 268 **, indoprofène 269 **
     - c. Divers:
       C-5720 264 **, acide métiazinique 300 **, bénorylate 241, naproxène 272
2. *Autres anti-inflammatoires ou analgésiques :*
   Sudoxicam 279, clonixin 299, colchicine 274 **, chloroquine et hydroxychloroquine 274, 275, acétaminophène 254 **, dextropropoxyphène 254**, succinate de méthylprednisolone 277 *, prednisolone 276 **, succinate d'hydrocortisone 278 **

* Expérimentation animale seulement, et *in vitro*.

** *In vitro* seulement. Les autres produits (sans astérisque) ont tous été étudiés *in vivo*. Les numéros réfèrent à la bibliographie.

A — *L'aspirine*

Inhibition de l'agrégation plaquettaire :

L'ingestion d'acide acétylsalicylique provoque plusieurs altérations des fonctions plaquettaires [185]. Celles-ci ont été observées 15 minutes après l'ingestion [193] et 2 minutes après l'injection intraveineuse [194] de ce médicament. L'ingestion d'aspirine inhibe l'agrégation produite par des particules de collagène ou de tissu conjonctif [196-198], par le thromboxfax [199], ou par l'acide arachidonique [205], et inhibe la deuxième vague d'agrégation (agrégation secondaire) induite par l'ADP [197, 200], l'adrénaline [197], la thrombine [195] et la ristocétine [201]. L'acide acétylsalicylique inhibe également le sécrétion/agrégation plaquettaire induite par des surfaces revêtues de gammaglobulines, par des complexes antigène-anticorps et par certains virus et bactéries [195, 202, 203]. L'action inhibitrice de l'acide acétylsalicylique sur la sécrétion/agrégation induite par le collagène, l'ADP ou la thrombine peut être surmontée en augmentant la concentration de l'activateur [195, 206-211]. De telle sorte que l'action de l'aspirine ne sera pas mise en évidence si les conditions optimales d'observation ne sont pas réunies [195, 196, 198, 206-211].

Inhibition de la sécrétion plaquettaire :

L'inhibition de l'agrégation est généralement atttribuée à l'inhibition par l'aspirine de la libération d'ADP plaquettaire logé dans les granulations denses [195, 196, 198, 204]. L'acide acétylsalicylique inhibe plusieurs autres composantes de la sécrétion plaquettaire. Ainsi, il inhibe la libération d'ATP [196], des prostaglandines E_2 et $F_2 \alpha$, et de leur précurseur, le LASS (voir plus loin).

L'aspirine inhibe également la libération de facteurs de perméabilité distincts de la sérotonine et de l'histamine [212] parmi lesquels se trouvent vraisemblablement la PGE_2 et certaines protéines cationiques (voir le premier article). L'ingestion d'aspirine inhibe aussi la libération de la sérotonine [195, 200, 209, 213-215]. Habituellement, la réaction de "release I" et l'agrégation secondaire apparaissent et évoluent concurremment l'une à l'autre. Dans le cas de la sécrétion de sérotonine après action de l'aspirine sur les plaquettes, les travaux de Zucker et coll. [209, 213] montrent que celle-ci se dissocie de l'agrégation secondaire, car elle demeure effondrée alors qu'une concentration accrue de tissu conjonctif, d'adrénaline ou d'ADP surmonte l'effet de l'aspirine et provoque l'agrégation secondaire. L'ingestion [216, 217] ou l'injection intraveineuse [194] d'acide acétylsalicylique inhibe également la libération de facteur plaquettaire 4 induite par l'ADP, le kaolin ou le collagène, mais non par la thrombine. Avec l'adrénaline, des résultats apparemment contradictoires ont été obtenus [216, 217]. Avec le colagène, l'inhibition de la libération du facteur plaquettaire 4 est partielle mais elle persiste même lorsqu'une forte concentration de collagène est employée [217].

La réaction par laquelle le facteur plaquettaire 3 (FP-3) est démasqué à la surface des plaquettes se produit en liaison étroite avec les réactions de "release I" et d'agrégation secondaire [200]. Plusieurs auteurs n'ont pas observé d'inhibition de la libération du FP-3 après ingestion d'aspirine [199, 213, 218, 219]; mais des résultats opposés ont

été observés [194, 200, 206, 220]. Tel que suggéré par certains travaux [200, 219] il appert que cette inhibition n'est démontrée que si l'on travaille avec la concentration de stimulus tout juste suffisante pour provoquer l'agrégation secondaire, ou celle induite par le collagène; en effet, comme pour l'inhibition de ces deux types d'agrégation, on peut facilement masquer l'inhibition de la libération du facteur plaquettaire 3 en employant des doses excessives d'ADP ou de collagène [206]. L'étude de l'action combinée de l'héparine et de l'aspirine sur la sécrétion et l'agrégation plaquettaire suggère un effet inhibiteur additif de ces deux médicaments sur la libération du FP-3, mais non sur l'agrégation qui est augmentée par l'héparine [220, 221]. L'acide acétylsalicylique interfère aussi avec l'activité plaquettaire procoagulante qui facilite l'activation de la phase contact [222]. D'autre part, l'aspirine n'empêche pas le "release II" [224, 233] et n'affecte pas la première phase d'agrégation induite par l'adrénaline ou l'ADP (agrégation primaire), à moins d'administrer des doses suprapharmacologiques [225].

Effets de l'aspirine sur l'adhésion et sur le temps de saignement :

Selon les méthodes utilisées, l'aspirine tantôt diminue [193, 194, 196, 226-231, 236, 281, 282], tantôt n'affecte pas [197, 218, 219, 232, 233, 283] l'adhésion plaquettaire à des surfaces. Il semble que ces contradictions apparentes sont dues au fait que la plupart de ces méthodes ne mesurent pas seulement l'adhésion des plaquettes, mais aussi, à des degrés divers, la sécrétion et l'agrégation plaquettaire. Weiss et coll. [233] ont récemment utilisé une méthode morphométrique pour étudier l'adhésion des plaquettes dans des conditions permettant de distinguer entre adhésion et une microagrégation associée : avec cette technique, l'adhésion demeure normale après ingestion d'acide acétylsalicylique.

Le temps de saignement est allongé après l'ingestion d'aspirine [196, 208, 234-238], ce qui aggrave le déficit de l'hémostase chez les patients ayant une anomalie de la coagulation [239].

Durée d'action et relation dose/effet :

Il est particulier à l'aspirine que plusieurs des dysfonctions plaquettaires qu'elle produit persistent pendant quelque 2 à 7 jours après l'administration d'une seule dose [194, 196, 199, 205, 208, 209, 216, 236-241, 280]. Des signes de dysfonction plaquettaire ont été observés après l'ingestion de seulement 150 mg d'aspirine [197]; l'inhibition de la synthèse des prostaglandines plaquettaires est complète après l'ingestion de 600 mg [191, 205] ou 13 mg/Kg [240, 242] d'aspirine, tandis que des doses orales de 300 ou 3,600 mg [193], et de 600 ou 2,400 mg [243] ont eu la même efficacité pour supprimer l'aggrégation plaquettaire induite par le collagène. Ces résultats suggèrent qu'une dose de 300 à 600 mg d'acide acétylsalicylique par jour permet d'obtenir le plein effet de l'aspirine sur les plaquettes. Toutefois, l'ingestion de 3.0 g d'aspirine par jour pour deux jours allongea davantage et de façon significative le temps de saignement, par comparaison à l'allongement produit par l'ingestion de 0.6 g d'aspirine par jour pour deux jours [236]. Il reste possible que de fortes doses d'aspirine exercent une action antithrombotique plus marquée que celle donnée par 0.6 g d'aspirine [189].

Mécanisme d'action biochimique de l'aspirine :

L'acide acétylsalicylique ne modifie pas le taux d'AMP cyclique plaquettaire [244, 245] même s'il inhibe la phosphodiestérase plaquettaire [245]. D'autre part, l'aspirine abaisse le taux basal de GMP cyclique plaquettaire selon certains [247, 249], mais pas selon d'autres [257], alors que l'induction de la sécrétion/agrégation par plusieurs stimuli est accompagnée d'une nette augmentation du taux de GMP cyclique thrombocytaire [246-248, 257]. De plus, lorsqu'une concentration suffisante de collagène vainc l'inhibition de l'aspirine, elle provoque une augmentation du GMP cyclique au-dessus du taux basal [246], suggérant que cette action de l'acide acétylsalicylique est importante relativement aux réactions plaquettaires. D'un autre côté, on a accordé une grande importance à l'action inhibitrice de l'aspirine sur la synthèse et la sécrétion plaquettaire des prostaglandines E_2 et $F_2 \alpha$ et du LASS [191, 205, 240, 242, 250]. Toutefois, ce mécanisme ne suffit pas car l'aspirine n'empêche pas l'induction de la sécrétion par la thrombine dans des conditions où la biosynthèse des prostaglandines demeure inhibée [191]. De plus, comme l'aspirine inhibe irréversiblement la prostaglandine synthétase [187], on s'explique mal comment de fortes doses de collagène ou de thrombine pourraient restaurer la biosynthèse enzymatique des prostaglandines et ce faisant vaincre l'effet de l'aspirine et provoquer la sécrétion/agrégation plaquettaire.

L'aspirine a la propriété d'acétyler des protéines plasmatiques qui agissent comme cofacteurs de l'agrégation plaquettaire [251] et aussi des protéines plaquettaires [252]. Celles-ci se retrouvent dans la fraction particulaire, là où se trouve également la cyclooxygénase, enzyme de la biosynthèse des prostaglandines [253]. L'acide acétylsalicylique inhibe également la collagène-glucosyltransférase qui est possiblement impliquée dans l'adhésion des plaquettes au collagène [231]. L'ingestion d'aspirine empêche aussi la réaction de peroxydation de lipides plaquettaires qui se produit lorsque les plaquettes sont stimulées par un agent agrégeant [365]. Plusieurs autres mécanismes

d'action de l'aspirine sur les thrombocytes ont été proposés [181].

B — *La sulfinpyrazone, la phenylbutazone et l'oxyphenbutazone*

Les effets généraux des composés pyrazolés et des autres AINS sur les plaquettes sont très semblables à ceux de l'aspirine [181]. Ainsi, *in vitro,* les composés pyrazolés inhibent l'agrégation induite par le collagène, l'agrégation secondaire, et la sécrétion d'ADP et de sérotonine qui survient concurremment à la deuxième vague d'agrégation induite par l'ADP, par l'adrénaline, par de petites quantités de thrombine, par la ristocétine, par des complexes immuns, par des virus ou par des bactéries [202, 203, 209, 241, 254-256]. Comme pour l'aspirine, l'effet inhibiteur de ces substances sur la sécrétion/agrégation induite par le collagène ou la thrombine peut être annihilé en augmentant la concentration du stimulus [255, 256]. D'autre part, Zucker et Peterson rapportèrent en 1970 que l'aspirine et la sulfinpyrazone étaient à peu près de même efficacité *in vitro* pour inhiber la libération de sérotonine induite par le collagène [209]. Récement, Zucker fut incapable de répéter ces observations, et trouva que la sulfinpyrazone était beaucoup moins efficace, ce qui suggère que cette médication ne peut inhiber de façon importante la sécrétion plaquettaire chez l'humain (Zucker, M.B., communication personnelle).

Le mode d'action biochimique des composés pyrazolés sur les plaquettes n'est pas connu. Toutefois, la phénylbutazone et l'oxyphenbutazone inhibent de façon réversible diverses prostaglandines synthétases [187, 188], et la sulfinpyrazone inhibe la prostaglandine synthétase extraite des plaquettes humaines [258].

En dépit de toutes ces similitudes d'action, *in vitro*, avec l'aspirine, l'administration de ces produits à des humains modifie remarquablement peu les mêmes tests plaquettaires. On a observé jusqu'à maintenant une diminution de l'adhésivité plaquettaire chez des patients prenant de la sulfinpyrazone [259, 260] et chez des opérées recevant de l'oxyphenbutazone associée à de mini-doses d'héparine [261]. Toutefois, l'adhésivité était mesurée par un test de rétention plaquettaire dans une colonne de billes de verre : cette méthode est peu spécifique, et est en principe influencée par le taux d'agrégats plaquettaires circulants rencontrés dans les états thrombo-emboliques (voir plus loin). O'Brien a observé une inhibition transitoire de l'agrégation après ingestion de phénylbutazone [254, 270], tandis que d'autres ont trouvé une légère inhibition de la libération de la sérotonine chez des patients prenant 800 mg de sulfinpyrazone par jour [258]. La méthode utilisée en l'occurrence semble être l'une des plus sensibles pour déceler une légère dysfonction plaquettaire [280]. En résumé, les études des composés pyrazolés chez l'humain ont révélé beaucoup moins d'anomalies des fonctions plaquettaires que pour l'acide acétylsalicylique. Les raisons de penser que la sulfinpyrazone est un antiplaquettaire efficace *in vivo* proviennent surtout des études montrant une modification du comportement plaquettaire *in vivo* ou une réduction des complications thrombo-emboliques (voir la deuxième partie).

C — *L'indométhacine et les acides aromatiques anti-inflammatoires*

De nombreux acides aromatiques à propriétés anti-inflammatoires inhibent les réactions plaquettaires *in vivo* (Tableau I). L'indométhacine est l'un des plus actifs sur les plaquettes humaines *in vitro* [209, 241, 254, 262, 264], et ses effets sur celles-ci sont semblables à ceux de l'aspirine. L'ingestion d'indométhacine, 1.3 mg/Kg, provoque une inhibition de la biosynthèse des prostaglandines des plaquettes humaines, qui, à la différence de celle induite par l'aspirine, dure habituellement moins de 24 heures [240, 242]. Parallèlement, l'ingestion d'une dose unique de 0.07-1.2 mg/Kg produit régulièrement une perte sanguine accrue lors d'un temps de saignement (Ivy), et une inhibition de l'agrégation secondaire induite par l'adrénaline, le collagène, l'ADP, le thrombofax ou le fibrinogène bovin [240-242, 262, 263, 270, 271]. Ces effets sont habituellement disparus après 12 ou 24 heures.

Plus récemment, on a observé que l'ingestion par des sujets normaux de 10 mg de flurbiprofène inhibe l'agrégation induite par le collagène, et l'agrégation secondaire induite par l'ADP; l'effet ne dure que quelques heures [266, 267]. De même, la naproxène aux doses thérapeutiques habituelles allonge le temps de saignement et réduit l'agrégation induite par le collagène [272].

Bien que le salicylate de soude inhibe les plaquettes *in vitro* d'une façon analogue à celle de l'aspirine, ses effets *in vivo* chez l'humain sont négligeables ou nuls [189, 195-197, 209, 234, 240-242], ce qui montre l'importance du groupe acétyl de la molécule d'aspirine et probablement des réactions d'acétylation qui s'ensuivent.

2. AUTRES MÉDICAMENTS ANTI-INFLAMMATOIRES ET ANALGÉSIQUES

On n'a rapporté aucune anomalie de l'hémostase primaire chez des sujets ayant pris les doses habi-

tuelles de codéine, de dextropropoxyphène, ou d'acétaminophène [223]; on a toutefois rapporté une inhibition *in vitro* de l'agrégation induite par le collagène ou l'adrénaline pour le dextropropoxyphène et pour l'acétaminophène [254], et ce dernier inhibe assez fortement la prostaglandine synthétase des plaquettes de lapin [273]. La chloroquine et l'hydroxychloroquine possèdent des propriétés anti-inflammatoires : *in vitro* [274] et *in vivo* [275], ces médicaments inhibent l'agrégation induite par l'ADP ou le collagène, et la libération d'ADP causée par de faibles concentrations de thrombine ou par le collagène. L'ingestion de 50 mg de sudoxicam, un nouvel anti-inflammatoire, provoque une inhibition de la sécrétion/agrégation induite par le collagène qui est encore démontrable après 24 heures [279]. Les corticostéroïdes seuls ou associés à d'autres médicaments (voir plus loin) sont capables de corriger certains états d'hyperconsommation plaquettaire prédominante : on n'a rapporté aucune dysfonction plaquettaire *in vivo* après administration de corticostéroïdes à des sujets normaux [285]. Toutefois, la prednisolone [276], le succinate sodique de méthylprednisolone [277] ou d'hydrocortisone [278] inhibent l'agrégation plaquettaire *in vitro*.

3. VASODILATATEURS ET HYPOTENSEURS (Tableau II)

A — *Dipyridamole et médicaments chimiquement apparentés*

Ce groupe comprend essentiellement les médicaments à noyau pyrimido-pyrimidine (RA 8 ou dipyridamole, RA 233 et RA 433) et les thieno-pyrimidines (VK 744 et VK 774). Ces médicaments inhibent l'agrégation induite par l'ADP et par plusieurs stimuli de la sécrétion plaquettaire; à la différence des AINS, des concentrations élevées de ces drogues inhibent non seulement la deuxième vague d'agrégation induite par l'ADP mais aussi la première phase [85]. Toutefois, la sécrétion plaquettaire et l'agrégation secondaire sont inhibées à des concentrations beaucoup plus faibles que celles nécessaires pour affecter la première phase. De plus, *in vitro*, le dipyridamole est quelque dix fois moins puissant que le RA 233 et le RA 433 pour inhiber l'agrégation des plaquettes humaines en plasma [284]. Le mécanisme d'action antiplaquettaire de ces drogues demeure obscur, même si certaines actions métaboliques ont été démontrées [286], de même que la capacité d'inhiber la phosphodiestérase plaquettaire catabolisant l'AMP cyclique [287].

Chez l'humain, le dipyridamole per os ou par voie intraveineuse n'a pas diminué l'agrégation induite par l'ADP, la sérotonine ou la nor-adrénaline [288], mais il a inhibé l'agrégation « spontanée » [288] et l'agrégation irréversible étudiée par la méthode de Morris [289]. De même, à part l'étude de Sullivan et coll. [290] portant sur six patients coronariens, l'administration de dipyridamole à des doses allant jusqu'à 600 mg par jour n'a pas diminué l'adhésivité plaquettaire [288, 291, 292]. D'autre part, l'injection intraveineuse de 100 mg de dipyridamole en deux heures a allongé significativement le temps de saignement [293], tandis que l'ingestion d'un gramme de RA 233 par jour a diminué l'adhésivité plaquettaire chez des patients en hémodialyse chronique recevant de l'héparine [227]. De plus, l'ingestion d'une dose unique de 1500 mg de VK 744 inhiba significativement l'agrégation induite par l'ADP et la libération de facteur plaquettaire 3 [294]. Deux conclusions générales semblent se dégager des études cliniques et expérimentales chez l'animal quant à ces médicaments. Premièrement, des modifications significatives de tests de fonction plaquettaire ne sont obtenues *in vivo* chez l'humain qu'à des doses voisines de la toxicité [286, 294]. À des doses moindres, les effets observables à l'aide des techniques conventionnelles actuelles sont généralement très discrets. Deuxièmement, en clinique et aussi avec des modèles expérimentaux, on a régulièrement observé que

TABLEAU II

MÉDICAMENTS À ACTIONS CARDIOVASCULAIRES QUI INHIBENT LES PLAQUETTES HUMAINES *IN VIVO* ET/OU *IN VITRO*

3. *Vasodilatateurs et hypotenseurs :*
   - A. Dipyridamole et congénères: RA 233, RA 433, VK 744, VK 774 et RA 8
   - B. Autres: Papavérine [296] **, intensain [295] **, nitroprusside de soude [301-303], bradilan [304], nitroglycérine [295, 305] **, dihydralazine [306] **, hydralazine [306] **, guanéthidine [306] **, suloctidil [307], méthylxanthines [244, 308] **, lidoflazine [309] **, théophylline [310], benzcyclan [310]
4. *Médicaments anti-athérogéniques :* Clofibrate; Carbamate de pyridinol
5. *Bloqueurs adrénergiques et autres :*
   - Bloqueurs α: Phentolamine [295]
   - Bloqueurs β: d- et l-propranolol [312-316], oxprénolol [316-317] *
   - Diurétiques: Furosémide [318] **, acide éthacrynique [319] **
   - Antiarythmiques: Diphényldantoin [320, 321] **, quinidine [322] **, lidocaïne [229, 323, 324] **

* Expérimentation animale seulement, et *in vitro*.

** *In vitro* seulement. Les autres produits (sans astérisque) ont tous été étudiés *in vivo*. Les numéros réfèrent à la bibliographie.

le dipyridamole et ses congénères entravent les processus plaquettaires thrombo-emboliques alors que les tests plaquettaires ne montrent pratiquement pas de dysfonction thrombocytaire. Nous reviendrons à cette contradiction apparente des résultats dans la discussion générale.

B — *Autres vasodilatateurs et hypotenseurs*

Comme l'indique le Tableau II, plusieurs autres de ces médicaments inhibent les plaquettes *in vitro,* voire *in vivo* pour un petit nombre (nitroprusside de soude, suloctidil, théophylline, benzcyclan). Plusieurs de ces substances, comme la papavérine, les méthylxanthines ou l'intensain ont en commun avec le dipyridamole et ses congénères la propriété d'inhiber la phosphodiestérase plaquettaire catabolisant l'AMP cyclique [296-298].

4. MÉDICAMENTS ANTI-ATHÉROGÉNIQUES

Le clofibrate inhibe l'agrégation induite par l'ADP [325], le collagène [325, 326] et les particules de latex [327]. L'administration de clofibrate seul ou associé à l'androstérone a réduit l'adhésion des plaquettes au verre [328-333] et leur interaction avec le latex [327]. De plus, à l'exception d'une étude [326] on a observé une diminution de l'agrégation à l'ADP après traitement par le clofibrate [325, 328, 334]; chez les patients ayant une hyperbêtalipoprotéinémie, le clofibrate corrige l'hypersensibilité des plaquettes à de petites doses d'ADP [334]. Par action directe ou indirecte sur les thrombocytes, ce médicament diminue donc *in vivo* l'activité fonctionnelle des plaquettes; cependant il s'agit peut-être seulement d'une normalisation de fonctions plaquettaires excessives.

Le carbamate de pyridinol a fait l'objet de nombreux travaux à cause de ses propriétés antiathérogéniques [335]. *In vitro,* ce médicament inhibe l'agrégation secondaire induite par divers stimuli [335-341] et, à fortes doses, l'agrégation primaire induite par l'ADP [340]. *In vivo,* chez le sujet normal, l'ingestion de carbamate de pyridinol n'a pas provoqué de modifications observables des fonctions plaquettaires, à l'exception d'une légère hypoadhésivité (test de rétention plaquettaire) après 8 jours de traitement [341]. D'autre part, cette drogue a corrigé ou prévenu *in vivo* des manifestations d'hyperactivité plaquettaire chez des malades souffrant de maladies artérielles: cette hyperactivité se traduit par une sensibilité excessive des plaquettes à l'ADP et par des modifications de l'adhésivité plaquettaire chez des patients: soit au repos [341], soit après une épreuve d'effort [335, 342, 343], soit après injection d'adrénaline [338, 340]. En somme, il appert que la tendance à l'inhibition de l'activité plaquettaire causée par le carbamate de pyridinol est d'autant plus nette que cette activité est augmentée par un processus pathologique spontané ou provoqué [341].

5. BLOQUEURS ADRÉNERGIQUES ET AUTRES

Le d-propranolol aussi bien que le l-propranolol inhibent *in vitro* l'agrégation secondaire induite par l'adrénaline [315], ce qui suggère qu'il ne s'agit pas d'une action sur les récepteurs β-adrénergiques. Le propranolol inhibe aussi l'agrégation secondaire induite par l'ADP *in vitro* [311, 316]. L'administration de propranolol à des sujets normaux diminua l'agrégation induite par l'ADP ou le collagène [312]. De plus, l'administration de 80 mg de propranolol par jour à des patients angineux corrigea l'hyperagrégabilité plaquettaire à l'ADP qui existait chez ces patients. Toutefois, on n'obtint pas d'hypoagrégabilité [313]. La cessation brusque du propranolol chez ces malades conduisit à nouveau à l'hyperagrégabilité plaquettaire à l'ADP et à l'adrénaline, avec diminution de la tolérance à l'effort et recrudescence de l'angine [314].

Ainsi donc, le principal effet *in vivo* du clofibrate, du carbamate de pyridinol et du propranolol est, semble-t-il, de normaliser un état d'hyperactivité plaquettaire chez des patients souffrant de maladies artérielles ou cardiaques.

Tel que le montre le Tableau II, plusieurs autres médicaments utilisés en cardio-angiologie inhibent les plaquettes *in vitro.*

AUTRES MÉDICAMENTS INHIBANT LES PLAQUETTES (Tableau III)

TABLEAU III

AUTRES MÉDICAMENTS INHIBANT LES PLAQUETTES HUMAINES *IN VIVO* ET/OU *IN VITRO*

6. *Antibiotiques :*
   Carbénicilline [344], pénicilline G [345, 346], ticarcilline [347] *, nitrofurantoin [348]
7. *Médicaments cytotoxiques et antinéoplasiques :*
   Rubidomycine [350] **, vincristine [351, 352] *, méthotréxate [352] *, azathioprine [353] **
8. *Antidépresseurs tricycliques* [354]:
   Imipramine **, desméthylimipramine **, amitriptyline **, nortriptyline **
9. *Phénothiazines et antihistaminiques* [354, 355]:
   Prométhazine **, chlorphéniramine **, mépyramine **, diphénhydramine **
10. *Hypoglycémiants oraux :*
    Tolbutamide [356], phenformine [357] ou metformine [366] associée à l'éthylestrenol, et autres [358]
11. *Divers :*
    Ethanol [359], gaiacolate de glycéryle [360, 361], dextran [362, 363], tiéclopidine [364], carbocromène [293], isoprénaline [376], et autres [185] **

* Expérimentation animale seulement, et *in vitro.*

** *In vitro* seulement. Les autres produits (sans astérisque) ont tous été étudiés *in vivo.* Les numéros réfèrent à la bibliographie.

La liste des antiplaquettaires s'allonge constamment. Parmi les autres médicaments énumérés dans le Tableau III, mentionnons la carbénicilline, la pénicilline G à très fortes doses et la carbocromène qui allongent le temps de saignement chez l'humain. Le dextran exerce une action antithrombotique complexe étant donné ses effets sur la rhéologie sanguine, sur la coagulation et sur les plaquettes notamment. Les agents antinéoplasiques ont été peu étudiés à cet égard : on ne s'étonnerait pas de trouver qu'ils exercent une action inhibitrice sur les plaquettes puisqu'ils sont capables d'inhiber la réaction inflammatoire chez l'humain [349].

INHIBITION DES PLAQUETTES PAR LA COMBINAISON DE MÉDICAMENTS (Tableau IV)

TABLEAU IV

INHIBITION DES PLAQUETTES PAR LA COMBINAISON DE MÉDICAMENTS

I. *In vivo chez l'humain :*	*Epreuve anormale*
Héparine + aspirine [220, 221] :	FP-3 ou adhésivité
Héparine + RA 233 [227] :	Adhésivité
Ethylestrénol + phenformine [357]:	"
Ethylestrénol + metformine [366]:	"
Phénothiazines + antidépresseurs tricycliques [181] :	Agrégation et temps de saignement
Dibutyryl-AMP cyclique + dipyridamole [376] :	Agrégation
Indométhacine + VK 744 [294] :	Adhésivité
Benzcyclan + théophylline [310] :	——
II. *In vitro :*	
Aspirine + prostaglandine E_1 [321, 374, 382] :	Adhésion, sécrétion et agrégation
Aspirine* + pénicilline G [367] :	Agrégation
Aspirine + cyproheptadine [385] :	"
Cyproheptadine + dipyridamole [385] :	"
Prostaglandine E_1 + théophilline [321, 371-375, 380] :	Sécrétion et agrégation
Prostaglandine E_1 + caféine [368, 372, 373] :	Agrégation
Prostaglandine E_1 + papavérine [368, 372, 373] :	"
Prostaglandine E_1 + éthavérine [372]:	"
Prostaglandine E_1 + dioxyline [372]:	"
Prostaglandine E_1 + dipyridamole [372, 373] :	"
Prostaglandine E_1 + RA 233 ou RA 433 [268, 368, 373, 384] :	"
Prostaglandine D_2 + RA 233 [384] :	
Adénosine + dipyridamole [371, 377]: (ou 2-CL-adénosine)	"
Adénosine + RA 233 ou VK 744 [373, 377] :	"
Adénosine + papavérine [371] :	"
Isoprénaline + théophylline [371] :	"
Isoprénaline + théophylline + phentolamine [383] :	"
Isoprénaline + RA 233 [373] :	"
Isoprénaline + phentolamine [383] :	

* Aspirine per os et pénicilline G *in vitro*.
Les numéros réfèrent à la bibliographie.

De nombreuses études *in vitro*, et quelques-unes *in vivo* chez l'humain ont démontré une action inhibitrice additive ou synergique de diverses associations médicamenteuses. *In vitro*, la plupart de ces études ont cherché à démontrer une synergie obtenue par l'association de médicaments affectant le taux d'AMP cyclique intraplaquettaire : ainsi, les prostaglandines E_1 ou D_2, l'adénosine et l'isoprénaline augmentent l'activité de l'adénylcyclase et la synthèse de l'AMP cyclique, tandis que les méthylxanthines, la papavérine, le RA 233 et d'autres diminuent le catabolisme de l'AMP cyclique en inhibant la phosphodiestérase plaquettaire. Des effets additifs ont aussi été obtenus avec diverses combinaisons comprenant l'aspirine, laquelle n'affecte pas l'AMP cyclique plaquettaire aux doses utilisées.

2e PARTIE :

MÉDICAMENTS ET PROCESSUS THROMBO-EMBOLIQUES : CORRECTION DE COMPORTEMENTS PLAQUETTAIRES PATHOGÈNES ET PRÉVENTION DE THROMBO-EMBOLIES EN CLINIQUE

1. MÉDICAMENTS CORRIGEANT UN COMPORTEMENT PLAQUETTAIRE ANORMAL *IN VIVO* (Tableau V)

Nous avons vu précédemment que certains médicaments, tels le clofibrate, le carbamate de pyridinol et le propranolol corrigent *in vivo* l'hyperagrégabilité plaquettaire à l'ADP ou une adhésivité anormale qui existait préalablement chez ces patients. Il s'agit là d'un premier type de correction d'un comportement plaquettaire anormal induite *in vivo* par un médicament.

Deux autres anomalies du comportement plaquettaire ont été étudiées dans les maladies thrombo-emboliques relativement aux effets des médicaments (Tableau V) : ce sont la consommation excessive des plaquettes sanguines et la présence d'agrégats plaquettaires circulant dans le sang [69, 159, 160] (voir l'article III). Plusieurs médicaments corrigent partiellement ou complètement l'hyperconsommation plaquettaire prédominante observée dans diverses maladies thrombo-emboliques. Chez l'humain, on a démontré jusqu'à maintenant que quatre médicaments avaient cette propriété dans les situations cliniques appropriées : ce sont la sulfinpyrazone, le dipyridamole, le clofibrate et la prednisone (Tableau V). On peut rattacher à ces observations les résultats semblables obtenus avec le sudoxicam dans l'homocystinémie expérimentale chez le babouin [83], et, vraisemblablement, la diminution par le dipyridamole de la throm-

TABLEAU V

CORRECTION *IN VIVO* D'UN COMPORTEMENT PLAQUETTAIRE ANORMAL PAR DES MÉDICAMENTS

Comportement plaquettaire	*Médicaments*	*Maladies étudiées*
I. Hyperconsommation plaquettaire prédominante:	Dipyridamole	Prothèses valvulaires cardiaques [71, 79], prothèses vasculaires aortiques [79], canules artério-veineuses [79], thrombo-embolies artérielles [79, 80], vasculites et microangiopathies [79], homocystinémie [83].
	Dipyridamole et aspirine associés	Prothèses valvulaires cardiaques [71, 78, 79, 390], thrombo-embolies artérielles [79, 80, 388], homocystinémie [83].
	Sulfinpyrazone	Prothèses valvulaires cardiaques [70, 78], valvulopathies cardiaques [74], thrombo-embolies artérielles ou veineuses [82, 388], insuffisance coronarienne [86], goutte et adultes [389].
	Clofibrate	insuffisance coronarienne [86], thrombo-embolies artérielles ou veineuses [388], sujets âgés [327, 329].
	Prednisone	Vasculites et microangiopathies [79].
II. Taux augmenté d'agrégats plaquettaires circulants:	Dipyridamole et aspirine associés	Ischémie cérébrale transitoire [159], thrombose veineuse récidivante [160].
	Sulfinpyrazone	Ischémie cérébrale transitoire [159], thrombose veineuse récidivante [160].

bopénie survenant chez des patients subissant une chirurgie à cœur ouvert [386].

À côté de ces résultats positifs, l'acide acétylsalicylique utilisé seul n'a pas corrigé le taux de renouvellement augmenté des plaquettes [71, 79, 80, 387, 388]. Toutefois, l'association d'un gramme d'aspirine par jour à 100 mg de dipyridamole, soit le quart de la dose du dipyridamole employé seul, a donné la même correction de la durée de vie des plaquettes que le dipyridamole seul [71, 79, 80, 83, 388, 390, 396]. De même, certains des résultats positifs furent obtenus avec la sulfinpyrazone alors qu'elle était associée à l'héparine ou à un antagoniste de la vitamine K[82].

On a observé un nombre significativement augmenté d'agrégats plaquettaires circulants chez des patients souffrant d'insuffisance artérielle périphérique [69], d'ischémie cérébrale transitoire [159], de thromboses veineuses récidivantes [160] et de maladies thrombo-emboliques diverses [391], et aussi chez des singes Rhésus rendus hypercholestérolémiques [392]. Tel que l'indique le Tableau V, l'administration de dipyridamole associé à l'aspirine, ou encore de sulfinpyrazone, a corrigé cette anomalie. Toutefois, une étude récente a donné des résultats négatifs avec le dipyridamole ou l'aspirine [391].

2. EFFICACITÉ CLINIQUE DES MÉDICAMENTS INHIBANT LES PLAQUETTES DANS LES MALADIES THROMBO-EMBOLIQUES

Le but premier de la médication antiplaquettaire, d'un point de vue médical, en 1976, est de prévenir les accidents thrombo-emboliques. Ce dernier aspect de l'évaluation des médicaments inhibant les plaquettes est donc capital. Il a fait l'objet récemment d'analyses critiques très sérieuses et très complètes des recherches cliniques faites à ce sujet jusqu'à maintenant [393-395]; nous recommandons ces revues au lecteur. Nous ne ferons que résumer succinctement ici ces évaluations critiques, afin de pouvoir confronter ce bilan avec notre analyse des dysfonctions plaquettaires et des corrections de comportement plaquettaire anormal induites *in vivo* par ces mêmes médicaments chez l'homme.

Cinq médicaments ont fait l'objet d'essais thérapeutiques contrôlés : ce sont l'aspirine, le dipyridamole, la sulfinpyrazone, le clofibrate et l'hydroxychloroquine. Le Tableau VI résume les conclusions de l'évaluation critique de ces essais thérapeutiques [393-395]. Outre les essais thérapeutiques contrôlés, de nombreuses autres études cliniques ont cherché à évaluer l'efficacité antithrombotique de ces médicaments. Quoique ne permettant pas de tirer des conclusions scientifiques définitives, ces essais permettent d'entrevoir de nouvelles orientations. Ainsi, dans plusieurs études ayant donné des résultats favorables, les médicaments à action antiplaquettaire étaient administrés en association avec l'héparine ou avec un anticoagulant oral [185, 227, 379, 393-395]. En outre, l'association de deux médicaments inhibant les plaquettes a donné des résultats favorables dans la thrombose veineuse expérimentale [369] ou humaine

TABLEAU VI

EFFICACITÉ CLINIQUE DES MÉDICAMENTS INHIBANT LES PLAQUETTES DANS LES MALADIES THROMBO-EMBOLIQUES

(Bilan de l'analyse critique des principaux essais thérapeutiques (d'après 393-395))

	Aspirine	*Dipyridamole*	*Sulfinpyrazone*	*Clofibrate*	*Hydroxy-chloroquine*
Accidents cérébro-vasculaires:	Prometteur mais non concluant	Négatif, mais essais imparfaits	Prometteur mais à confirmer	Négatif, mais essai incomplet	——
Amaurose fugace:	——	——	Efficace	——	——
Cardiopathies ischémiques:	Prometteur mais non concluant	Négatif mais non concluant	Prometteur mais non concluant	Négatif	——
Prothèses valvulaires cardiaques:	——	Efficace (avec warfarine)	——	——	——
Canules artério-veineuses (dialyse):	——	——	Efficace	——	——
Thrombo-embolies veineuses:	Négatif (un résultat prometteur)	Négatif mais peu concluant	Prometteur mais non concluant	——	Efficace, mais essais imparfaits

en postopératoire [370, 378]. De même, des succès thérapeutiques ont été rapportés dans plusieurs cas d'anémies hémolytiques associées à une microangiopathie en associant deux ou plusieurs médicaments inhibant les plaquettes, ou en associant une médication antiplaquettaire avec un corticostéroïde anti-inflammatoire [397-408]. Ces résultats de polychimiothérapie ne surprennent pas tout à fait puisque l'association d'aspirine et d'une petite dose de dipyridamole, ou encore la prednisone seule est capable de corriger une consommation plaquettaire excessive chez l'humain (Tableau V).

DISCUSSION GÉNÉRALE

De nombreux médicaments exercent donc une action inhibitrice légère ou modérée sur les fonctions plaquettaires *in vivo*, mais aucun ne provoque une atteinte de l'hémostase primaire aussi importante que celle rencontrée dans la thrombasthénie ou dans les grandes thrombopathies constitutionnelles [181, 219]. Certains, comme l'aspirine, l'indométhacine, la naproxène ou la carbénicilline, peuvent allonger le temps de saignement chez des sujets normaux. Parmi ceux qui ont fait l'objet d'essais thérapeutiques, l'aspirine est nettement celui qui provoque le déficit de l'hémostase primaire le plus important. Mais ce déficit est modéré tout au plus et l'inhibition de l'agrégation causée par l'aspirine est vaincue en augmentant modérément la dose du stimulus. Comparativement à l'acide acétylsalicylique, le dipyridamole produit peu et la sulfinpyrazone produit très peu d'inhibition des fonctions plaquettaires hémostatiques *in vivo*. L'une des quelques dysfonctions plaquettaires observées avec ces deux médicaments est la diminution de la rétention plaquettaire (en colonnes de billes de verre) chez des patients souffrant de maladies thrombo-emboliques : cette altération reflète possiblement la disparition des agrégats plaquettaires circulants que l'on retrouve chez certains de ces patients plutôt qu'une dysfonction plaquettaire véritable.

Si l'on songe à la puissance d'action antiplaquettaire limitée de ces médicaments, on ne s'étonnera pas trop que les essais thérapeutiques n'aient pas donné lieu à des résultats spectaculaires jusqu'à maintenant. Il faut ajouter que la méthodologie de ces essais est complexe de telle sorte que peu d'essais contrôlés ont été menés à terme sans faute technique. Aussi, les données concluantes accumulées jusqu'à ce jour sont-elles encore peu nombreuses et fragmentaires. Qui plus est, très peu de médicaments ont été mis à l'essai. De plus, nous référant à l'article II, il n'est pas certain que les maladies étudiées jusqu'à maintenant aient été les plus appropriées; il faudra désormais, pour ces études, explorer davantage le mérite de ces drogues relativement à l'athérogénèse, à l'évolution de l'athérosclérose, et à la prévention d'embolies plaquettaires dans la microcirculation. Par exemple, il serait peut-être plus judicieux de chercher à prévenir la fibrillation ventriculaire « idiopathique » et récidivante, qui est possiblement due à des embolies plaquettaires dans la microcirculation myocardique; par contre, il y a lieu de croire que nous exigeons beaucoup de cette médication si nous cherchons à prévenir la thrombose oblitérante d'une artère coronaire ou d'une autre artère de moyen calibre.

Compte tenu de ces considérations, les quelques résultats positifs obtenus jusqu'à maintenant dans les essais thérapeutiques constituent finalement un acquis remarquable. Ce qui surprend davantage, c'est l'efficacité antithrombotique relative des médica-

ments étudiés jusqu'à maintenant. Tel que nous venons de le dire, ce bilan (Tableaux V et VI) repose sur des données encore peu nombreuses et trop fragmentaires, et les mêmes maladies n'ont pas toutes été étudiées avec chacun des médicaments. Ces réserves faites, l'efficacité antithrombotique des principaux médicaments étudiés paraît être : *aspirine* < *dipyridamole* ≤ *sulfinpyrazone*. Rappelons l'incacité de l'aspirine seule à corriger la consommation excessive des plaquettes (Tableau V). Il n'y a donc pas de corrélation positive entre l'importance du déficit de l'hémostase primaire induit par ces drogues et leur efficacité antithrombotique telle qu'on peut l'apprécier à ce jour. Parallèlement, en expérimentation animale, on a observé que des doses antithrombotiques des composés à noyau pyrimido-pyrimidine, notamment, ne produisent habituellement pas d'atteinte décelable des fonctions plaquettaires hémostatiques.

Deux éventualités doivent être envisagées pour expliquer cette discordance. Premièrement, les critères par lesquels nous apprécions l'atteinte fonctionnelle des plaquettes (déficit de l'hémostase primaire) ne sont peut-être pas pertinents en l'occurrence. Avec l'approche méthodologique qui a prévalu jusqu'à maintenant, on présuppose implicitement que les mêmes méthodes évaluent correctement les réactions plaquettaires hémostatiques *et* thrombogènes. Or il n'est pas prouvé, par exemple, que l'adhésion des plaquettes au sous-endothélium, lors de la formation d'un thrombus plaquettaire soit équivalente à la réaction d'adhésion survenant lors de l'hémostase primaire; et de même pour les stimuli déterminants ou les conditions rhéologiques prévalant dans l'un ou l'autre processus. Ainsi, l'étude de l'effet des antiplaquettaires sur l'adhésion des thrombocytes au sous-endothélium donnera peut-être un profil d'efficacité relative différent de celui donné par les méthodes plus conventionnelles d'étude de l'hémostase primaire.

En second lieu, la discordance qui semble exister entre l'action antiplaquettaire et l'action antithrombotique de ces médicaments ne serait plus problématique si ces drogues étaient antithrombotiques en vertu d'une action (ou d'actions) essentiellement autre(s) que celle qu'elles exercent sur les plaquettes. Comme nous l'avons rappelé au tout début, l'action pharmacologique d'un médicament est rarement unique, et cette règle s'applique à pratiquement tous les médicaments inhibant les plaquettes chez l'humain. D'autre part, nous avons souligné en conclusion de l'article III l'importance des interactions pathogènes existant entre la paroi vasculaire, les plaquettes et les autres constituants du sang. Nous avons également insisté tout au long de ces quatre articles sur l'importance de la dimension inflammatoire de ces processus thrombotiques. Le fait que de nombreux agents anti-inflammatoires (aspirine, prednisone et autres; voir les Tableaux I, V et VI) aient une action antithrombotique et/ou antiplaquettaire n'est peut-être pas un simple hasard. De même, on connaît l'action pharmacologique du dipyridamole et de ses congénères (Tableau II) sur les vaisseaux. Il est plausible que plusieurs de ces médicaments doivent leur propriété antithrombotique à quelque(s) autre(s) action(s): action sur l'intima des vaisseaux tel que suggéré [409] ou le néo-intima; action sur un système plasmatique de l'appareil humoral de l'inflammation, ou sur les leucocytes; action sur la rhéologie sanguine ou sur les globules rouges tel que proposé récemment [410]. Ces hypothèses devront être examinées de près puisque nous disposons d'antithrombotiques efficaces pour certaines affections thrombo-emboliques mais dont l'action présumée sur les plaquettes n'a pu être démontrée *in vivo* de façon satisfaisante jusqu'à maintenant.

CONCLUSION

Quoi qu'il en soit de ces médicaments en particulier, nous croyons que la stratégie de la prophylaxie des thrombo-embolies artérielles devra désormais être plus globale. Pour ce faire, elle devra logiquement viser plusieurs cibles : par exemple, inhibition de réactions inflammatoires, prolifératives ou autres de la paroi vasculaire, action antiplaquettaire et éventuellement modification de facteurs rhéologiques, de réactions érythrocytaires, ou autre(s) facteur(s) sanguin(s) thrombogène(s).

Quant à l'inhibition des fonctions plaquettaires, il faudra explorer davantage les combinaisons de médicaments qui permettraient d'obtenir un effet additif, synergique ou complémentaire. De cette façon, on pourra soit inhiber plus fortement les plaquettes sans effet secondaire trop marqué, soit obtenir une meilleure protection contre la gamme des stimuli plaquettaires, étant donné la différence d'efficacité des divers médicaments selon que les plaquettes sont stimulées par l'ADP, par le collagène, ou par la thrombine, par exemple.

Il est probable que cette attaque concertée et systématique de plusieurs objectifs thérapeutiques distincts nécessitera un arsenal de médicaments. De plus, cette polychimiothérapie devra vraisemblablement être définie ou ajustée selon l'importance relative des divers processus pathogènes intervenant dans une situation particulière. En somme, nous croyons

que l'avenir de la prévention des maladies cardio-vasculaires dégénératives et thrombo-emboliques ne réside pas dans une intervention isolée sur le métabolisme lipidique ou les processus plaquettaires ou les réactions endothéliales mais dans une action pharmacologique (et diététique) comportant plusieurs visées thérapeutiques et issue d'une stratégie qui tient compte systématiquement de chacun *des* mécanismes décisifs de la pathogénie de ces affections.

Résumé

Les médicaments inhibant les plaquettes sont étudiés à un triple point de vue : inhibition de fonctions plaquettaires hémostatiques, correction *in vivo* d'un comportement plaquettaire pathologique, et efficacité antithrombotique en clinique. L'analyse ne montre pas la corrélation positive attendue entre le degré d'inhibition des fonctions plaquettaires et la puissance d'action antithrombotique. Il faut remettre en question l'hypothèse que ces drogues sont antithrombotiques en vertu de leur action inhibitrice de fonctions plaquettaires hémostatiques. Selon l'auteur, le bilan actuel de nos connaissances sur la thrombose nous conduit logiquement à proposer une stratégie de traitement comportant systématiquement plusieurs visées thérapeutiques (polychimiothérapie antithrombotique).

Summary

Platelet-suppressive drugs are reviewed from a triple point of view: platelet function inhibition *in vitro* and *in vivo, in vivo* correction of abnormal platelet behaviour, and antithrombotic effectiveness in clinical trials. The analysis does not show the expected positive correlation between the degree of platelet function inhibition *in vivo* and the antithrombotic potency of a given drug. Therefore, one must reexamine the postulate that the antithrombotic action of these drugs is due to their action on platelets. Our present knowledge of the thrombotic processes leads us to propose multiple-target combination therapy as the logical approach to the prevention of thrombo-embolic phenomena.

Résumé général

Après une revue de la physiologie des réactions plaquettaires en regard de l'hémostase, de l'inflammation vasculaire et de la thrombose (1er article), l'auteur discute du rôle des plaquettes dans la genèse et l'évolution de l'athérosclérose, dans la thrombose artérielle et dans les embolies d'agrégats plaquettaires (2e article). Dans un troisième article, l'auteur traite de la physiopathologie des états d'hyperconsommation plaquettaire et de la pathogénie complexe des vasculites. Il y insiste sur le rôle capital de l'endothélium. Le dernier article analyse les connaissances acquises sur la médication à action antiplaquettaire en regard de son action antithrombotique chez l'humain.

General Summary

After reviewing platelet physiology with respect to haemostasis, vascular inflammation and thrombosis (First paper), the author discusses the role of platelets in the genesis and evolution of atherosclerosis, in arterial thrombosis and in platelet embolism (Second paper). In the third paper, the author discusses the physiopathology of disorders with increased platelet consumption and the multifactorial pathogenesis of vasculitides, in which the endothelium is seen as playing a major role. The last paper is an analysis of our present knowledge of platelet-suppressive drugs with particular regard to their antithrombotic effectiveness in man.

REMERCIEMENTS

L'auteur remercie vivement mademoiselle Francine Cavanagh pour son excellent travail secrétarial.

BIBLIOGRAPHIE

181. Weiss, H.J.: The pharmacology of platelet inhibition. Dans: SPAET: Progress in Hemostasis and Thrombosis, Vol. 1, p. 199-231 (Grune and Stratton, New York, 1972).
182. Mills, D.C.B.: Drugs that affect platelet behaviour. *Clinics in Haematology*, **1**: 295-305, 1972.
183. Vermylen, J., de Gaetano, G. et Verstraete, M.: Platelets and thrombosis. Dans: POLLER: Recent Advances in Thrombosis, p. 113-150 (Churchill Livingstone, London, 1973).
184. Packham, M.A. et Mustard, J.F.: Drug-induced alteration of platelet function. Dans BALDINI et EBBE: Platelets: production, function, transfusion and storage, p. 265-275 (Grune and Stratton, New York, 1974).
185. Mustard, J.F. et Packham, M.A.: Platelets, thrombosis and drugs. *Drugs*, **9**: 19-76, 1975.
186. Ferreira, S.H. et Vane, J.R.: New aspects of the mode of action of non-steroid anti-inflammatory drugs. *Ann. Review Pharmacol.*, **14**: 57-73, 1974.
187. Flower, R.J.: Drugs which inhibit prostaglandin biosynthesis. *Pharmacological Reviews*, **26**: 33-67, 1974.
188. Ziel, R. et Krupp, P.: The significance of inhibition of prostaglandin synthesis in the selection of non-steroidal anti-inflammatory agents. *Intern. J. Clin. Pharmacol.*, **12**: 186-191, 1975.
189. Smith, M.J.H., Ford-Hutchinson, A.W. et Elliott, P.N.C.: Prostaglandins and the anti-inflammatory activities of aspirin and sodium salicylate. *J. Pharm. Pharmacol.*, **27**: 473-478, 1975.
190. Vane, J.R.: Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature New Biol.*, **231**: 232-235, 1971.
191. Smith, J.B. et Willis, A.L.: Aspirin selectively inhibits prostaglandin production in human platelets. *Nature New Biol.*, **231**: 235-237, 1971.
192. Ferreira, S.H., Moncada, S. et Vane, J.R.: Indomethacin and aspirin abolish prostaglandin release from the spleen. *Nature New Biol.*, **231**: 237-239, 1971.
193. Stuart, R.K.: Platelet function studies in human beings receiving 300 mg of aspirin per day. *J. Lab. Clin. Med.*, **75**: 463-471, 1970.
194. Vinazzer, H., Pütter, J. et Loew, D.: Influences of intravenously administered acetylsalicylic acid on platelet functions. A pharmacodynamic and pharmacokinetic study. *Haemostasis*, **4**: 12-22, 1975.
195. Evans, G., Packham, M.A. et coll.: The effect of acetylsalicylic acid on platelet function. *J. Exp. Med.*, **128**: 877-894, 1968.
196. Weiss, H.J., Aledort, L.M. et Kochwa, S.: The effect of salicylates on the hemostatic properties of platelets in man. *J. Clin. Invest.*, **47**: 2169-2180, 1968.
197. O'Brien, J.R.: Effects of salicylates on human platelets. *Lancet*, **1**: 779-783, 1968.
198. Weiss, H.J. et Aledort, L.M.: Impaired platelet/connective tissue reaction in man after aspirin ingestion. *Lancet*, **2**: 495-497, 1967.
199. De Gaetano, G., Casteels-Van Daele, M. et coll.: The effect of the ingestion of acetylsalicylic acid on platelet function in normal children. *Helv. Paediat. Acta*, **26**: 423-427, 1971.
200. Zucker, M.B. et Peterson, J.: Inhibition of adenosine diphosphate-induced secondary aggregation and other platelet

functions by acetylsalicylic acid ingestion. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **127**: 547-551, 1968.

201. Tann, G. et Flute, P.T.: Drug inhibition of ristocetin-induced platelet aggregation. *Thromb. Diathes. Haemorrh.*, **34**: 340-341, 1975.
202. Turpie, A.G.G., Chernesky. M.A. et coll.: Effect of Newcastle disease virus on human or rabbit platelets. *Laboratory Investigation*, **28**: 575-583, 1973.
203. Turpie, A.G.G. et Stewart, I.O.: The effect of bacteria on platelet agregation and the platelet release reaction (abstract). *Federation Proceedings*, **32**: 835, 1973.
204. Mustard, J.F. et Packham, M.A.: Factors influencing platelet function: adhesion, release and aggregation. *Pharmacological Reviews*, **22**: 97-187, 1970.
205. Silver, M.J., Smith, J.B. et coll.: Arachidonic acid-induced human platelet aggregation and prostaglandin formation. *Prostaglandins*, **4**: 863-875, 1973.
206. Jobin, F. et Gagnon, F.T.: Publication en préparation.
207. Green, D., Bernard, D. et coll.: A study of the variable response of human platelets to collagen: relation to aspirin-induced inhibition of aggregation. *Amer. J. Clin. Pathol.*, **60**: 920-926, 1973.
208. Hirsh, J., Street, D. et coll.: Relation between bleeding time and platelet connective tissue reactions after aspirin. *Blood*, **41**: 369-377, 1973.
209. Zucker, M.B. et Peterson, J.: Effect of acetylsalicylic acid, other non-steroid anti-inflammatory agents, and dipyridamole on human blood platelets. *J. Lab. Clin. Med.*, **76**: 66-75, 1970.
210. Sack, E.S. et Quiroga, E.: The variability of platelet-collagen interaction. Its influence on aspirin-induced inhibition of platelet agregation (abstract). *Thromb. Diathes. Haemorrh.*, **34**: 344, 1975.
211. Gordon, J.L. et MacIntyre, D.E.: Inhibition of collagen-induced platelet aggregation by aspirin. *Brit. J. Pharmacol. Chemotherapy*, **50**: 469P, 1974.
212. Packham, M.A., Nishizawa, E.E. et Mustard, J.F.: Dans: NEURATH: Response of platelets to tissue injury. *Biochem. Pharmacol.*, Suppl., pp. 171-184 (1968).
213. Atac, A., Spagnuolo, M. et Zucker, M.B.: Long-term inhibition of platelet functions by aspirin. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **133**: 1331-1333, 1970.
214. Harada, K. et Zucker, M.B.: Simultaneous development of platelet factor 4 activity and release of C-14-serotonin. *Thromb. Diathes. Haemorrh.*, **25**: 41-46, 1971.
215. Clagett, G.P., Brier, D.F. et coll.: Effect of aspirin on post-operative platelet kinetics and venous thrombosis. *Surgical Forum*, **25**: 473-476, 1974.
216. Youssef, A.H. et Barkhan, P.: Inhibition by aspirin of release of antiheparin activity from human platelets. *Brit. Med. J.*, **3**: 394-396, 1969.
217. Sack, E.S. et Glanczpigel, R.: Studies on blood platelet release reaction. II. Platelet factor 4 release. *Medicina (Buenos Aires)*, **33**: 406-414, 1973.
218. Sahud, M.A. et Aggeler, P.M.: Platelet dysfunction-differentiation of a newly recognized primary type from that produced by aspirin. *New Engl. J. Med.*, **280**: 453-459, 1969.
219. Weiss, H.J.: Aspirin ingestion compared with bleeding disorders — Search for a useful platelet antiaggregant. *Blood*, **35**: 333-340, 1970.
220. Loew, D. et Vinazzer, H.: Influence of simultaneous administration of low-dose heparin and acetylsalicylic acid on blood coagulation and platelet functions. *Haemostasis*, **3**: 319-328, 1974.
221. David, J.L. et Herion, F.P.: Response of normal and pathological platelets to heparin added *in vitro* and *in vivo* (abstract). *Thromb. Diathes. Haemorrh.*, **34**: 341, 1975.
222. Hassanein, A.A., Afifi, N. et Badr, M.: Effect of acetylsalicylic acid on platelet function *in vivo* (abstract). *Thromb. Diathes. Haemorrh.*, **34**: 337, 1975.
223. Weiss, H.J.: Platelet physiology and abnormalities of platelet function. *New Engl. J. Med.*, **293**: 580-588, 1975.
224. Holmsen, H., Setkowsky, C.A. et coll.: Content and thrombin-induced release of acid hydrolases in gel-filtered platelets from patients with storage pool disease. *Blood*, **46**: 131-142, 1975.
225. Renaud, S. et Godu, J.: Thrombosis prevention by acetylsalicylic acid in hyperlipemic rats. *Canad. Med. Ass. J.*, **103**: 1037-1040, 1970.
226. Lindsay, R.M., Prentice, C.R.M. et coll.: A method for the measurement of platelet adhesiveness by use of dialysis membranes in a test-cell. *Brit. J. Haemat.*, **24**: 377-389, 1973.
227. Lindsay, R.M., Ferguson, D. et coll.: Reduction of thrombus formation on dialyzer membranes by aspirin and RA 233. *Lancet*, **2**: 1287-1290, 1972.
228. Andrassy, K., Ritz, E. et coll.: The influence of acetylsalicylic acid on platelet adhesiveness and thrombotic fistula complications in hemodialysed patients. *Klin. Wschr.*, **49**: 166-167, 1971.
229. Cazenave, J.-P., Packham, M.A. et coll.: Inhibition of platelet adherence to a collagen-coated surface by non-steroidal anti-inflammatory drugs, pyrimido-pyrimidine and tricyclic compounds, and lidocaïne. *J. Lab. Clin. Med.*, **83**: 797-806, 1974.
230. Cazenave, J.-P., Packham, M.A. et coll.: Inhibition of platelet adherence to damaged surface of rabbit aorta. *J. Lab. Clin. Med.*, **86**: 551-563, 1975.
231. Jamieson, G.A., Urban, C.L. et Barber, A.J.: Enzymatic basis for platelet: collagen adhesion as the primary step in haemostasis. *Nature New Biology*, **234**: 5-7, 1971.
232. Spaet, T.H. et Lejnieks, I.: A technique for estimation of platelet-collagen adhesion. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **132**: 1038-1041, 1969.
233. Weiss, H.J., Tschopp, B. et Baumgartner, H.R.: Impaired interaction (adhesion-aggregation) of platelets with the subendothelium in storage-pool disease and after aspirin ingestion. A comparison with Von Willebrand's disease. *New Engl. J. Med.*, **293**: 619-623, 1975.
234. Sutor, A.H., Bowie, E.J.W. et Owen, C.A.: Effect of aspirin, sodium salicylate, and acetaminophen on bleeding. *Mayo Clinic Proc.*, **46**: 178-181, 1971.
235. Sahud, M.A. et Cohen, R.J.: Aspirin-induced prolongation of the Ivy bleeding time: its diagnostic usefulness. *California Medicine*, **115**: 10-13, 1971.
236. Harker, L.A. et Slichter, S.J.: The bleeding time as a screening test for evaluation of platelet function. *New Engl. J. Med.*, **287**, 155-159, 1972.
237. Stuart, M.J., Murphy, S. et coll.: Platelet function in recipients of platelets from donors ingesting aspirin. *New Engl. J. Med.*, **287**: 1105-1109, 1972.
238. Mielke, C.H., Ramos, J.C. et Britten, A.F.H.: Aspirin as an antiplatelet agent: template bleeding time as a monitor of therapy. *Amer. J. Clin. Pathol.*, **59**: 236-242, 1973.
239. Quick, A.J.: Salicylates and bleeding: the aspirin tolerance test. *Amer. J. Med. Sci.*, **252**, 265-269, 1966.
240. Kocsis, J.J., Hernandovich, J. et coll.: Duration of inhibition of platelet prostaglandin formation and aggregation by ingested aspirin or indomethacin. *Prostaglandins*, **3**: 141-144, 1973.
241. O'Brien, J.R., Finch, W. et Clark, E.: A comparison of an effect of different anti-inflammatory drugs on human platelets. *J. Clin. Pathol.*, **23**: 522-525, 1970.
242. Silver, M.J., Hernandovich, J. et coll.: Persistent inhibition of collagen-induced platelet prostaglandin formation. Dans: Sherry et Scriabine: Platelets and Thrombosis, pp. 91-98 (University Park Press, Baltimore, 1974).
243. O'Brien, J.R., Tulevski, V. et Etherington, M.: Two *in vivo* studies comparing high and low aspirin dosage. *Lancet*, **1**: 399-400, 1971.
244. Ball, G., Brereton, G.G. et coll.: Effect of prostaglandin E_1 alone and in combination with theophylline or aspirin on collagen-induced platelet aggregation and on platelet nucleotides including adenosine 3′5′-cyclic monophosphate. *Biochem. J.*, **120**: 709-718, 1970.
245. Amer, M.S. et Marquis, N.R.: The effect of prostaglandins, epinephrine and aspirin on cyclic AMP phosphodiesterase activity of human blood platelets and their aggregation. Dans Ramwell et Pharriss: Prostaglandins in Cellular Biology, pp. 93-109 (Plenum Publishing Corporation, New York, 1972).
246. White, J.G., Goldberg, N.D. et coll.: Rapid increase in platelet cyclic 3′, 5′-guanosine monophosphate (cGMP) levels in association with irreversible aggregation, degranulation, and secretion (abstract). *J. Clin. Invest.*, **52**: 89a, 1973.
247. Haslam, R.J. et McClenaghan, M.D.: Effect of collagen and of aspirin on the concentration of guanosine 3′, 5′-cyclic monophosphate in human blood platelets: measurement by a prelabelling technique. *Biochem. J.*, **138**: 317-320, 1974.
248. Jakobs, K.H., Böhme, E. et Schultz, G.: Determination of cyclic-GMP and cyclic-AMP in human platelets (abstract). *Advances in cyclic nucleotide research*, **5**: 820, 1975.
249. Haslam, R.J., McClenaghan, M. et Adams, A.: Depression of cGMP in blood platelets by acetylsalicylic acid (ASA) and related drugs (abstract). *Advances in cyclic nucleotide research*, **5**: 821, 1975.
250. Willis, A.L.: An enzymatic mechanism for the antithrombotic and antihemostatic actions of aspirin. *Science*, **183**: 325-327, 1974.
251. Okonkwo, P. et Sise, H.S.: Effect of aspirin *in vivo* and *in vitro* on plasma cofactors of platelet aggregation. *Thromb. Diathes. Haemorrh.*, **25**: 279-287, 1971.
252. Al-Mondhiry, H., Marcus, A.J. et Spaet, T.H.: On the mechanism of platelet function inhibition by acetylsalicylic acid. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **133**: 632-636, 1970.
253. Roth, G.J. et Majerus, P.W.: The mechanism of the effect of aspirin on human platelets. I. Acetylation of a particulate fraction protein. *J. Clin. Invest.*, **56**: 624-632, 1975.
254. O'Brien, J.R.: Effect of anti-inflammatory agents on platelets. *Lancet*, **1**: 894-895, 1968.
255. Packham, M.A. et Mustard, J.F.: The effect of pyrazole compounds on thrombin-induced platelet aggregation. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **130**: 72-75, 1969.
256. Packham, M.A., Warrior, E.S. et coll.: Alteration of the response of platelets to surface stimuli by pyrazole compounds. *J. Exp. Med.*, **126**: 171-188, 1967.
257. Glass, D.B., Gerrard, J.M. et coll.: Cyclic GMP formation in human platelets aggregated by arachidonic acid (abstract). *Blood*, **46**: 1033, 1975.
258. McDonald, J.W.D., Ali, M. et coll.: Inhibition of platelet prostaglandin synthetase and platelet-release reaction by sulfinpyrazone (abstract). *Blood*, **46**: 1033, 1975.
259. Weily, H.S. et Genton, E.: Altered platelet function in patients with prosthetic mitral valves. *Circulation*, **42**: 967-972, 1970.

260. Steele, P.P., Weily, J.S. et Genton, E.: Platelet survival and adhesiveness in recurrent venous thrombosis. *New Engl. J. Med.*, **288:** 1148-1152, 1973.

261. Kapp, J.P. et Duckert, F.: The action of oxyphenbutazone on platelet adhesiveness in cholecystectomized patients. *Helv. Med. Acta*, **37:** 259-264, 1973.

262. De Gaetano, G., Donati, M.B. et Vermylen, J.: Some effects of indomethacin on platelet function, blood coagulation and fibrinolysis. *Int. J. Clin. Pharmacol.*, **5:** 196-199, 1971.

263. De Gaetano, G., Vermylen, J. et coll.: Indomethacin and platelet aggregation in chronic glomerulonephritis: existence of non-responders. *Brit. Med. J.*, **2:** 301-303, 1974.

264. Gaut, Z.N., Baruth, H. et coll.: Stereoisomeric relationships among anti-inflammatory activity, inhibition of platelet aggregation, and inhibition of prostaglandin synthetase. *Prostaglandins*, **10:** 59-66, 1975.

265. Herrmann, R.G., Marshall, W.S. et coll.: Effect of a new anti-inflammatory drug, fenoprofen, on platelet aggregation and thrombus formation. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **139:** 548-552, 1972.

266. Nishizawa, E.E., Wynalda, D.J. et coll.: Flurbiprofen, a new potent inhibitor of platelet aggregation. *Thrombosis Res.*, **3:** 577-588, 1973.

267. Sim, A.K., McCraw, A.P. et Sim, M.F.: An evaluation of the effect of flurbiprofen ((2-(2-fluoro-4-biphenylyl) propionic acid)) on platelet behaviour. *Thrombosis Res.*, **7:** 655-668, 1975.

268. De Clerck, F., Vermylen, J. et Reneman, R.: Effects of suprofen, an inhibitor of prostaglandin biosynthesis, on platelet function, plasma coagulation and fibrinolysis. I. *In vitro* experiments. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, **216:** 263-279, 1975.

269. Di Perri, T., Vittoria, A. et coll.: Effect of indoprofen on human platelet aggregation *in vitro* (abstract). *Scand. J. Rheumatol.*, **4:** 150, 1975.

270. O'Brien, J.R.: Aspirin and platelet aggregation. *Lancet*, **1:** 204-205, 1968.

271. Vermylen, J., Dotremont, G. et coll.: Indomethacin and urinary excretion of fibrinogen-like material in proliferative glomerulonephritis. *Europ. J. Clin. Biol. Res.*, **15:** 979-984, 1970.

272. Nadell, J., Bruno, J. et coll.: Effect of naproxen and of aspirin on bleeding time and platelet aggregation. *J. Clin. Pharmacol.*, **14:** 176-182, 1974.

273. Vargaftig, B.B. et Dao Hai, N.: Inhibition by acetamidophenol of the production of prostaglandin-like material from blood platelets *in vitro* in relation to some *in vivo* actions. *Europ. J. Pharmacol.*, **24:** 283-288, 1973.

274. Jobin, F. et Tremblay, F.: Platelet reactions and immune processes. II. The inhibition of platelet aggregation by complement inhibitors. *Thromb. Diathes. Haemorrh.*, **22:** 466-481, 1969.

275. Carter, A.E., Eban, R. et Perrett, R.D.: Prevention of postoperative deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Brit. Med. J.*, **1:** 312-314, 1971.

276. Mowbray, J.F.: The role of platelets in rejection of organ transplants. Dans Hirsh et coll.: Platelets, Drugs and Thrombosis, pp. 200-203 (Karger, Basel, 1975).

277. Pierce, C.H.: Les mécanismes d'action d'un agent corticostéroïde synthétique dans le choc expérimental. *L'Union Médicale du Canada*, **102:** 2473-2480, 1973.

278. Nelson, W.R. et Taylor, G.A.: *In vitro* inhibition of endotoxin-induced platelet aggregation with hydrocortisone sodium succinate (Solu-Cortef ®). *Scand. J. Haematol.*, **15:** 35-44, 1975.

279. Constantine, J.W. et Purcell, I.M.: Inhibition of platelet aggregation and of experimental thrombosis by sudoxicam. *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, **187:** 653-665, 1973.

280. Baele, G., Verdonck, L. et coll.: Duration of the inhibition effect of acetylsalicylic acid on human platelet function. *Thromb. Diathes. Haemorrh.*, **34:** 576, 1975.

281. Morris, C.D.W.: Acetylsalicylic acid and platelet stickiness. *Lancet*, **1:** 279-280, 1967.

282. Schöndorf, T.H.: Effect of acetylsalicylic lysine on platelet function. *Klin. Wschr.*, **53:** 1125-1129, 1975.

283. Bick, R.L., Adams, T. et Schmalhorst, W.R.: Bleeding times, platelet adhesion, and aspirin. *Amer. J. Clin. Pathol.*, **65:** 69-72, 1976.

284. Cucuianu, M.P., Nishizawa, E.E. et Mustard, J.F.: Effect of pyrimido-pyrimidine compounds on platelet function. *J. Lab. Clin. Med.*, **77:** 958-974, 1971.

285. Zeina, A.A., El Sawy, M. et coll.: Effect of prednisolone on platelets, coagulation and fibrinolysis in rheumatoid arthritis. *Arzneim. Forsch. (Drug Res.)*, **24:** 1071-1072, 1974.

286. Mustard, J.F., Kinlough-Rathbone, R.L. et coll.: Modification of platelet function. *Ann. New York Acad. Sci.*, **201:** 343-359, 1972.

287. Mills, D.C.B. et Smith, J.B.: The influence on platelet aggregation of drugs that affect the accumulation of adenosine 3′,5′-cyclic monophosphate in platelets. *Biochem. J.*, **121:** 185-196, 1971.

288. Emmons, P.R., Harrison, M.J.G. et coll.: Effect of dipyridamole on human platelet behaviour. *Lancet*, **2:** 603-606, 1965.

289. Morris, C.D.W.: The effect of dipyridamole on irreversible platelet aggregation. *Arzneim. Forsch.*, **19:** 1315, 1969.

290. Sullivan, J.M., Kagnoff, M.F. et Gorlin, R.: Reduction of platelet adhesiveness in patients with coronary heart disease. *Amer. J. Med. Sci.*, **255:** 292-295, 1968.

291. Mayne, E.E., Bridges, J.M. et Weaver, J.A.: The effect of dipyridamole on increased levels of platelet adhesiveness. *J. Atheroscler. Res.*, **9:** 335-338, 1969.

292. Harker, L.A. et Slichter, S.J.: Studies on platelets and fibrinogen kinetics in patients with prosthetic heart valves. *New Engl. J. Med.*, **283:** 1302-1305, 1970.

293. Rubegni, M., Provvedi, D. et coll.: Effect of dipyridamole and carbocromene on bleeding time in man. *Nouv. Presse Méd.*, **4:** 2117, 1975.

294. Sixma, J.J., Annemieke, M.C. et coll.: *In vivo* inhibition of human platelet function by VK 744. *Scand. J. Haematol.*, **9:** 226-230, 1972.

295. Hampton, J.R., Harrison, M.J.G. et coll.: Platelet behaviour and drugs used in cardiovascular disease. *Cardiovasc. Res.*, **1:** 101-107, 1967.

296. Markwardt, F., Barthel, W. et coll.: Untersuchungen über den Einflub von papaverin and Reaktionen der Blutplättchen. Naunyn-Schmiedebergs. *Arch. Exp. Path. Pharmak.*, **257:** 420-431, 1967.

297. Markwardt, F. et Hoffmann, A.: Effects of papaverine derivatives on cyclic AMP phosphodiesterase of human platelets. *Biochem. Pharmacol.*, **19:** 2519-2520, 1970.

298. Vigdahl, R.L., Mongin, J. et Marquis, N.R.: Platelet aggregation. IV. Platelet phosphodiesterase and its inhibition by vasodilators. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **42:** 1088-1094, 1971.

299. Arkel, Y.S., Schrogie, J.J. et Williams, R.: Effect of clonixin and aspirin on platelet aggregation in human volunteers. *J. Clin. Pharmacol.*, **16:** 30-33, 1976.

300. Migne, J., Santonja, R. et Kunz, S.: Etude comparée de l'activité anti-agrégante plaquettaire de plusieurs anti-inflammatoires. *Thérapie*, **28:** 861-876, 1973.

301. Glusa, E., Markwardt, F. et Stürzebecher, J.: Effects of sodium nitroprusside and other pentacyanonitrosyl complexes on platelet aggregation. *Haemostasis*, **3:** 249-256, 1974.

302. Saxon, A. et Kattlove, H.E.: Platelet inhibition by sodium nitroprusside, a smooth muscle inhibitor (abstract). *Circulation*, **52:** Suppl. II, 236, 1975.

303. Saxon, A. et Kattlove, H.E.: Platelet inhibition by sodium nitroprusside, a smooth muscle inhibitor. Communication personnelle, 1975.

304. Benaim, M.E. et Dewar, H.A.: Effect of tetranicotinoylfructose (bradilan) on fibrinolytic activity, platelet stickiness and some other parameters. *J. Intern. Med. Res.*, **3:** 423-427, 1975.

305. Synek, P., Rysanek, K. et coll.: The effect of ethanol and nitroglycerin on platelet aggregation. *Activ. Nerv.*, **12:** 77-78, 1970.

306. Spankova, H., Mlejnkova, M. et coll.: Action of hydrazine hypotensive drugs upon adrenalin and ADP induced platelet aggregation. *Activ. Nerv.*, **12:** 79-80, 1970.

307. De Gaetano, G., Miragliotta, G. et coll.: Suloctidil: a novel inhibitor of platelet aggregation in human beings. Communication personnelle, 1975.

308. Ardlie, N., Glew, G. et coll.: Inhibition and reversal of platelet aggregation by methylxanthines. *Thromb. Diathes. Haemorrh.*, **18:** 670--673, 1967.

309. De Clerck, F.: Effect of lidoflazine (R 7904) on human platelet function *in vitro*. *Thromb. Diathes. Haemorrh.*, **28:** 228-236, 1972.

310. Losonczy, H., Nagy, I. et coll.: The effect of benzcyclan and theophyllin on the ADP induced platelet aggregation *in vitro* and *in vivo* (abstract). *Thromb. Diathes. Haemorrh.*, **34:** 336, 1975.

311. Rysanek, K., Svehla, C. et coll.: Comparison of the effect of various sympathicolytics on thrombocyte aggregation. *J. Pharm. Pharmacol.*, **20:** 154-155, 1968.

312. Zawilska, K., Komarnicki, M. et Manka, B.: Effect of beta blockers on human blood platelets *in vivo* (abstract). *Thromb. Diathes. Haemorrh.*, **34:** 336, 1975.

313. Frishman, W.H., Weksler, B. et coll.: Reversal of abnormal platelet aggregability and change in exercise tolerance in patients with angina pectoris following oral propranolol. *Circulation*, **50:** 887-896, 1974.

314. Frishman, W.H., Christodoulou, J. et coll.: Platelet hyperaggregability and exercise intolerance following abrupt cessation of chronic propranolol (abstract). *Circulation*, **52:** Suppl. II, 76, 1975.

315. Mills, D.C.B. et Roberts, G.C.K.: Effects of adrenaline on human blood platelets. *J. Physiol.*, **193:** 443-453, 1967.

316. Rubegni, M., Provvedi, D. et coll.: Propranolol and platelet aggregation. *Circulation*, **52:** 964, 1975.

317. Lewis, G.P. et Westwick, J.: The effect of sulphinpyrazone, sodium aspirin and oxprenolol on the formation of arterial platelet thrombi. *Brit. J. Pharmacol. Chemotherapy*, **55:** 255-256, 1975.

318. Rossi, E.C. et Levin, N.W.: Inhibition of ADP-induced platelet aggregation by furosemide. *J. Lab. Clin. Med.*, **81:** 140-147, 1973.

319. Zieve, P.D. et Solomon, H.M.: Effect of diuretics on the human platelet. *Amer. J. Physiol.*, **215:** 650-654, 1968.

320. Rodman, N.F., McDevitt, N.B. et Almond, J.R.: Platelet function inhibition by diphenylhydantoin (abstract). *Fed. Proceedings*, **30:** A285, 1971.

321. Jobin, F. et Gagnon, F.T.: Observations non publiées, 1971.

322. Davis, J.W. et McField, J.R.: Effects of quinidine on human platelet aggregation. Abstract BB-4, XIIth Congress of the Intern. Soc. of Hematology, New York, 1968.

323. O'Brien, J.R.: The adhesiveness of native platelets and its prevention. *J. Clin. Pathol.*, **14:** 140-149, 1961.

324. Aledort, L.M. et Niemetz, J.: Dissociation of platelet aggregation from clot retraction, potassium loss and adenosine triphosphatase activity. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **128:** 658-661, 1968.

325. Robinson, R.W. et Lebeau, R.J.: Platelet adhesiveness and aggregation with chlorophenoxyisobutyric ester. *Amer. J. Med. Sci.*, **253:** 106-112, 1967.

326. O'Brien, J.R. et Heywood, J.B.: A comparison of platelet stickiness tests during an Atromid-S trial. *Thromb. Diathes. Haemorrh.*, **16:** 768-777, 1966.

327. Glynn, M.F., Murphy, E.A. et Mustard, J.F.: Effect of clofibrate on platelet economy in man. *Lancet*, **2:** 447-448, 1967.

328. Carson, P., McDonald, L. et coll.: Effect of Atromid on platelet stickiness. *J. Atheroscler. Res.*, **3:** 619-622, 1963.

329. Gilbert, J.B. et Mustard, J.F.: Some effects of Atromid on platelet economy and blood coagulation in man. *J. Atheroscler. Res.*, **3:** 623-633, 1963.

330. Chakrabarti, R., Fearnley, G.R. et Evans, J.F.: Effects of clofibrate on fibrinolysis, platelet stickiness, plasma-fibrinogen and serum-cholesterol. *Lancet*, **2:** 1007-1009, 1968.

331. O'Brien, J.R.: Effect of lipids and hypolipaemic drugs on platelet aggregation and thrombosis. *Haemostasis*, **2:** 169-175, 1973/74.

332. Symons, C., Toszeghi, A. et Cook, I.J.Y.: Effect of ethyl chlorophenoxyisobutyrate with and without androsterone on platelet stickiness. *Lancet*, **2:** 233-234, 1964.

333. Carson, P., McDonald, L. et coll.: Effects of clofibrate with androsterone (Atromid) and without androsterone (Atromid-S) on blood platelets and lipids in ischaemic heart disease. *Brit. Heart. J.*, **28:** 400-403, 1966.

334. Carvalho, A.C.A., Colman, R.W. et Lees, R.S.: Clofibrate reversal of platelet hypersensitivity in hyperbetalipoproteinemia. *Circulation*, **50:** 570-574, 1974.

335. Yamazaki, H., Sano, T. et coll.: Electrocardiographic and hematological changes by exercise test in coronary patients and pyridinolcarbamate pretreatment. A double-blind cross-over trial. *Amer. Heart. J.*, **79:** 640-647, 1970.

336. Didisheim, P., Sturm, R.E. et Owen, C.A.: Experiments on thrombosis and its prevention. Dans LOSITO: "Current concepts of coagulation and hemostasis". *Thromb. Diathes. Haemorrh.*, Suppl. **46:** pp. 177-185, 1971.

337. Sano, T. et Yokoyama, M.: Effect of pyridinolcarbamate on platelet aggregation. *Amer. J. Med. Sci.*, **262:** 205-209, 1971.

338. Yamazaki, H., Sano, T. et coll.: Appearance of thrombogenic tendency induced by adrenaline and its prevention by B-adrenergic blocking agent, nialamide, and pyridinolcarbamate. *Thromb. Diathes. Haemorrh.*, **26:** 251-263, 1971.

339. Yamazaki, H., Sano, T. et Shimamoto, T.: Enhancement of ADP-induced platelet aggregation by adrenaline and cholesterol and its prevention. Proc. of the Third Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Washington, D.C., p. 262, 1972.

340. Yamazaki, H., Sano, T. et coll.: Effect of antiatherosclerotic drugs on platelet functions (abstract). *Artery*, **1:** 342-343, 1975.

341. Prost-Djovakovic, R.J., Lecrubier, C. et coll.: Etude critique de l'effet *in vitro* et *in vivo* du carbamate de pyridinol sur l'adhésivité et l'agrégation plaquettaire. *Thérapie*, **30:** 429-442, 1975.

342. Kobayashi, I. et Yamazaki, H.: Enhancement of ADP-induced platelet aggregation by exercise test in coronary patients and its prevention by pyridinolcarbamate (abstract). *Jap. Circulation J.*, **34:** 818, 1970,

343. Yamazaki, H., Kobayashi, I. et Shimamoto, T.: Enhancement of ADP-induced platelet aggregation by exercise test in coronary patients and its prevention by pyridinolcarbamate. *Thromb. Diathes. Haemorrh.*, **24:** 438-449, 1970.

344. Brown, C.H., Natelson, E.A. et coll.: The hemostatic defect produced by carbenicillin. *New Engl. J. Med.*, **291:** 265-270, 1974.

345. Lacombe, M.-J., Varet, B. et coll.: Action de fortes doses de pénicilline G sur les plaquettes. Etude au cours de la maladie d'Osler. *Nouv. Presse Méd.*, **3:** 1435-1437, 1974.

346. Houbouyan, L., Stoltz, J.F. et Goguel, A.: *In vitro* and *in vivo* influence of Penicillin G on platelet aggregation. *Acta Haemat.*, **53:** 300-308, 1975.

347. Johnson, G.J. et White, J.G.: Platelet dysfunction induced by parenteral administration of carbenecillin and ticarcillin (abstract). *Thromb. Diathes. Haemorrh.*, **34:** 341-342, 1975.

348. Rossi, E.C., Levin, N.W. et Louis, G.: Inhibition of primary ADP-induced platelet aggregation in normal subjects after administration of nitrofurantoin (Furadantin). *J. Clin. Invest.*, **52:** 2457-2467, 1973.

349. Hersh, E.M., Wong, V.G. et Freireich, E.J.: Inhibition of the local inflammatory response in man by antimetabolites. *Blood*, **27:** 38-48, 1966.

350. Whaun, J.M., Dundas, J.E. et Clarke, H.: Daunomycin and platelet function (abstract). *Thromb. Diathes. Haemorrh.*, **34:** 341, 1975.

351. White, J.G.: Effects of colchicine and vinca alkaloids on human platelets. I. Influence on platelet microtubules and contractile function. *Amer. J. Pathol.*, **53:** 281-291, 1968.

352. Jerushalmy, Z., Pinkhas, J. et coll.: Effect of methotrexate and vincristine on rat bone marrow megakaryocytes and platelet function (abstract). *Thromb. Diathes. Haemorrh.*, **34:** 336, 1975.

353. Bogdanikowa, B., Mysliwiec, M. et coll.: The influence of azathioprine/imuran/on the behavior of blood platelets *in vitro* (abstract). *Scand. J. Rheumatol.*, **4:** 903, 1975.

354. Mills, D.C.B. et Roberts, G.C.K.: Membrane active drugs and the aggregation of human blood platelets. *Nature*, **213:** 35-38, 1967.

355. Thomson, C., Forbes, C.D. et Prentice, C.R.M.: A comparison of the effects of antihistamines on platelet function. *Thromb. Diathes. Haemorrh.*, **30:** 547-556, 1973.

356. Sagel, J., Colwell, J.A. et coll.: Increased platelet aggregation in early diabetus mellitus. *Ann. Intern. Med.*, **82:** 733-738, 1975.

357. Chakrabarti, R., Evans, J.F. et Fearnley, G.R.: Effects on platelet stickiness and fibrinolysis of phenformin combined with ethyloestrenol or stanozolol. *Lancet*, **1:** 591-593, 1970.

358. Zurro, J., Romero, H. et coll.: Platelet aggregation in diabetic patients treated with oral hypoglycemic agents (abstract). *Diabetologia*, **11:** 372-373, 1975.

359. Haut, M.J. et Cowan, D.H.: The effect of ethanol on hemostatic properties of human blood platelets. *Amer. J. Med.*, **56:** 22-33, 1974.

360. Eastham, R.D. et Griffiths, E.P.: Reduction of platelet adhesiveness and prolongation of coagulation-time of activated plasma by glyceryl guiacolate. *Lancet*, **1:** 795-796, 1966.

361. Silverman, J.L. et Wurzel, H.A.: The effect of glyceryl guaiacolate on platelet function and other coagulation factors *in vivo*. *Amer. J. Clin. Pathol.*, **51:** 35-40, 1969.

362. Ewald, R.A., Eichelberger, J.W. et coll.: The effect of dextran on platelet factor 3 activity: *in vitro* and *in vivo* studies. *Transfusion*, **5:** 109-119, 1965.

363. Bygdeman, S. et Eliasson, R.: Effect of dextrans on platelet adhesiveness and aggregation. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, **20:** 17-23, 1967.

364. Thebault, J.J., Blatrix, C.E. et coll.: Effects of ticlopidine, a new platelet aggregation inhibitor in man. *Clin. Pharmacol. Therap.*, **18:** 485-490, 1975.

365. Stuart, M.J., Murphy, S. et Oski, F.A.: A simple nonradioisotopic technic for the determination of platelet life-span. *New Engl. J. Med.*, **292:** 1310-1313, 1975.

366. Fearnley, G.R., Chakrabarti, R. et Evans, J.F.: Effect of ethyl oestrenol combined with phenformin or with metformin on platelet stickiness and serum-cholesterol in patients with occlusive vascular disease. *Lancet*, **2:** 1004-1007, 1968.

367. Cazenave, J.-P., Packham, M.A. et coll.: Effects of penicillin G on platelet aggregation, release, and adherence to collagen. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **142:** 159-166, 1973.

368. Marquis, N.R., Vigdahl, R.L. et Tavormina, P.A.: Platelet aggregation. I. Regulation by cyclic AMP and prostaglandin E_1. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **36:** 965-972, 1969.

369. O'Sullivan, E.F. et Vellar, I.D.A.: Assessment of the efficacy of antiplatelet drugs in the prevention of experimental venous thrombosis in the rabbit. Abstracts, IIIrd Congress International Society on Thrombosis and Haemostasis, Washington, D.C., p. 440, 1972.

370. O'Sullivan, E.F. et Renney, J.T.G.: Antiplatelet drugs in the prevention of post-operative deep vein thrombosis. Abstracts, IIIrd Congress International Society on Thrombosis and Haemostasis, Washington, D.C., p. 438, 1972.

371. Mills, D.C.B., Smith, J.B. et Born, G.V.R.: Pharmacology of platelet aggregation inhibition. *Thromb. Diathes. Haemorrh.*, Suppl. **42:** 175-184, 1970.

372. Vigdhal, R.L. et Marquis, N.R.: Cyclic AMP mediated inhibition of platelet aggregation by vasodilators (abstract). *Circulation*, Suppl. III, vol. **41** et **42:** p. 50, 1970.

373. Mills, D.C.B. et Smith, J.B.: The influence on platelet aggregation of drugs that affect the accumulation of adenosine 3′:5′-cyclic monophosphate in platelets. *Biochem. J.*, **121:** 185-196, 1971.

374. Ball, G., Brereton, G.G. et coll.: Effect of prostaglandin E1 alone and in combination with theophylline or aspirin on collagen-induced platelet aggregation and on platelet nucleotides including adenosine 3′:5′-cyclic monophosphate. *Biochem. J.*, **120:** 709-718, 1970.

375. Cole, B., Robison, G.A. et Hartmann, R.C.: Effects of prostaglandin E1 and theophylline on aggregation and cyclic AMP levels of human blood platelets (abstract). *Fed. Proceed.*, **29:** A316, 1970.

376. Mannucci, P.M. et Pareti, F.I.: Platelet functions after intravenous administration in man of cyclic AMP and related drugs. Communication personnelle, 1974.

377. Rozenberg, M.C. et Walker, C.M.: The effect of pyrimidine compounds on the potentiation of adenosine inhibition of aggregation, on adenosine phosphorylation and phosphodiesterase activity of blood platelets. *Brit. J. Haematol.*, **24:** 409-418, 1973.

378. Renney, J.T.G. et O'Sullivan, E.F.: Dipyridamole ("Persantin") and aspirin and the prevention of post-operative deep-vein thrombosis. *Thromb. Diathes. Haemorrh.*, Suppl. **55:** 267-271, 1973.

379. Dale, J., Myhre, E. et coll.: Arterial thromboembolism and prosthetic heart valves. Effects of acetylsalicylic acid (abstract). *Thromb. Diathes. Haemorrh.*, **34:** 587-588, 1975.

380. Wolfe, S.M., Muenzer, J. et Shulman, N.R.: The role of cyclic adenosine-3′, 5′-monophosphate and prostaglandin in platelet aggregation (abstract). *J. Clin. Invest.*, **49:** 104a, 1970.

381. Bousser, M.-G.: Effects of combined prostaglandin E_1 and aspirin on experimental arterial thrombosis in rabbits. *Biomedicine*, **19:** 90-93, 1973.

382. Packham, M.A., Jenkins, C.S.P. et coll.: Agents influencing platelet adhesion to surfaces and the release reaction (abstract). *Circulation*, **44:** 67, 1971.

383. Abdulla, Y.H.: β-adrenergic receptors in human platelets. *J. Atheroscler. Res.*, **9:** 171-177, 1969.

384. Mills, D.C.B. et Macfarlane, D.E.: Stimulation of human platelet adenylate cyclase by prostaglandin D_2. *Thrombosis Res.*, **5:** 401-412, 1974.

385. Minsker, D.H., Jordan, P.T. et MacMillan, A.: Inhibition of platelet aggregation by cyproheptadine. Dans: SHERRY et SCRIABINE: "Platelets and Thrombosis", pp. 161-176 (Univ. Park Press, Baltimore, 1974).

386. Nuutinen, L.S. et Mononen, P.: Dipyridamole and thrombocyte count in open-heart surgery. *J. Thor. Cardiovasc. Surg.*, **70:** 707-711, 1975.

387. Stuart, R.K., McDonald, J.W. et coll.: Platelet survival in patients with prosthetic heart valves. *Amer. J. Cardiol.*, **33:** 840-844, 1974.

388. Genton, E., Ellis, J. et Steele, P.: Comparative effects of platelet suppressant drugs on platelet survival time (abstract). *Thromb. Diathes. Haemorrh.*, **34:** 552, 1975.

389. Smythe, H.A., Ogryzlo, M.A. et coll.: The effect of sulfinpyrazone (Anturan) on platelet economy and blood coagulation in man. *Canad. Med. Ass. J.*, **92:** 818-821, 1965.

390. Kummer, H., Hunziker, H.R. et Althaus, U.: Influencing platelet survival by medication in patients with prosthetic heart valves. *Schweiz. Med. Wochens.*, **104:** 142-144, 1974.

391. Dougherty, J., McIntyre, N. et Weksler, B.B.: Assessment of platelet activation in relation to acute thrombotic events (abstract). *Blood*, **46:** 1021, 1975.

392. Wu, K.K., Armstrong, M.L. et coll.: Platelet aggregates in hypercholesterolemic rhesus monkeys. *Thrombosis Res.*, **7:** 917-924, 1975.

393. Hirsh, J., Gent, M. et Genton, E.: The current status on platelet suppressive drugs in the treatment of thrombosis. *Thrombos. Diathes. Haemorrh.*, **33:** 406-416, 1975.

394. Harker, L.A., Hirsh, J. et coll.: Critical evaluation of platelet-inhibiting drugs in thrombotic disease. *Progr. Haematol.*, **9:** 229-254, 1974.

395. Genton, E., Gent, M. et coll.: Platelet-inhibiting drugs in the prevention of clinical thrombotic disease. *New Engl. J. Med.*, **293:** 1174-1178, 1236-1240 et 1296-1300, 1975.

396. Harker, L.A.: An *in vivo* evaluation of antithrombotic therapy in man. *Thromb. Diathes. Haemorrh.*, Suppl. **60:** 481-495, 1974.

397. Zacharski, L.R., Walworth, C. et coll.: Antiplatelet therapy for thrombotic thrombocytopenic purpura. *New Engl. J. Med.*, **285:** 408-409, 1971.

398. Amir, J. et Krauss, S.: Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura with antiplatelet drugs. *Blood*, **42:** 27-33, 1973.

399. Jaffe, E.A., Nachman, R.L. et coll.: Thrombotic thrombocytopenic purpura — Coagulation parameters in twelve patients. *Blood*, **42:** 499-507, 1973.

400. Rossi, E.C., Redondo, D. et coll.: Thrombotic thrombocytopenic purpura. Survival following treatment with aspirin, dipyridamole, and prednisone. *JAMA*, **228:** 1141-1143, 1974.

401. Faguet, G.B. et King, M.B.: Thrombotic thrombocytopenic purpura: treatment with antiplatelet agents. *Amer. J. Med. Sci.*, **268:** 113-116, 1974.

402. Jobin, F. et Delâge, J.-M.: Aspirin and prednisone in microangiopathic haemolytic anaemia. *Lancet*, **2:** 208-210, 1970.

403. Jobin, F. et Delâge, J.-M.: Anti-inflammatory and antiplatelet therapy in thrombotic thrombocytopenic purpura (abstract). Fourth Mediterranean Congress on Thromboembolism, Athens, 1976.

404. Lerner, R.G., Rapaport, S.I. et Meltzer, J.: Thrombotic thrombocytopenic purpura. Serial clotting studies, relation to the generalized Schwartzman reaction, and remission after adrenal steroid and dextran therapy. *Ann. Intern. Med.*, **66:** 1180-1190, 1967.

405. Giromini, M., Bouvier, C.A. et coll.: Effect of dipyridamole and aspirin in thrombotic microangiopathy. *Brit. Med. J.*, **1:** 545-546, 1972.

406. Cuttner, J.: Splenectomy, steroids, and dextran 70 in thrombotic thrombocytopenic purpura. *J. Amer. Med. Ass.*, **227:** 397-402, 1974.

407. Robert, A., Corberand, J. et coll.: Purpura thrombotique thrombocytopénique. A propos d'une observation d'évolution favorable. *Pédiatrie*, **30:** 621-627, 1975.

408. Arenson, E.B. et August, C.S.: Preliminary report: treatment of the hemolytic-uremic syndrome with aspirin and dipyridamole. *J. Pediatrics*, **86:** 957-961, 1975.

409. McNicol, G.P., Mitchell, J.R.A. et coll.: Platelets in thrombosis. Their clinical significance and the evaluation of potential drugs. *Thromb. Diathes. Haemorrh.*, **31:** 379-394, 1974.

410. Born, G.V.R., Bergquist, D. et Arfors, K.-E.: Evidence for inhibition of platelet activation in blood by a drug effect on erythrocytes. *Nature*, **259:** 233-234, 1976.

COMA PAR HYPEROSMOLARITÉ

Claude MORIN et Jacques BERNIER [1]

Le coma par hyperosmolarité représente une entité nouvelle récemment individualisée chez les diabétiques. C'est en 1957 que Sament et Schwartz [26] ont attiré l'attention sur ce coma bien particulier. Quelques publications sporadiques de comas, avec hyperglycémie majeure, sans acétonémie, existaient depuis longtemps dans la littérature, mais plusieurs auteurs mettaient en doute cette entité clinique. Depuis 1957, plus de deux cents cas ont été rapportés, ce qui laisse croire que le CH n'est pas une entité rare. Cependant, même si les manifestations de ce syndrome sont mieux connues, le taux de mortalité reste très élevé, de l'ordre de 40 à 50%, alors qu'il est beaucoup plus faible dans l'acidocétose diabétique, chez des malades d'âge comparable. Environ 50% des décès sont imputables à une maladie déjà présente ou une affection aiguë, telle que pancréatite ou infection. Les autres décès semblent dus en grande partie à une déshydratation sévère accompagnée d'un choc irréversible. Ces malades ont tendance à avoir une hyperglycémie et un hyperosmolalité plus sévère. Ceci suggère que chez les malades atteints de CH, l'osmolalité et la perte d'eau et de sodium est variable et que l'hyperglycémie et l'hyperosmolalité ne sont pas les seuls facteurs qui vont déterminer leur survie.

Dans cet article, nous verrons les manifestations cliniques rencontrées dans le CH, les mécanismes physiopathologiques de ce syndrome, et les implications thérapeutiques, à savoir la prépondérance de l'hyperglycémie ou du déficit en eau ou en sodium.

MANIFESTATIONS CLINIQUES

L'âge moyen des malades adultes se situe dans la cinquième décade. Ce syndrome est plus rare chez les enfants et les jeunes adultes. Environ ⅔ des malades n'ont pas d'histoire antérieure de diabète. Chez les diabétiques, il s'agit en général d'un diabète de l'adulte, facilement contrôlable, sans épisode d'acido-cétose.

Chez 50% des malades on peut retrouver une cause déclanchante telle qu'une infection aiguë, une pancréatite ou l'ingestion de médicaments hyperglycémiants. Chez d'autres, l'apparition du syndrome est insidieuse et se manifeste par de la polydypsie, de la polyurie et parfois de la polyphagie. La phase de pré-coma est beaucoup plus longue que dans l'acido-cétose. Ceci conduit à une déhydratation sévère, même en présence d'une soif intense, et au moment de l'admission à l'hôpital, un tiers des malades sont en état de choc.

Le CH s'accompagne également de manifestations neurologiques variées [16] pouvant aller d'une simple désorientation jusqu'au coma et convulsions. Ces manifestations neurologiques sont souvent prédominantes à cause de l'âge des malades, et conduisent fréquemment à un diagnostic d'accident cérébro-vasculaire. Il peut en résulter un retard important dans l'application d'un traitement adéquat.

Comme ces malades n'ont pas d'acido-cétose, on ne note pas de respiration de type Kussmaul, et il n'y a pas d'odeur d'acétone.

ANALYSES DE LABORATOIRE

Le diagnostic du CH exige les critères suivants: 1) présence d'une glycosurie à 3 + ou 4 + sans acétonurie significative; 2) hyperglycémie très marquée; 3) absence d'acido-cétose sanguine. Les autres modifications biochimiques sont celles rencontrées dans la désydratation et comprennent une hémoconcentration, avec augmentation de l'hémoglobine, de l'hématocrite et des protéines sériques, une leucocytose, une augmentation de l'urée hors de proportion avec l'augmentation de la créatinine. Cette augmentation de l'urée reflète une diminution du volume extracellulaire parfois assez importante pour causer une IRA [31]. Certains malades peuvent présenter une acidose métabolique légère. Le sodium peut être abaissé, normal ou augmenté. Le potassium total est abaissé, surtout à cause de la diurèse osmotique. D'autres facteurs peuvent majorer les pertes de potassium: ingestion insuffisante, déperdition gastro-intestinale, administration de diurétiques.

Cependant, comme ces malades ne sont pas en acidose sévère, il est rare de trouver une kaliémie supérieure à 5.5 mEq/L lors de l'admission.

[1] Département de médecine, hôpital Saint-Luc, Montréal.

Index des abréviations

Coma par hyperosmolarité	= CH
Insuffisance rénale aiguë	= IRA
Osmolarité plasmatique	= P osm
Liquide céphalo-rachidien	= LCR
Acides gras libres	= AGL

L'hyperosmolalité plasmatique est généralement présente mais McCurdy [19] n'en fait pas un critère indispensable. L'osmolalité peut être calculée avec un osmomètre, mesurant ainsi la concentration de toutes les particules présentes dans le plasma, dont l'urée. Comme l'urée diffuse librement à travers les membranes cellulaires, elle n'exerce pas de pression osmotique efficace et l'osmolalité efficace devrait être calculée par la formule suivante:

$$\text{Posm} = \text{Na plasmatique (mEq/L)} \times 2 + \frac{\text{glucose sanguin (mg\%)}}{18}.$$

Il est important de calculer l'osmolalité plasmatique efficace, car certains malades pourront présenter un coma avec hypoosmolalité et être confondus avec les véritables cas de coma hyperosmolaire hyperglycémique. Ces malades devront être traités de façon différente.

PHYSIOPATHOLOGIE

Hyperglycémie

La cause majeure de l'hyperglycémie semble liée à une inadaptation de la sécrétion d'insuline [2]. Le CH se rencontre en général chez des malades ayant un diabète de l'adulte caractérisé par un hyperinsulinisme et une augmentation du taux de sécrétion de l'insuline. L'insulinémie a été mesurée chez certains malades avant le traitement et elle est basse en face de glycémies très élevées [13-14-20]. Seltzer et Harris [28] ont montré que des sujets normaux, recevant des infusions quotidiennes de glucose, étaient capables de prévenir une hyperglycémie en maintenant un taux élevé de sécrétion d'insuline. Des diabétiques, recevant une infusion quotidienne de glucose, étaient incapables de prévenir une hyperglycémie malgré des taux de sécrétion d'insuline plus élevés. Chez certains de ces malades, l'insulinémie augmentait rapidement au début, pour atteindre un plateau, et s'abaisser par la suite. Ces malades sont incapables de maintenir un taux de sécrétion élevé, et il s'ensuit une hyperglycémie sévère à cause d'un épuisement des réserves d'insuline.

À côté de cette atteinte anatomique, il existe une atteinte fonctionnelle de l'effet de l'insuline, soit par blocage de la libération d'insuline du pancréas par certains médicaments comme le diphénylhydantoin, soit par administration de médicaments hyperglycémiants, soit par élévation des stéroïdes endogènes possiblement à cause du stress.

Arieff et Carrol [1] ont étudié la fonction rénale chez 30 malades en CH. Il existait une insuffisance rénale dans 24 cas. Après traitement, la fonction rénale ne revint à la normale que chez 6 malades. L'incidence de mortalité était beaucoup plus élevée lorsque la clearance de la créatinine était basse. Ces observations suggèrent un rôle possible du rein dans l'apparition de l'hyperglycémie et du coma. Une diminution du volume plasmatique et une augmentation de la viscosité sanguine peuvent causer une chute marquée de la filtration glomérulaire. Le glucose n'étant pratiquement plus filtré s'accumule dans l'espace extracellulaire avec augmentation rapide de la glycémie. Il est donc possible qu'une insuffisance rénale d'apparition rapide puisse aggraver le CH chez un malade déjà profondément déshydraté.

Absence d'acido-cétose

Plusieurs hypothèses ont été soulevées pour expliquer l'absence d'acido-cétose dans le CH. Les AGL chez ces malades sont légèrement élevés mais beaucoup moins que dans l'acido-cétose. Ce fait suggère qu'une modification de la lipolyse [11] puisse être responsable de l'absence d'acido-cétose, puisque le foie produit des corps cétoniques en proportion de la disponibilité des acides gras. L'absence d'acido-cétose semble donc relever de facteurs qui modifient la libération des acides gras du tissu adipeux. L'hormone de croissance et le cortisol, deux hormones lipolytiques sont abaissées dans le CH. Cet abaissement pourrait expliquer la faible augmentation des AGL dans le plasma.

D'autres facteurs pourraient empêcher l'apparition d'une acido-cétose. Expérimentalement, on a démontré qu'une infusion de glucose chez des chiens ayant subi une pancréatectomie peut prévenir l'acido-cétose. Le glucose en soi a un effet antilipolytique. Cependant, il est peu probable que l'hyperglycémie soit le principal facteur, car certains malades en acido-cétose ont des glycémies comparables à celles des malades ayant un CH.

Par ailleurs, certains auteurs croient que la quantité d'insuline plasmatique présente dans le CH est suffisante pour inhiber la lipolyse, mais insuffisante pour permettre l'utilisation périphérique du glucose [14]. Toutefois, il n'existe pas toujours de différence significative entre l'insulinémie du CH et celle de l'acido-cétose. Même si le taux d'insuline plasmatique est légèrement plus élevé dans certains cas de CH, il semble peu probable qu'il soit le facteur responsable de l'absence d'acido-cétose.

La déshydratation et l'hyperosmolalité pourraient jouer un rôle. Gerich [10] a démontré que l'administration de mannitol et une restriction liquidienne causent une déshydratation isotonique qui s'accompagne d'une hyperglycémie, d'une diminution des AGL plasmatiques et des corps cétoniques. On a

aussi montré que l'hyperosmolalité inhibe la libération des AGL et modifie l'action de l'insuline sur le glucose, sans affecter la synthèse hépatique des corps cétoniques. Ces études suggèrent que la déshydratation et l'hyperosmolalité peuvent être des facteurs importants pour expliquer l'absence d'acido-cétose.

D'autres substances telles que la vasopressine, les cathécolamines, le glucagon et un déficit en potassium pourraient favoriser l'absence d'acido-cétose. La vasopressine qui est probablement élevée dans le CH diminue les AGL chez le chien et augmente la glycémie chez l'homme; un déficit en potassium modifie la sécrétion d'insuline et augmente la gluconéogénèse.

Vinik et ses coll. [33] ont par ailleurs décrit chez 7 malades atteints d'un CH une élévation des AGL et du cortisol plasmatique. Ces auteurs expliquent l'absence d'acidose par une modification du métabolisme hépatique des AGL ou par un blocage de la synthèse hépatique des corps cétoniques. Il reste donc possible que dans le CH, il existe une modification de la synthèse hépatique des corps cétoniques.

Manifestations neurologiques

L'hyperosmolalité plasmatique est, pour certains auteurs, le facteur le plus important du CH. Dans les rapports de la littérature il n'existe pas une bonne corrélation entre l'osmolalité et les manifestations neurologiques [30]. Dans certains cas, on a noté une amélioration de l'état neurologique alors que l'osmolalité s'élevait [15] et chez d'autres, survenait une détérioration de l'état neurologique alors que l'osmolalité s'abaissait. L'hyperosmolalité ne semble pas le facteur qui explique les manifestations neurologiques du CH.

D'autres auteurs considèrent l'hypernatrémie [2, 3], comme le mécanisme responsable de l'atteinte neurologique. Espinas et Poser [9] ont produit chez trois groupes de chiens une hémiparésie gauche transitoire en ligaturant l'artère cérébrale moyenne. Une infusion de mannitol produisit une hypersosmolalité, une hyponatrémie et une hémiparésie gauche. Une dialyse péritonéale produisit une hypoosmolalité, une hyponatrémie et une hémiparésie gauche. Une infusion de chlorure de sodium hypertonique produisit une hyperosmolalité, une hypernatrémie, mais pas d'hémiparésie. Une hyperosmolalité ou une hypoosmolalité s'accompagnait donc d'une hémiparésie, mais seulement en présence d'hyponatrémie. Ces expériences ne supportent pas l'hypothèse d'une hypernatrémie comme facteur causal des manifestations neurologiques.

Il existe, par ailleurs, une hyperglycémie sévère dans le CH. On note cependant une différence importante entre le taux du glucose dans le plasma et le LCR, mais il existe une isotonicité entre le plasma et le LCR. Caroll et Arieff [6] ont rapporté dans 21 cas de CH une osmolalité moyenne de 389 mOsm/Kg H_2O dans le plasma et le LCR. La concentration moyenne d'urée était de 101 mg% dans le plasma et de 97 mg% dans le LCR. La concentration moyenne du glucose était de 1173 mg% dans le plasma et de 526 mg% dans le LCR. La concentration moyenne de sodium était de 140 mEq/L dans le plasma et de 157mEq/L dans le LCR. La différence entre la concentration du glucose du plasma et du LCR était de 647 mg%, soit environ + 36 mOsm dans le plasma. La différence entre la concentration du sodium du plasma et du LCR était de 17 mEq/L soit — 34 mOsm dans le plasma. Ces résultats suggèrent que l'isotonicité entre le LCR et le plasma résulte d'une augmentation du sodium dans le LCR.

A la suite de ces observations, on peut proposer le mécanisme suivant [21] : une hyperglycémie sévère s'accompagne d'une diurèse osmotique avec perte de sodium. Afin de maintenir l'isotonicité du cerveau, du sang et du LCR, le sodium intracellulaire cérébral est mobilisé vers l'espace extracellulaire cérébral, et le LCR [34], et la concentration en sodium du LCR devient plus élevée que celle du plasma. Le sodium intracellulaire est remplacé par le potassium pour maintenir aussi longtemps que possible un équilibre osmotique. Les changements de potentiel de la membrane cellulaire, secondaires à la sortie du sodium et à l'accumulation du potassium intracellulaire, pourraient expliquer la dysfonction cérébrale. Il est donc possible que les modifications ioniques autour des neurones jouent un rôle plus important que l'hyperosmolalité, l'hyperglycémie, ou l'hypernatrémie, dans les manifestations neurologiques du CH.

Équilibre acido-basique

Le CH peut s'accompagner d'une acidose métabolique. Chez 20 malades étudiés par Arieff [1], 12 avaient une acidose métabolique. Le pH artériel était de 7.26 et le pH moyen du LCR était de 7.28 [22]. L'acidose était donc légère et n'était probablement pas due à l'accumulation d'acide acétoacétique puisque l'acétest plasmatique était de 2 + ou moins (dilution 1 : 1) chez tous les malades. L'hypothèse d'une augmentation de l'acide lactique a été soulevée par certains mais ne semble pas confirmée par l'étude d'Arieff. Chez la plupart des malades le lactate artériel n'était que légèrement augmenté et il n'existait une hyperlactacidémie importante que dans

deux cas. Chez ces deux malades l'acidose lactique apparut en cours de traitement alors que la perte d'eau et les anomalies métaboliques étaient déjà partiellement corrigées. Malgré l'administration de bicarbonates, de liquides et d'isoprotérénol, pour corriger l'acidose et l'hypotension, ces malades décédèrent plusieurs heures après l'apparition de l'acidose lactique.

Il est par ailleurs possible que l'hyperosmolalité contribue à l'acidose. Sotos et ses coll. [29] ont infusé chez des lapins des solutions hyperosmolaires (environ 2,000 mOsm/L) de chlorure de sodium, de chlorure de sodium et bicarbonate, de sucrose ou d'urée. A la suite de ces infusions, l'osmolalité plasmatique variait de 336 à 461 mOsm/L. Le pH artériel variait de 6.9 à 7.38. L'acidose apparaissait avec l'augmentation de l'osmolalité et régressait avec une baisse de l'osmolalité. Ces auteurs attribuèrent l'acidose métabolique à une modification du métabolisme cellulaire avec extrusion cellulaire d'ions d'hydrogène, de phosphates et d'acides organiques.

Déshydratation

La déshydratation est la condition indispensable à l'apparition d'une hypertonicité plasmatique. L'hyperglycémie marquée cause une diurèse osmotique sévère avec perte importante d'eau, et une perte moindre de sodium. On observe une incidence élevée de pyélonéphrite chronique dans le CH, et cette maladie pourrait aggraver la perte d'eau et de sodium par le rein. La déshydratation peut être accentuée par des causes diverses: syndromes infectieux hyperthermiques, pertes gastro-intestinales, traitement aux diurétiques. Certains cas de déshydratation ont aussi été rapportés à la suite de dialyse péritonéale et d'hyperalimentation intraveineuse [5, 8]. Cette déshydratation s'accompagne au début d'une soif intense et les malades absorbent plus d'eau. Ceci pourrait expliquer le fait que certains malades présentent une hyperglycémie importante sans coma. Cependant, lorsqu'ils deviennent obnubilés, ils cessent d'ingérer des liquides et le processus de déshydratation s'aggrave.

TRAITEMENT

Liquides

L'administration de liquides dans le CH devrait se faire en trois étapes: remplacer rapidement les pertes de sodium; remplacer rapidement, mais partiellement les pertes d'eau, avec retour à la normale mais de façon prudente, de la composition et du volume des liquides de l'organisme.

Il est souvent difficile d'évaluer le déficit sodique. Cliniquement, le seul moyen d'établir la balance sodique est d'examiner le malade. La mesure du sodium plasmatique a peu de valeur. Si le sodium total est augmenté on notera la présence d'œdème ou d'ascite. Si le sodium total est abaissé on ne notera pas d'œdème mais une hypotension artérielle, une tachycardie et une oligurie. Le choix du liquide à donner au début du traitement et la vitesse d'administration sont sujets à controverse. Si un malade n'a pas d'insuffisance cardiaque ou d'œdème, il semble approprié de commenter le traitement par une infusion de sérum physiologique jusqu'à ce que la pression artérielle soit stable, et que le débit urinaire soit adéquat. Même si le malade a une hypertonicité liquidienne marquée, l'apparition d'un état de choc est la complication la plus redoutable et peut être fatale. L'administration d'une solution hypotonique ne corrigera pas assez rapidement le déficit sodique et le volume du liquide extracellulaire. Dans un cas de choc hypovolémique, l'administration de sérum physiologique semble préférable à celle de plasma ou d'albumine. Ces états de choc sont souvent accompagnés d'une hyperviscosité plasmatique, qui pourrait expliquer l'incidence élevée de phénomènes thomboemboliques chez les malades qui survivent.

Lorsque le déficit sodique a été corrigé et que la diurèse est adéquate, il faudra remplacer les pertes d'eau. La diurèse osmotique du CH entraine une perte considérable d'eau, une perte de sodium de 50 à 70 mEq/L et une perte de potassium de 10 à 30 mEq/L. Il est approprié d'utiliser une solution hypotonique. Il est dangereux de donner de l'eau par un tube nasogastique sans la présence d'un tube endotrachéal avec ballonnet. Une solution de chlorure de sodium à 0.45% minimisera les dangers d'hémolyse et permettra de remplacer une perte modérée de sodium. On peut corriger 50% de la perte en eau durant les premières 12 heures [1] et le reste dans les 24 heures qui suivent. Le danger d'un traitement trop intensif est l'intoxication à l'eau [17]. McCurdy suggère d'abaisser rapidement l'osmolalité plasmatique efficace jusqu'à environ 325 Osm/L, ce qui évitera d'induire une intoxication à l'eau et permettra à la majorité des malades de sortir de leur phase comateuse. On peut calculer la quantité approximative d'eau à donner pour abaisser l'osmolalité jusqu'à 325 mOsm, en estimant l'eau totale du corps et l'osmolalité efficace au début du traitement [19]. Durant cette période de réhydratation, il faudra administrer du potassium à raison de 10 - 15 mEq par litre de soluté, s'il n'existe pas d'hyperkaliémie, d'acidose, ou d'insuffisance rénale.

Après cette phase de réhydratation partielle, les malades sont généralement conscients et pourront

s'hydrater par la bouche. L'hyperglycémie sera contrôlée et le rein aidera à corriger les altérations résiduelles de l'eau et du sodium.

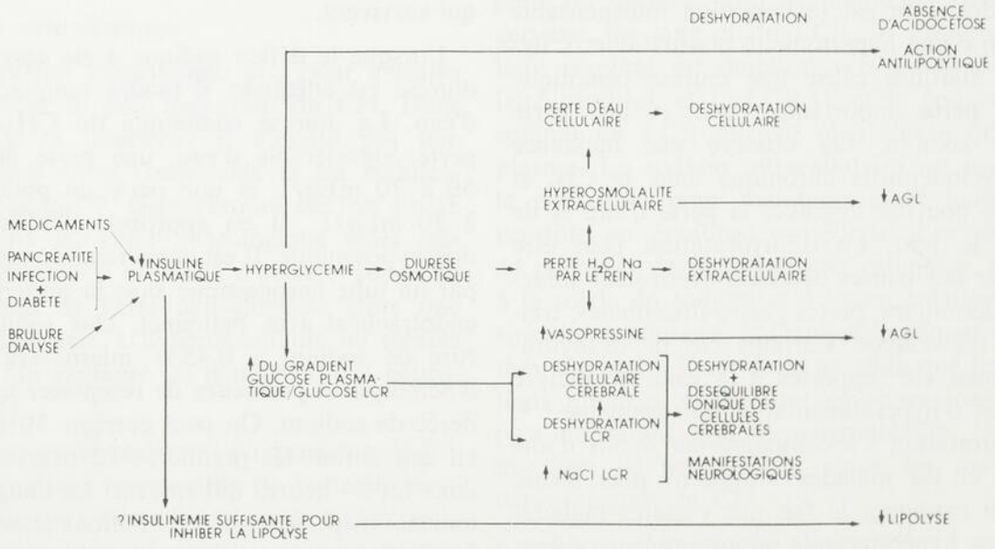
Insuline

Dans leCH, l'hyperglycémie se corrigera généralement avec de petites doses d'insuline, car il n'existe pas de résistance à l'insuline. L'administration d'une dose élevée d'insuline au début du traitement est dangereuse, et peut causer une hypoglycémie avec hypotension artérielle et œdème cérébral, à la suite d'une mobilisation d'eau vers l'espace intracellulaire.

McCurdy [19] recommande de ne pas donner plus de 50 U d'insuline ou 25 U/heure au début du traitement. Cette dose pourra être trop élevée si le malade est en choc. Lorsque la pression artérielle est stable on pourra modifier la dose d'insuline s'il persiste une hyperglycémie sévère. Arieff [1] suggère d'administrer aux deux heures un nombre d'unités d'insuline égal à 10% du chiffre de la glycémie en mg%. Lorsque la glycémie s'abaisse à moins de 250 mg% on devrait infuser une solution de glucose à 5%. Avec cette méthode, Arieff n'a pas noté d'hypoglycémie en cours de traitement chez 37 malades, mais il note que dans la plupart des cas on aurait pu utiliser une quantité moindre d'insuline et éviter ainsi l'apparition d'hypotension chez 5 malades.

TABLEAU I

PHYSIOPATHOLOGIE DU COMA PAR HYPEROSMOLALITÉ



CONCLUSION

Le coma hyperglycémique hyperosmolaire sans acidocétose est une entité clinique maintenant bien établie et elle ne devrait plus être confondue avec une acidose diabétique sévère. Cette entité est probablement beaucoup plus fréquente qu'elle ne fut soupçonnée jusqu'à présent. Le pronostic du CH est grave et peut s'expliquer en partie par l'âge généralement avancé des malades, et la gravité de la maladie sous-jacente. L'incidence de mortalité est d'environ 40%, quoique certains auteurs aient rapporté une incidence de 20%. Cependant, il ne faudrait pas minimiser dans cette incidence les erreurs de diagnostic qui entraînent un retard dans l'application d'une thérapeutique adéquate.

Une explication précise de la physiopathologie de ce syndrome est difficile à cause de l'absence de corrélation entre les données cliniques et métaboliques, la relation entre ce syndrome et les maladies intercurrentes, et les résultats du traitement. Une meilleure connaissance de cette entité nous permettra d'en mieux comprendre la physiopathologie et de tenter d'appliquer une thérapeutique rationnelle.

Résumé

Le CH représente une entité nouvelle, individualisée chez le diabétique. Depuis la description princeps de Sament et Schwartz en 1957 plus de deux cents cas ont été rapportés, ce qui montre que le CH n'est pas une entité rare. L'incidence de mortalité est élevée, soit environ 40%.

Ce syndrome se rencontre chez les adultes dont l'âge moyen se situe dans la cinquième décade, mais il se voit aussi chez les jeunes adultes et les enfants. Il n'existe pas d'histoire de diabète chez ⅔ des malades. La maladie peut apparaître de façon insidieuse ou de façon plus aiguë s'il existe une maladie intercurrente. Les manifestations neurologiques sont souvent importantes. Le diagnostic d'un CH exige la présence d'une glycosurie marquée sans acétonurie

significative, d'une hyperglycémie très marquée et d'une absence d'acido-cétose sanguine. L'hyperosmolalité plasmatique est généralement présente mais n'est pas un critère indispensable.

La cause majeure de l'hyperglycémie semble liée à une inadaptation de la sécrétion d'insuline. Il existe aussi une atteinte fonctionnelle de l'effet de l'insuline, soit par blocage de sa libération, soit par administration de médicaments hyperglycémiants. Une chute marquée de filtration glomérulaire peut aussi causer une accumulation de glucose dans l'espace extracellulaire. Par ailleurs, l'absence d'acido-cétose semble due à une diminution de la lipolyse à cause d'une chute des hormone lipolytiques, de la présence d'une hyperglycémie marquée, d'une certaine quantité d'insuline plasmatique, et d'une déshydratation avec hyperosmolalité. L'hypothèse d'une modification de la synthèse des corps cétoniques par le foie a aussi été soulevée. Les manifestations neurologiques sont nombreuses et pourraient s'expliquer par une altération de potentiel de la membrane cellulaire liée à la sortie du sodium intracellulaire cérébral vers l'espace extracellulaire et le LCR. Le sodium serait remplacé par du potassium. Il existe parfois une acidose métabolique légère. Cette acidose n'est pas due à l'accumulation de corps cétoniques ou à une acidose lactique. L'hyperosmolalité en soi peut causer une acidose métabolique chez l'animal et pourrait être un des facteurs en cause.

Le traitement consiste à administrer des liquides et de l'insuline. Il semble indiqué de donner au début, du sérum physiologique jusqu'à ce que la pression artérielle soit stable, et que le débit urinaire soit adéquat. Par après, l'administration de chlorure de sodium à 0.45% permettra de remplacer les pertes d'eau. Par ailleurs, il n'existe pas de résistance à l'insuline. Il est préférable au début, de ne pas donner plus de 25 U d'insuline par heure. Lorsque le débit urinaire est adéquat on peut augmenter la dose d'insuline si une hyperglycémie sévère persiste.

Summary

Hyperosmolar nonketotic diabetic coma has been described by Sament and Schwartz in 1957. This syndrome is not rare, more than two hundred cases having been reported in the literature. Mortality rate is high being approximately 40%.

The mean age of adults with hyperosmolar coma is between 50 and 60 years. This syndrome has also been reported in young adults and infants. The disease may appear insidiously or acutely if precipitating factors are present. Neurologic manifestations are often predominant. The diagnosis of hyperosmolar coma rests upon the presence of marked glycosuria without significant acetonuria, severe hyperglycemia and the absence of ketoacidosis. Hyperosmolality is usually present but is not mandatory.

Abnormal pancreatic insulin secretion is the major cause of hyperglycemia. There is also a functional decrease of the effects of insulin, either by blocking its release or by administration of hyperglycemic drugs. Renal failure is present in some patients and the decrease in glomerular filtration rate may be responsible for the accumulation of glucose in the extracellular space. An explanation of the absence of ketoacidosis seems to involve factors which modify the release of free fatty acids from adipose tissue, including low levels of lipolytic hormones, marked hyperglycemia, low levels of plasma insulin, dehydration and hyperosmolality. Other mechanisms have been suggested such as impaired hepatic ketone bodies formation. Several neurologic findings are encountered and could be explained by a change in the cellular membrane potentiel resulting from a shift of cerebral intracellular sodium to the extracellular space and cerebrospinal fluid. Sodium would be replaced by potassium. Some patients show a mild metabolic acidosis. The acidosis is not caused by acetoacetic acid or lactic acid. Severe hyperosmolality per se may produce severe acidosis in animals and could be a contributory factor.

Treatment include fluid therapy and insulin. Normal saline should be infused at first, until blood pressure is stable and urine output adequate. Thereafter, 0.45% sodium chloride can be used to correct water deficit. There is no marked insulin resistance in hyperosmolar coma. The initial hourly dose of insulin should not exceed 25 units. When urine volume is adequate, insulin can be increased with persistent marked hyperglycemia.

BIBLIOGRAPHIE

1. Arieff, A.I. et Carroll, H.J.: Nonketotic hyperosmolar coma with hyperglycemia: clinical features, pathophysiology, renal function, acid-base balance, plasma cerebro-spinal fluid equilibria and the effect of therapy in 37 cases. *Medicine*, **51**: 73, 1972.
2. Arnaud, P., Paillé, M., Paillé, J.F., Rollet, J. et Plauchu, M.: Le coma par hyperosmolarité chez les diabétiques. *Presse Méd.*, **79**: 949, 1971.
3. Assan, R., Souchal, B., Aubert, P., Tchobroutsky, G. et Derot, M.: Comas métaboliques non acido-cétosiques chez les diabétiques. *Presse Méd.*, **77**: 787, 1969.
4. Bradbury, M.W.B. et Kleeman, C.R.: The effect of chronic osmotic disturbance on the concentration of cations in CSF. *J. Physiol.*, **204**: 181, 1969.
5. Brown, D.J., Adam, W.R. et Dawborn, J.K.: Glucose absorption and hyperglycemia during peritoneal dialysis. *Aust. N.Z. J. Med.*, **3**: 1, 1973.
6. Carroll, H.J. et Arieff, A.I.: Osmotic equilibrium between extracellular fluid and cerebrospinal fluid during treatment of hyperglycemic, hyperosmolar, nonketotic coma. *Trans. Ass. Amer. Phys.*, **84**: 113, 1971.
7. Crandall, E.D.: Serum sodium response to hyperglycemia. *New Engl. J. Med.*, **290**: 465, 1974.
8. Doromal, N.M. et Canter, J.W.: Hyperosmolar hyperglycemic nonketotic coma complicating intravenous hyperalimentation. *Surg. Gynecol. Obstet.*, **136**: 729, 1973.
9. Espinas, O.E. et Poser, C.M.: Blood hyperosmolality and neurologic deficit. *Arch. Neurol.*, **20**: 182, 1969.
10. Gerich, J.E., Penhos, J.C. et Recant, L.: Metabolic consequences of hyperosmolarity. *Clin. Res.*, **18**: 87, 1970.
11. Gerich, J.E., Martin, M.M. et Recant, L.: Clinical and metabolic characteristics of hyperosmolar nonketotic coma. *Diabetes*, **20**: 228, 1971.
12. Heggarty, H., Trindade, P. et Bryan, I.M.: Hyperglycaemia in hyperosmolar dehydration. *Arch. Dis. Child.*, **48**: 740, 1973.
13. Henry, D.P. et Bressler, R.: Serum insulin levels in nonketotic hyperosmotic diabetus mellitus. *Amer. J. Med. Sc.*, **256**: 150, 1968.
14. Johnson, R.D., Conn, J.W., Dykman, C.J., Pak, S. et Star, J.I.: Mechanism and management of hyperosmolar coma without ketoacidosis in the diabetic. *Diabetes*, **18**: 111, 1969.
15. Labram, C. et Jacques, G.: Réflexions critiques sur le syndrome hyperglycémie avec hyperosmolarité et sans acido-cétose. *Presse Méd.*, **76**: 2145, 1968.
16. Maccario, M.: Neurological dysfunction associated with nonketotic hyperglycemia. *Arch. Neurol.*, **19**: 525, 1968.
17. Maccario, M. et Messis, C.P.: Cerebral edema complicating treated nonketotic hyperglycaemia. *Lancet*, **2**: 352, 1969.

18. Mandell, F. et Fellers, F.: Hyperglycemia in hypernatremic dehydration. *Clin. Pediat.*, **13**: 367, 1974.
19. McCurdy, D.K.: Hyperosmolar hyperglycemic nonketotic coma. *Med. Clin. N. Amer.*, **54**: 683, 1970.
20. Oakes, D.D., Schreibman, P.H., Hoffman, R.S. et Arky, R.A.: Hyperglycemic nonketotic coma in the patient with burns: factors in the pathogenesis. *Metabolism*, **18**: 103, 1969.
21. Poser, C.M.: Hyperglycemic nonketotic coma. Role of sodium in the pathogenesis of the neurologic manifestations. *Dis. Nerv. Sys.*, **33**: 725, 1972.
22. Posner, J.B. et Plum, F.: Spinal fluid pH and neurologic symptoms in systemic acidosis. *New Eng. J. Med.*, **277**: 605, 1967.
23. Raja, R.M., Kramer, M.S., Manchanda, R., Lazaro, N. et Rosenbaum, L.: Peritoneal dialysis with fructose dialysate. Prevention of hyperglycemia and hyperosmolality. *Ann. Int. Med.*, **79**: 511, 1973.
24. Robillard, R.: Les comas diabétiques hyperglycémiques par hyperosmolarité; sans acido-cétose. *Union Méd. Can.*, **102**: 1308, 1973.
25. Roscoe, J.M., Halperin, M.L., Rolleston, F.S. et Goldstein, M.B.: Hyperglycemia induced hyponatremia: metabolic considerations in calculation of serum sodium depression. *Can. Med. Ass. J.*, **112**: 452, 1975.
26. Sament, S. et Schwartz, M.B.: Severe diabetic stupor without ketosis. *S. Afr. Med. J.*, **31**: 893, 1957.
27. Schwartz, T.B. et Apfelbaum, R.I.: Nonketotic diabetic coma. Year Book of Endocrinology, 1965-1966, p. 165.
28. Seltzer, H.S. et Harris, V.L.: Exhaustion of insulinogenic reserve in maturity-onset diabetic patients during prolonged and continuous hyperglycemic stress. *Diabetes*, **13**: 6, 1964.
29. Sotos, J.F., Dodge, P.R. et Talbott, N.B.: Studies in experimental hypertonicity. II. Hypertonicity of body fluids as a cause of acidosis. *Pediat.*, **30**: 180, 1962.
30. Tyler, F.H.: Hyperosmolar coma. *Amer. J. Med.*, **45**: 485, 1968.
31. Vertel, R.M. et Kanter, A.: Acute renal failure in diabetic coma without ketoacidosis. *Proc. Amer. Soc. Nephrol.*, **3**: 70, 1969.
32. Vesin, P., Kreplak, M., Bronstein, J.P., de Saint-Steban, J. et Viguié, R.: Hyperosmolarité extra-cellulaire chez un malade non diabétique. *Nouv Presse Méd.*, **1**: 2547, 1972.
33. Vinik, A., Seftel, H. et Joffe, B.I.: Metabolic findings in hyperosmolar, nonketotic diabetic stupor. *Lancet*, **2**: 797, 1970.
34. Wakim, K.G.: Predominance of hyponatremia over hypoosmolality in simulation of the dialysis disequilibrium syndrome. *Mayo Clinic Proc.*, **44**: 433, 1969.
35. Zierler, K.L.: Hyperosmolarity in adults: A critical review. *J. Chron. Dis.*, **7**: 1, 1958.

LES PARAPSORIASIS

Suzanne GAGNON [1], Claude GIRARD, F.R.C.P.(C) [2]

INTRODUCTION

Brock avait groupé, en 1902, sous le terme de parapsoriasis, trois entités qui avaient comme caractères communs: peu de retentissement sur l'état général, une longue durée, peu ou pas de prurit, une résistance au traitement. Les lésions se caractérisaient par leur superficialité [1], leur desquamation et avaient une allure plus ou moins psoriasiforme: le parapsoriasis en gouttes, le parapsoriasis en plaques, le parapsoriasis lichenoïde.

En 1951, Civatte [2] sépare sur des bases histologiques le parapsoriasis en goutte des deux autres affections. Dans le parapsoriasis en goutte, la lésion serait surtout épidermique. Il propose le terme de pityriasis lichenoïde chronique au lieu de parapsoriasis en gouttes et mentionne les formes aiguës, varioliformes et nécrotiques que Mucha-Habermann a fait connaître. Il reconnaît la potentialité de transformation maligne des formes en plaques et lichenoïde.

En 1959, Szymanski [3] affirme que le pityriasis lichenoïde et varioliforme aigu de Mucha-Habermann doit être séparé du pityriasis lichenoïde chronique ou parapsoriasis en gouttes. La maladie de Mucha-Habermann serait essentiellement une vasculite avec infiltrat lympho-histiocytaire péri-vasculaire dense, épaississement des parois vasculaires et occlusion complète des vaisseaux dans les lésions nécrotiques. Une diapédèse de globules rouges fait aussi partie intégrante de la description. Les lésions histologiques du pityriasis lichenoïde chronique montreraient une atteinte primaire de l'épiderme, ce qui coïncidait avec l'observation de Civatte en 1951. Szymanski est l'auteur du chapitre sur les parapsoriasis dans le livre d'histopathologie cutanée de Graham (1972) [4]. La description histologique de la maladie de Mucha-Habermann reproduit intégralement la description qu'il en fait dans son article (1959).

Dans Fitzpatrick "Dermatology in general medicine, 1971" [5], et dans Montgomery "Dermopathology, 1967" [6], on retrouve la même ligne de pensée isolant la maladie de Mucha-Habermann du pityriasis lichenoïde chronique et ainsi même des parapsoriasis.

PITYRIASIS LICHENOÏDE CHRONIQUE

Il n'y a pas de symptômes généraux associés à l'éruption cutanée, ni de modification de l'état général.

[1] Résident en dermatologie, hôpital Notre-Dame de Montréal.

[2] Professeur adjoint de clinique, département de médecine, Faculté de médecine, Université de Montréal, Service de dermatologie, hôpital Notre-Dame, Montréal.

La lésion caractéristique consiste en une petite papule lichenoïde, ferme, d'environ 3-10 mm de diamètre et de coloration rouge brun. Une squame adhérente peut être détachée par grattage léger et laisse voir une surface lisse, brunâtre sous-jacente. C'est la squame micacée ou « en pain à cacheter » décrite par Degos [9]. En 3-4 semaines, la papule s'aplanit et la squame se détache spontanément laissant une macule pigmentée qui pâlit progressivement. Il n'y a pas habituellement de cicatrice résiduelle. Parfois les lésions sont améliorées par le soleil [8].

Les lésions sont habituellement distribuées de façon irrégulière sur le tronc et les extrémités (portion proximale et surface de flexion). On en retrouve parfois à la face dorsale des mains et des pieds. Elles atteignent rarement le visage, les paumes et les plantes [10].

La maladie apparaît chez les adolescents et les jeunes adultes. Dans leur étude, Mark et Black [7] ont rapporté 128 cas dont la moyenne d'âge est dans la trentaine avec des écarts allant de 1 à 63 ans. Il y aurait une prédominance de cas chez les hommes d'environ 3:2.

En comparant les descriptions histologiques données par Demis [10], Montgomery [6], Lépine [11] et Lever [12], nous pouvons en arriver à l'image suivante: parakératose focale; épiderme légèrement acanthosique et œdémateux; quelques zones de dégénérescence liquéfiante de la basale; parfois des microabcès (contenant des lymphocytes); œdème du derme superficiel surtout dans les papilles avec quelques rares polynucléaires et éosinophiles; infiltrat lympho-histiocytaire périvasculaire. Il n'y aurait pas d'atteinte de la paroi des vaisseaux.

L'étiologie est imprécise. Les différentes hypothèses seront discutées un peu plus loin.

L'éruption persiste des années avec des épisodes de rémission et d'exacerbation; cependant, les lésions individuelles persistent environ 2 à 6 semaines.

Il n'y a pas de maladie systémique ou de réticulose associée à la maladie. Sur les 128 cas étudiés par Marks et Black [7], on a noté un cas précédé six ans auparavant par une maladie de Hodgkin. Les autres maladies associées semblent sans relation, soit: lupus érythémateux, iléite régionale, ulcus peptique, adénome de la thyroïde, diabète, choroïdite et une thalassémie chez un jeune grec de six ans.

Plusieurs formes de traitement local ou systémique ont été utilisées dans le pityriasis lichenoïde mais aucune méthode n'a fait ses preuves de façon uniforme. On a noté une certaine réponse à des injections d'or, à l'administration de calciférol, avec le thorium X, avec les rayons ultra-violets, avec le radium et les rayons X, mais pas de façon constante [10].

Comme le cours de la maladie est variable, avec des épisodes de rémissions partielles ou complètes, les succès des traitements sont difficiles à évaluer.

Parmi les diagnostics différentiels, mentionnons: 1) l'éruption cutanée de la syphilis secondaire; 2) le psoriasis en gouttes; 3) le lichen plan; 4) l'éruption médicamenteuse.

PITYRIASIS LICHENOÏDE ET VARIOLIFORME AIGU DE MUCHA-HABERMANN

L'éruption est en général la première manifestation de la maladie, mais une céphalée ou une sensation vague de malaise peut précéder ou accompagner l'éruption. Ces symptômes constitutionnels durent environ 2-3 jours. Ils sont rarement sévères et comprennent parfois des douleurs et des gonflements articulaires [8].

Il s'agit d'un processus aigu généralisé où le corps est recouvert en une assez courte période de temps de lésions vésiculeuses, pustuleuses, hémorragiques et même nécrotiques. La lésion débute par une papule de 1 à 2 mm, rouge-brun, circulaire et d'apparence cireuse. En peu de temps, elle est surmontée d'une vésicule. Parfois des bulles sont formées par coalescence de plusieurs vésicules. Si le processus est très aigu, les lésions subissent des changements hémorragiques et nécrotiques qui peuvent laisser des cicatrices varioliformes. Chez le même individu, on peut retrouver tous les stages de développement et de régression des lésions ainsi que des lésions typiques de pityriasis lichenoïde chronique [10].

Même si les lésions couvrent tout le corps, elles sont plus prononcées au tronc et aux surfaces de flexion des membres supérieurs et des cuisses. Elles sont aussi plus prononcées aux aisselles. Elles atteignent parfois les paumes et les plantes. La face et le cuir chevelu sont souvent épargnés mais il semble que cette atteinte serait plus fréquente chez les Bantous. On a parfois noté des lésions nécrotiques et hémorragiques sur les muqueuses orales et génitales.

Même si la maladie s'accompagne de peu ou pas de symptômes généraux, 4 cas ont été décrits où on notait une atteinte sévère de l'état général avec hyperpyrexie, asthénie profonde, anorexie, myalgies, polyadénopathies, agitation, parfois torpeur pouvant menacer la survie. L'éruption cutanée était décrite sous une forme aiguë, putulo-ulcéro-nécrotique. Les

analyses de laboratoire montraient peu de résultats anormaux. Après récupération, on n'a pas noté de récidive sur des périodes de "follow-up" variant d'un an à 10 ans [14, 15].

L'âge d'apparition et la distribution selon le sexe sont les mêmes que pour le pityriasis lichenoïde chronique.

Szymanski et ses adeptes (Montgomery, Graham, Fitzpatrick) [3] décrivent les lésions de Mucha-Habermann comme suit: infiltrat lymphocytaire périvasculaire dense avec envahissement de la paroi; épaississement de la paroi vasculaire jusqu'à occlusion complète des vaisseaux (suivie par la formation de lésions nécrotiques); diapédèse de globules rouges à tous les stages.

Marks et Black, dans leur revue du pityriasis lichenoïde (aigu et chronique), ont noté:

Dans 100% des cas, une infiltration lymphocytaire périvasculaire importante dans le derme superficiel et papillaire.

Dans 38% des cas, des globules rouges extravasés et dans 20% des cas, un certain degré de dommage vasculaire avec œdème des cellules endothéliales et un changement éosinophile de la paroi. Dans trois cas, les lésions avaient un aspect nécrotique et ulcéré et ils ont noté un dommage vasculaire sévère.

Pour ces auteurs, dans le pityriasis lichenoïde chronique et dans la forme aiguë de Mucha-Habermann, un infiltrat périvasculaire lympho-histiocytaire est habituel. Dans les lésions plus florides, il y a aussi un œdème du derme superficiel et un degré variable d'hémorragie ainsi qu'un gonflement des cellules endothéliales. Ces changements peuvent aussi être vus dans des lésions moins enflammées et sont alors moins intenses. Il n'y aurait pas de nécrose fibrinoïde, d'angéite leucocyto-classique ni d'autre signe de vasculite. (Sauf pour leurs trois cas où les lésions étaient très sévères). Il semble donc que même si les petits vaisseaux du derme superficiel sont impliqués, il n'y a pas d'évidence d'atteinte vasculaire marquée comme suggérée par Szymanski.

Par ailleurs, l'épiderme peut montrer des foyers isolés de parakératose au niveau de sa couche cornée, un peu d'œdème intra ou intercellulaire au niveau de la couche de Malpighi et quelques signes bénins de dyskératose.

Il n'y a pas d'étiologie précise et certaine connue. On a proposé à travers différentes études les hypothèses suivantes:

1) On a mentionné une étiologie virale sans jamais avoir pu mettre en évidence de virus.

2) Montgomery avait pensé à une étiologie tuberculeuse, mais celle-ci ne s'est pas confirmée.

3) Szimanski parle d'une vasculite comme cause de la maladie de Mucha-Habermann. Marks et Black n'approuvent pas.

4) Zlatkov, en 1972, dans une étude de onze cas de pityriasis lichenoïde a mis en évidence chez six sujets des tests de fixation du complément, une réaction intradermique et tests Saven-Feldman positifs pour la toxoplasmose.

Les mêmes patients ont rapporté un contact occupationnel avec des animaux. Les patients « toxoplasma positifs » [6] et trois patients ayant des tests négatifs ont reçu un traitement avec la pyrémethamine. Les six cas « toxoplasma positifs » ont répondu favorablement.

— Trois complètement guéris.

— Deux améliorés de 75%.

— Un amélioré de 50%.

Les trois cas « toxoplasmose-négatifs » n'ont pas été améliorés. L'auteur pense qu'une infection à *toxoplasma gondii* pourrait jouer un rôle étiologique dans le pityriasis lichenoïde. D'autres auteurs ont, par la suite, recherché une toxoplasmose dans leurs cas de pityriasis lichenoïde et n'ont pas eu de tests positifs [7, 18].

5) Hollander, en 1973, rapporte un cas de maladie de Mucha-Habermann apparaissant après l'administration d'orthonovum (2 mg norethindrone comme progestatif, 0.1 mg mestronol comme œstrogène). Les lésions ont régressé après la cessation d'orthonovum et ont récidivé après l'administration de provera. Après arrêt de toute hormonothérapie, la malade n'aurait pas eu de lésion pendant une période de "follow-up" qui allait à 2½ ans.

6) On a pensé qu'il pouvait s'agir de « bactérides nécrotiques » [20]. Piamphongsant [18] a fait une étude thérapeutique de 13 cas de pityriasis avec la tétracycline. Il pense que la maladie est probablement due à une réaction d'hypersensibilité à des agents infectieux qui amènerait une libération de substances vaso-actives.

Les lésions individuelles guérissent en environ deux semaines avec ou sans cicatrices selon la sévérité de la maladie. Les lésions apparaissent par poussées successives. La maladie peut durer de deux semaines à 3-5 ans. Il n'y a pas d'évolution vers une réticulose.

Comme toute maladie dont l'étiologie n'est pas connue, la gamme des traitements est assez étendue. On a déjà essayé dans le passé le calciférol (Canizares 1952) et les antimalariens.

Winkelman, en 1959, traite avec l'ACTH un cas de maladie de Mucha-Habermann avec succès [21].

On a aussi utilisé le méthotrexate. Roenigk a prescrit du méthotrexate à une dose de 20 mg par semaine suivie de 7.5 mg par semaine comme dose d'entretien chez un sujet présentant une maladie de Mucha-Habermann qui n'avait pas répondu au traitement par la pénicilline et la tétracycline [22]. En 1972, Cornelison, considérant la maladie comme une vasculite, traite avec succès six cas avec des doses variant de 7.5 à 20 mg per os par semaine. À ces doses, il n'a pas noté d'hépatoxicité quoiqu'il n'ait pas fait de biopsie. La durée des rémissions variait entre 2 à 4 semaines. Un cas a eu une période de rémission de six mois (sans médication).

En 1959, Shelley rapporte un cas qui a bien répondu avec un traitement de tétracycline à 2 mg par jour [22].

Une étude de 13 cas de pityriasis lichenoïde (tel que défini par Marks et Black) présentée dans le *British Journal of Dermatology* en septembre 1974 rapporte des succès thérapeutiques avec la tétracycline à des doses de départ de 2 gm par jour, puis diminuées à 1 gm par jour, pendant un mois [18].

Les lésions de la maladie de Mucha-Habermann peuvent simuler une varicelle, une variole ou une vasculite allergique. L'évolution des lésions et leur aspect polymorphe devraient faire éliminer les diagnostics de varicelle et de variole. Une vasculite allergique peut être différentiée sur une base histologique par la présence de polynucléaires envahissant les vaisseaux.

PAPULOSE LYMPHOMATOÏDE

Il nous semble opportun d'introduire ici une entité caractérisée par une éruption papuleuse récidivante d'évolution bénigne (ressemblant à la maladie de Mucha-Haberman) dont l'histologie montre des changements malins. Verallo [25] a décrit deux cas, en 1966, sous le titre "Mucha-Haberman's disease simulating a cutaneous lymphoma", ainsi que Grosshans [41]. McCauly [26], en 1968, a choisi le terme de « papulose lymphomatoïde » pour identifier ces cas.

L'éruption est papuleuse avec un aspect d'ensemble polymorphe. Ce polymorphisme a deux causes: la coexistence d'éléments d'âges différents; l'évolution variable de chaque papule qui, avant de guérir spontanément, passe ou non par un stade nécrotique.

La dimension de la lésion élémentaire varie de 2 mm à 2 cm, voire dans quelques cas 5 cm de diamètre. Certaines papules sont à peine saillantes, à peine érythémateuses. D'autres, plus grosses, de couleur plus foncée, sont à la fois beaucoup plus surélevées et beaucoup plus enfoncées dans le derme; en quelques jours, leur centre se déprime, s'aplatit, devient rouge noir avec quelquefois un piqueté encore plus sombre; une collerette desquamante entoure ce plateau discoïde de couleur très foncée; à partir de la collerette, les bords s'évasent en pente douce et se perdent dans un halo inflammatoire. D'autres papules se couvrent d'une squame plus ou moins psoriasiforme.

Chaque papule a une évolution d'environ 1 mois. Les poussées éruptives se répètent à des intervalles très variables d'un malade à l'autre. Il semble que pendant plusieurs semaines apparaissent, en moyenne tous les deux ou trois jours, 2 à 5 éléments, tandis que d'autres guérissent; ce rythme s'accélère ou se ralentit sans cause apparente.

L'éruption a habituellement une topographie grossièrement symétrique. Elle siège le plus souvent sur le tronc et sur les membres où elle atteint de préférence les extrémités; sa localisation exclusive possible aux paumes et aux plantes est très trompeuse; il arrive qu'elle s'étend au cou et au visage. Elle ne respecte pas toujours les muqueuses.

Les poussées évolutives se traduisent par la seule apparition de nouvelles lésions cutanées; elles ne s'accompagnent pas de signes fonctionnels, pas de signes inflammatoires généraux, pas de retentissement sur l'état général [27].

À côté de cette description classique, il faut mentionner le cas de Thomson et coll., cas dans lequel l'éruption était papulo-bulleuse et atteignait la peau et les muqueuses.

La maladie serait plus fréquente chez les hommes que chez les femmes. La plupart des cas sont rapportés chez des adultes allant jusqu'à l'âge de 85 ans. Un cas a été rapporté en 1973 par Degos et Civatte chez un enfant de 4 ans [28].

Black et coll. [29, 30, 31] considèrent la papulose lymphomatoïde comme une variante du pityriasis lichenoïde et varioliforme aigu. L. Valentino [33] révise les biopsies de 24 cas de papulose lymphomatoïde. Cliniquement, ces patients avaient de multiples papules qui sont devenues hémorragiques, ulcérées et qui ont guéri en laissant des cicatrices. À l'histologie, il y avait un infiltrat lympho-histiocytaire périvasculaire et extravasation de globules rouges. Il n'y avait pas de signe de vasculite nécrosante accompagnant cette image suggestive de pityriasis lichenoïde varioliforme aigu. Il y avait des

cellules atypiques lymphoréticulaires(plus abondantes dans les lésions jeunes et diminuées en nombre dans les lésions plus anciennes) pouvant suggérer une hémoréticulopathie. Ces cellules sont décrites comme bizarres, pléomorphiques et souvent hyperchromatiques. Leur dimension varie de 25 à 40 microns. Quelques-unes sont mononucléées pouvant ressembler aux cellules de Reed-Sternberg. Les mitoses sont plus ou moins nombreuses et souvent anormales. Leur noyau a un contour irrégulier dû à des replis de la membrane nucléaire. La chromatine est organisée en granules épais [29].

Marks et Jones, dans une étude histochimique de 15 cas, ont démontré que le cytoplasme des cellules atypiques montrait une activité en enzymes hydrolytiques (phosphatose acide, estérase non spécifique) importante et contrastait avec l'activité faible ou absente qu'on retrouvait pour les lymphocytes et les petites cellules mononucléées. De plus, Brounstein et coll. auraient démontré que les histiocytes possèdent une activité enzymatique hydrolytique alors que les cellules blastiques dans les leucémies et les cellules du Hodgkin montraient peu ou pas de réaction. On peut donc penser que les cellules atypiques de la papulose lymphomatoïde pourraient dériver d'histiocytes et qu'elles seraient distinctes des cellules blastiques de Reed-Sternberg [29, 35].

Verallo et coll. ne partagent pas cette opinion. Ils mentionnent que les cellules atypiques et les lymphocytes ont des réactions enzymatiques identiques qui sont différentes des autres cellules du derme dont les histiocytes. Cependant, il est à noter que cette opinion vient d'expériences non publiées [34, 27].

Les mêmes auteurs ont mesuré le contenu en ADN dans les noyaux des cellules composant l'infiltrat de la papulose lymphomatoïde par cytophotométrie de Feulgen. Ils ont démontré que:

— le contenu en A.D.N. des petits lymphocytes est comparable à celui de lymphocytes dans d'autres sites; les lymphocytes de moyen et de gros calibre ont des caractéristiques conformes à une population de cellules se reproduisant rapidement mais sans caractère malin; l'A.D.N., dans les larges cellules blastiques, est hypertétraploïde dans plus de 40% des cellules. Même si ces résultats sont généralement associés à une croissance maligne, ils n'ont pas trouvé d'évidence cytophotométrique de renouvellement de cellules parmi ces cellules blastiques (pas de valeurs intermédiaires de A.D.N.). Tenant compte de l'évolution clinique bénigne et des mitoses bizarres fréquentes, on a pensé qu'il y avait un mécanisme d'inhibition probablement de nature immunitaire.

Tous ne considèrent pas la papulose lymphomatoïde comme variante de la maladie de Mucha-Habermann. McCauly lui-même [36] ainsi que Verallo [34], dans une lettre à l'éditeur, pensent que la papulose lymphomatoïde est une maladie à part. On y souligne aussi l'association de maladies auto-immunes telles que: anémie pernicieuse, thyroïdite d'Hashimota, hypothyroïdie inexpliquée, arthrite rhumatoïde, etc.

Relaich, Degos et Civatte [37] individualisent la papulose lymphomatoïde sur des bases cliniques et histologiques à propos de trois observations.

Pour eux, la squame qui recouvre les papules est plutôt psoriasiforme, ce qui est différent des squames pitylichenoïdes. Sur le plan histologique, ils mentionnent que l'infiltrat dense avec atypies nucléaires de type hématodermique s'oppose aux entités histologiques du parapsoriasis en gouttes. De plus, le parapsoriasis de Mucha-Habermann, caractéristique par ses importantes lésions vasculaires et l'absence d'anomalies cytologiques, est également différent. Il faut mentionner ici que la place de la papulose lymphomatoïde dépend entre autres de celle que l'on donne au parapsoriasis en gouttes et à la maladie de Mucha-Habermann.

Sandbank et Fuermann [38] ont étudié au microscope électronique des biopsies de lésions récentes et anciennes de papulose lymphomatoïde. Dans les lésions récentes, ils ont retrouvé dans le cytoplasme de plusieurs cellules un treillis de filaments incurvés mesurant 160-180°A de largeur. Dans des sections transversales, ces filaments ont leur aspect microtubulaire avec une portion centrale translucide. Dans les lésions anciennes, ils ont noté une phagocytose de fibres de collagène et de débris nucléaires.

Des rapports récents ont montré la présence d'inclusions « paramyxovirus-like » dans le cytoplasme de maladies auto-immunes tels: lupus érythémateux, lupus érythémateux discoïde, polymyosite, dermatomyosite.

Fait intéressant, on retrouve ces inclusions dans les lésions jeunes seulement. Hashimoto et coll. auraient noté la présence d'inclusions dans les lésions actives de dermatomyosite. Norton a aussi rapporté une corrélation entre l'activité de la maladie et la proportion d'inclusions dans la polymyosite. Hashimoto a proposé récemment qu'une infection lente par un paramyxovirus incomplet pouvait causer des lésions malignes. De même une infection lente affectant le système réticulo-endothé-

lial pouvait amener une réponse auto-immunitaire chronique.

On a mentionné que cette maladies a une évolution bénigne. La durée de la maladie varie entre 1 et 40 ans. Trois cas cependant ont été rapportés dans la littérature qui ont eu une évolution mortelle:

1) Un cas de Kerwada est décédé après sept ans d'évolution d'une invasion maligne des ganglions lymphatiques et des organes internes [39].

2) Un cas de Black et Jones est décédé après 18 ans d'évolution. Une biopsie cutanée peu avant le décès montrait un sarcome anaplasique. Il n'y a pas eu d'autopsie [29].

3) Un cas de Dupont a développé, après 40 ans d'évolution, des tumeurs ganglionnaires et trachéales de malignité certaine [40].

Une surveillance de ces cas s'impose car on commence à décrire des évolutions malignes (même si elles sont rares). Il n'y a pas de traitement qui a fait ses preuves à ce jour. Le méthotexate (traitement déjà utilisé pour la maladie et Mucha-Habermann) devrait être évité ainsi que les stéroïdes systémiques, vu la possibilité d'une inhibition immunitaire de la progression de la maladie. Mentionnons enfin le succès thérapeutique réalisé dans un cas de papulose lymphomatoïde en utilisant les rayons ultraviolets [42].

PARAPSORIASIS EN PLAQUES

Il s'agit d'une maladie chronique. L'éruption est monomorphe et consiste en des plages érythémateuses superficielles, lisses ou squameuses. On n'y note jamais de papule, de nodule, de tumeur, d'infiltration, d'atrophie, d'érosion ou d'ulcération. La forme de chaque lésion est plus ou moins régulièrement ronde ou ovale. On retrouve à l'occasion des plages plus larges avec des rebords polycycliques formés par coalescence de lésions. Comme dans plusieurs maladies chroniques, on note parfois une tendance à involuer dans le centre à mesure que les lésions s'agrandissent. Le rebord des lésions tend à s'estomper progressivement. Les dimensions varient de 1 cm de diamètre à la grosseur de la paume, parfois plus. La coloration des plages est la même chez un patient mais peut varier d'un patient à l'autre. On note des lésions roses pâles ou rouges plus foncées. Parfois une coloration jaunâtre domine: c'est la xantho-érythrodermia Perstans de Crocker [43]. Sur les extrémités on aurait plus souvent une teinte rouge-bleuté.

La surface des lésions est tantôt lisse, tantôt rugueuse, recouverte de squames fines, grisâtres. Elles sont relativement adhérentes, mais lorsque détachées, elles laissent voir une surface sèche rougeâtre, bien différente de celle qu'on retrouve dans le psoriasis (signe Auspitz) [13, 10, 44, 45]. Les plages sont parfois « plissées » et ressemblent à du papier de cigarette et peuvent donner l'apparence d'une pseudolichenification. Le site le plus fréquemment atteint est au niveau des membres inférieurs, mais le tronc et les bras sont souvent affectés; on en retrouve rarement au niveau du visage, des paumes ou des plantes. Il y a peu de symptômes associés, mais on peut noter un prurit discret. Les plages sont plus proéminentes en hiver qu'en été. La maladie est plus fréquente au sud de l'Angleterre qu'au nord. Elle est moins fréquente en Amérique. La plupart des cas débutent vers le milieu de la vie (40 ans) et persistent indéfiniment avec ou sans rémission. Dans une étude de 180 cas, Samnan note des âges d'apparition entre 11 et 80 ans avec une majorité entre 31 et 60 ans et un pic dans la quarantaine. On y note une distribution selon le sexe de 148 hommes pour 32 femmes [45]. Elle est peu caractéristique. Elle sert surtout à éliminer d'autres diagnostics cliniques. L'épiderme peut être aminci et présenter un certain degré d'atrophie au centre de la plage avec une acanthose modérée aux extrémités des plages sans papillomatose ou allongement des crêtes épidermiques. Il n'y a pas de changements de poïkilodermie ni dégénérescence liquéfiante de la membrane basale. Il n'y a pas d'infiltrat dense dans le derme. L'infiltrat comprend surtout des lymphocytes et des monocytes, mais on y retrouve aussi des leucocytes, éosinophiles, basophiles et plasmocytes en petit nombre. Les fibres de collagène et élastiques peuvent être séparées par de l'œdème mais ne sont pas détruites. Il y a une certaine dilatation des capillaires superficiels sans changements de la paroi endothéliale [6]. On mentionne parfois que les lymphocytes peuvent migrer dans l'épiderme. À l'occasion, ils forment des micro-abcès composés d'un petit nombre de lymphocytes et de monocytes [11]. On n'y retrouve pas de cellule bizarre ou d'allure néoplasique.

L'étiologie est inconnue. Comme on l'a déjà mentionné, l'évolution est essentiellement chronique. Après une période d'extension des lésions, la plupart des cas demeurent statiques avec peu de fluctuations durant le reste de leur vie. Une très faible minorité a connu une rémission permanente. Keil et Lapière, en 1949, considèrent que le parapsoriasis en plaques porte le « germe du mycosis fungoïde » et que son apparition est question de temps et de terrain. Les deux affections auraient une même étiologie et constitueraient des stades de

gravité différente d'une seule et même maladie. Les lésions de mycosis fungoïde apparaîtraient sur une peau saine. Un prurit et des lésions à la tête pouvant être des éléments annonciateurs de mycosis fungoïde. Cependant, le mycosis fungoïde pourrait apparaître sans prurit ni infiltration. Dans son étude de 25 cas, Lapière rapporte 25% de transformation de la plaque en mycosis fungoïde [46, 47]. Montgomery décrit le parapsoriasis en plaques sous le titre "Simple discrete plaque type" et souligne son évolution chronique et bénigne [16, 6]. Samnan (auteur du chapitre sur les parapsoriasis de Rook) révise 180 cas de parapsoriasis en plaques. Ceux qui ont évolué vers un "pattern" réticulé ont été exclus par la suite et introduits dans le groupe des poïkilodermies. Il a aussi exclu des cas qui présentaient une histologie plutôt compatible avec une condition préréticulotique. Une étude pronostique a été faite sur 100 cas sur une période de 8 ans. 8 cas sont décédés d'une autre maladie non associée à leur condition cutanée. La maladie a persisté de façon chronique.

Samnan identifie cette entité sous le terme de "Parapsoriasis en plaques, bening type or chronic superficial dermatitis". Il explique que le parapsoriasis a un mauvais nom car le terme a été appliqué à deux ou plus de conditions différentes qui ne sont pas clairement séparées dans la littérature. De plus, les stages de tout début des formes préréticulotiques (décrites plus loin) peuvent ressembler d'assez près au parapsoriasis en plaques; cependant le "pattern" réticulé devrait apparaître en dedans de 2-3 ans. Une biopsie devrait donner un élément d'avertissement dans ces cas. De même les changements cliniques de début du mycosis fungoïde classique d'Alibert peuvent simuler un parapsoriasis en plaques; cependant les plages sont moins uniformes dans leur teinte et leur forme et l'histologie devrait la plupart du temps révéler la différence.

Une observation stricte des caractères descriptifs du parapsoriasis en plaques, tel que décrit par Samnan et Rook ainsi que par Montgomery, est nécessaire pour se prononcer quant au pronostic. Ainsi Fleischmajer, en 1965, rapporte que 6 cas sur 13 de parapsoriasis en plaques ont évolué vers un mycosis fungoïde (5 cas en 2 à 8 ans — 1 cas en 25 ans). Cependant sa description du parapsoriasis en plaques ne correspond pas à celle des auteurs cihaut mentionnés mais plutôt à la poïkilodermie atrophicans vasculaire de Samnan qui, elle, a effectivement un potentiel malin [48, 49].

Plusieurs autres cas sont décrits, en particulier dans la littérature française, où sous le terme de parapsoriasis en plaques on inclut des changements poïkilodermiques et réticulés [50, 51, 52, 53]. Deux cas, en 1969, ont été décrits par Graciansky et Kewada qui ont évolué vers une maladie maligne. Le premier cas a évolué en mycosis fungoïde après 10 ans d'évolution. Le deuxième cas, après 18 ans, a présenté une maladie de Hodgkin ou un sarcome à cellules réticulaires. Les critères cliniques et histologiques semblent bien observés et leur signification, dans le contexte actuel, paraît difficile à définir [54, 55].

Si on considère le parapsoriasis en plaques comme une maladie bénigne, il s'agit d'entreprendre un traitement symptomatique pour empêcher l'irritation. La lumière solaire naturelle ou artificielle peut induire une rémission temporaire. On peut aussi employer les stéroïdes topiques à court terme. Une surveillance de ces cas s'impose. Comme diagnostics différentiels, mentionnons: la dermite séborrhéique, le parapsoriasis en goutte, le pityriasis rosé, le syphiloderme maculaire et atrophique et le mycosis fungoïde. Les différences entre le parapsoriasis en plaques et le mycosis fungoïde présentent un intérêt particulier.

Les critères décrits par McCarthy qui suggèrent un mycosis fungoïde sont les suivants [13]:

1) L'infiltration marquée des lésions avec des différences de degré d'une lésion à l'autre. 2) La tendance à formation de cercles, de demi-cercles, et de fer-à-cheval avec groupement des lésions plutôt que la formation d'une simple plaque. 3) Moins d'uniformité dans la dimension, la forme, la couleur (généralement plus foncée et plus de variations de tons). 4) La tendance des lésions à involuer et à être suivies par de nouvelles plaques semblables ou de type différent. 5) Une atteinte plus fréquente du visage. 6) Un prurit plus persistant et souvent intense au point d'être intolérable. 7) Des épisodes de rémission ou d'exacerbation survenant spontanément ou à la suite de Rayons X.

Sur le plan histologique, on note dans le mycosis fungoïde un changement plus important de l'épiderme avec des micro-abcès de Pautrier qui sont différents des micro-abcès à lymphocytes qu'on peut rencontrer dans le parapsoriasis en plaques. De plus, l'infiltrat du derme est beaucoup plus polymorphe comprenant des lymphocytes, des histiocytes, des mastocytes, des plasmocytes et des leucocytes. On retrouve aussi des éosinophiles même dans les stages de début, ainsi que des cellules de mycosis fungoïde [10, 13] (cellules réticulaires monstrueuses, de forme irrégulière, de diamètre important et au noyau

dense avec des contours serpigineux au microscope électronique, pouvant ressembler au noyau des cellules de Sezary [56].

PARAPSORIASIS LICHENOÏDE (POÏKILODERMIE VASCULAIRE ATROPHIANTE (ROOK, SAMNAN)). (ATROPHIC PARAPSORIASIS (PALMER)). (LARGE PLAQUE TYPE OF PARAPSORIASIS EN PLAQUES (MONTGOMERY))

L'éruption peut être localisée ou plus rarement généralisée. Il s'agit de petites ou de grandes plages comprenant une pigmentation réticulée, une atrophie discrète avec des télangiectasies, des squames peu abondantes avec un érythème sous-jacent. L'atrophie peut n'apparaître qu'après 2-3 ans et jusqu'à ce moment l'éruption peut facilement être confondue avec un parapsoriasis en plaques (Fig. 1). Dans certains cas, on retrouve de petites papules de coloration rouge. La surface des plages peut avoir l'aspect d'un papier de cigarette et si on la « pince », on peut mettre en évidence du purpura. La distribution est souvent symétrique. Les sites de prédilection sont la poitrine, les fesses, les aisselles et autres régions cachées du soleil. Le visage, les paumes et les plantes sont rarement atteints. On a décrit un petit nombre de cas seulement avec une atteinte des muqueuses. Les symptômes généraux sont discrets ou absents, cependant le malade peut se plaindre de sécheresse surtout en hiver.

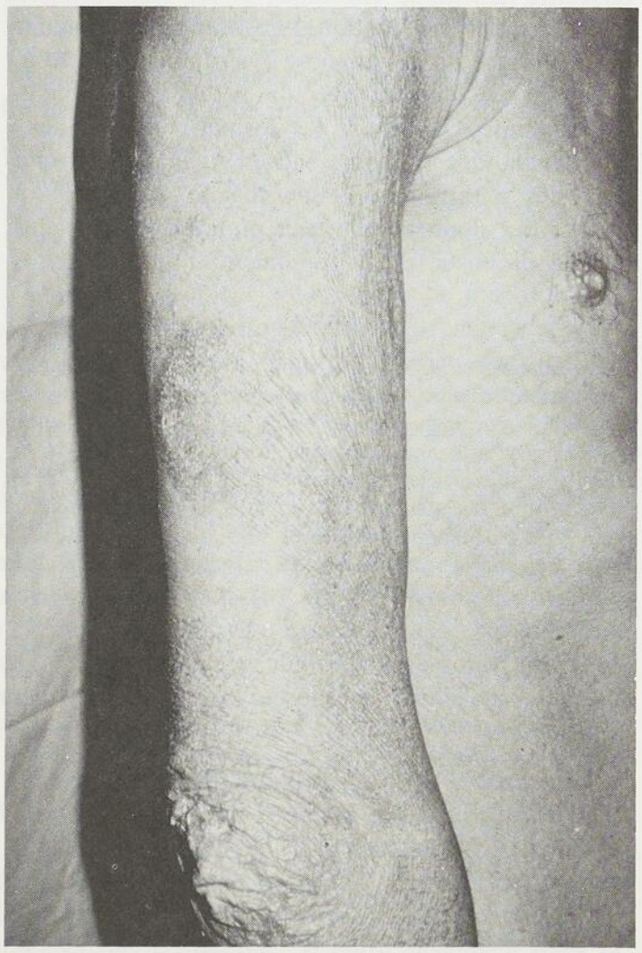


Fig. 1 — Placard érythémateux squameux mal délimité avec atrophie et aspect poïkilodermique au bras gauche.

Le terme de « parakératose variegata » décrit une variété de parapsoriasis lichenoïde ayant un aspect clinique particulier. La peau est sèche et on note des zones linéaires érythémato-squameuses formant un « pattern zébré » sur le tronc, les épaules et les membres [44]. La maladie n'est en général pas associée à d'autre maladie.

La maladie est rare, mais à distribution mondiale. Elle est plus fréquente chez les hommes que chez les femmes. La majorité des cas apparaît vers l'âge de 40 ans. Le nombre de cas apparaissant en bas âge est plus élevé que dans le parapsoriasis en plaques. Samnan, dans son étude de 107 cas de poïkilodermie atrophicans vasculaire, a 10 cas qui ont débuté entre 0 et 10 ans [45].

L'image histologique est plus caractéristique [44, 45]: couche cornée normale ou hyperkératosique, rarement parakératosique; l'épiderme est aminci. Il peut contenir des micro-abcès comme dans le parapsoriasis en plaques. Les cellules qu'ils contiennent sont des lymphocytes et des monocytes adultes et se différencient ainsi des abcès de Pautrier du mycosis fungoïde; une dégénérescence liquéfiante de la couche basale est fréquente.

On note un infiltrat dans le derme superficiel dont la limite inférieure est bien délimitée. Cet infiltrat envahit souvent l'épiderme quoique dans certains cas l'épiderme reste épargné. Il est composé surtout de lymphocytes et a des histiocytes. On note aussi du pigment de mélanine phagocyté par les histiocytes du derme. Il y a une dilatation des vaisseaux superficiels qui demeure discrète. L'étiologie est inconnue. Dans une étude élaborée de deux cas de poïkilodermie atrophicans vasculaire faite dans Cancer (1970), on n'a pu mettre en évidence ni de processus auto-immunitaire, ni d'induction par des rayons érythrogéniques (200-320 nm), ni d'anomalie des phosphatases alcalines des vaisseaux ni de changements malins des cellules dans le sang ou la moelle [57].

Une fois établie, la condition est habituellement permanente et parfois tout signe d'activité peut disparaître. Les plages peuvent demeurer inchangées pendant des années, mais d'autres lésions additionnelles peuvent apparaître. Après un certain temps, on peut remarquer des zones d'infiltration (Fig. 2); alors l'histologie évoque plus un mycosis fungoïde

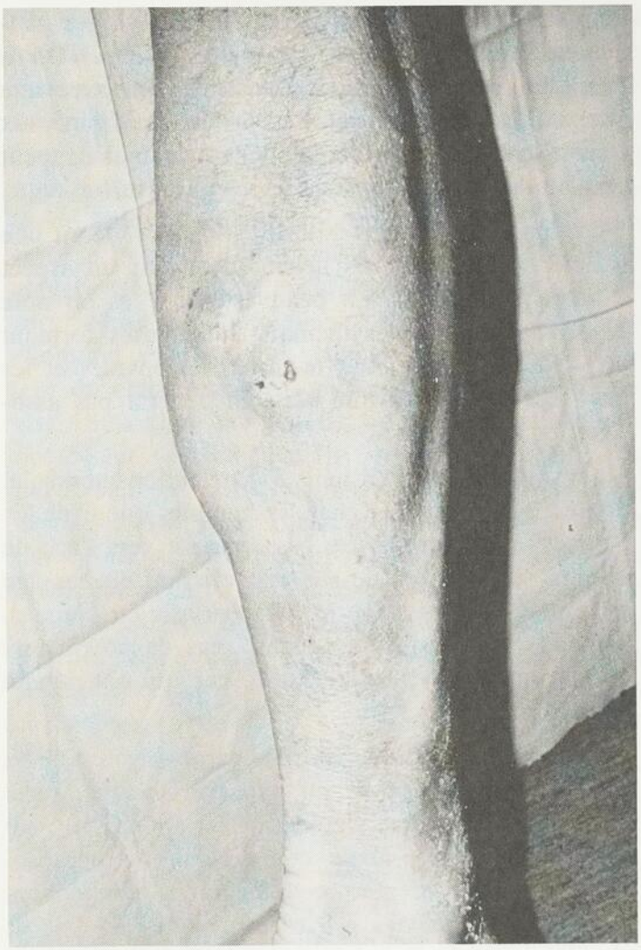


Fig. 2 — Apparition de nodules de mycosis fungoïde au niveau d'une zone de poïkilodermie vasculaire atrophiante du mollet.

ou une autre réticulose [50, 51, 52, 53, 58, 59, 60]. L'évolution possible vers une réticulose est admise de façon plutôt unanime. Cependant, le pourcentage de cas évoluant comme tel, ou le nombre d'années qui précèdent cette évolution ne peuvent être précisés. On note dans la littérature des écarts entre 2 et 30 ans. Certains auteurs pensent que même si la maladie peut progresser vers une réticulose, la survie du malade en est rarement raccourcie, la mort survenant souvent par une maladie intercurrente [44, 45, 57].

La lumière naturelle ou artificielle peut amener une régression des lésions dans certains cas. Une crème émoliante et une crème stéroïde peut amener une diminution de l'érythème et des squames et améliorer la texture de la peau. S'il y a apparition d'infiltration ou d'irritation, la radiothérapie locale est indiquée: 400 r avec 60-120 kv. Avec la progression des lésions, on suggère un traitement comme dans le mycosis fungoïde.

Résumé

Les auteurs rapportent une revue générale et une classification des parapsoriasis. Le parapsoriasis en gouttes est isolé des autres entités et comprend le pityriasis lichenoïde chronique et les formes aiguës varioliformées et nécrotiques de Mucha-Habermann. On y discute de la papulose lymphomatoïde vu sa ressemblance clinique avec la maladie de Mucha-Habermann. On retient les formes « en plaques » et « lichenoïdes » comme entités vraies dans le chapitre des parapsoriasis. Sur chacun des sujets on discute des données cliniques et histologiques ainsi que du pronostic et du traitement.

Summary

The authors outline a general review and a classification of the different types of parapsoriasis. Guttage parapsoriasis is considered as an entity and includes lichenoid chronic pityriasis and the acute forms of Mucha Habermann In the article, lymphomatoid papillomatosis is included in the discussion, because of its clinical resemblance with Mucha Habermann disease. The types « en plaques » and « lichenoïdes » are mainly described, stressing the clinical and histological features as well as their prognosis and treatment.

Note de la rédaction :

La bibliographie contenant 60 références sera fournie sur demande par les auteurs.

TOXICITÉ DU TELLURE ET DE SES DÉRIVÉS HYDROGÉNÉS

Yves LACASSE [1] et Clément RICHER [2]

Si le sélénium rappelle la lune et ses attributs, la fièvre tellurique des anciens référait à la fièvre intermittente ou paludéenne que l'on attribuait autrefois à la propagation des miasmes venus de la terre et qui infectaient les habitations.

Ce métalloïde de la famille du soufre fut découvert en 1782 par Muller Von Reichenstein dans les mines d'or de la Transylvanie (Roumanie).

PROPRIÉTÉS CHIMIQUES

Le tellure se présente sous la forme d'une poudre noirâtre, amorphe, inflammable à l'air ambiant, insoluble dans l'eau et le disulfure de carbone, mais soluble dans les acides et les alcalis.

SOURCES ET USAGES INDUSTRIELS

Le monde médical connaît peu ce métalloïde et ses dérivés dont les applications se rencontrent surtout dans l'industrie. En bactériologie, néanmoins, on l'utilise comme épreuve diagnostique des bacilles diphtériques qui réduisent les solutions de tellurite en tellure amorphe et permettent ainsi l'indentification du *Corynebacterium diphteriae*. Les dermatologistes l'ont également prescrit dans les cas de dermite séborrhéique (Gross & White; 1958). Enfin, on obtient de l'iode 131 en bombardant du tellure 129 avec des neutrons dans un cyclotron: les indications thérapeutiques du radioiode sont bien connues de tous et ne feront pas l'objet de mention dans cet exposé.

Sous-produit de l'affinage du cuivre, du plomb et du zinc, le tellure est récupéré des boues de l'anode (« anode slime ») et purifié à plusieurs fins. L'industrie pneumatique l'introduit dans les opérations de vulcanisation, afin de durcir le caoutchouc et assurer sa thermostabilité. Il entre également dans la formation de plusieurs alliages, notamment, avec le plomb, l'étain, l'argent et le magnésium, afin d'augmenter la dureté et la résistance à la corrosion du produit obtenu.

Employé comme semi-conducteur, utilisé comme pigment dans l'industrie du verre et de la céramique, l'industrie du fer et de l'acier l'intègre aussi dans certains alliages spéciaux exploitant encore une fois ses propriétés de durcissement et de résistance à la corrosion.

Métabolisme (DeMéio & Henriques; 1947)

À l'instar de plusieurs substances chimiques, la principale porte d'entrée du tellure dans l'organisme est représentée par la voie pulmonaire: les vapeurs d'oxyde de tellure (TeO_2) franchissent rapidement la barrière alvéolo-capillaire, constituant ainsi en milieu industriel la voie d'accès prioritaire de ce dérivé telluré.

Les composés hydrosolubles, notamment les sels de l'acide tellureux peuvent pénétrer dans la peau et ainsi augmenter l'absorption globale en milieu exposé. Malgré une absorption orale relativement faible, Reisert a étudié, en 1942, les effets de l'administration par cette voie d'une dose unique de dioxyde de tellure (TeO_2); la prise de 0.5 microgramme donnait lieu à une haleine alliacée de 30 heures et une dose de 15 milligrammes reproduisait le même phénomène pendant 237 jours! Il est alors facile d'imaginer les résultats d'une exposition chronique à ce corps métallique et partant, les conséquences d'une imprégnation tellurée.

Ce dernier, après absorption, se distribue dans tous les tissus et sa biotransformation hépatique s'opère par méthylation à l'origine d'un dérivé organo-métallique, le diméthyl tellure ($Te(CH_3)_2$) responsable de l'odeur alliacée présentée par les sujets surexposés.

L'excrétion lente, secondaire à une excellente fixation tissulaire, explique l'effet cumulatif du métalloïde et de ses dérivés. Toutes les voies impliquées trahissent l'élimination de ce corps par une odeur alliacée parfois intolérable. La sueur, l'haleine, les urines, les fèces présentent ce caractère odoriférant retrouvé à la suite de la consommation d'aliments dont le goût a été relevé par l'ail; mais rien de comparable dans l'intensité du phénomène observé à la suite de certaines agapes provençales! D'où la nécessité de maintenir les limites d'exposition à leur

[1] Consultant, Service de toxicologie, hôpital Santa Cabrini, Montréal.

[2] Chef du Service de toxicologie, hôpital Santa Cabrini, Montréal.

plus bas niveau, cette odeur alliacée apparaissant bien en deçà des concentrations aériennes permises par les hygiénistes de l'American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH).

Ainsi donc, l'élimination, en tout point comparable au sélénium, s'effectue par la peau, les phanères, la voie aérienne et le rein. Le cinquième d'une injection d'une dose unique de radio tellure (Te 129) se retrouvant dans les urines 5 à 6 jours plus tard, confirme encore une fois l'effet cumulatif du métalloïde.

Toxicité animale (Moxon; 1937)

L'exposition aiguë au dioxyde de tellure se traduit chez l'animal par des tremblements, une paralysie avec hyporéflexie ostéotendineuse, de la somnolence allant jusqu'à la perte de conscience, des convulsions et une défaillance respiratoire précédant la mort.

Toxicité humaine (Keall; 1946)

Cet auteur rapporte une intoxication en milieu hospitalier où l'on avait utilisé accidentellement 2 grammes de tellurite de sodium par voie intra-urétérale afin de procéder à une urographie rétrograde: deux patients trouvèrent la mort tandis qu'un troisième y échappait sans séquelles permanentes, la quantité injectée étant inférieure à deux grammes. Cette malencontreuse et fatale substitution des substances radioopaques a alors produit rapidement une halitose alliacée, des vomissements, des costo-lombalgies, de la stupeur suivie de perte de conscience puis de la dyspnée avec cyanose et six heures après la manipulation, le décès. Les constatations anatomo-pathologiques ont alors révélé une congestion pulmonaire, hépatique (stéatose), splénique et rénale.

Toxicité professionnelle (Mead & Gies; 1901: Shie & Deeds; 1920: Steinberg; 1942: Amdur; 1947:

Schroeder; 1967)

La toxicité chronique en milieu industriel se traduit d'une part par un tableau clinique non spécifique et difficile à objectiver, sinon par l'odeur alliacée de l'haleine, des téguments, des urines et des fèces. Le travailleur accuse de la xérostomie et présente de l'oligosialie avec dysgueusie métallique. La symptomatologie s'accompagne de somnolence, d'apathie, d'étourdissements et de phénomènes dépressifs. L'anorexie, les nausées et parfois les vomissements couronnent le tout. Il est important de noter que l'halitose alliacée, la dysgueusie métallique et la somnolence (en l'absence de toute autre cause) ne s'observent que rarement à des taux urinaires de tellure inférieurs à 0.01 mg/1. Néanmoins, des cas de susceptibilité individuelle sont observés et rapportés.

PRÉVENTION

La détermination atmosphérique du tellure s'effectue par un précipitateur électrostatique. Les limites tolérables d'exposition (TLV:0.1 mg/m^3: ACGIH) semblent protéger le sujet exposé d'une intoxication chronique par le métalloïde et ses dérivés mais non de lui éviter les effets désagréables de l'halitose alliacée. Il faut atteindre des limites dix fois inférieures (de l'ordre des TLV russes: 0.01 mg/m^3) pour se débarrasser littéralement de ce malencontreux inconvénient.

Les micro-poussières de tellure étant inflammables et explosives, il faut bien délimiter les opérations, interdire de fumer dans la zone de production et d'usinage, imposer le port de gants, de tabliers, de verres afin d'assurer la protection cutanéo-muqueuse et oculaire adéquate: enfin opérer en vase clos, sinon sous ventilation générale ou locale dans le but d'éliminer l'odeur alliacée chez les travailleurs. Advenant l'insuffisance des installations, des masques avec adduction d'air peuvent être utilisés en attendant la mise en place des systèmes adéquats d'aération.

TRAITEMENT
(DeMeio & Amdur; 1947; 1958)

Aucun antidote spécifique n'étant disponible et la néphrotoxicité du BAL ayant été démontrée par les expériences animales d'Amdur, l'approche thérapeutique de l'intoxication aiguë ou chronique demeure symptomatique.

Pinto préconise l'utilisation de l'acide ascorbique à raison de quatre grammes/die en vue d'atténuer ou d'enrayer l'halitose alliacée chez les sujets exposés (1975). Nous ne préconisons pas cette thérapie, sinon de façon transitoire, sans modifier les installations opérationnelles génératrices de sa survenue. Nous y reviendrons au chapitre du sélénium. Il faut dire néanmoins que Svirbeley a démontré en 1938 une diminution de la concentration tissulaire de vitamine C chez l'animal intoxiqué par le tellure. De plus, plusieurs auteurs prétendent que l'odeur alliacée rencontrée chez les ouvriers surexposés au sélénium et à ses congénères serait uniquement attribuable à la contamination de ce métalloïde et des dérivés sélénifères par le tellure. Ils avancent plusieurs arguments pour étayer cette hypothèse notamment qu'il est difficile au point de vue pratique, de retrouver l'un sans l'autre à l'instar de l'arsenic et

de l'antimoine. Nous endossons la probabilité de ces affirmations mais, quoi qu'il en soit, estimons que les sujets exposés ne devraient pas en supporter les conséquences, et les TLV québécoises, ramenées à 0.01 mg/m³.

CONCLUSION

La revue extensive de la littérature, à ce jour, ne recèle aucune étude épidémiologique témoignant de l'exposition industrielle (micro-environnement) et urbaine au tellure et à ses dérivés. Aucun protocole de surveillance médicale et de prévention n'est décrit sauf au bref résumé paru dans un fascicule de l'Association Américaine d'Hygiène Industrielle (AIHA: Hygienic Guide Series). Aucune étude n'est publiée en ce qui a trait à la toxicité chronique humaine (tératogénicité; carcinogénicité et mutagénicité), les observations colligées les plus longues et rapportées ne dépassant pas 22 mois. Il faut néanmoins souligner qu'elles n'ont pas dévoilé de toxicité chronique. De plus, les études de toxicité animale rapportées ayant été réalisées sur de petites populations, sans instrumentation moderne, en l'absence de la microscopie électronique et de la spectrométrie d'absorption atomique dans bien des cas, ne nous renseignent pas suffisamment quant à la toxicité fondamentale du sujet concerné. Par ailleurs, la limite tolérable d'exposition n'a pas été réévaluée ou modifiée depuis de nombreuses années et si elle met à l'abri d'une intoxication chronique les sujets exposés, elle ne semble pas leur éviter les inconvénients socialement indésirables de l'odeur alliacée en espérant, et cela demeure une hypothèse de travail, que ces effets ne sont pas accompagnés ou ne traduisent pas une hépato-toxicité sous-jacente. Enfin, aucune thérapeutique spécifique de l'imprégnation ou de l'intoxication n'étant proposée, il faut insister sur les méthodes techniques et médicales de prévention et d'hygiène, entreprendre des recherches fondamentales chez l'animal et réévaluer les données actuelles ou antérieures à la lumière des résultats obtenus en les comparant éventuellement avec celles qui sont ou seront entreprises dans d'autres milieux.

APPENDICE

TOXICITÉ DE L'HYDROGÈNE TELLURÉ

Synonymes: acide tellurhydrique, acide hydrotellurique.

Gaz incolore, malodorant, facilement détectable, plus dense que l'air (4.5), se dissolvant et se décomposant dans l'eau, l'acide tellurhydrique se décompose rapidement dans l'air et, conséquemment, présente une toxicité inférieure à l'arsine et à l'hydrogène sélénié.

SOURCES ET USAGES INDUSTRIELS

L'action de l'acide chlorhylrique (HCL) sur le tellure d'aluminium (Al_2Te_3) donne naissance à l'acide hydrotellurique. Aucun usage industriel lui est connu ou est rapporté.

Toxicité animale (Webster; 1946)

Ce gaz s'est avéré un hémolytique puissant chez le cobaye; cependant, cette observation n'a pas été rapportée chez l'humain. Hormis cette mention, sa toxicité n'est pas sans rappeler celle de l'arsine, de la stibine et de l'hydrogène sélénié.

Toxicité industrielle (O.M.S.: Organisation Mondiale de La Santé: Genève 1934)

À l'instar de l'hydrogène sélénié, la toxicité de l'acide tellurhydrique se traduit par une action irritante, à faible concentration, sur les muqueuses des voies respiratoires supérieures et des alvéoles pulmonaires. Ce tableau clinique d'une exposition à ce gaz se manifestera par des céphalées, des malaises et des étourdissements accompagnés d'halitose et de sudation alliacées et des troubles cardio-respiratoires allant jusqu'à la pneumonie chimique (Dennis et Anderson; 1914).

PRÉVENTION

Aucune opération impliquant la production de ce gaz ne devra s'exécuter dans un espace restreint, sinon en vase clos ou sous couvert d'un masque avec adduction d'air et à des limites tolérables d'exposition inférieures à la TLV (TLV: 0.1 mg/m³ Sax: 1951).

THÉRAPIE

Advenant une intoxication, le sujet exposé devra être retiré du milieu ambiant, oxygéné rapidement, et le cas échéant, soumis à une antibiothérapie avec ou sans corticoïdes (pneumonie chimique). L'oedème aigu du poumon sera traité suivant les méthodes conventionnelles de cette condition. Amdur (1958) rappelle la contre-indication du BAL (Dimercaprol) dans cette affection (néphrotoxicité).

Ainsi, l'exposition à l'hydrogène telluré doit faire l'objet de précautions particulières mettant l'accent sur la prévention, aucune raison valable ne justifiant la survenue d'une intoxication sinon l'ignorance et/ou la méconnaissance de ses dangers en milieu occupationnel.

Résumé

L'historique, les usages industriels et les sources d'exposition du tellure sont passés en revue. Le métabolisme, la toxicité animale et industrielle

étayés. Les méthodes de prévention et les aspects thérapeutiques sont discutés et un programme de surveillance médicale en milieu industriel y est ébauché à la lumière d'une revue de la littérature et de l'expertise des auteurs en milieu industriel.

Summary

Historical aspects, industrial uses and sources of exposure of tellurium are reviewed. The metabolism, the animal and human toxicity are stressed out. The preventive and therapeutic measures are discussed and medical survey program in the industrial milieu elaborated following an extensive review of the literature and the authors' expertise with occupational environment of the worker.

BIBLIOGRAPHIE

Note — La bibliographie est reportée à la fin de l'article qui suit sur la toxicité du sélénium et de ses dérivés.

TOXICITÉ DU SÉLÉNIUM ET DE SES DÉRIVÉS

Yves LACASSE [1] et Clément RICHER [2]

HISTORIQUE

Ce n'est qu'à l'aube du 19e siècle, que Berzelius fait la découverte du sélénium, métalloïde retrouvé alors dans les poussières des tuyaux d'échappement de four à réverbère (fluedust pyrite) utilisé pour la fabrication de l'acide sulfurique: il identifie ce nouveau corps dans les résidus de préparation de l'acide et en décrit quelques propriétés.

SOURCE MÉTALLURGIQUE

Bien qu'omniprésent dans la nature, que ce soit dans les plantes sélénifères (North Dakota et Wyoming) ou dans la Zorgite (séléniure de cuivre et de plomb) en Argentine, on le retrouve principalement aujourd'hui dans l'industrie métallurgique. Il constitue un sous-produit de l'affinage électrolytique du cuivre, du plomb, du nickel, de l'or, de l'argent et du zinc. Récupéré des anodes boueuses du bain d'électrolyse, le sélénium subit plusieurs traitements de purification pendant lesquels il se présente sous différents états (solide, liquide, gazeux). Malgré la mécanisation des opérations et la ventilation générale, l'exposition aux vapeurs, aux fumées et aux poussières (moins de 3 microns) constitue un danger potentiel dont nous reparlerons ultérieurement.

USAGES INDUSTRIELS

Les métallurgistes lui ont trouvé de nombreuses qualités et ainsi ils utilisent le sélénium à des fins multiples et variées: l'industrie électrique s'en sert dans la fabrication de cellules photoélectriques et de redresseurs de courant (augmentation de la conductivité), l'industrie lourde l'utilise pour améliorer la « mécanisation » et la résistance à la corrosion de certains aciers spéciaux. On exploite également ses propriétés antiabrasives au cours de l'usinage de tuyaux de caoutchouc et de gaines de cables. Le sélénium décolore le verre teinté par les scories du fer et colore la céramique en rose, rubis et en noir. Catalyseur dans l'industrie chimique, on emploie ses pigments en peinture (sulfosélénide de cadmium) et on l'utilise également comme insecticide (sélénate de sodium). Cette énumération ne présente pas un caractère exhaustif, mais elle témoigne plutôt de l'éventail des utilisations industrielles de ce métalloïde et ainsi oriente le clinicien et l'hygiéniste quant aux sources potentielles d'exposition en milieu occupationnel.

SOURCES D'EXPOSITION

L'utilisation du sélénium et de ses dérivés (oxydes, oxychlorure, sélénites, sélénates et hydrures) expose les ouvriers à leurs vapeurs, à leurs fumées et à leurs poussières et ainsi, peut présenter certains dangers si les limites tolérables d'exposition (TLV, MAC) ne sont pas respectées. La source d'exposition probablement la plus importante par ses dangers (intoxications aiguës et chroniques) et la méconnaissance ou l'ignorance de la nature des produits manipulés et conséquemment, des substances chimiques impliquées (notamment le sélénium), est représentée par les ateliers rudimentaires de rebus métalliques (scrap metal) de toutes sortes. Le recyclage des métaux usagés (batteries, tôles galvanisées, aciers spéciaux, vieux tuyaux, etc.) par le broyage, le « smeltage » et la coulée de métaux en fusion expose les travailleurs à une pléiade de corps inorganiques et organo-métalliques. Ce type d'opération ferme la boucle du cycle industriel des substances chimiques utilisées à d'innombrables fins commerciales et recoupe sinon explique leur présence sans

[1] Consultant, Service de toxicologie, hôpital Santa Cabrini, Montréal.

[3] Chef du Service de toxicologie, hôpital Santa Cabrini, Montréal.

cesse croissante dans l'environnement et les écosystèmes animaux et végétaux.

MÉTABOLISME

La voie pulmonaire constitue en milieu industriel la principale route d'entrée du sélénium et de ses dérivés dans l'organisme. Son action irritante sur la muqueuse du tractus gastro-intestinal limite son absorption par cette voie alors que l'action corrosive, vésicante et nécrosante de l'oxychlorure de sélénium crée une solution de continuité dans la peau et permet la pénétration de ce métalloïde dans le corps humain.

Les membranes cellulaires franchies, le sélénium se distribue dans tous les tissus (rein, rate, pancréas, cœur, poumons, muscles striés, phanères et foie). Sa biotransformation s'amorce dans le foie où ses dérivés sont transformés dans un premier temps, en sélénium métallique puis sont méthylés. Cette détoxification intrahépatique donne naissance à deux corps organo-métalliques, le diméthyl sélénium (Se (Ch_3 2) et le sélénium méthionine. La saturation des mécanismes de biotransformation enzymatique de cet émonctoire est probablement à l'origine de la toxicité animale et humaine que nous décrirons ultérieurement, certains dérivés de sélénium étant carcinogènes chez l'animal (Doig: 1956; Schroeder: 1972). L'excrétion rénale s'avère quantativement la plus importante (50-80%) et donne naissance à des urines d'odeur alliacée. L'élimination pulmonaire des métabolites (3-10-%) est également à l'origine d'une halitose alliacée, variable d'un individu à l'autre et non pas toujours reliée à la durée de l'exposition ou à la concentration aérienne du métalloïde ou de ses dérivés. La peau et les phanères constituent enfin d'autres voies excrétrices secondaires et témoignent respectivement de l'exposition séléniée par la sudation alliacée et la présence des métabolites sélénifères dans les ongles et les cheveux.

Toxicité animale : (Franke: 1934-35; Moxon: 1937-38; Smith: 1939; Trelease: 1949)

Plusieurs auteurs ont décrit une épizootie sèche (North Dakota et Wyoming) caractérisée par une myopathie résultant de l'ingestion par les animaux affectés de végétaux sélénifères. L'intoxication aiguë se traduit par une atteinte oculaire avec larmoiement à l'origine de cécité fonctionnelle (blind staggers) et une paralysie motrice conduisant à la défaillance respiratoire et à la mort. La toxicité chronique (« alcali disease ») se manifeste par une émaciation et une épilation progressives de l'animal dont les sabots deviennent friables et prennent une morphologie bizarre et inusitée. L'anémie s'installe, le foie devient cirrhotique et la fonction rénale s'altère (dégénérescence tubulaire). La progéniture de ces bêtes présente des malformations congénitales.

Toxicité industrielle : (Hamilton: 1925; Dudley: 1936; Motley: 1937; Duvoir: 1937; Dudley: 1938; Haiten: 1939; Lemly: 1939; Pringle: 1942; Amor: 1945)

Le sélénium et ses dérivés étant des irritants de la peau, des yeux et des muqueuses, l'arbre trachéobronchique et le tractus gastro-intestinal demeurent les systèmes les plus exposés à leurs actions toxiques; néanmoins, l'organisme ne reste pas exempt de leurs effets systémiques sur certains organes cibles notamment la moelle osseuse et le foie. Ainsi la toxicité chronique cutanéo-muqueuse se traduit par des dermites souvent étiquetées non spécifiques, des surfaces les plus exposées (irritation directe du SeO_2) ou parfois d'éruptions d'allure urticarienne chez des ouvriers nouvellement exposés. Si l'oxyde de sélénium ne provoque qu'un érythème d'approche thérapeutique relativement facile, l'oxychlorure par son action vésicante puissante détermine des brûlures du 3^e degré très douloureuses et lentes à guérir. Quant aux yeux, ils sont souvent le siège de conjonctivite et de blépharite avec ou sans blépharospasme.

Les ouvriers chroniquement surexposés à des concentrations anormales de sélénium (supra TLV) présentent un tableau clinique où la symptomatologie subjective prédomine (asthénie, lassitude, apathie, nervosité, dépression et sudations nocturnes) ou encore s'avère non spécifique à prime abord (pâleur des téguments, langue chargée, dysgueusie métallique, coryza, blépharo-conjonctivite, anorexie et nausées); néanmoins, la notion d'une exposition chronique ou d'expositions répétées à des limites intolérables de sélénium au poste de travail, la nature des opérations effectuées par le sujet concerné — surtout l'exécution de temps supplémentaire, la TLV étant calculée sur une base horaire de huit heures, cinq jours par semaine — orientent d'emblée l'impression diagnostique d'une surexposition ou d'une imprégnation par le sélénium. L'observation d'une halitose et/ou de sudation alliacées, le taux de sélénium urinaire supérieur à 0.1 mg par litre (Glover: 1967) corroboreront cette hypothèse. Une anémie et la perturbation des paramètres de la fonction hépatique (transaminases et phosphatase alcaline élevées) traduisant respectivement une atteinte médullaire et hépatique documentée par l'élévation progressive du sélénium urinaire (0.2 — 0.5 mg/1) amèneront le médecin du travail ou le toxicologue à poser un diagnostic d'intoxication chronique par le

sélénium. Le malade devra alors être retiré de la source d'exposition, traité sur une base externe ou intrahospitalière et on devra procéder dans les plus brefs délais à un échantillonnage de l'air ambiant à son poste de travail afin de déterminer la relation attendue de cause à effet entre l'exposition et l'intoxication observée. Sur ce chapitre, il faut rappeler les remarques de Dudley qui soulignait dès 1936 l'incidence plus marquée d'intoxication chronique chez les sujets jeunes, neurasthéniques, d'allure frêle et au teint pâle; il rapporte alors une tendance accrue aux manifestations cliniques engendrées par l'exposition à ce métalloïde alors qu'il observait le phénomène inverse chez les sujets costauds et de forte constitution. Malgré l'absence d'une étude épidémiologique tenant compte de ces observations entre autres variables pertinentes, nous estimons devoir prendre le tout en considération au moment de l'examen d'embauchage afin de ne pas soumettre inutilement certains sujets préalablement destinés à présenter cette affection pour des raisons constitutionnelles, de susceptibilité individuelle ou pour toutes autres causes ignorées à ce jour. Bien que peu fréquente, l'exposition aiguë aux vapeurs rosées d'oxyde de sélénium (SeO_2) engendre un tableau clinique assez grave pouvant donner naissance à une pneumonie chimique et éventuellement à un œdème aigu du poumon (Mothley: 1937; Lemley: 1939): l'agression pulmonaire s'accompagne d'une atteinte fonctionnelle de l'état général, d'halitose alliacée, de nausées et de vomissements et parfois de spasmes tonicocloniques avec opisthotonos, hypotension et d'une dépression respiratoire. Cette intoxication séléniée aiguë présentant certaines analogies avec une exposition aiguë à l'arsenic ou au tellure, régresse en quelques jours vraisemblablement sans séquelles, après cessation de l'exposition.

ODEUR ALLIACÉE

Une controverse bien légitime a toujours existé quant à la nature du produit chimique responsable de cette manifestation témoignant de l'exposition, de l'imprégnation ou de l'intoxication par ce métalloïde.

Bien sûr là où le tellure contamine ce dernier, plus particulièrement dans l'industrie de l'affinage du cuivre, il est difficile de dissocier les composants des boues du bain d'électrolyse et d'imputer à l'un plus qu'à l'autre la responsabilité de cette cacosmie. Néanmoins, l'industrie des semi-conducteurs utilise le sélénium purifé à 99.9999%, virtuellement sans aucune scorie, notamment le tellure; l'halitose alliacée y est observée et la cessation de l'exposition se traduit par sa disparition en 7 à 10 jours contrairement aux 90 jours requis pour le tellure.

Il semble que le diméthyl sélénium en soit le facteur responsable; la biotransformation hépatique du sélénium et de ses dérivés engendre chez l'humain ce métabolite organo-métallique, nous l'avons vu. Les animaux de laboratoire exposés présentent le même phénomène et les bactéries ensemencées sur des milieux de culture sélénifères confèrent aux micro-organismes la même odeur perceptible par tout observateur doué d'une olfaction normale.

TRAITEMENT

En milieu industriel, l'accent doit nécessairement être mis sur la prévention et ainsi, des programmes de surveillance occupationnelle doivent être élaborés afin d'exercer un contrôle rigoureux de l'état de santé des travailleurs.

Étant donné l'absence d'un tel protocole, il faut garder l'esprit ouvert et tenir compte de toute remarque ou observation susceptibles de le modifier ou de l'améliorer sans oublier les notions déjà acquises et décrites dans la littérature. Trop de substances chimiques se sont avérées toxiques après de nombreuses années d'utilisation et reconnues responsables de toxicité grave pour céder à un laisser-aller dans ce domaine (amiante, chlorure de vinyle). La toxicité chronique du sélénium et de ses dérivés comportant l'atteinte de plusieurs systèmes, ceux-ci devront faire l'objet d'une surveillance plus particulière lors des examens périodiques (hépatotoxicité, hématotoxicité).

PROGRAMME DE SURVEILLANCE DES EMPLOYÉS EXPOSÉS AU SÉLÉNIUM ET AU TELLURE ET À LEURS DÉRIVÉS

I. *Examen annuel:*

Il s'agit d'un examen complet majeur comportant: les antécédents personnels, héréditaires et les habitudes individuelles; l'histoire occupationnelle (poste de travail, cadences, rotations, les accidents de travail avec ou sans séquelles et les maladies et/ou intoxications industrielles avec ou sans morbidité secondaire); l'anamnèse et la revue détaillée de tous les systèmes en insistant sur les aspects pertinents aux substances chimiques impliquées (ici le sélénium); un examen général complété par une investigation radiologique (radiographie pulmonaire), électrique (ECG chez les sujets âgés de 40 ans et plus ou sur indication) et biologique (hémogramme, analyses des urines, transaminases SGOT-SGPT, phosphatase alcaline et dosage du sélénium et du tellure urinaires).

Les sujets ayant subi cet examen de préembauchage seront revus 4 à 6 semaines plus tard au cours

d'un examen de relance (follow-up) (feuille annexe). Le bilan de l'investigation demandée sera évalué, un diagnostic final posé et des recommandations formulées. Devront être écartés de l'exposition au sélénium et au tellure les sujets porteurs:

1. de dermite atopique

2. d'allergies cutanées et des voies respiratoires supérieures (fièvre des foins)

3. de troubles hépatiques constitués (stéatose et/ou cirrhose de toute étiologie, hépatite en voie de guérison (3-6 mois) alcoolisme chronique).

4. de neurasthénie chronique, syndrome anxio-dépressif patent.

5. de troubles pulmonaires chroniques (bronchite, emphysème, asthme)

6. de troubles rénaux chroniques (insuffisance rénale chronique, néphrite chronique)

7. de troubles digestifs chroniques (ulcère gastro-duodénal, gastrite)

Bien sûr ces contre-indications ne constituent pas une entrave à l'occupation d'un autre poste de travail: néanmoins, ce bilan devient nécessairement la pierre angulaire de toute médecine préventive en ce qui a trait au sélénium et au tellure.

II. *Examen partiel de systèmes* (saisonnier)

Les sujets exposés au sélénium et au tellure doivent être revus tous les trois mois. La réévaluation devra comporter la revue des systèmes suivants avec examen annexe: système nerveux, système orl-ophtalmo, système digestif, système pulmonaire et système cutanéo-muqueux. Le dosage du sélénium et du tellure urinaires complète ce bilan de relance. Advenant l'augmentation des taux urinaires de ces métalloïdes, on devra procéder à un contrôle et réévaluer la crase sanguine (hémogramme) et la fonction hépatique (SGOT-SGPT-PA).

III. *Examen de relance* (mensuel)

Les sujets présentant les anomalies cliniques et biologiques suivantes devront être revus sur une base mensuelle et éventuellement retirés de l'exposition:

1. Tableau clinique d'imprégnation séléniée ou tellurée (anamnèse et examen accompagné d'une élévation progressive du sélénium (+ 0.1 mg/1) et du tellure (0.01 mg/1) urinaires.

2. Les modifications des paramètres de la fonction hépatique (SGOT-SGPT-PA) accompagnées d'une élévation du sélénium et du tellure urinaires détermineront *ipso facto* la cessation immédiate de l'exposition et commanderont une investigation médicale complète en clinique externe ou en milieu hospitalier. Le directeur du Service de santé communautaire sera avisé des résultats de ce bilan et de l'évolution de l'intoxication. Aucun employé reconnu comme intoxiqué ne pourra regagner son poste de travail avant guérison complète, c'est-à-dire, normalisation du sélénium et/ou du tellure urinaires, correction des paramètres hépatiques et disparition de la symptomatologie clinique. De plus, les conditions de l'environnement du poste alors occupé devront être corrigées si elles s'avèrent d'emblée reliées directement à la maladie. Advenant l'absence de modification ad hoc, l'ouvrier devra être muté à un autre département après concertation avec le directeur médical de l'usine, le médecin traitant et le directeur du Service de santé communautaire.

PRÉVENTION

Elle comporte une approche technique impliquant la détermination atmosphérique du sélénium par précipitateur électrostatique (méthode de Chernyi) visant à maintenir la concentration aérienne de ce métalloïde en dessous de 0.2 mg/m3 (A.C.G.I.H.: 1969). Les opérations en vase clos, la ventilation générale et/ou locale constituent le meilleur moyen d'obvier à toute transgression de ces limites d'exposition en milieu industriel; néanmoins, la manipulation directe du sélénium et de ses dérivés doit amener le sujet exposé à porter des gants, un tablier et un masque protecteur afin de lui assurer le maximum de protection surtout si certaines opérations sont exécutées loin des bouches d'aération et spécialement dans un espace confiné. Le port de verres protecteurs s'impose si l'ouvrier manipule des dérivés liquides (solution d'oxyde hydrosoluble ou d'oxychlorure).

Lors des opérations de nettoyage des ventilateurs ou des appareils destinés à récupérer le sélénium (« roster ») un masque avec adduction d'air doit être utilisé. Enfin et à l'instar de plusieurs autres types d'exposition métallique en milieu industriel, il est interdit de fumer, de boire ou de manger au poste de travail pendant les opérations et avant toute toilette personnelle. Évidemment, tout employeur doit mettre à la disposition de ses ouvriers les objets de toilette requis (douche, serviette, savon, dentifrice, lime à ongles) et indispensables et veiller en collaboration avec eux au respect de ces méthodes préventives.

THÉRAPEUTIQUE

La projection oculaire entraînant l'opacification transitoire de la cornée, le lavage avec sérum phy-

siologique s'impose dans les plus brefs délais suivi de l'application d'onguent à base de thiosulfate de sodium (10%). Le même produit sera appliqué sur la peau en cas de brûlures, les dérivés séléniés érythématogènes étant alors transformés en sélénium amorphe. Les dermites toxiques peuvent également se traiter avec la calamine. Ces conditions pathologiques entraînent évidemment la cessation de l'exposition à ce corps et devront éventuellement susciter l'avis de l'ophtalmologiste et/ou du dermatologiste.

Amdur (1948) suggérait l'utilisation de l'acide ascorbique à raison de 10 mg/kg afin d'enrayer l'halitose alliacée. Cette approche thérapeutique ne peut être que palliative et utilisée dès lors de façon transitoire afin d'enrayer une manifestation d'imprégnation séléniée qui, nous le concevons fort bien, représente un problème cosmétologique et psychosocial d'envergure malgré son caractère inoffensif sur le plan pathologique. Encore une fois, il faut ici prévenir son apparition et ainsi éliminer à la fois un facteur en surexposition et de désagrément. De toute façon, cette thérapeutique semble inefficace sans cessation de l'exposition, ne traite qu'un symptôme, si malencontreux soit-il, acidifie les urines de façon inconsidérée et non sans contre-indication tout en ne résolvant pas un problème récurrent lors de la réexposition si le sujet affecté a été véritablement soulagé de sa présence. Enfin, l'emploi du BAL (British Anti-Lewisite: dimercaprol) a été prôné par le même auteur lors d'intoxication aiguë mais son utilisation a été par la suite déconseillée par ce dernier à la suite d'expériences animales où il a démontré son caractère néphrotoxique (Amdur: 1958; Belogorsky: 1949).

CONCLUSIONS

Somme toute l'approche thérapeutique de l'intoxication séléniée aiguë ou chronique est surtout sinon exclusivement symptomatique. Cette seule constatation doit susciter sinon commander une attitude prophylactique et imposer des méthodes adéquates. Le programme de surveillance déjà décrit doit constituer le *modus vivendi* du médecin du travail et ainsi apporter la seule et unique solution au problème de santé (health hazard) présenté par l'exposition au sélénium et à ses dérivés.

Nonobstant les observations animales et les cas d'intoxication iatrogénique, ni mortalité ni morbidité ont été rapportées chez l'humain en milieu industriel. Peut-être observerions-nous des anémies, des hépatites et des tubulopathies séléniées, si les limites tolérables d'exposition n'étaient pas respectées ou encore les méthodes d'hygiène préventive non appliquées.

APPENDICE

TOXICITÉ DE L'HYDROGÈNE SÉLÉNIÉ

Synonyme : Acide sélénhydrique, hydrure de sélénium

Formé à partir de l'action de l'hydrogène naissant, des acides, ou de l'eau sur le sélénium soluble ou ses dérivés inorganiques, ce gaz à température ordinaire représente le composé le plus toxique des congénères du sélénium. Incolore et nauséabond (raifort pourri), plus dense que l'air (2.79), il s'enflamme relativement facilement.

Toxicité animale (Dudley: 1938; Dudley, Miller: 1941)

Chez l'animal, l'exposition à l'acide sélénhydrique (H_2Se) entraîne une irritation oculo-nasale, une pneumonie chimique, une stéatose hépatique évoluant jusqu'à la cirrhose avec splénomégalie.

Toxicité humaine en milieu industriel : Berzelius: 1817; Painter: 1941; Buchan: 1947; Symanski: 1952)

La toxicité de l'hydrure de sélénium se caractérise chez l'humain par une irritation importante des muqueuses des voies respiratoires supérieures, de l'arbre trachéo-bronchique et des alvéoles pulmonaires. L'état général est affecté et des troubles digestifs et hépatiques ont été décrits. L'exposition aiguë et subaiguë à ce gaz engendre de l'asthénie, de la lassitude, des étourdissements et des vertiges accompagnés rapidement d'haleine alliacée, de dysgueusie métallique et d'anosmie suivie dans les jours subséquents de rhinorrhée purulente et d'éternuements. Une pneumonie chimique peut s'installer rapidement et provoquer un œdème aigu du poumon. Ce tableau clinique s'accompagne de nausées et de vomissements.

Les documents biologiques alors obtenus (Se-U) établissent relativement peu de corrélation avec l'exposition (aiguë et subaiguë): l'augmentation du Se urinaire étant, lorsqu'elle existe, transitoire (quelques jours) et non significative, il faut donc apprécier l'intoxication à la lumière de l'exposition et du tableau clinique présenté par les sujets affectés plutôt que d'attendre la confirmation d'une analyse de laboratoire peu ou pas révélatrice: malgré tout, la recherche de sélénium dans les urines demeure impérative.

Encore une fois, la prévention demeure la thérapie la plus efficace, la limite d'exposition tolérée (TLV) étant de 0.05 PPM (2mg/m3), une exposi-

tion de 0.3 ppm pendant 4 heures s'avérant très dangereuse. Pour le reste, les recommandations énoncées au chapitre du Sélénium s'appliquent dans leur ensemble à l'hydrogène sélénié, aucune thérapeutique n'étant connue, rapportée ou prônée dans la littérature.

Huit épisodes d'intoxication par ce gaz ont été publiés (cinq en laboratoire, trois en milieu industriel): aucune ne fut mortelle, et aucun sujet n'a présenté de séquelles dix jours après l'exposition; néanmoins, les hygiénistes (ACGIH) ont invoqué une toxicité quinze fois supérieure à celle de l'hydrogène sulfuré (H_2S).

Deux facteurs peuvent expliquer cet apparent paradoxe: d'une part, l'acide sulfhydrique étant utilisé dans l'industrie (fabrication de la soie artificielle, tannerie, industrie du caoutchouc), l'exposition à ce corps devient *ipso facto* et numériquement plus importante. Par ailleurs, l'oxydation rapide de l'hydrogène sélénié en dioxyde de sélénium (moins toxique) diminue la quantité biodisponible dès sa production et explique la coloration rougeâtre des muqueuses chez les sujets exposés.

Ces arguments corroborent ainsi les données biologiques peu concluantes et expliquent l'absence de toxicité systémique par ce gaz irritant.

Résumé

L'historique, les usages industriels et les sources du sélénium passés en revue, le métabolisme, la toxicité animale et industrielle sont étayés. Les méthodes de prévention et les aspects thérapeutiques sont discutés et un programme de surveillance médicale en milieu industriel y est ébauché à la lumière d'une revue de la littérature et de l'expertise des auteurs en milieu industriel.

Summary

Historical aspects, industrial uses and sources of exposure of selenium are reviewed. The metabolism, the animal and human toxicity are stressed out. The preventive and therapeutic measures are discussed and medical survey program in the industrial milieu elaborated following an extensive review of the literature and the authors' expertise with occupational environment of the worker.

BIBLIOGRAPHIE

Reisert, M. *Amer. J. Pharm.*, **56**: 177, 1884. Cité par *Steinberg*, H.H. *J. Industr. Hyg. Toxicol.*, **24**: 183, 1942.

Mead, L.D. et Gies, W.J. *Amer. J. Physiol.*, **3**: 20, 1900.

Kothner, P. *Lieb Ann.*, **319**: 27, 1901. Cité by Gmelin Handbuch der organischen chemie. Ed. 8, Syst. No 11, Tellur, 1940.

Mead, L.D. et Gies, W.J. *Amer. J. Physiol.*, **5**: 104, 1901.

Woodruff, I.O. et Gies, W.J. *Amer. J. Physiol.*, **6**: 29, 1902. Cité par Glover, *Trans. Ass. Industr. Med. Officers*, **4**: 94, 1954.

Dennis, L.M. et Anderson, L.P. *J. Amer. che. Soc.*, **36**: 882, 1914 Footnote: 890.

Shie, M.D. et Deeds, F.E. *U.S. Pub. Health Rep.*, reprint no 590, 939, 1920.

Fournier, L. et Levaditi, C. *Compt. Rend. Soc. Biol.*, **95**: 86, 1926. *Chem. Abst.*, **21**: 1845, 1927.

Fournier, L., Levaditi, C., et Guenot, L. *Ann. Inst. Pasteur (Par.)*, **41**: 443, 1927. *Che. Abst.*, **31**: 8684, 1927.

Hamilton, A.: Industrial poisons in the United States. McMillan Company, 1927.

Klemm, W. et Henkel, P.Z. *Anorg. Allgem. Chem.*, **207**: 73, 1932. Cité par Gmelin Handbuch der Anorganischen chemie, Ed. 8, Syst. no 11, Tellur, 1940.

Franke, K.W., Rice, T.D., Johnson, A.G. et Schoening, H.W. *U.S. Dep. Agric. Circ.*, **320**: 1, 1934. *Chem. Abst.*, **29**: 1857, 1935.

Geneva International Labor Office. *Occupation and Health*, **2**: 1009, 1934.

Hamilton, A.: Industrial Toxicology. Harper's Publishing Company, New York, 1934.

Waitkins, G.R. et Bearse, A.E.: Industrial utilization of Selenium and Tellurium. *Indust. Engineering Chem.*, **8**: 899-910, 1934.

Dudley, H.C. *Amer. J. Hyg.*, **23**: 181, 1936.

Franke, K.W. et Moxon, A.L. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **58**: 454, 1936. *Chem. Abst.*, **31**: 1105, 1937.

Dudley, H.C. Toxicology of Selenium. I. A study of the distribution of Selenium in acute and chronic cases of Selenium poisoning. *Amer. J. Hyg.*, **23**: 169, 1936.

Dudley, H.C.: Toxicology of Selenium. II. The urinary excretion of Selenium. *Amer. J. Hyg.*, **23**: 181, 1936.

Franke, K.W. et Moxon, A.L.: The toxicity of orally ingested arsenic, selenium, tellurium, vanadium and molydenum. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **61**: 89-93, 1936.

Franke, K.W. et Moxon, A.L. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **61**: 89, 1937. *Chem. Abst.*, **31**: 8684, 1937.

Motley, H.L., Ellis, M.M. et Ellis, M.D. *J.A.M.A.*, **109**: 1718, 1937.

Smith, M.I., Westfall, B.B. et Stohlman, E.F. *U.S. Pub. Health Rep.*, **52**: 1171, 1937. *Chem. Abst.*, **31**: 7532, 1937.

Duvoir, M., Pollet, L. et Herrenschmidt, J.L.: Eczéma professionnel dû au sélénium et déclenché par la reprise du travail après un arrêt prolongé. *Bull. Société Dermatol. et Syphiligraphie*, **44**: 88-95, 1937.

Dudley, H.C. et Miller, J.W.: Toxicology of Selenium. IV. Effects of exposure to hydrogen selenide. *Amer. J. Hyg.*, **52**: 1217, 1937.

Dudley, H.C. *U.S. Pub. Health Rep.*, **53**: 94, 1938. *Chem. Abst.*, **32**: 2218, 1938.

Moxon, A.L. *S. Dakota Agric. Exp. Sta. Bull*, **311**: 3 1937. *Chem. Abst.*, **32**: 5496, 1938.

Moxon, A.L., Anderson, H.D. et Painter, E.D. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **63**: 357, 1938. *Chem. Abst.*, **33**: 4319, 1939.

Smith, M.I., Westfall, B.B. et Stohlman, E.F. *U.S. Pub. Health Rep.*, **53**: 1199, 1938. *Chem. Abst.*, **32**: 6745, 1938.

Svirbeley, J.L. *Biochem. J.*, **32**: 467, 1938. *Chem. Abst.*, **32**: 5078, 1938.

Dudley, H.C.: Selenium as a potential industrial hazard. *Public Health Reports*, **53**: 281, 1938.

Smith, M.I. *U.S. Pub. Health Rep.*, **54**: 1441, 1939. *Chem. Abst.*, **33**: 8715, 1939.

Dubois, K.P., Moxon, A.L. et Olson, O.E. *J. Nutr.*, **19**: 477, 1940. *Chem. Abst.*, **34**: 4801, 1940.

Gortner, R.A. jr. *Nutr.*, **19**: 105, 1940. *Chem. Abst.*, **34**: 2888, 1940.

Lewis, H.B., Schultz, J. et Gortner, R.A. jr. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **68**: 292, 1940. *Chem. Abst.*, **34**: 2426, 1940.

Moxon, A.L. *J. Amer. Pharm. Ass. (Sci.)*, **29**: 249, 1940. *Chem. Abst.*, **34**: 5543, 1940.

Schultz, J. et Lewis, H.B. *J. Biol. Chem.*, **133**: 199, 1940. *Chem. Abst.*, **34**: 2927, 1940.

Smith, M.I. *J. Pharmacol, Exp. Ther.*, **70**: 270, 1940.

Anderson, H.D. et Moxon, A.L.: *J. Nutr.*, **22**: 103, 1941. *Chem. Abst.*, **35**: 8029, 1941.

Dudley, H.C. et Miller, J.W. *J. Industr. Hyg. Toxicol.*, **23**: 470, 1941.

Lewley, R.E. et Merryman, M.P. *J. Lancet*, **61**: 435, 1941.

Painter, E.P. *Chem. Rev.*, **28**: 179, 1941. *Chem. Abst.*, **52**: 5568, 1941.

Sterner, J.H. et Lidfelt, V. *J. Pharmacol.*, **73**: 205, 1941. *Chem. Abst.*, **36**: 531, 1942.

Westfall, B.B. et Smith, M.I. *J. Pharmacol.*, **72**: 245, 1941. *Chem. Abst.*, **35**: 7014, 1941.

Hofmeister, F. *Arch. Exp. Path. Pharmacol.*, **33**: 198, 1893. Cité par Steinberg, H.H. *J. Industr. Hyg. Toxicol.*, **24**: 183, 1942.

Lardey, H.A. et Moxon, A.L. *Proc. S. Dakota Acad. Sci.*, **22**: 39, 1942.

MacConnell, K.P. *J. Biol. Chem.*, **145**: 55, 1942. *Chem. Abst.*, **36**: 7100, 1942.

Pringle, P. *Brit. J. Dermat.*, **54**: 54, 1942.

Steinberg, H.H., Massari, S.C., Miner, A.C. et Rink, R. *J. Industr. Hyg. Toxicol.*, **24**: 183, 1942.

Steinberg, H.H.: Industrial exposures to Tellurium: atmospheric studies and clinical evaluation. *J. Industr. Toxicol.*, **24**: 183, 1942.

Bird, M.L. et Chalenger, F.: Potassium selenonate and alkyl derivatives of selenium. *J. Chem. Soc.*, 570, 1942.

Rhian, M. et Moxon, A.L. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **78**: 249, 1943.

Moxon, A.L. et Rhian, A.M.: Selenium poisoning. *Physiol. Rev.*, **23**: 305, 1943.

Nelson, A.A.: Liver tumors following cirrhosis caused by selenium in rats. *Cancer Res.*, **3**: 230-233, 1943.

Hogger, D. et Bohm, C. *Dermatologica*, **90**: 217, 1944. Cité par Buchan, R.F. *Occup. Med.*, **3**: 439, 1947.

Amor, A.J. et Pringle, P. *Bull. Hyg.*, **20**: 239, 1945.

Challanger, F. *Chem. Rev.*, **36**: 315, 1945.

DeMeio, R.H. *J. Industr. Toxicol.*, **28**: 229, 1946.

Keall, J.H.H., Martin, N.H. et Tunbridge, R.E. *Brit. J. Industr. Med.*, **3**: 175, 1946.

Amdur, M.L. *Occup. Med.*, **3**: 386, 1947.

Buchan, R.F. *Occup. Med.*, **3**: 439, 1947.

Clinton, M. jr. *Industr. Hyg. Toxicol.*, **29**: 225, 1947.

DeMeio, R.H. *J. Industr. Hyg. Toxicol.*, **29**: 393, 1947.

DeMeio, R.H. et Henriques, F.C. jr. *J. Biol. Chem.*, **169**: 609, 1947. *Chem. Abst.*, **41**: 7432, 1947.

Middleton, J.M. *A.M.A. Arch. Ophtal.*, **38**: 806, 1947.

Painter, E.P.: A synthesis of Selenium analogs of DL-methionine and DL-homocystine. *J. Amer. Chem. Soc.*, **69**: 232, 1947.

Amdur, M.L.: Accidental exposure and treatment with BAL in oil. *Occup. Med.*, **3**: 386, 1947.

DeMeio, R.H.: Tellurium: Microdetermination. *Analyt. Chem.*, **20**: 488, 1948.

Hamilton, A. et Hardy, H.L.: Industrial Toxicology. Ed. 2, New York, Paul B. Hoeber Inc., 1949.

Symanski, H. *Deutsch. Med. Wschr.*, **75**: 1730, 1950. *Chem. Abst.*, **46**: 638, 1952.

Webster, R.L. *Wash. Agric. Exp. Sta. Circ.*, no **64**, 1950. *Chem. Abst.*, **44**: 5511, 1950.

Hall, R.H., Laskin, S., Frank, P., Maynard, E.A. et Hodge, H.C. *Arch. Ind. Hyg.*, **4**: 458, 1951.

Sax, N.I., Schultz, W.W. et O'Herin, M.J.: Handbook of dangerous materials. New York, Reinhold Publishing Corporation, 1951.

Fiamini, R. *Folia Med. (Nap.)*, **34**: 472, 1951. *Chem. Abst.*, **46**: 6270, 1952.

Fiamini, R. *Folia Med. (Nap.)*, **34**: 260, 1951. *Chem. Abst.*, **46**: 2693, 1952.

Sessa, T. *Folia Med. (Nap.)*, **35**: 572, 1952. *Chem. Abst.*, **47**: 2908, 1953.

MacConnell, K.P. et Portman, O.W.: Excretion of dimethylselenide by the rat. *J. Biol. Chem.*, **195**: 277, 1952.

Glover, J.R. *Trans. Ass. Industr. Med. Officers*, **4**: 94, 1954.

Wahlstrom, R.C. *J. Animal. Sci.*, **14**: 105, 1955. *Chem. Abst.*, **49**: 8478, 1955.

Heinrich, M. et MacConnell, D.M. *Proc. S. Dakota Acad. Sci.*, **36**: 173, 1957. *Chem. Abst.*, **52**: 1722, 1958.

Palmer, J.S. et Bonhorst, C.W. *J. Agric. Food Chem.*, **5**: 1928, 1957. *Chem. Abst.*, **52**: 512, 1958.

Schwary, K. et Foltz, C.M.: Selenium as an integral part of factor 3 against dietary necrotic liver degeneration. *J. Amer. Chem. Soc.*, **79**: 3292-3293, 1957.

Amdur, M.L. *A.M.A. Arch. Industr. Health*, **178**: 665, 1958.

Schwartz, K. *Nutr. Rev.*, **18**: 193, 1960.

Kar, A.B., Dos, R.P. et Mukerji, B.: Prevention of cadnium induced changes in the gonads of rat by zinc and selenium. A study in antagonism between metals in the biological system. *Proc. Nat. Inst. Sci. India*, **26 B** (suppl. 40), 1960.

Cerwenka, E.A. Jr et Cooper, W.C.: Toxicology of Selenium and Tellurium and their compounds. *Arch. Environm. Health*, **3**: 189-200, 1961.

Ganther, H.E. et Baumann, C.A.: Selenium metabolism. I. Effects of diet, arsenic and cadmium. *J. Nutr.*, **77**: 210, 1962.

Kar, A.B. et Dos, R.P.: The nature of the protective action of selenium on cadmium induced degeneration of the rat testis. *Proc. Nat. Inst. Sci. India*, **29 B**: 297, 1963.

Schroeder, H.A. et Vinton, W.H. jr: Effect of chromium, cadmium and other trace metals on the growth and survival of mice. *J. Nutr.*, **80**: 39-47, 1963.

Rosenfeld, J. et Beath, O.A.: Selenium: Geobotany, Biochemistry, Toxicity and Nutrition. New York and London. Academic Press, 1964.

Schroeder, H.A., Balassa, J.J. et Vinton, W.H. jr: Chromium, lead, cadmium, nickel and titanium in mice: effect on mortality, tumors and tissue levels. *J. Nutr.*, **83**: 239-250, 1964.

Buchwald, H.: The specific gravity of urine specimens. *Ann. Occup. Hyg.*, **8**: 265, 1965.

Hadjimarkos, D.M.: Trace elements in public water supplies and dental caries. *Arch. Environ. Health*, **13**: 102-104, 1966.

Watkinson, J.H.: Fluorometric determination of selenium in biological material with 2,3-diamino-naphtalene. *Anal. Chem.*, **38**: 92-97, 1966.

Muth, O.H.: Selenium in biomedicine. The Avi Publishing Company, 1967.

Parizek, J. et Ostadalova, I.: The protective effect of small amounts of selenite in sublimate intoxication. *Experientia*, **23**: 142, 1967.

Mason, K.E. et Young, J.O.: Effectiveness of selenium and zinc in protecting against cadmium-induced injury of rat testis. In symposium: Selenium in biomedicine. Muth, O.H., éd. Avi, Westport, 1967.

Glover, J.R.: Selenium in human urine: A tentative maximum allowable concentration for industrial and rural populations. *Ann. Occup. Hyg.*, **10**: 3-14, 1967.

Schroeder, H.A. et Balassa, J.J.: Arsenic, germanium, tin, and vanadium in mice. Effect on growth, survival and tissue levels. *J. Nutr.*, **92**: 245-252, 1967.

Schroeder, H.A.: Effects of selenate, selenite and tellurite on the growth and early survival of mice and rats. *J. Nutr.*, **92**: 334-338, 1967.

Kanisawa, M. et Schroeder, H.A.: Life term studies on effect of arsenic, germanium, tin and vanadium on spontaneous tumors in mice. *Cancer Res.*, **27**: 1192-1195, 1967.

Ostadalova, I. et Parizek, J.: Delayed retardation of somatic growth of rats injected with estrogens during the first days of postnatal life. *J. Physiol. Bohemoslov.*, **17**: 217, 1968.

Parizek, J., Benes, I., Kalonskova, J., Ostadalova, J., Lemer, J., Babicky, A. et Benes, J.: Metabolic interrelations of trace elements: The effect of an essential nutrient. — Selenium on the toxicity of mercury and cadmium. *Proc. Int. Union Physiol. Sci.*, **7**: 337, 1968.

Parizek, J., Benes, I., Ostadalova, I., Babicky, A., Benes, J. et Pitha, J.: The effects of selenium on the toxicity and metabolism of cadmium and some other metals. In "Mineral metabolism in paediatrics". Symposium held at Glaxo Laboratories, Greenford, Middlesex, England, 1968. D. Barltrop and W.L. Burland, éds.

Parizek, J., Ostadalova, I., Benes, I. et Babicky, A.: Pregnancy and trace elements: The protective effect of compounds of an essential trace element-selenium-against the peculiar toxic effects of cadmium during pregnancy. *J. Reprod. Fert.*, **16**: 507, 1968.

Schroeder, H.A., Balassa, J.J. et Mitchener, M.: Zirconium, niobium, antimony and fluorine in mice: Effect on growth, survival and tissue levels. *J. Nutr.*, **95**: 95-101, 1968.

Ewan, R.C.: Determination of selenium in biological materials. *J. Agric. Food Chem.*, **16**: 212-215, 1968.

Gunn, S.A., Gould, T.C. et Anderson, W.A.D.: Mechanisms of zinc, cysteine and selenium protection against cadmium-induced vascular injury to mouse testis. *J. Reprod. Fert.*, **15**: 65, 1968.

Gunn, S.A., Gould, T.C. et Anderson, W.A.D.: Specificity in protection against lethality and testicular toxicity from cadmium. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **128**: 591, 1968.

Parizek, J., Benes, I., Babicky, A., Benes, J., Prochazkova, U. et Lener, J.: Metabolic interrelations of trace elements: The effect of mercury and cadmium on the respiratory excretion of volatile selenium compounds. *J. Physiol. Bohemoslov.*, **18**: 105, 1969.

Kanisawa, M. et Schroeder, H.A.: Life term studies on the effect of trace elements on spontaneous tumors in mice and rats. *Cancer Res.*, **29**: 892-895, 1969.

Shepherd, L.: Some chemical and biochemical properties of selenomethionine. *Can. J. Biochem.*, **47**: 877-881, 1969.

Ben-Porath, M.: The distribution and concentration of 75-Se selenomethionine in man. *J. Nucl. Med.*, **10**: 709-710, 1969.

Gabbedy, B.J.: Acute selenium poisoning in lambs. *Aust. Vet. J.*, **45**: 470-472, 1969.

Parizek, J., Benes, I., Ostadolova, I., Babicky, A., Benes, J. et Lener, J.: Metabolic interrelations of trace elements: The effect of some inorganic and organic compounds of selenium on the metabolism of cadmium and mercury in the rat. *J. Physiol. Bohemoslov.*, **18**: 95-103, 1969.

Glover, J.R.: Selenium and its industrial toxicology. *Industr. Med.*, **39**: 50-54, 1970.

Lampert, P.: Tellurium neuropathy. *Acta Neuropath. (Berlin)*, **15**: 308-317, 1970.

Duckett, S.: Fetal encephalopathy following ingestion of tellurium. *Experientia*, **26**: 1239-41, 1970.

—— *Selenium and Cancer. Nutr. Rev.* **28**: 75-80, 1970.

Money, D.F.: Vitamin E and selenium deficiencies and their possible etiological role in the sudden death in infants syndrome. *J. Pediat.*, **77**: 165-166, 1970.

Levander, O.A.: Interactions of methionine, vitamin E and antioxydants in selenium toxicity in the rat. *J. Nutr.*, **100**: 1111-17, 1970.

Halverson, A.W.: Development of hemolytic anemia in rats fed selenite. *Toxic. Appl. Pharmacol.*, **17**: 151-9, 1970.

Schroeder, H.A.: Essential trace metals in man: selenium. *J. Chronic Dis.*, **23**: 227-43, 1970.

Morris, V.C.: Selenium content of foods. *J. Nutr.*, **100**: 1383-88, 1970.

Lucy, J.A.: The intracellular distribution of acid-labile selenium in rat liver and the possible biological function of selenium and vitamin E. *Biochem. J.*, 119: 40 P, 1970.

Oldendorf, W.: Brain uptake of 75-Se selenomethionine. *Trans. Amer. Neurol. Assoc.*, **95**: 155-58, 1970.

Hadjimarkos, D.M.: Selenium in man. *N.Z. Med. J.*, **71**: 205-6, 1970.

Schroeder, H.A. et Mitchener, M.: Toxic effects of trace elements on the reproduction of mice and rats. *Arch. Environ. Health*, **23**: 102-106, 1971.

Parizek, J. et Ostadalova, J.: Effect of mercuric compounds on the maternal transmission of selenium in the pregnant and lactating rat. *J. Reprod. Fert.*, **25**: 157, 1971.

Scott, T.: Autoradiography of a gamma-emitter, tellurium 127 m, in fetal rats. *Stain Technol.*, **46**: 95-96, 1971.

Duckett, S.: The localization of tellurium-induced hydrocephalus. *Experientia*, **27**: 432-34, 1971.

McConnell, K.P.: Interrelationship between selenium and specific trace elements. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **137**: 996-1001, 1971.

Duckett, S.: Localization of tellurium in fetal tissues particularly brain. *Exp. neurol.*, **32**: 49-57, 1971.

Duckett, S.: The target period during fetal life for the production of tellurium hydrocephalus. *Experientia*, **27**: 1064-65, 1971.
Siliprandi, D.: The action of tellurite, a reagent for thiol groups, on mitochondria oxidative processes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **45**: 1071, 5, 1971.
Agnew, W.F.: Protein binding on tellurium-127m by maternal and fetal tissues on the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **20**: 346-56, 1971.
Agnew, W.F.: Transplacental uptake of 127m tellurium studies by whole-body autoradiography. *Teratology*, **6**: 331-37, 1971.
Cooper, W.C.: Tellurium. Van Nostrand Reinhold Company, 1971.
Shortridge, E.H.: Acute selenium poisoning in cattle. *N.Z. Vet. J.*, **19**: 47-50, 1971.
Caroli, J.: Original method of diagnosis of liver cancers: selenomethionine scintigraphy. *Ann. Méd. Interne (Paris)*, **122**: 747-754, 1971.
Cummings, L.M.: Safety evaluation of selenium sulfide antidandruff shampoos. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **20**: 89-96, 1971.
Hersle, K.: Selenium sulphide treatment of tinea versicolor. *Acta Derm. Venerol. (Stockh.)*, **51**: 476-78, 1971.
Hadjimarkos, D.M.: Selenium concentration in human saliva. *Amer. J. Clin. Nutr.*, **24**: 1210-11, 1971.
Graham, L.A.: Distribution of 75-Se selenomethionine as influenced by the route of administration. *J. Nucl. Med.*, **12**: 566-569, 1971.
Shamberger, R.J. Selenium distribution and human cancer mortality. *C.R.C. Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.*, **2** (2): 211-21, 1971.
Ganther, H.E. et Goudie, G.: Selenium: relation to decreased toxicity of methylmercury added to diets containing tuna. *Science*, **175**: 1122, 1972.
Duckett, S.: Teratogenesis caused by tellurium. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **192**: 220-26, 1972.
Petragnani, N.: Some developments in organic tellurium chemistry. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **192**: 10-24, 1972.
Fleming, R.W. Dimethylselenide and dimethyltelluride formation by a strain of penecillium. *Appl. Microbiol.*, **24**: 424-29, 1972.
Blais, Fx.: Hemolysis by tellurite. I. The tellurite test for hemolysis. *J. Amer. Osteopath. Assoc.*, **72**: 207-10, 1972.
Agnew, W.F.: Period of teratogenic vulnerability of rat embryo to induction of hydrocephalus by tellurium. *Experientia*, **28**: 1444-45, 1972.
Dru, D.: Effects of tellurium ingestion on learning capacity of the rat. *Psychopharmacologia*, **24**: 508-15, 1972.
Schroeder, H.A.: Selenium and tellurium in mice: effect on growth, survival and tumors. *Arch. Environ. Health*, **24**: 66-71, 1972
Shapiro, J.R.: Selenium and carcinogenesis: a review. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **192**: 215-19, 1972.
Martin, J.L.: Selenium Metabolism in animals. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **192**: 193-99, 1972.
Levander, O.A.: Metabolic interrelationships and adaptations in selenium toxicity. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **192**: 181-92, 1972.
Siliprandi, D.: Interaction of tellurite with the respiratory chain in rat liver mitochondria. *F.E.B.S. Lett.*, **29**: 101-104, 1973.
—— Mercury toxicity reduced by selenium. *Nutr. Rev.*, **31**: 25-27, 1973.
Iwata, H.: Effect of selenium on methylmercury poisoning. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.*, **5**: 673-80, 1973.
Young, J.W.: Gas chromatographic determination of selenium. *Anal. Chim. Acta*, **65**: 127-38, 1973.
Flohe, L.: Glutathione peroxidase: a selenoenzyme. *F.E.B.S. Lett.*, **32**: 132-34, 1973.
Hadjimarkos, D.M.: Selenium in mature human milk. *Amer. J. Clin. Nutr.*, **26**: 583-85, 1973.
Shamberger, R.J.: Antioxidants and cancer. I. Selenium in the blood of normals and cancer patients. *J. Natl. Cancer. Inst.*, **50**: 863-70, 1973.
Hadjimarkos, D.M.: Selenium content of human nails: a new index for epidemiologic studies of dental caries. *J. Dent. Res.*, **52**: 389, 1973.
Hadjimarkos, D.M.: Selenium in relation to dental caries. *Food Cosmet. Toxicol.*, **11**: 1093-95, 1973.
Kolar, Z.: An attempt to biosynthesize 123 m telluromethionine. *Int. J. Appl. Radiat. Isot.*, **25** (7): 330-31, 1974.
Agnew, W.F.: Metabolic inhibition of iodide transport in choroid plexus and ciliary body by tellurium and selenium. *Microvasc. Res.*, **8** (2): 156-63, 1974.
Thomson, C.D.: The metabolism of 75-Se selenite in young women. *Br. J. Nutr.*, **32** 47-57, 1974.
—— Determination of selenium in environmental samples using gas chromatography with a microwave emission spectrometric detection system. *Anal. Chem.*, **46** (14): 2122-26, 1974.
Blackadder, E.S.: Occupational absorption of tellurium. *Br. J. Ind. Med.*, **32** (1): 59-61, 1975

médecine sociale

ÉTUDE SUR LES FACTEURS DE NON-RETOUR AU TRAVAIL DES CARDIAQUES OPÉRÉS *

Paul DAVID, M.D., Henriette TENAILLE, T.S.P., Marie BLAIN, T.S.P.
et Huguette TREMBLAY, C.S.
(Institut de Cardiologie de Montréal)

Les progrès éblouissants de la chirurgie cardiaque permettent maintenant de guérir ou d'améliorer un nombre grandissant de malades, car presque toutes les maladies cardiaques sont devenues accessibles à la chirurgie. Sachant que les maladies cardiovasculaires occupent le premier rang de la morbidité et de la mortalité des populations des pays industrialisés, il est essentiel d'évaluer les conséquences socio-économiques de cette thérapie nouvelle. Nos études ont pour but, dans un premier temps, d'explorer les bénéfices que retirent le malade et la société de ces opérations et dans un deuxième temps, de structurer des moyens d'intégration du malade dans son milieu par un approche globale de réhabilitation.

Deux études sont présentées:

1° La première, sur 1155 cas de remplacement valvulaire;

2° La seconde, sur 500 cas de pontage aorto-coronarien.

Travail subventionné par la Fondation J.-Louis Lévesque avec la participation des membres des services suivants: cardiologie, chirurgie, informatique, psychologie, service social.

* Etude présentée aux « Journées internationales de cardiologie », à Madrid, en décembre 1975.

PREMIÈRE PARTIE: REMPLACEMENTS VALVULAIRES

A — *Données générales*

Entre le 11 juillet 1972 et le 30 juin 1973, les chirurgiens de l'Institut ont pratiqué 1155 opérations de remplacement valvulaire. Vingt malades seulement ont été perdus de vue. Sur les 1135 malades étudiées:

546: 48.1% ont eu un remplacement valvulaire mitral;

423: 37.3% un remplacement valvulaire aortique;

142: 12.5% un double remplacement valvulaire;

24: 2.1% un triple remplacement valvulaire ou un remplacement unique de la tricuspide.

969 malades (85.4%) ont donc subi un remplacement isolé, soit mitral, soit aortique.

Au moment de l'enquête, 714 malades vivaient (63%) et 421 étaient décédés (37%). Le taux de mortalité pendant ces onze années d'évaluation est à peu près le même pour les divers remplacements (remplacement valvulaire aortique: 32.8%, mitral: 36.9% et triple remplacement valvulaire ou remplacement unique de la tricuspide: 33.3%) sauf pour celui des bivalvulaires, où le taux de 50.7% est nettement plus élevé.

Chez les 714 survivants, on note une légère prépondérance d'hommes à 52.5% sur les femmes à 47.5%. L'âge moyen des 714 survivants était, au moment de l'opération, de 45.2 ans pour les femmes et de 46.3 ans pour les hommes.

B — *Activités des survivants masculins*

Les 375 survivants masculins ont décrit leur état de santé comme très bon dans une proportion de 39.5%, bon dans 54.9% et mauvais dans 5.6%. Il faut donc retenir que 94.4% des hommes interrogés ont évalué leur état physique comme très bon et bon.

Nous avons soustrait des 375 survivants mâles dix malades aux études et quarante-quatre malades qui avaient atteint l'âge de leur retraite à 65 ans.

Il reste 321 malades dont 195 travaillaient (60.7%) et 126 qui ne travaillaient plus (39.3%) au moment de l'enquête.

Dans le groupe des travailleurs, 54.8% ont moins de 50 ans, alors que dans le groupe des non-travailleurs 70.5% ont entre 50 et 65 ans. L'âge apparaît donc comme un facteur important.

La scolarité des 321 survivants masculins montre que le retour au travail est facilité par une scolarité plus élevée. Ainsi 23.1% des travailleurs ont une scolarité supérieure comparativement à 4.0% des inactifs et 74.6% des inactifs ont une scolarité primaire comparativement à 44.6% des travailleurs.

Le type de travail fait par le malade avant son opération a une incidence significative sur son retour au travail après la chirurgie. Ainsi, chez les travailleurs 30.3% avaient un travail sédentaire comparativement à 8.7% chez les inactifs. Par ailleurs, chez les inactifs, nous avons observé que 7.1% n'avaient pas d'emploi au moment de l'opération comparativement à 0% pour les travailleurs et que 32.6% avaient un travail lourd comparativement à 11.8% pour les travailleurs.

La durée de l'arrêt du travail avant l'opération joue un rôle dans le retour éventuel au travail. Dans le groupe des travailleurs, l'arrêt de travail fut inférieur ou égal à 6 mois dans 84.6% comparativement à 44.4% des inactifs. Par ailleurs, plus de la moitié, 55.6%, des non-travailleurs ont eu un arrêt de travail dépassant six mois.

Nous avons cherché à savoir d'après le malade pour quelle raison il ne travaillait pas. Dans les deux tiers des cas, l'arrêt avait été, selon lui, conseillé par son médecin de famille ou son spécialiste. Dans le tiers des cas seulement, il invoque des raisons personnelles, le refus de l'employeur à le reprendre, le chômage, etc.

97% des travailleurs et 90% des non-travailleurs jugent leur santé comme très bonne et bonne. Il est étrange de constater que 3.1% des travailleurs jugent leur santé comme mauvaise, alors que 11.1% des inactifs la qualifient comme très bonne. Cette observation démontre l'efficacité symptomatique de cette opération et l'absence d'une relation évidente entre le bien-être physique et le retour au travail.

Le pourcentage d'opérés actifs en fonction des années postopératoires nous révèle des chiffres très curieux. Nous constatons que 75% des opérés de 1964, 1965, 1966 travaillent encore comparativement à 55.6% des survivants de 1973. Deux facteurs nous paraissent possiblement responsables de ces résultats: le premier est la sélection des malades qui a changé avec les progrès de la chirurgie et le second est l'évolution sociale qui rend plus facile qu'autrefois l'accès à l'assurance-salaire, aux rentes de l'État pour cause d'invalidité et aux allocations sociales pour cause de maladie.

Enfin, nous avons évalué, en dollars canadiens, le coût des dépenses de l'État pour la pratique de ce genre de chirurgie. Ces dépenses de plus de cinq millions de dollars pour 1155 remplacements valvu-

laires sont strictement celles associées au séjour hospitalier de 21 jours en moyenne; elles excluent les dépenses qui précèdent et suivent le traitement ainsi que tous les bénéfices marginaux touchés par cette série de malades.

DEUXIÈME PARTIE: PONTAGES AORTO-CORONARIENS

Cette série comprend 500 opérés consécutifs entre le 24 septembre 1969 et le 22 décembre 1972. Après avoir éliminé 77 décès, 72 femmes, 38 dossiers incomplets, 14 malades non retrouvés et 11 malades retraités (65 ans), nous étudierons les dossiers de 288 malades masculins.

Au moment de l'enquête réalisée en 1974, 179 opérés travaillaient (62%) et 109 étaient inactifs (38%). Chez 107 malades inactifs, une évaluation médicale objective a été faite par les docteurs Lucien Campeau et Alain Heitz. À la suite d'un bilan cardiaque complet, il fut jugé que 83 malades, soit 77.5%, pouvaient travailler.

Le travail recommandé pour ces 83 malades inactifs devait être sédentaire dans 28.9% des cas, léger ou modéré pour les autres. Dans aucun cas, un travail lourd n'était permis. Une raison médicale n'est donc pas la cause principale de l'inactivité de ces malades et nous avons cherché les autres facteurs susceptibles de l'expliquer. L'âge moyen de ces malades était, au moment de l'opération, de 52.7 ans. Dans une proportion de 70.6%, ces opérés avaient entre 51 et 65 ans.

La scolarité des inactifs était primaire dans 64.5% des cas, secondaire dans 28.0% et supérieure dans seulement 7.5%. Dans 50% des cas, l'opéré inactif avait un travail lourd avant l'opération et dans 13.2% seulement un travail sédentaire. Cette constatation est importante, si on tient compte de l'étude objective de ces malades qui avait montré qu'aucun malade ne pouvait faire un travail lourd et qu'un travail sédentaire était recommandé dans 28.9% des cas.

La durée d'arrêt du travail chez 107 malades inactifs fut de plus d'un an dans le tiers des cas et elle a dépassé six mois dans plus de la moitié. Elle fut en moyenne de 9.5 mois pour ce groupe comparativement à 5.1 mois pour le groupe des travailleurs.

Les causes d'inactivité jugées par les malades montrèrent que pour eux la cause la plus fréquente (60.6%) provenait des conseils de leur médecin, omnipraticien ou spécialiste.

Un test d'anxiété pratiqué chez 107 opérés inactifs démontra un taux pathologique chez 76.6%. Des études sont en cours pour déterminer ce taux chez les opérés qui ont repris le travail afin d'établir s'il existe une différence.

Un diagnostic social a été posé rétrospectivement à la date d'opération et objectivement au moment de l'enquête. Il était positif chez 71.3% des malades au moment de l'opération. Il a donc été jugé que 71.3% des opérés auraient pu reprendre leur travail, alors que quelques années plus tard, seulement 13.8% avaient encore cette possibilité. Cette observation est importante à retenir, car elle apporte un élément probable de solution.

Chez les trois quarts des 109 malades inactifs, les revenus provenaient de l'État sous forme d'assurance-chômage, d'assurance-salaire, de rentes anticipées ou d'allocations sociales. Le coût moyen du séjour et des honoraires hospitaliers évalué en dollars, pour ces 500 opérations de pontage est d'environ 2 millions 250,000 dollars.

COMMENTAIRES

Les observations faites dans l'étude de ces deux séries de malades permettent d'établir les principaux facteurs qui, selon nous, nuisent au retour au travail de ces opérés.

1. *État de santé*

Les actes chirurgicaux ont pour but de soulager le malade, de lui procurer une qualité de vie plus agréable et de lui permettre, dans la mesure du possible, de jouer un rôle actif dans la société. Ce rôle actif a été évalué en fonction du travail que peut accomplir l'opéré après une intervention réussie. Afin de mieux étudier ce facteur, nous avons éliminé les étudiants, les femmes et les retraités.

D'une façon subjective, les opérés qui ne travaillent pas ont décrit leur état de santé (Tableau I)

TABLEAU I

ÉTAT DE SANTÉ DES OPÉRÉS INACTIFS

	Evaluation subjective R.V. *	*Pontages*	*Evaluation objective des pontages*
Très bon et bon	89.7%	75.9%	77.5%
Mauvais	10.3%	24.1%	22.5%

* Remplacement valvulaire.

comme *très bon et bon* chez 89.7% des cas de remplacement valvulaire et 75.9% des cas de pontage. Par ailleurs, chez les 107 malades inactifs de pontage qui ont eu un bilan cardiaque complet, il fut jugé que 77.5% de ces malades étaient aptes à faire un travail sédentaire, léger ou modéré. Cette étude objective donne un chiffre à peu près identique à

celui de l'appréciation subjective de l'opéré lui-même. On peut conclure que l'état de santé proprement dit du malade n'est pas le facteur principal de l'inactivité, puisque, dans au moins trois cas sur quatre, le retour au travail est physiquement possible. Cette constatation confirme les bienfaits de la chirurgie comme agent thérapeutique et permet de soupçonner des motifs non médicaux comme facteurs déterminants de l'inactivité de ces malades.

2. *Âge*

Ce facteur nous apparaît comme un facteur déterminant, puisque dans les deux séries 70.5% et 70.6% (Tableau II) des opérés ne travaillant pas

TABLEAU II

ÂGE DES OPÉRÉS INACTIFS

	R.V.	*Pontages*
— 50 ans	29.5%	29.4%
+ 50 ans	70.5%	70.6%

ont atteint ou dépassé la cinquantaine. Cette variable, ajoutée aux autres éléments de cette étude, devra être prise en considération dans tout programme de réhabilitation.

3. *Scolarité*

Dans les deux séries, nous observons que le niveau de scolarité des opérés ne travaillant pas (Tableau III) est particulièrement bas. En effet, dans

TABLEAU III

SCOLARITÉ DES OPÉRÉS INACTIFS

	R.V.	*Pontages*
Primaire	74.6%	64.5%
Secondaire et supérieure	25.4%	45.5%

plus de la moitié de ces cas, il est limité aux études primaires: 74.6% chez les valvulaires et 64.5% chez les coronariens. Il sera intéressant de suivre l'évolution de ce facteur, puisque l'État offre maintenant un programme d'enseignement gratuit jusqu'au niveau universitaire.

4. *Type de travail avant l'opération*

Dans toute évaluation de reprise du travail, il est important de connaître l'emploi du malade au moment de l'opération (Tableau IV).

Il fut considéré comme sédentaire ou léger dans 22.2% des cas inactifs de remplacement valvulaire et dans 25.4% des cas inactifs de pontage. Dans trois cas sur quatre, l'emploi préopératoire exigeait donc un travail modéré ou lourd.

TABLEAU IV

TYPE DE TRAVAIL FAIT ET RECOMMANDÉ AUX OPÉRÉS INACTIFS

	Sédentaire ou léger	
	R.V.	*Pontages*
Type de travail avant l'opération	22.2%	25.4%
Type de travail recommandé après l'opération	?	83.2%

Comme par ailleurs, le travail recommandé par les médecins qui ont examiné 83 « pontés » inactifs capables de travailler était de type sédentaire ou léger dans 83.2% des cas; on perçoit le difficile fossé à franchir pour orienter ces malades vers un travail adapté à leur condition physique. Si on ajoute la scolarité qui est, en général, inversement proportionnelle au type de travail effectué, on comprend déjà mieux l'inactivité d'un grand nombre de sujets malgré une évaluation médicale favorable.

5. *Durée de la période d'inactivité préopératoire*

Chez les travailleurs, on observe que l'inactivité préopératoire fut égale ou inférieure à six mois dans 84.6% des valvulaires et 74.9% des coronariens (Tableau V).

TABLEAU V

INACTIVITÉ PRÉOPÉRATOIRE

Période d'inactivité préopératoire	*⩽ 6 mois*		*⩾ 7 mois*	
	V	*P*	*V*	*P*
Travailleurs	84.6%	74.9%		
Non-travailleurs			55.6%	59.0%

En corollaire chez les non-travailleurs, l'inactivité préopératoire dépassa sept mois dans 55.6% des valvulaires et 59.0% des coronariens. Cette constatation nous paraît très importante, puisque les chances de retour au travail d'un opéré inactif depuis plus de six mois sont inférieures à 50%. Dans un programme de réinsertion au travail, il importe donc d'évaluer rapidement un malade que la maladie empêche de travailler et d'exécuter promptement l'opération, si elle est indiquée.

6. *Causes d'invalidité*

D'après les malades des deux séries, la cause principale de non-retour au travail fut attribuée à leur médecin, omnipraticien ou spécialiste (Tableau VI) dans une proportion de 62.7% pour les valvulaires et de 60.6% pour les coronariens.

Cette constatation est surprenante en regard de l'évaluation objective de 107 malades inactifs opérés pour pontage et pour lesquels le travail était

TABLEAU VI

CAUSES D'ARRÊT DU TRAVAIL

	R.V.	*Pontage*
Conseil médical	62.7%	60.6%
Autres raisons	37.3%	39.4%

possible dans 77.5% des cas. Cependant, à la lumière des autres facteurs considérés, il est plus facile de comprendre l'attitude du médecin traitant.

Ce fait cependant souligne, à notre avis, une préoccupation insuffisante du médecin à l'égard de la réinsertion de son malade dans son milieu de travail et dans la société. Nous acceptons trop volontiers les bienfaits symptomatiques individuels de cette chirurgie sans y incorporer un objectif global de réhabilitation qui ajouterait une dimension bénéfique sur le plan social et économique. Il suffirait néanmoins de référer le malade à un service social médical pour que soient entreprises les démarches d'une réhabilitation souvent longue et difficile.

7. *Coût pour l'État de cette thérapie*

Nous avons évalué à un minimum de sept millions et demi de dollars (Tableau VII) le montant payé

TABLEAU VII

COÛT ESTIMÉ DES DEUX SÉRIES EN $

Pontages aorto-coronariens	2 millions 250,000
Remplacements valvulaires	5 millions 197,000
Total:	7 millions 447,500

par l'État pour le séjour et les honoraires hospitaliers des 1,655 opérés de ces deux séries. Par ailleurs, nous avons vu que dans la série des pontages, 75.3% des malades inactifs recevaient des revenus de subsistance de l'État sous une forme ou sous une autre. Ces indications ont pour but de démontrer l'ampleur économique de ce problème qui semble s'aggraver (Tableau VIII) si on considère que dans

TABLEAU VIII

ACTIVITÉS EN FONCTION DE L'ANNÉE D'OPÉRATION

	No.	*% actifs*
1964-65-66	52	75.0%
1967-68-69	110	54.5%
1970-71-72	132	61.3%
1973	27	55.6%
	321	60.7%

la série des remplacements valvulaires, on trouve un plus fort pourcentage de malades actifs parmi les opérés des premières années (1964-65 et 66) que parmi ceux de la dernière année étudiée (1973).

L'ensemble de ces observations nous conduit à proposer des recommandations susceptibles d'ajouter à ces techniques chirurgicales une considération socio-économique positive.

CONCLUSIONS

Autant nous sommes enthousiasmés par les progrès des moyens de diagnostic et de la chirurgie en cardiologie, autant nous nous inquiétons du fardeau financier imposé à la société pour ces accomplissements extraordinaires.

Afin de rendre ces progrès accessibles à tout individu, quelle que soit sa situation financière, nous avons appuyé les principes législatifs de la gratuité hospitalière (assurance-hospitalisation) et médicale (assurance-maladie). Il en fut de même pour un vaste éventail au niveau de la sécurité sociale, de nature à rendre supportable la vie des individus devenus invalides à long terme par une maladie chronique. Nous croyons cependant que les individus, malades et médecins, abusent des prodigalités de cette politique généreuse qui engendre des coûts excessifs. Ces abus entraîneront des restrictions de plus en plus limitatives de l'État, si les médecins refusent de considérer les conséquences socio-économiques des gestes posés et de promouvoir des programmes bénéfiques de réhabilitation des malades qu'ils soignent.

Les deux séries illustrent les principaux facteurs du non-retour au travail. Il est impossible de changer l'âge d'un malade, mais nous avons l'impression qu'à partir de cinquante ans, nous acceptons volontiers la retraite prématurée du malade sans explorer les possibilités d'un travail plus léger. À notre avis, un tel malade devrait être référé à un service social médical pour stimuler sa motivation et évaluer son potentiel de retour au travail.

La scolarité est un facteur défavorable qui devrait s'atténuer au Québec avec les nouvelles réformes scolaires. Il existe cependant de nombreux programmes de recyclage, où le malade peut apprendre gratuitement des métiers ou des professions compatibles avec son état cardiaque. La motivation serait l'élément fondamental à développer et à encourager.

Le travail lourd est généralement déconseillé pour les malades opérés. Encore faut-il savoir évaluer correctement le fardeau physique d'un travail. Avec les progrès techniques de l'industrie et la limitation des tâches par les syndicats, un travail décrit comme lourd exige parfois des efforts compatibles avec la réserve cardiaque. Il existe une médecine du travail à laquelle il serait important de recourir pour évaluer les efforts physiques d'un travail déterminé.

Beaucoup de médecins ignorent les exigences véritables d'un emploi dont l'effort physique est souvent exagéré par le malade.

La durée d'invalidité préopératoire joue un rôle déterminant dans le retour éventuel au travail. Plus elle est longue et plus les chances de retour sont minces. Il en est de même pour la longueur de la convalescence après une opération. Ce facteur d'ordre purement médical n'est pas suffisamment connu. Un malade que la maladie rend inactif doit être opéré, en dedans de six mois d'inactivité, lorsqu'une intervention est indiquée, et il doit être retourné sur le marché du travail en moins de six mois après l'opération. Si ces deux critères ne sont pas respectés, le malade demeurera un invalide permanent.

Le médecin ne devrait pas signer un certificat d'invalidité permanente sans essayer de motiver le malade à retravailler, lorsque sa condition physique le permet. Dans le système actuel, il est cependant plus simple et plus expéditif de signer un tel certificat que d'entreprendre des démarches de réhabilitation. C'est pourquoi nous devons utiliser les services sociaux professionnels qui prendront en charge l'opéré en collaboration avec le médecin traitant ou consultant.

On trouve parfois des professionnels de la santé qui contestent la valeur du travail comme critère de qualité de vie d'un malade inactif. Nous sommes de ceux qui accordent au travail une valeur fondamentale positive pour l'individu, la famille et la société. Nous respectons et nous plaignons cependant le malade dont les symptômes justifient l'inactivité. Le travail représente un élément d'équilibre, de satisfaction et de dignité pour tous les malades qui peuvent l'accomplir. Cette philosophie du travail n'a pas comme seul but de prévenir des dépenses inutiles. Elle a pour objectif de créer, pour un malade capable de travailler, un climat favorable à son épanouissement individuel, familial et social. Elle contribue à diminuer l'anxiété en fournissant un intérêt qui lui permet d'oublier ses propres préoccupations physiques. Elle préserve la dignité en supprimant la dépendance à l'égard de sa famille, de sa parenté et de son entourage social. Elle améliore souvent l'état physique lui-même en favorisant une ambiance plus saine et un état psychologique mieux équilibré.

Pour tout dire, nous croyons que le retour au travail devrait être, dans la mesure du possible, un but souhaité de l'acte chirurgical lui-même. Si tel est le cas, le geste thérapeutique ne devrait pas s'arrêter à la correction de la lésion. En opérant les symptômes, ne cherche-t-on pas à améliorer l'homme tout entier? Cette préoccupation d'une médecine globale est à l'origine de ces travaux. Il reste maintenant à trouver les moyens de corriger cette situation.

À cette fin, nous souhaitons créer à l'Institut un éventuel service de réhabilitation. Nous le concevons de la façon suivante: le chef de service jouerait un rôle d'animateur et de coordonnateur dans une équipe pluridisciplinaire. Cette équipe comprendrait des membres des spécialités suivantes: médecine du travail, cardiologie, chirurgie, physiologie, médecine psychosomatique, psychologie, service social, nursing et secrétariat. Tout malade opéré serait systématiquement référé, avant sa sortie de l'hôpital, au service pour subir les examens et les tests permettant un diagnostic social. S'il est positif, l'équipe prendrait tous les moyens à sa disposition, en collaboration avec ses proches et ses médecins, pour permettre à l'opéré son retour au travail antérieur ou à tout autre travail jugé mieux adapté à sa condition physique, dans le meilleur délai possible. Nous espérons convaincre l'État de nous aider à mettre sur pied un tel programme dont l'importance a été illustrée par ces deux études.

Résumé

Deux séries de malades ont été étudiées: 1,155 cas consécutifs de remplacement valvulaire et 500 cas consécutifs de pontage aorto-coronarien. Dans le groupe de malades ayant subi un remplacement valvulaire, nous avons constaté au moment de l'enquête que 321 hommes pouvaient être considérés comme des travailleurs possibles. Dans ce groupe, 60.7% travaillaient effectivement et 39.3% ne travaillaient pas. Dans l'autre série, 62% des hommes étaient actifs et 38% inactifs.

Les auteurs analysent les différents facteurs susceptibles d'expliquer l'invalidité des malades masculins qui ne travaillaient pas. L'état de santé a été jugé par les malades comme très bon ou bon dans 89.7% des cas de remplacement valvulaire et 75.9% des cas de pontage aorto-coronarien. Dans ce dernier groupe, un examen objectif des malades a démontré qu'effectivement 77.5% avaient une santé leur permettant de travailler.

L'âge est un facteur important d'invalidité, car dans chaque série 70.5% et 70.6% des malades qui ne travaillaient pas avaient atteint ou dépassé l'âge de 50 ans. Le degré d'instruction ainsi que le type de travail fait par les malades au moment de l'opération furent étudiés. Dans chaque série, la longueur de l'inactivité avant et après l'opération s'est avérée comme un facteur majeur. Toute période

d'invalidité supérieure à six mois comporte une incidence de 50% d'invalidité permanente. Les malades n'ont pas repris le travail dans 62.7% et 60.6% des cas par suite d'une directive médicale. Cette constatation est impressionnante.

En prenant tous ces facteurs en considération et en assumant que ces opérations ont coûté à la société un minimum de sept millions et demi de dollars pour les dépenses encourues à l'hôpital et les honoraires médicaux hospitaliers seulement, nous considérons qu'un programme particulièrement dynamique et compréhensif doit être offert à ces malades dès qu'une décision chirurgicale a été prise. Nous favorisons une approche globale avec une équipe d'experts (médecin, assistant(e) social(e), psychologue, physiologiste et garde-malade) pour améliorer les résultats constatés.

Nous pensons que dans beaucoup de cas, les aspects socio-économiques de la thérapeutique chirurgicale n'ont pas été étudiés avec suffisamment d'attention et contribuent au coût très inflationnaire de la médecine. Nous suggérons plus de recherche et d'action dans ce domaine de la réadaptation du cardiaque pour le plus grand bénéfice des malades et de la société.

Summary

Two groups of patients were studied: 1,155 cases of valvular replacement and 500 cases of aorto-coronary bypass.

In the valvular replacement group, 321 male patients were considered to be in the potential working force: 60.7% were in fact working and 39.3% did not work. In the aorto-coronary bypass group, 62% of the male patients were active and 38% were inactive.

The authors analyze different factors contributing to the invalidism of those not working. The state of health was considered by the patients as very good or good in 89.7% of the cases of valvular replacement and in 75.9% of the bypass cases. In this, an objective examination of the patients showed that 77.5% of these patients were able to work.

Age was an important factor since in both groups 70.5% and 70.6% of the patients not working were 50 years old or more. The degree of education and the type of work performed at the time of operation gave added dimension to this problem. It was found, in both groups, that the length of inactivity before and after the operation was a major factor. Any period of invalidism which is superior to six months results in a 50% chance of permanent invalidism. An impressive finding was that in both groups, the patients attribute to medical advice their non-return to work, in a proportion of 62.7% and 60.6% respectively.

Taking all of these factors into consideration and assuming that these operations have cost society a minimum of seven and a half million dollars for hospital expenses and medical fees alone, we consider that a particularly dynamic and comprehensive program should be offered to the patients as soon as possible when a surgical decision is taken.

We favor a global approach with a team of experts (physician, social worker, psychologist, physiologist, nurse) to deal specifically with this important aspect of medicine. We feel that in too many cases the social and economical facets of cardiac surgery have not been studied with enough accuracy, thus contributing to the spiraling cost of medicine. We favor more research and action in the field of cardiac rehabilitation for the benefit of the patients and of society.

BIBLIOGRAPHIE

1. David, H. et Juneau, M.: Enquête sur les conséquences socio-économiques du pontage aorto-coronarien. *Vie Médicale au Canada-Français*, **3**: p. 1089-1093, novembre 1974.
2. David, H. et Juneau, M.: Le pontage aorto-coronarien. Etude socio-économique. Actualités cardiovasculaires médico-chirurgicales, 7e série, 1975, p. 94-105.
3. Tremblay, H. et Blain, M.: Répercussions sociales et familiales des patients opérés de cardiopathies. Journées d'études des Services sociaux hospitaliers — Congrès de la Corporation des travailleurs sociaux du Québec, mai 1974, p. 13.

RETOUR AU TRAVAIL APRÈS PONTAGE AORTO-CORONARIEN

Gérard TREMBLAY, Pierre BIRON, Louis-Conrad PELLETIER,
Robert COSSETTE, Léon DONTIGNY et André PROULX [1]

INTRODUCTION

Il est bien établi que le pontage aorto-coronarien permet de soulager les symptômes de l'insuffisance coronarienne chez la plupart des patients. L'amélioration de la qualité de la vie qui est le but primordial de cette intervention doit aussi comprendre la réintégration du malade à son milieu social normal par un retour à un travail actif et productif.

Nous avons procédé à la présente enquête pour connaître la proportion des malades, opérés dans notre service pour un pontage aorto-coronarien, qui ont pu reprendre un travail actif après l'intervention. Nous avons également tenté d'évaluer l'influence du sexe, de l'âge et du type d'angine sur le retour au travail et la durée de l'incapacité totale chez ces malades.

MÉTHODOLOGIE

L'enquête a porté sur 213 patients qui ont subi un pontage aorto-coronarien entre le 1er juin 1971 et le 22 février 1974. Il y avait 129 hommes (79.3%) dont l'âge moyen était de 50.4 ans, et 44 femmes (20.6%) dont l'âge moyen était de 52.4 ans. 113 patients présentaient une angine instable (53%) et 100 une angine stable (47%). L'enquête fut effectuée par l'examen des dossiers, et par l'envoi d'un questionnaire portant sur la date de retour au travail. Une seconde lettre ou un appel téléphonique permit de retracer la majorité des cas, soit 189 patients; 13 étaient décédés et 11 ne répondirent pas. 93.6% des patients vivants ont donc répondu à notre enquête.

Le délai entre l'opération et le retour au travail fut estimé à un mois près. Pour déterminer la proportion des malades retournés à un travail actif, nous avions le choix entre deux dénominateurs: soit a) les répondants seulement, b) les répondants, les décédés et les non-répondants. En choisissant le second dénominateur, nous obtenions une estimation plus conservatrice, car nous assumions que tous les non-répondants ne sont pas ou ne seraient pas retournés au travail. Il est épidémiologiquement plus juste de faire cette estimation conservatrice, car nous n'avons aucune preuve, par exemple, que les non-répondants vivants soient retournés au travail dans la même proportion que les répondants. Les comparaisons furent faites par un test bilatéral au seuil de 5%, utilisant la distribution du chi-carré pour les proportions et celle de Student pour les moyennes.

RÉSULTATS

Parmi les 189 patients ayant répondu à l'enquête, 153 étaient retournés au travail (Fig. 1) et 36 n'avaient pas repris de travail régulier. La proportion de retours au travail, en prenant comme dénominateur les 189 répondants, serait donc de 81%. Cependant l'estimation conservatrice, plus valide, indique que la proportion de retours au travail est de 153/213, soit 72%.

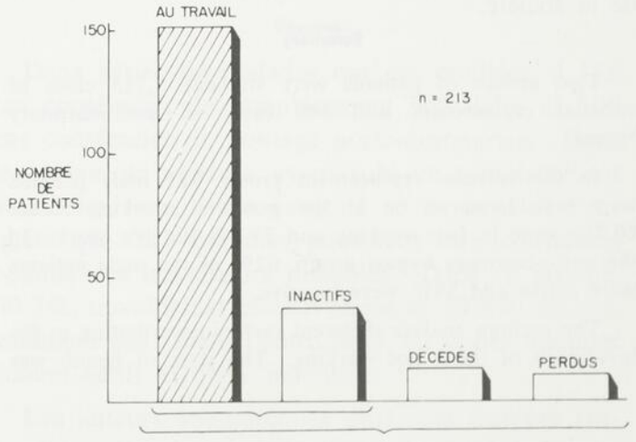


Fig. 1. — Evaluation de 213 patients opérés pour pontage aorto-coronarien en fonction du retour au travail. La proportion de retour au travail parmi ceux qui répondirent à notre questionnaire (petite accolade) fut de 81%; un estimé plus conservateur qui inclut dans le dénominateur les décédés et les non-répondants, en assumant qu'aucun d'eux ne serait retourné au travail, montre un pourcentage de retour au travail de 72% (grande accolade).

Le délai moyen entre l'intervention chirurgicale et la reprise d'un travail régulier parmi les 153 patients actifs fut de 5 ± 0.3 mois (moyenne ± erreur stan-

[1] Membres du service de chirurgie cardio-vasculaire et de l'unité de recherches cliniques, service de cardiologie, Hôpital du Sacré-Cœur, Montréal, Qué.

S'adresser pour tirés à part au docteur Gérard Tremblay, unité de recherches cliniques, Hôpital du Sacré-Cœur, 5400 ouest, boulevard Gouin, Montréal, Qué., Canada.

dard) avec un mode de 3 mois et une médiane de 4 mois. La distribution était étalée vers la droite, avec un coefficient d'asymétrie de 2.8.

L'explication de non-retour au travail fournie par les 36 patients inactifs fut comme suit: 21 l'attribuèrent à leur condition cardiaque (impression subjective non vérifiée médicalement), 6 à d'autres problèmes de santé, 4 au chômage et 5 à diverses raisons.

Le sexe des patients n'a pas influencé de façon significative les résultats (Fig. 2). Si la proportion

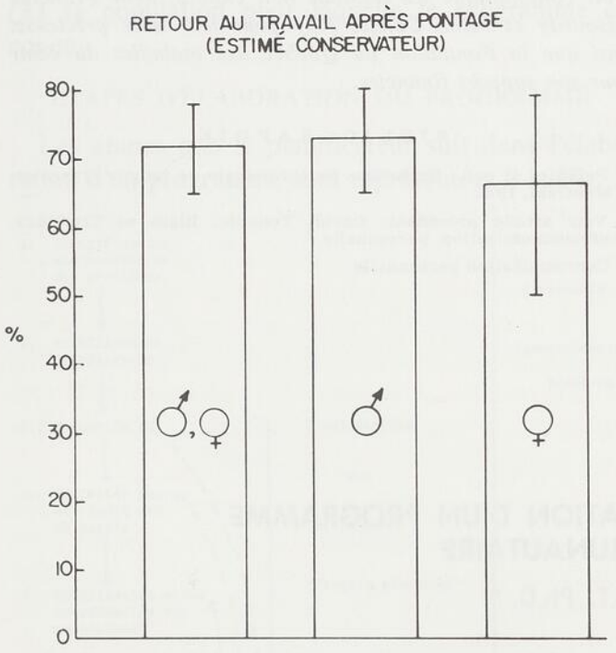


Fig. 2 — Répartition du retour au travail selon le sexe, exprimé en pourcentage et accompagné de l'intervalle de confiance au seuil de 95%: 72% pour les deux sexes réunis, 73% chez les hommes et 66% chez les femmes (différence non significative).

de retours au travail fut de 72% pour les deux sexes réunis, elle fut de 73% chez les 169 hommes et de 66% chez les 44 femmes et la différence entre les deux n'était pas significative par le test du chi-carré au seuil de 5%.

L'âge des patients au moment de l'opération chirurgicale semble avoir une influence légère puisque les patients au travail avaient une moyenne d'âge de 49.8 ans tandis que les inactifs étaient âgés de 53.1 ans en moyenne. Comme la dispersion des âges autour de la moyenne était assez considérable, cette différence de moyenne de 3.3 ans ne s'est pas avérée significative au seuil de 5% par un test de t bilatéral pour données indépendantes, ce qui pourrait être attribuable au petit nombre de patients.

Le type d'angine que présentaient les patients avant l'opération n'apparaît pas comme un facteur important pour ce qui est du retour au travail. En effet, chez les patients actifs, on note que 41% souffraient d'angine instable et 59% d'angine stable. Dans le groupe des inactifs, il y avait 41.6% d'angine stable et 58.4% d'angine instable. Cette différence entre les deux groupes n'est pas significative.

DISCUSSION

Le pourcentage relativement élevé de reprise d'une vie active est encourageant. Il est intéressant de souligner que le taux de 72% de retours au travail correspond étroitement au taux de perméabilité des greffons après une évolution moyenne de 16 mois, et à la proportion de patients asymptomatiques plus de 6 mois après l'intervention qui sont respectivement de 88% et de 78% parmi nos malades [1]. Le sexe n'a exercé aucune influence significative dans notre série. L'âge a certainement eu une influence légère puisque les actifs étaient de 3.3 ans plus jeunes que les inactifs; cette différence n'a pas atteint la signification statistique à cause du faible effectif de notre population. La présence d'un fort contingent d'angines instables comme indication opératoire n'a influencé aucunement nos résultats.

Deux explications peuvent être invoquées pour interpréter ces résultats. D'une part, il est possible que la sélection des patients soit en partie responsable: l'état de santé général, le nombre de travailleurs sédentaires, la durée d'invalidité préopératoire, etc. sont autant de facteurs que nous n'avons pas encore étudiés systématiquement pour les comparer avec les séries de patients opérés dans d'autres centres. D'autre part, nous croyons que l'attitude positive de l'équipe médico-chirurgicale a exercé une influence favorable. L'opération fut présentée de façon à ne pas la mystifier ni à en exagérer la complexité ou la gravité. Les patients furent suivis à intervalles réguliers et ils furent encouragés à retourner au travail, cardiologues et chirurgiens agissant en étroite collaboration à cet effet durant l'évolution postopératoire.

Il convient de rappeler ici l'enquête approfondie effectuée à l'Institut de Cardiologie de Montréal sur les raisons pour lesquelles certains opérés demeurent inactifs malgré un état cardiaque satisfaisant [2]. Dans l'étude de Blain, Tremblay et Tenaille [3], on trace les caractéristiques de 109 hommes opérés qui ne sont pas retournés au travail: âge moyen de 52.7 ans, 34.9% habitant un milieu rural, 63.3% ayant une scolarité du cours primaire, 87.2% habitués à un travail non sédentaire (dont 48.6% faisant du travail physique lourd), 57.8% ayant cessé de travailler 6 mois et plus avant l'opération. Ce genre d'évaluation permet de faire ressortir les facteurs

susceptibles d'influencer le malade à reprendre une place active dans son milieu de travail après avoir subi une chirurgie coronarienne.

Résumé

Parmi les 213 patients opérés à l'Hôpital du Sacré-Cœur pour pontage aorto-coronarien, une estimation conservatrice montre que 72% sont retournés au travail, après un délai médian postopératoire de 4 mois. Le sexe et le type d'angine (stable ou instable) avant l'opération ne sont pas des facteurs déterminants, tandis que l'âge exerce une influence légère mais non significative dans notre série. La proportion relativement élevée de patients au travail résulte possiblement de la sélection des patients ainsi que de l'attitude positive de l'équipe médico-chirurgicale à cet égard.

Summary

Out of 213 patients operated at Hôpital du Sacré-Cœur for aortocoronary bypass, a conservative estimate shows that 72% had returned to work, after a median post-operative period of 4 months. Sex and type of angina (stable or unstable) preceeding the operation do not appear as determinating factors, whereas age exerts a slight but non-significant influence in our series. The relatively high proportion of patients at work may result from patient selection and a positive attitude of the medico-surgical team with regard to a return to active life.

REMERCIEMENTS

Nous remercions Mlle Henriette Tenaille pour nous avoir communiqué ses résultats non publiés; Mlle Francine Désourdy et Mme Colette Roy pour leur aide précieuse; ainsi que la Fondation du Québec des maladies du cœur pour son support financier.

BIBLIOGRAPHIE

1. Pelletier et coll.: Entretiens de cardiologie de langue française, Montréal, 1975.
2. Voir article précédent: David, Tenaille, Blain et Tremblay, et communication personnelle.
3. Communication personnelle.

ÉLÉMENTS ET ÉTAPES D'ÉLABORATION D'UN PROGRAMME DE SANTÉ COMMUNAUTAIRE

Raynald PINEAULT, Ph.D. *

La gestion par programme n'est pas un concept nouveau en administration. Déjà en 1924 General Motors l'utilisait. Mais ce n'est véritablement que depuis la dernière guerre mondiale que cette méthode de gestion a connu un essor considérable aux États-Unis et au Canada. En effet vers les années 1945, le ministère de la Défense nationale américain, à l'instigation du secrétaire Robert McNamara, cherchait à créer un lien entre la planification et l'établissement du budget. Cet effort a conduit au développement d'une méthode de gestion que l'on connaît aujourd'hui sous le nom de PPBS (Planning-Programming-Budgeting System) et qu'on peut traduire en français par rationalisation des choix budgétaires. Cette méthode consiste essentiellement à relier les ressources aux objectifs à atteindre, à mesurer les résultats obtenus et à ajuster en conséquence soit les ressources, soit les objectifs. Adopter la méthode de gestion par programme implique donc deux tâches permanentes: (1) la définition d'objectifs clairs et précis, et (2) une analyse de tous les objectifs, sous-objectifs, activités et ressources ainsi que des relations entre ces divers éléments.

Le champ de la santé communautaire se prête particulièrement bien à ce genre d'analyse. D'une part, les objectifs définis en termes de modification de l'état de santé ou du moins du comportement relatif aux soins de prévention sont le plus souvent identifiables et quantifiables. De plus, bien que les activités impliquées dans la réalisation de ces objectifs soient multiples, elles ne sont pas complexes au point de rendre impraticable une analyse systémique de ces activités et de leurs relations mutuelles.

Voyons donc maintenant quels sont les éléments d'un programme de santé communautaire et quelles sont les étapes de son élaboration.

PROGRAMME ET SERVICES

Précisons tout de suite que nous faisons la distinction entre, d'une part, l'organisation des services de santé pour répondre aux besoins courants d'une

* Professeur adjoint, département d'administration de la santé, Université de Montréal.

Toute demande de tirés à part doit lui être adressée à l'Université de Montréal.

population et, d'autre part, l'exécution d'un ensemble cohérent et intégré d'activités en vue d'atteindre un objectif déterminé. Dans ce dernier cas, on peut vraiment parler de programme, c'est-à-dire d'activités organisées que l'on se propose d'accomplir en vue d'arriver à un résultat défini pour une population déterminée. Cette définition met également en relief les éléments fondamentaux d'un programme, à savoir: (1) les résultats ou objectifs qu'on veut atteindre; (2) les activités à accomplir et les ressources à mobiliser pour réaliser ces objectifs; et (3) la population pour laquelle le programme est conçu.

ÉTAPES D'ÉLABORATION DU PROGRAMME

Les étapes que le planificateur suit dans l'élaboration d'un programme sont représentées à la Fig. 1.

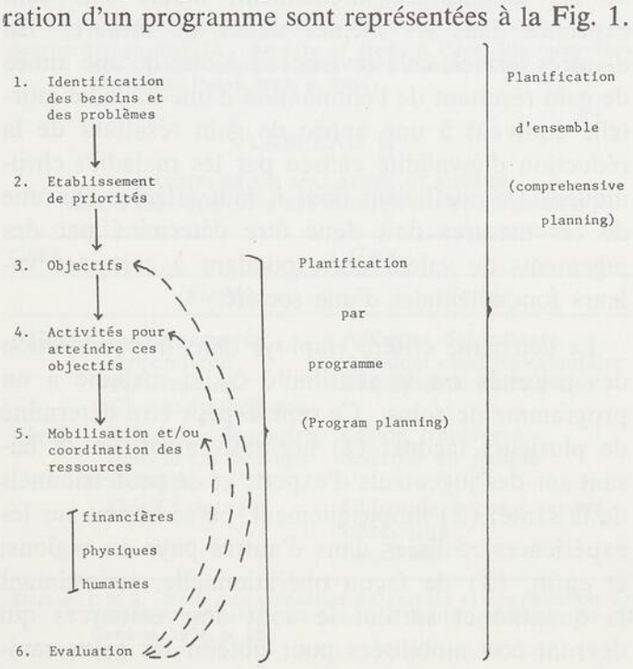


Fig. 1 — Etapes de la planification des programmes de santé.

Il faut noter ici que les deux premières étapes, identification des problèmes et détermination des priorités, constituent à proprement parler, des étapes préliminaires à la planification par programme (program planning) [1]. En d'autres termes, elles constituent le cadre général dans lequel les priorités entre les divers problèmes identifiés et les programmes qu'ils commandent peuvent être déterminées. Ainsi, la planification par programme se situe dans le cadre plus vaste de la planification d'ensemble (comprehensive planning). Ces étapes préliminaires sont néanmoins nécessaires si l'on veut que la justification d'un programme de santé repose sur une base solide. Les autres étapes présentées à la Fig. 1 correspondent aux éléments d'un programme de santé mentionnés plus haut.

Nous allons maintenant discuter en détail chacune de ces étapes.

1 — IDENTIFICATION DES BESOINS ET DES PROBLÈMES

Dès la première étape, le planificateur se voit confronté avec la notion complexe de besoin. Les besoins d'une population peuvent différer considérablement selon qu'ils sont définis et identifiés par les individus eux-mêmes, par les professionnels de la santé ou par un organisme public comme le ministère des Affaires Sociales. Ces trois points de vue peuvent même parfois être incompatibles. Le problème survient surtout lorsque les points de vue des professionnels ou des organismes politiques dominent sur celui des individus. De cette mauvaise identification des besoins réels peuvent résulter des programmes de santé qui sont d'avance voués à l'échec parce qu'ils ne correspondent pas aux problèmes que les individus de cette population considèrent comme prioritaires. Bref, agir en fonction des besoins de la population peut s'avérer un slogan rentable sur bien des plans, mais ne semble pas toujours refléter les besoins réels des individus.

Dans l'identification des problèmes de santé, deux grandes approches peuvent être utilisées par les planificateurs [2]. Une première approche se base sur la notion épidémiologique du besoin mesuré par l'état de santé de la population. Diverses mesures de mortalité et de morbidité peuvent alors être utilisées comme indicateurs sanitaires pour estimer les besoins de santé d'une population. Évidemment, cette approche correspond plutôt à une perspective professionnelle des besoins.

Une seconde approche possible dans l'étude du besoin correspond à la notion psychosociologique des besoins. Essentiellement, cette démarche consiste à identifier les problèmes d'une population et à déterminer leur importance à partir de la perception qu'ont les individus de leurs problèmes. Toutefois, ce type d'enquête qui suppose une base de recherche est coûteux et laborieux. À cause de ces contraintes, il est souvent impossible d'entreprendre de tels sondages. C'est l'argument que les planificateurs emploient bien souvent pour justifier une approche normative et professionnelle dans l'identification des problèmes et la détermination des priorités. Ils oublient que le recours à des sondages scientifiques n'est pas toujours nécessaire pour identifier les problèmes d'une population. La consultation avec les organismes représentatifs et la participation des individus à l'identification de leurs problèmes sont aussi des moyens efficaces pour

s'assurer que les besoins identifiés correspondent à des préoccupations réelles de la population.

Après avoir décidé d'une approche de la détermination des besoins, il faut définir la population pour laquelle les programmes seront établis. La population-cible doit être définie selon les variables de sexe, d'âge, de géographie et de niveau socio-économique.

En second lieu, les problèmes sont identifiés selon l'approche ou les approches choisies. Il faut tenter de déterminer la relation entre les divers problèmes identifiés et les facteurs éventuellement en cause. Cette démarche est très importante puisqu'elle détermine jusqu'à un certain point la validité des programmes de santé qui seront établis. Il n'est pas toujours facile d'expliquer pourquoi l'incidence d'une maladie, par exemple, est plus élevée dans une région que dans les autres. Pour porter des jugements éclairés, on pourra recourir à des experts. De même, les résultats de certaines recherches pertinentes peuvent se révéler utiles à cette fin.

Au terme de cette démarche, il se peut que pour des problèmes de santé jugés importants, les solutions les plus susceptibles d'améliorer la situation se trouvent en dehors du système de santé. Dans ce cas, même si ces solutions ne tombent pas sous la responsabilité du planificateur de santé, il faut que celui-ci intervienne dans les autres secteurs pour tenter de sensibiliser d'autres organismes aux problèmes et demander leur collaboration et leur participation aux programmes qui seront développés. Il en est bien souvent ainsi des programmes de santé pour la population d'âge scolaire.

2 — ÉTABLISSEMENT DES PRIORITÉS

Après avoir identifié les problèmes, il reste à déterminer les priorités en matière d'intervention. Suivant la perspective épidémiologique, on peut poser en principe que les problèmes de santé qui causent les plus grandes pertes de vie productive et qui sont susceptibles d'être améliorés ou éliminés par des programmes de santé commandent une action prioritaire. En pratique, deux critères peuvent donc être utilisés pour déterminer les priorités d'intervention: (1) l'importance de la perte résultant de la présence d'une maladie et (2) la sensibilité de cette maladie à un programme de santé [3].

À la base de la méthode proposée de pondération des priorités se trouve l'idée que la protection sanitaire a pour objet: (1) de réduire ou, si possible, d'éliminer le risque existant, et (2) de rétablir autant que possible la santé compromise avec les moyens disponibles en redonnant au malade sa place dans la société. L'importance de la perte causée par la maladie peut s'exprimer soit par le raccourcissement de la vie résultant de la maladie ou par le degré d'invalidité causé par un processus morbide chronique. Il est à noter que l'emploi de l'une ou de l'autre de ces mesures peut changer la pondération des priorités. Le critère, perte résultant du décès, attribue évidemment une importance plus grande aux maladies mortelles de l'enfance qu'à celles de l'âge avancé. De plus, ce même critère attribue peu d'importance aux maladies chroniques qui causent un grand degré d'invalidité sans toutefois être mortelles. Chacun de ces gains sanitaires, résultant de la baisse de la mortalité et de la morbidité étant qualitativement différent de l'autre, il est difficile de les additionner directement, même s'ils sont exprimés dans les mêmes unités de mesure. En d'autres termes, cela reviendrait à dire qu'une année de gain résultant de l'élimination d'une maladie mortelle équivaut à une année de gain résultant de la réduction d'invalidité causée par les maladies chroniques. Le coefficient dont il faut affecter chacune de ces mesures doit donc être déterminé par des jugements de valeur correspondant à certaines valeurs fondamentales d'une société.

Le deuxième critère employé dans la pondération des priorités est la sensibilité de la maladie à un programme de soins. Ce critère peut être déterminé de plusieurs façons: (1) normativement, en se basant sur des jugements d'experts et de professionnels de la santé; (2) empiriquement, en se basant sur les expériences réalisées dans d'autres pays ou régions; et enfin, (3) de façon opérationnelle, en estimant la quantité et surtout le coût des ressources qui devront être mobilisées pour obtenir les gains sanitaires escomptés. Cette dernière méthode correspond essentiellement à l'analyse rendement-coût. Ainsi, plus le coût d'un programme pour atteindre un objectif déterminé est bas, plus le problème est sujet à une intervention efficace.

En principe, on peut donc identifier quatre types de décisions pouvant résulter de l'interaction des deux critères, importance du gain sanitaire et sensibilité. Ces quatre possibilités sont représentées au tableau suivant.

Comme l'indique ce tableau, une priorité faible pour l'établissement d'un programme de soin peut constituer une priorité élevée pour un programme de recherche dans le cas où les gains sanitaires à obtenir sont considérables. À titre d'exemple, le tableau suivant présente certaines maladies classées en fonction du coût et de l'efficacité d'un programme de santé relatif à ces maladies.

TABLEAU I

PONDÉRATION DES PRIORITÉS
DANS LES PROGRAMMES DE SANTÉ SELON L'IMPORTANCE
DE LA PERTE ET LA SENSIBILITÉ

Importance de la perte résultant d'une maladie	*Sensibilité*	*Décision*
Considérable	Elevée	Priorité 1 pour l'établissement du programme
Considérable	Faible	Priorité 1 pour la recherche
Peu considérable	Elevée	Priorité 2 pour l'établissement du programme
Peu considérable	Faible	Priorité 2 pour la recherche
		Priorité la plus faible pour l'établissement du programme

Source: Donabedian, A. *Aspects of Medical Care Administration: Specifying Requirements for Health Care.* Harvard University Press, 1973, p. 170.

TABLEAU II

EXEMPLES DE MALADIES CLASSÉES
SELON LE COÛT ET L'EFFICACITÉ DU TRAITEMENT

Coût	*Gain*	
	Elevé	*Faible*
Faible	Diabète sucré Appendicite Poliomyélite Chorio-épithéliome	Arthrose déformante Accident cérébro-vasculaire Emphysème pulmonaire
Elevé	Infarctus coronarien dans le cas de soins intensifs	Lésion transverse Sclérose en plaque
	Greffe du rein	Chirurgie à cœur ouvert Imbécillité Leucémie

Source: O.M.S. *Méthodes modernes de gestion et organisation des services de santé,* Cahiers de Santé publique No 55, Genève, 1974, p. 88.

L'ordre de priorité entre les quatre catégories de maladie va évidemment de « gain élevé-coût faible » vers « gain faible-coût élevé ».

La méthode que nous avons proposée pour pondérer les priorités des programmes de santé est évidemment une simplification de la réalité. Les situations concrètes sont souvent fort complexes et les critères utilisés pour la prise de décision difficilement quantifiables. Il est donc important de mettre en garde contre ce qu'on pourrait appeler le « réductionisme » épidémiologique. En effet, l'importance des problèmes de santé ne doit pas être déterminée par la seule possibilité de quantifier ces phénomènes et de mesurer leur impact sur l'état de santé. Il est évident que l'impact de certains programmes de santé peut être mesuré par une modification de certains indicateurs sanitaires. Cependant, tel n'est pas le cas pour tous les programmes de santé. Par exemple, il est difficile d'établir avec précision l'effet qu'un programme visant à faciliter l'accès aux services de première ligne peut avoir sur l'état de santé d'une population. Néanmoins, le problème d'accessibilité aux soins peut être une priorité pour certaines populations. Bref, l'approche proposée ne constitue qu'un outil d'analyse et un cadre de référence qu'il faut utiliser avec discernement et relativité.

3 — DÉTERMINATION DES OBJECTIFS

Une fois le choix de certaines priorités d'intervention arrêté, il faut définir les objectifs qu'on veut atteindre. Cette partie comprend d'abord une définition du problème que le programme vise à résoudre comme, par exemple, la prévention de la tuberculose, la diminution des accidents de la route ou la réduction de la mortalité périnatale.

En second lieu, la définition des objectifs comprend une définition précise de la population visée par le programme. Dans certains cas, la population-cible du programme correspondra à toute la population dont l'organisme de santé, D.S.C. ou C.L.S.C., est responsable. Pour la plupart des programmes, cependant, la population-cible ne comprendra qu'un groupe d'âge spécifique de cette population.

La détermination des objectifs est compliquée par la grande confusion qui règne au sujet du concept même d'objectif. La terminologie dans ce domaine est variée. Par exemple, les termes objectifs, mission et buts sont employés comme synonymes. De plus, certains auteurs établissent une distinction très nette entre fins et moyens, conformément au sens courant de ces termes, alors que Simon, un théoricien de l'organisation, souligne qu'ils constituent une succession dans laquelle chaque étape est considérée comme l'objectif de la précédente et le moyen de la suivante [4]. Selon cet auteur, la distinction entre fins et moyens est artificielle. Cependant, encore faut-il que les moyens dont il est question correspondent à des étapes intermédiaires dans la poursuite d'un état final et non à des activités qu'il faut accomplir pour atteindre chacune de ces étapes. Autrement, le fait de ne pas distinguer objectifs et activités ne fait qu'augmenter la confusion.

Il n'y a donc pas de règle fixe et immuable pour établir une distinction entre ces termes. L'important c'est de définir de façon précise les termes utilisés. À ce sujet, Deniston et coll. proposent une ligne de conduite qui paraît utile à suivre [5]. Ces auteurs suggèrent qu'à tous les niveaux dans l'élaboration d'un programme de santé, les objectifs représentent un état ou un comportement des individus qui com-

posent la population-cible. Les autres états qui correspondent aux comportements des professionnels de la santé participant au programme devraient être désignés comme des activités. Bref, selon cette formulation, les moyens correspondent aux activités et les objectifs aux états à atteindre chez la population-cible.

Les objectifs ou états à atteindre peuvent ensuite être organisés de façon hiérarchique. On a l'habitude en administration de répartir les objectifs en trois classes: (1) l'objectif général ou ultime, (2) les objectifs intermédiaires ou sous-objectifs et (3) les objectifs spécifiques ou opérationnels. L'important ici n'est pas la terminologie mais plutôt l'analyse systématique qu'exige l'organisation hiérarchique des objectifs.

Pour illustrer le principe de l'organisation hiérarchique des objectifs, citons l'exemple que présentent Greenberg et Mattison. Il s'agit d'un programme visant à réduire la morbidité et la mortalité périnatales [6].

Voici comment les objectifs pour les différentes étapes du programme sont énoncés;

1. réduction du taux de morbidité et de mortalité de X%;

2. x proportion de femmes qui devraient suivre tout le programme pendant leur grossesse et atteindre certaines normes quant à leur régime, leur poids, les connaissances acquises sur la physiologie de la grossesse et de l'accouchement et sur les soins à donner aux nouveau-nés;

3. x proportion de femmes qui sans atteindre les normes établies, devraient modifier leur comportement;

4. x proportion de femmes qui devraient modifier leurs attitudes;

5. x proportion de femmes qui devraient améliorer leurs connaissances;

6. x proportion de femmes qui devraient suivre le programme;

7. x proportion de femmes qui devraient connaître l'existence du programme;

8. x proportion de femmes qui devraient recevoir l'information relative au programme.

Cet exemple est très détaillé. Évidemment, comme le souligne Rochon, la prévision des détails d'un programme au-delà d'un certain point peut devenir un exercice purement intellectuel [7]. D'autre part, l'exemple cité permet de comprendre l'importance de l'analyse systémique d'un programme dans lequel la réalisation d'un objectif dépend de celle de l'objectif qui se trouve à un niveau inférieur et contribue également à la réalisation d'un objectif supérieur. L'importance d'une telle analyse apparaîtra plus clairement lors de l'évaluation du programme.

4 — DÉTERMINATION DES ACTIVITÉS ET DES RESSOURCES

Cette étape comprend: (1) l'identification des activités qui devront être entreprises pour réaliser les objectifs, et (2) la détermination des ressources qui seront affectées au programme.

Les principales activités à remplir dans un programme de santé communautaire peuvent être classées de la façon suivante:

a) activités d'éducation sanitaire: séances d'information, dissémination de l'information par divers media, etc.

b) activités de prévention: immunisations, conditionnement physique, etc.

c) activités de dépistage: examens pour dépister certaines maladies chez des individus présentant un risque élevé, etc.

d) activités de diagnostic et de traitement.

Pour chaque type d'activités, il convient ensuite de spécifier la quantité et la qualité des ressources qui y seront affectées. Ces ressources peuvent être:

a) humaines: effectif requis et proportion du temps consacré aux diverses activités;

b) financières: estimation du budget et prévision des sources de paiement possibles;

c) matérielles: équipement, locaux, etc.

Enfin, les modalités administratives du programme doivent être prévues, comme par exemple, les mécanismes de coordination entre les différents services et les différentes catégories de personnel.

5 — ÉVALUATION

L'étape de l'évaluation est très importante puisque tous les éléments du programme y sont remis en question et jugés en fonction de certains critères. Ces critères ou normes peuvent être définis de façon empirique en se basant, par exemple, sur les expériences rapportées dans d'autres milieux. Ils peuvent aussi être définis de façon normative, à partir des jugements de professionnels et d'experts. Dans les deux cas il faut s'assurer de la fiabilité et de la validité des critères utilisés. [8].

Comme le montrent la Fig. 1 et le Tableau III, l'évaluation d'un programme peut comprendre au moins trois aspects qui correspondent aux objectifs,

TABLEAU III

MESURES D'ÉVALUATION ET MÉTHODES DE COLLECTE DE L'INFORMATION SELON LES DIFFÉRENTS TYPES D'ÉVALUATION

Eléments du programme	*Objectifs*			*Activités*	*Ressources*
Type d'évaluation	Résultats (outcomes)			Déroulement (Process)	Structuration (structure)
	Rendement (efficacy)	Efficacité (effectiveness)	Efficience (efficiency)		
Indices et mesures d'évaluation	Nombre d'individus rejoints par le programme	Impact du programme sur la population-cible, e.g. proportion des individus rejoints	Rapport entre les résultats et les ressources déployées	Méthodes et techniques utilisées	Quantité et qualité des ressources humaines, matérielles et financières
Méthodes de collecte de l'information		Epidémiologiques, psychosociologiques, sociologiques		Administratives	Comptables

aux activités et aux ressources du programme. De plus, comme le montre le Tableau III à chaque aspect de l'évaluation correspondent des indices spécifiques de mesure et des méthodes particulières de collecte de l'information. Examinons chacun de ces types d'évaluation de plus près [9].

1 — ÉVALUATION DE LA STRUCTURATION DES RESSOURCES

Ce premier type d'évaluation mesure la quantité et la qualité des ressources qui ont été mobilisées. Une question type consiste à déterminer s'il y a du personnel qualifié en nombre suffisant. Cette méthode d'évaluation ne renseigne pas sur le degré de réussite du programme. Elle fournit cependant des indications sur certaines déficiences qui peuvent être la cause de l'échec partiel ou même total du programme.

2 — ÉVALUATION DU DÉROULEMENT DES ACTIVITÉS

L'évaluation du déroulement vise les activités qui ont été accomplies pour atteindre les objectifs du programme. Elle s'attache plus précisément aux méthodes utilisées pour réaliser ces objectifs. Par exemple, a-t-on tenu un nombre suffisant de séances d'information? A-t-on fait un nombre suffisant de visites? Est-ce que le contenu de ces séances et de ces visites était adéquat? Tel est le type de questions que comporte l'évaluation du déroulement. Cette méthode peut donc mettre en évidence les raisons directes de succès ou d'échec d'un programme.

3 — ÉVALUATION DES RÉSULTATS (OUTCOMES)

Dans l'évaluation des résultats, l'analyse porte sur les objectifs du programme et vise à déterminer le degré de sa réussite. L'utilité de maintenir une distinction entre les objectifs d'un programme exprimés en terme d'états ou de comportements chez les individus de la population-cible et les actions accomplies par les professionnels qui participent à la réalisation du programme apparaît plus clairement à ce stade. En effet, l'évaluation des résultats mesure une modification dans les états ou les comportements des individus composant la population-cible. Elle porte évidemment avant tout sur l'objectif ultime du programme exprimé en termes d'atteinte d'un niveau de santé défini, mais également sur les objectifs intermédiaires correspondant à divers états ou comportements observés chez les individus de la population-cible. Ainsi, dans l'exemple de Greenberg et Mattison cité plus haut, l'évaluation des résultats vise d'abord à déterminer le degré de réduction de la mortalité et la morbidité périnatales. De plus, elle mesure le degré d'atteinte de certains états intermédiaires, comme par exemple la proportion de femmes qui ont suivi tout le programme d'éducation sanitaire pendant leur grossesse.

Jusqu'ici, l'évaluation des résultats s'est préoccupée plus particulièrement de mesurer la réalisation des objectifs, c'est-à-dire de déterminer l'efficacité du programme selon les catégories de résultats présentées au Tableau III. Une autre façon d'évaluer les résultats d'un programme consiste à en mesurer le rendement. Cette méthode vise essentiellement à identifier le nombre d'individus touchés par le programme. Ce peut être, par exemple, le nombre de femmes qui ont suivi tout le programme d'éducation sanitaire pendant leur grossesse. Cette mesure fournit donc une indication de l'ampleur des résultats obtenus.

Enfin, la troisième mesure de résultat est l'efficience d'un programme qui s'exprime par le rap-

port entre l'efficacité ou le rendement et les ressources déployées. Ce type d'évaluation permet de déterminer le rendement d'un programme par rapport à d'autres. La question alors est de savoir si les ressources mobilisées pour obtenir un résultat défini ont été convenablement utilisées.

En résumé, on peut voir que les diverses méthodes d'évaluation présentées répondent à des questions différentes. Pour le planificateur, il ne s'agit pas d'en préférer une et de négliger les autres. Chacune d'elles porte sur un élément particulier du programme. Le planificateur qui veut le succès de son programme et qui veut connaître les raisons de la réussite plus ou moins grande qu'il a obtenue aura intérêt à inclure toutes ces méthodes dans son protocole d'évaluation.

Le but de cet exposé est de sensibiliser ceux qui doivent participer au développement de programmes de santé aux principaux concepts utilisés dans l'élaboration de tels programmes. Nous réalisons qu'en voulant synthétiser la documentation très abondante qu'on retrouve sur le sujet nous avons pu simplifier à outrance des aspects par ailleurs complexes qui auraient mérité une analyse plus approfondie. Nous pensons notamment à certains éléments de la méthodologie de l'évaluation que nous n'avons fait qu'effleurer. Néanmoins, nous espérons que ces quelques réflexions pourront être utiles à ceux qui ont la responsabilité de planifier des programmes de santé.

Résumé

La gestion par programme peut être utilisée avec avantage dans le domaine de la santé communautaire. Le planificateur de la santé soucieux d'atteindre des résultats significatifs se doit d'identifier clairement les divers éléments d'un programme de santé et d'en spécifier les différentes étapes d'élaboration.

Summary

Program management is an administrative tool that can be advantageously used in the field of community health. To achieve measurable results, the health planner must clearly identify the various components of a health program and specify the successive stages of its development.

BIBLIOGRAPHIE

1. Taylor, C.E.: "Stages of the Planning Process", dans *Health Planning: Qualitative Aspects and Quantitative Techniques*, W.A. Reinke (éd.), The Johns Hopkins University, School of Hygiene and Public Health, 1972, pp. 20-34.
2. Donabedian, A.: *Aspects of Medical Care Administration: Specifying Requirements for Health Care*, Cambridge, Mass.: Harvard University Press, 1973, pp. 58-192.
3. Donabedian, A.: *op. cit.*, pp. 164-192.
O.M.S.: *Méthodes modernes de gestion et organisation des services de santé*, Cahiers de Santé publique No 55, Genève, 1974, pp. 84-89.
4. Simon, H.A.: *Administrative Behavior*, New York: MacMillan, 1961.
5. Deniston, O.L. et coll.: "Evaluation of Program Effectiveness", *Public Health Reports*, 83 (avril 1968), pp. 323-335.
6. Greenberg, B.G. et Mattison, B.F.: "The Whys and Wherefores of Program Evaluation", *Canad. J. of Pub. Health*, **46**: 1955, pp. 293-299.
7. Rochon, J.: "Stratégie d'évaluation", dans *Méthodes d'évaluation des soins de santé*, D.L. Sacket et M.S. Baskin (éd.), McMaster University, 1971, pp. 10-11.
8. Donabedian, A.: *A Guide to Medical Care Administration, Volume II: Medical Care Appraisal — Quality and Utilization*. The American Public Health Association Inc., New York, N.Y., 1969.
9. Pour une analyse plus détaillée de ces divers types d'évaluation on pourra consulter les sources suivantes:

   James G.: "Evaluation in Public Health Practice", *Am. J. of Public Health*, **52**: juillet 1962, pp. 1145-1154.

   Rochon, J.: "Measurements of Quality of Care: Concepts and Strategies for Evaluation", *Annals of the Royal College of Physicians and Surgeons of Canada*, **7**: octobre 1974, pp. 301-311.

   Suchman, E.A.: Evaluative Research: Principles and Practice in Public Service and Social Action Programs, Russell Sage Foundation, New York, N.Y., 1967.

ADOLESCENCE ET GROSSESSE [1]

Rolland BILODEAU [2]

Si, d'une part, on accepte la définition de l'adolescence comme étant l'étape de développement intermédiaire entre l'enfance et l'état adulte et, d'autre part, sachant que les ménarches surviennent entre 11 et 15 ans dans 97% de la population féminine du monde occidental et que les premiers douze mois de menstruations sont en grande partie anovulaires, on a pu assez justement fixer l'âge limite supérieur de l'adolescence à 16 ans. On pourrait donc situer l'adolescence à la période s'étendant de la 12e à la 16e année de vie. On s'aperçoit cependant que cette définition est loin d'être universelle et, même si j'aimerais personnellement parler de grossesse juvénile chez les filles de 14 ans et moins et d'adolescentes âgées de 16 à 18 ans, les diverses études sur le sujet emploient des définitions variables qui rendent les comparaisons difficiles ou boiteuses.

Je me permettrai de citer ici des statistiques d'une étute faite il y a quelques années à l'hôpital de la Miséricorde de Montréal sur 214 adolescentes en les jumelant à d'autres statistiques plus récentes intéressant 90 adolescentes accouchées à l'hôpital Notre-Dame de Montréal. L'homogénéité de la population du Québec et la gratuité des soins médicaux avec l'avènement de l'assurance-maladie permettent d'éliminer de ces bilans les facteurs raciaux et socio-économiques qui sont causes de si grandes variantes dans certaines études américaines.

Dans notre étude à l'hôpital de la Miséricorde, 95% des adolescentes étaient célibataires et leur nombre augmente rapidement avec l'âge; de même en était-il à l'hôpital Notre-Dame chez les adolescentes un peu plus âgées. Il ne faut pas se surprendre non plus du fait qu'il s'agit de primigestes nullipares dans 97% des cas chez les plus jeunes et 88% chez les plus âgées.

Ce sont des grossesses dites à risques élevés, parce que la plupart des jeunes mères n'ont pas la maturité psychologique qui leur permettrait de faire face à leurs responsabilités et qu'elles ne consulteraient pas ou ne le feraient que tardivement après avoir commis les abus nutritionnels communs à leur âge. Immaturité psychologique, mais rarement immaturité physique; bien au contraire, on note souvent que ces jeunes filles sont plus grandes que la moyenne de leur âge; qu'elles ont leurs ménarches plus tôt que la population en général et que, d'une façon habituelle, elles semblent beaucoup plus femmes physiquement que les jeunes filles de leur âge.

Il est remarquable de noter que toutes les études faites à ce jour prouvent que ces jeunes filles, si elles reçoivent les soins prénataux requis, c'est-à-dire une surveillance médicale très serrée, un support moral et psychologique adéquat, accoucheront avec un minimum de complications et des taux de morbidité et mortalité périnatales tout à fait comparables, sinon meilleurs, que leurs consœurs adultes. On l'a prouvé à l'hôpital de la Miséricorde en obtenant une mortalité maternelle et fœtale corrigée à zéro et une morbidité maternelle minime, et ceci parce que les soins prénataux furent assidus: en moyenne sept visites prénatales pour le groupe et seulement 3 patientes sans aucune consultation prénatale.

La morbidité maternelle se limite à 15% d'anémie en postpartum; ce qui est déjà beaucoup mieux que le 25% d'anémie retrouvé au début de grossesse. Il y eut 4% de toxémie légère; ceci est quatre fois plus élevé que le taux moyen, mais, étonnamment, cela ne peut être imputé au gain de poids total, puisqu'il fut en moyenne de 21.2 lb. Il pourrait s'agir d'une déficience nutritionnelle secondaire à une inhabileté à observer les restrictions et les conseils diététiques imposés durant la grossesse. L'adolescente qui est en train de compléter sa maturation sexuelle, biologique, physiologique et squelettique a besoin de 40 à 50 calories par kilo de poids quotidiennement. Mais le nombre de calories n'est pas le seul critère à surveiller et, comme on sait que l'adolescence est la période de la vie où les individus auront les plus pauvres habitudes diététiques, *i.e.:* pas de petit déjeuner, des repas escamotés, l'ingestion de beaucoup de « cochonneries » (liqueurs douces, « chips », frites, etc.), il y a lieu de faire une histoire des ingestions des 24 heures, pour pouvoir conseiller adéquatement ces patientes dès le début de leur grossesse et ne pas se gêner pour répéter très souvent ces directives. Ainsi suivies, ces

[1] Abrégé d'une conférence prononcée à l'hôpital Sainte-Justine de Montréal le 6 février 1976, lors des Journées d'obstétrique et de gynécologie en pratique générale.

[2] Obstétricien-gynécologue de l'hôpital Notre-Dame.

patientes accoucheront normalement comme les autres patientes adultes et même avec un taux de césarienne moins élevé.

Une étude sociologique avait complété les statistiques des adolescentes suivies à l'hôpital de la Miséricorde et cela avait démontré qu'il s'agit surtout d'étudiantes, à scolarité normale, venant d'un milieu familial très souvent défavorable (parents séparés ou décédés) et également très souvent défavorisé au point de vue économique.

En résumé: l'adolescente accouche très bien et sa grossesse sera normale, 1) si elle reçoit des soins médicaux prénataux assidus; 2) si on surveille particulièrement les maladies vénériennes, l'hémoglobine et le facteur Rh; 3) si on prévient la toxémie; 4) si on décèle et traite l'anémie; 5) si on insiste sur les habitudes alimentaires et si on lui recommande de consulter fréquemment la diététicienne.

Il faut surtout se rappeler que les adolescentes, étant des individus en période de transition, subissent des transformations physio-psychologiques importantes, s'intègrent progressivement à la maturité, mais n'y étant pas encore parvenues, peuvent avoir un comportement variable et imprévisible; d'où la nécessité pour le médecin traitant d'avoir beaucoup de compréhension et montrer de la sympathie.

L'adolescente qui a accouché une fois est beaucoup plus susceptible de redevenir enceinte qu'une autre et il n'y a aucune raison de ne pas lui recommander la contraception. Les anovulants et le stérilet, étant les moyens les plus efficaces, devraient être prescrits dès le postpartum. Il faut éloigner l'idée que la contraception favorise la promiscuité et puisse devenir une cause de débauche pour la jeune fille; maints travaux ont prouvé qu'il n'en est rien. De même, il n'y a aucun danger de prescrire les anovulants: ces jeunes filles ont habituellement terminé leur croissance et les avantages anticonceptionnels sont plus importants pour elles que quelques millimètres de taille.

Résumé

L'adolescente accouche très bien en général et sa grossesse sera normale si on la suit de près. L'anémie et la toxémie sont les complications à surveiller. Les mauvaises habitudes alimentaires propres à cet âge devraient être corrigées et le recours à une diététicienne grandement favorisé.

Summary

The pregnant adolescent will fare well and deliver without problems if she is followed closely, especially nutrition-wise. More than 300 adolescents were surveyed by the author and the principal maternal morbidity was anaemia and toxaemia. The over all results were better than those of their adult counterparts. Preventive methods should be offered in the immediate post-partum, because these young girls are more likely to get pregnant a second time.

BIBLIOGRAPHIE

Bilodeau, R. et Mercier, L.: La grossesse chez l'adolescente. *Union Méd. Canada*, **99**: 1495, (août), 1970.

ACOG Committee on Nutrition — Nutrition in maternal health care. Brochure publiée par l'ACOG, 1974.

Babson, S.G. et Benson, R.C.: Pratique du haut risque obstétrical et néo-natal, p. 12. Masson et Cie, édit., Paris, 1974.

APPLICATIONS DE L'INFORMATIQUE À LA SURVEILLANCE DES MALADES TRAITÉS PAR HÉMODIALYSE PÉRIODIQUE

P. DEGOULET [1], J.F. MARICHAL [1], G. COURNOYER [2], H. MELOCHE [3]
L. LAPIERRE [1] et Yves PIETTE [1]

INTRODUCTION

Devant le nombre croissant et le raffinement des renseignements recueillis auprès du malade, le médecin ne peut plus seulement se contenter d'une approche intuitive et subjective pour définir son action. L'hémodialyse itérative est un exemple de choix où la maîtrise des multiples informations est indispensable à la survie du patient. L'utilisation de l'informatique a rapidement été envisagée comme une solution possible dans ce domaine [11]. Cependant, peu de réalisations sont à l'heure actuelle opérationnelles, ce qui s'explique en partie par la difficulté du recueil des données.

En 1970, le centre d'hémodialyse de l'hôpital Notre-Dame (Montréal) s'est attaché à mettre au point un dossier informatisé de surveillance des patients traités par hémodialyse périodique. En janvier 1972, ce dossier a pu remplacer le système traditionnel de recueil et de conservation de l'information. Depuis janvier 1974 le système informatique est utilisé dans le service d'hémodialyse de l'hôpital Maisonneuve-Rosemont.

Le dossier comporte:

— la surveillance des paramètres cliniques et biologiques lors du déroulement de la séance d'épuration extra-rénale;

— l'établissement d'un profil thérapeutique;

— le contrôle régulier de l'évolution du patient à l'aide d'un questionnaire médical périodique et de programmes statistiques.

Malgré le traitement en temps différé de certaines données, le délai de réponse du système est inférieur à trente-six heures. Ce délai est largement suffisant puisque les malades ne subissent que deux ou trois épurations hebdomadaires. L'exploitation statistique des dossiers archivés sur disques magnétiques depuis mars 1971 porte sur plus de dix mille dialyses.

MATÉRIEL

Les centres d'hémodialyse

Les centres d'hémodialyse de l'hôpital Notre-Dame et de l'hôpital Maisonneuve totalisent 18 postes de traitement de l'insuffisance rénale chronique. Le nombre de patients en traitement est de cinquante à soixante. Le rythme des dialyses se fait sur la base de deux ou trois séances hebdomadaires.

Le centre d'informatique

Le centre d'informatique de l'hôpital Notre-Dame dispose de deux ordinateurs :

— un ordinateur IBM 370/135 de 320 K mémoire de 32 bits, comportant six unités d'enregistrement sur disques magnétiques à grande capacité et cinq lecteurs de bandes magnétiques;

— un ordinateur Varian 73 dont la capacité est de 32 K mémoire de 16 bits. Les unités périphériques comprennent notamment deux unités de disques magnétiques, un lecteur de bandes magnétiques et une imprimante électrostatique.

RECUEIL ET TRAITEMENT DES DONNÉES

Le dossier traditionnel comprenait comme dans la plupart des centres d'hémodialyse :

— les feuilles de surveillance, rédigées à chaque séance d'épuration par le personnel infirmier;

— les feuilles de résultats des divers examens complémentaires;

— à partir de ces renseignements, un tableau récapitulatif (« pancarte ») régulièrement mis à jour;

— le dossier médical proprement dit, à la charge du médecin, contenant l'évolution écrite de la maladie depuis sa découverte;

— les feuilles de prescriptions médicales, retranscrites par les infirmières sur un cahier de prescriptions ou « cardex thérapeutique ».

[1] Service de néphrologie, hôpital Notre-Dame, 1560 est, Sherbrooke, Montréal, Canada.

[2] Département d'informatique, hôpital Notre-Dame.

[3] Centre de travaux pharmacologiques, hôpital Notre-Dame.

Demandes de tirés à part :

Docteur Yves Piette, service de néphrologie, hôpital Notre-Dame, 1560 est, Sherbrooke, Montréal, Canada.

Docteur P. Degoulet (adresse actuelle), service de néphrologie, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 83, boulevard de l'Hôpital, 75634 Paris Cedex 13, France.

L'analyse du dossier traditionnel révèle deux besoins : l'un de surveillance immédiate et de contrôle d'efficacité des séances d'épuration justifiant la distribution rapide des données les plus récentes; l'autre de synthèse, relatif à l'évolution de l'état clinique du patient en hémodialyse. La nécessité de cette double surveillance a modelé la structure et le mode d'exploitation du dossier informatique.

La structure du dossier est une structure modulaire. Trois fichiers, sur disque magnétique, sont constitués :

— le fichier de surveillance journalière;

— le fichier thérapeutique;

— le fichier questionnaire.

La clé d'identification d'un malade, commune aux trois fichiers est représentée par l'association d'un code « hôpital » et d'un « numéro de dossier » à six chiffres. Un quatrième fichier ou fichier « identification », en accès direct sur disque regroupe les renseignements administratifs principaux.

1 — *Le fichier de surveillance journalière*

a) *Le recueil des données* (Fig. 1)

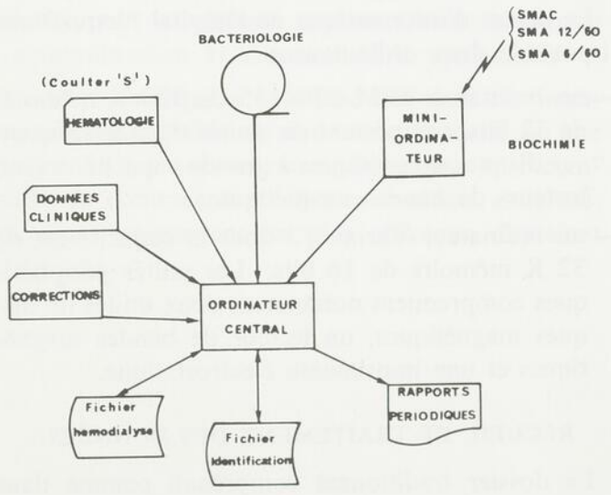


Fig. 1 — Constitution du fichier de surveillance journalière.

Le recueil des données de biochimie et de bactériologie est possible à partir du système commun à l'hôpital. Pour la biochimie, les appareils Technicon SMAC, SMA 12/60 et SMA 6/60 sont reliés en temps réel au mini-ordinateur Varian 73 [9] *. Le transfert direct des informations sur disque magnétique permet la suppression de toute transcription des résultats et la mise en place d'un contrôle de qualité efficace. Les données de bactériologie et d'immunologie (hémocultures, recherche de l'antigène Australia ...) sont accumulées sur support magnétique à partir de cartes perforées. Des programmes de tri permettent d'extraire les résultats de nos patients parmi ceux de l'hôpital.

Pour l'hématologie, l'appareil Coulter "S" [12] n'est pas encore relié directement à un mini-ordinateur, ce qui nécessite un recueil en temps différé des résultats. Enfin, les données cliniques au cours de la dialyse ainsi que quelques données techniques sont recueillies sur un bordereau de perforation par le personnel de l'unité.

b) *Validation des données*

Le recueil en temps différé de certaines données a rendu nécessaire la mise en place d'un système efficace de validation, de protection et de correction des fichiers existants. Ce système assure notamment :

— l'élimination des erreurs de perforation;

— la vérification de la chronologie des résultats;

— la protection du fichier lors de la mise à jour, par création de zones accessibles seulement par les programmes de corrections;

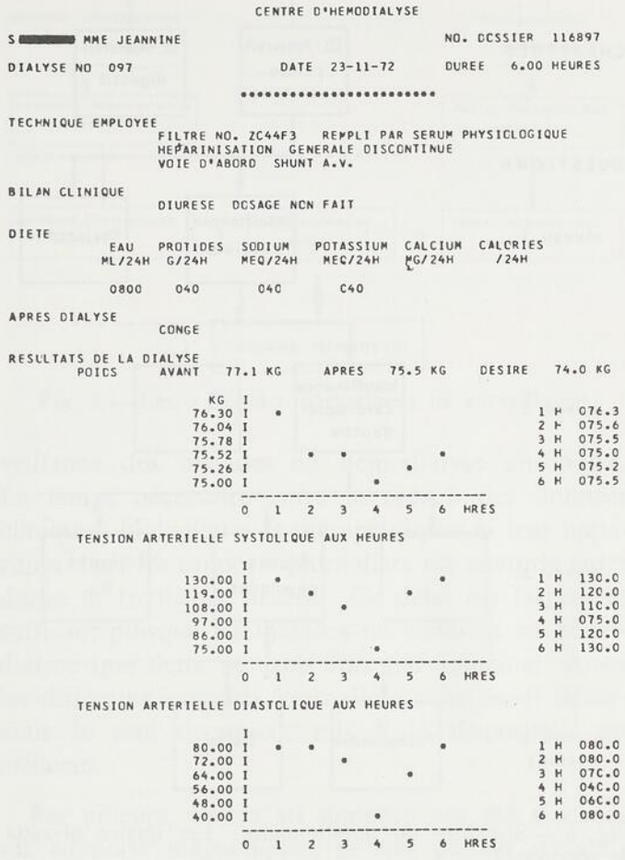
— la correction éventuelle des erreurs dans les dossiers.

c) *Les programmes d'utilisation*

Deux rapports journaliers sont fournis par le département d'informatique. L'un, essentiellement clinique (Fig. 2), précise la technique de dialyse (voie d'abord, dialyseur utilisé, débit artériel, contre-pression...), l'évolution des paramètres vitaux (pouls, température, courbes donnant l'évolution d'heure en heure du poids, des tensions artérielles systolique et diastolique). Y figurent également les résultats d'un examen clinique sommaire ainsi que les éventuels incidents et accidents survenus en cours de dialyse (chute tensionnelle, rupture de dialyseur ...). Le deuxième rapport est un tableau récapitulatif de l'évolution des principales variables au cours des douze dernières dialyses. Il contient les résultats de la biochimie, de l'hématologie, de la bactériologie et quelques données de traitement au cours de la dialyse (héparinisation, solutés intra-veineux, transfusions ...). Ce tableau récapitulatif, mis à jour quotidiennement, remplace la traditionnelle « pancarte » et constitue avec le rapport clinique le seul dossier à la disposition du médecin.

De multiples programmes ont été écrits permettant l'utilisation du fichier d'hémodialyse. Des programmes de compilation reflètent l'activité globale du service et participent à sa gestion tels les programmes de comptabilisation des hémodialyses, les listes

* Le mini-ordinateur utilisé jusqu'en 1974 était un IBM 1800 de 32 K mémoire.



CENTRE D'HEMODIALYSE

S [redacted] MME JEANNINE NO. DOSSIER 116897

DIALYSE NO 097 DATE 23-11-72 DUREE 6.00 HEURES

****

TECHNIQUE EMPLOYEE
FILTRE NO. ZC44F3 REMPLI PAR SERUM PHYSIOLOGIQUE
HEPARINISATION GENERALE DISCONTINUE
VOIE D'ABORD SHUNT A.V.

BILAN CLINIQUE
DIURESE DOSAGE NON FAIT

DIETE

EAU ML/24H	PROTIDES G/24H	SODIUM MEQ/24H	POTASSIUM MEQ/24H	CALCIUM MG/24H	CALORIES /24H
0800	040	040	C40		

APRES DIALYSE
CONGE

RESULTATS DE LA DIALYSE
POIDS AVANT 77.1 KG APRES 75.5 KG DESIRE 74.0 KG

KG
76.30 1 H 076.3
76.04 2 H 075.6
75.78 3 H 075.5
75.52 4 H 075.0
75.26 5 H 075.2
75.00 6 H 075.5
0 1 2 3 4 5 6 HRES

TENSION ARTERIELLE SYSTOLIQUE AUX HEURES

130.00 1 H 130.0
119.00 2 H 120.0
108.00 3 H 110.0
97.00 4 H 075.0
86.00 5 H 120.0
75.00 6 H 130.0
0 1 2 3 4 5 6 HRES

TENSION ARTERIELLE DIASTOLIQUE AUX HEURES

80.00 1 H 080.0
72.00 2 H 080.0
64.00 3 H 070.0
56.00 4 H 040.0
48.00 5 H 060.0
40.00 6 H 080.0
0 1 2 3 4 5 6 HRES

Fig. 2 — Première page du rapport clinique d'une séance d'hémodialyse.

des transfusions pour une période donnée, des incidents et accidents survenus au cours des dialyses, en fonction notamment des types de dialyseurs utilisés ...

Les programmes statistiques permettent de répondre aux demandes habituelles :

— pour un groupe de patients et pour chaque patient, calcul des moyennes et écarts types des différents paramètres biologiques;

— comparaison des moyennes mensuelles ou de deux périodes quelconques avec impression des différences significatives d'une période à l'autre;

— étude des corrélations entre deux variables quelconques;

— enfin les données directes du fichier où les résultats des programmes précédents peuvent servir pour des études d'analyse multidimensionnelle [2, 13].

2 — *Le fichier thérapeutique*

Le but du module thérapeutique était de fournir chaque jour au médecin la liste des médicaments pris par ses malades, de l'aider dans la recherche de corrélations cliniques par l'établissement de tableaux récapitulatifs des prescriptions, de faciliter la recherche des interactions médicamenteuses.

Deux étapes préliminaires ont été nécessaires à la réalisation du projet. La première fut la mise au point d'un système de code pour les médicaments, et la création d'un dictionnaire des médicaments, en accès direct sur disque (Fig. 3). La deuxième

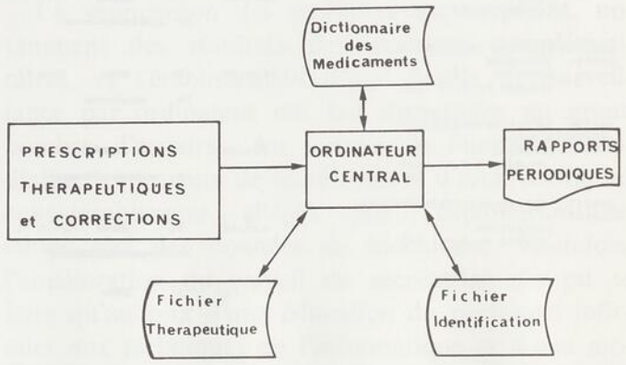


Fig. 3 — Constitution du fichier thérapeutique.

étape a été la redéfinition de la prescription médicale. Celle-ci comprend actuellement le nom pharmacologique du médicament, la dose et la fréquence de chaque prise, la présentation, la voie d'administration et l'horaire désiré, les dates de début et de fin de prescription (Fig. 4).

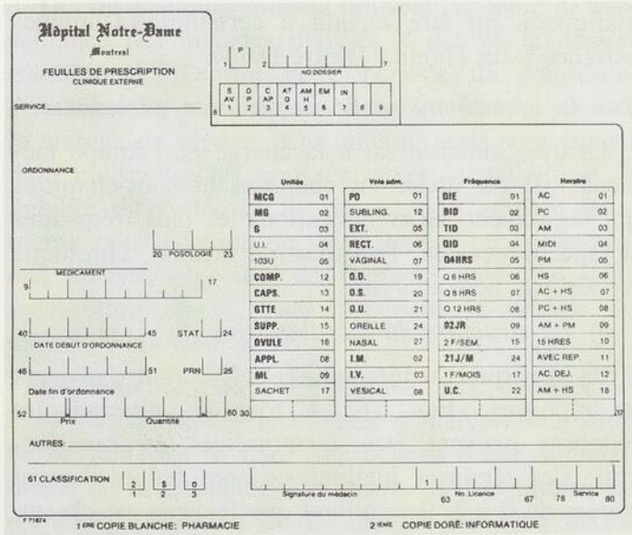


Fig. 4 — Feuille de prescription médicale.

Le fichier thérapeutique permet de fournir chaque jour le profil thérapeutique des malades en hémodialyse. Ce profil, de même que les prescriptions, est vérifié par le pharmacien attaché à l'unité. Il remplace le « cardex thérapeutique » (Fig. 5). Il est également possible, à partir du fichier thérapeutique, de produire des rapports cumulatifs. Pour un malade donné, y figurent la liste des médicaments prescrits, le calendrier des prescriptions et la dose cumulative de chaque médicament pendant la



HOPITAL NOTRE-DAME

PROFIL THERAPEUTIQUE PERIODE DU 10-07-75 AU 09-08-75

F LUCIEN — DOSSIER 088880

		DOSE PRESCRITE		PRIX	QUANT. SERVIE
280775 280875	LASIX 40.000 MG TABLET 40.000 MG P.O. DIE	1200.00	MG DR		30.0 TAB
280775 280875	ZYLOPRIM (ALLOPURINOL) 100.000MG COMPRIME 100.000 MG P.O. DIE	3000.00	MG DR		30.0 CC.
280775 280875	DELTASONE(PREDNISONE) 5.000MG COMPRIME 25.000 MG P.O. DIE	750.00	MG DR		150.0 CC.
280775 040875	NEUTRALCA-S(EQUIV.MAALOX) SUSPENSION 15.000 ML P.O. Q4H	630.00	ML DR		720.0 ML

COUT TOTAL

Fig. 5 — Profil thérapeutique journalier. Pour chaque médicament sont précisés les dates de début et de fin de la prescription (colonne de gauche), la posologie quotidienne, la dose totale prescrite, le prix unitaire, la quantité totale servie et le nom du médecin ayant rédigé l'ordonnance.

période étudiée. Les programmes de recherche des interactions médicamenteuses sont en cours de réalisation.

Tous les programmes informatiques utilisés sont des programmes généraux. Le même système informatique a pu être étendu à certaines « Cliniques externes » de l'hôpital Notre-Dame.

3 — *Le questionnaire de surveillance périodique*

Le questionnaire est à la charge de l'équipe médicale. Il est divisé en chapitres et sous-chapitres qui regroupent les complications les plus fréquentes et spécifiques de l'insuffisance rénale chronique traitée par hémodialyse.

a) *La structure du questionnaire*

La structure est hiérarchisée [4, 6], à quatre niveaux de réponses (Fig. 6). À tous les niveaux, les réponses peuvent être quantitatives ou qualitatives. Les réponses qualitatives sont habituellement codées de 0 à 2, 0 signifiant que le signe est absent, 1 qu'il est douteux et 2 qu'il est présent. Une distinction est établie entre la réponse négative ou « 0 » et la réponse « blanche » qui signifie que le signe n'a pas été ou n'a pu être recherché. Enfin, une réponse négative à un embranchement permet de passer directement à l'embranchement suivant sans répondre aux questions de niveaux inférieurs et, par conséquent, de réduire sensiblement le temps de rédaction du questionnaire (dix minutes en moyenne pour un questionnaire de cinq cents questions).

b) *Les programmes d'exploitation*

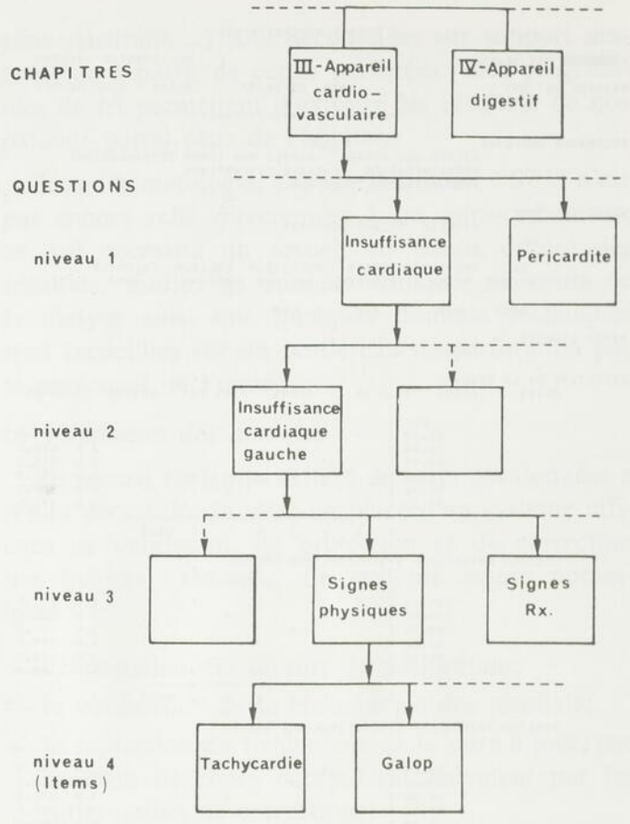


Fig. 6 — Structure du questionnaire. Les quatre niveaux de réponse.

Plusieurs programmes permettent l'acquisition et le traitement des données accumulées :

— édition en langage clair d'une partie du dossier ;

— édition d'un résumé de dossier sous forme d'un tableau récapitulatif des derniers questionnaires ;

— recherche pour un groupe de patients donné des diverses complications observées.

c) *modification du questionnaire*

L'utilisation du questionnaire pour la surveillance à long terme de malades « chroniques » rend nécessaire la possibilité de modifications successives du contenu du questionnaire qui doit être adapté aux variations des besoins médicaux. Ces modifications peuvent se faire lors de chaque mise à jour, par addition ou soustraction de questions ou chapitres dans les fichiers descriptifs du questionnaire, sans modification de la programmation. Enfin tous les programmes d'exploitation sont des programmes généraux et peuvent être utilisés pour d'autres applications que l'insuffisance rénale (cancérologie, diabétologie par exemple...).

4 — *Le « Bilan » de surveillance*

La Fig. 7 montre comment tous les renseignements sont intégrés dans un système global de sur-

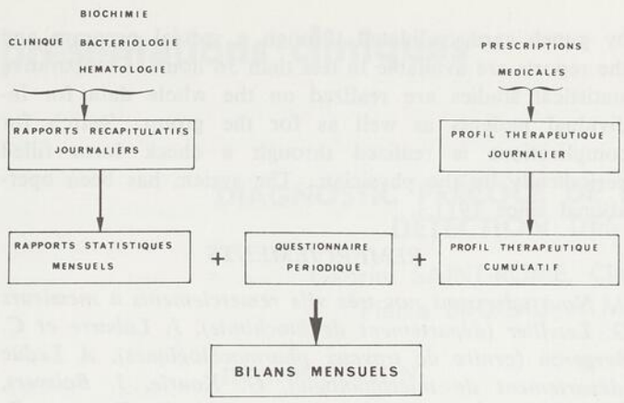


Fig. 7 — Les « Bilans » périodiques de surveillance.

veillance des malades en hémodialyse chronique. Le temps nécessaire entre le recueil des données cliniques, biologiques et thérapeutiques et leur apparition dans les rapports journaliers est compris entre douze et trente-six heures. Ce délai est largement suffisant puisque les malades ne viennent en hémodialyse que deux ou trois fois par semaine. Aussi les différents rapports journaliers constituent désormais le seul document mis à la disposition du médecin.

Par ailleurs, toutes les données ont été stockées sur supports magnétiques, ce qui permet d'établir des rapports statistiques et un profil thérapeutique mensuels. S'y ajoutent éventuellement les données du questionnaire clinique, le tout constituant le bilan de surveillance mensuel.

DISCUSSION

L'efficacité de plus en plus puissante de l'action du médecin dépend, en grande partie, de la qualité des informations recueillies et de la rapidité de leur redistribution. Le dossier médical est l'instrument de cette diffusion. Dans le rôle de centralisation et de diffusion, l'ordinateur se révèle tout particulièrement adapté. Cependant, les difficultés rencontrées et la charge que constitue le recueil de l'information, sont encore telles que l'utilisation, en médecine, de l'ordinateur est rendue délicate, voire impossible. Seules, quelques techniques médicales trouvent actuellement un bénéfice en introduisant l'informatique dans leur gestion.

Si l'implantation d'un système d'informatique dans le centre d'hémodialyse de l'hôpital Notre-Dame fut relativement aisée, c'est parce que le cadre de traitement de l'insuffisance rénale chronique arrivée au stade ultime par rein artificiel permet de réunir plusieurs facteurs de réussite :

— le groupe de patients chroniques, contrôlés fréquemment cliniquement et biologiquement, est restreint ;

— le traitement de type répétitif est de durée indéfinie ;

— la centralisation du recueil des informations, qui sont pour la plupart des données mesurées, est facile.

La suppression des multiples transcriptions, notamment des résultats des examens complémentaires, et l'établissement d'une feuille de surveillance par ordinateur ont fait disparaître un grand nombre d'erreurs. Au niveau de l'unité d'hémodialyse les travaux de secrétariat et d'archives furent considérablement allégés par l'exploitation en temps réel des données de biochimie. Toutefois, l'amélioration du travail de secrétariat n'a pu se faire qu'au prix d'une éducation du personnel infirmier aux techniques de l'informatique et d'une modification des tâches quotidiennes. Ainsi, la mise à jour du bordereau de perforation « Déroulement de la séance d'hémodialyse » est effectuée par les infirmières à mesure que se déroule la dialyse. De même, le circuit de correction des erreurs constitue une charge. L'emploi d'un terminal dans le centre d'hémodialyse, sans supprimer la transcription obligatoire, allégerait le système de validation des données.

Durant quelques mois le nouveau système de surveillance des malades dialysés a doublé le dossier traditionnel. Durant cette période de transition, l'existence en parallèle des deux systèmes a alourdi la marche du service. Ces mois de tests sont cependant indispensables pour éprouver la validité et la fiabilité du système ; ils restent une période fructueuse pour l'équipe de soins entière en permettant une analyse objective de l'activité médicale et la redéfinition de la place que tient le dossier du malade dans cette activité.

La systématisation du recueil des données et l'automatisation des techniques d'analyses sanguines ne doivent pas se faire aux dépens d'une augmentation de la demande d'examens de laboratoire ou d'une augmentation de la quantité de sang nécessaire aux prélèvements.

Si actuellement, sans accroissement du personnel infirmier, le dossier « informatique » a permis de supprimer la quasi-totalité des documents manuscrits, il reste qu'une discussion diagnostique ou thérapeutique, une impression subjective sur l'état d'un patient, sont du ressort du médecin responsable et ne peuvent être codifiées. Seules ces discussions sont actuellement conservées dans le dossier traditionnel, tout en sachant qu'elles perdent souvent de leur importance à mesure que l'on progresse dans la compréhension de l'évolution clinique du malade.

La possibilité de manipuler et d'intégrer de nombreuses données, à l'aide de l'ordinateur, a ouvert la voie de la surveillance prospective. La détermination pour chacun des patients traités, d'un « profil » de l'évolution de ses paramètres cliniques ou biologiques, a rendu possible la détection de variations même minimes [2]. La surveillance du métabolisme phospho-calcique en relation avec la teneur du bain de dialyse en calcium en est un exemple. De même, pour le centre d'hémodialyse, le dépistage précoce d'une épidémie d'hépatite, révélée par des variations encore faibles des examens biologiques, est d'un intérêt évident. Cette possibilité d'une action prospective apporte au dossier médical une dimension que le dossier traditionnel n'avait pas jusqu'à présent.

L'amélioration du contenu du dossier médical contribue directement à la qualité des soins. L'ordinateur en groupant et traitant les informations provenant d'origines et de spécialités diverses, est le moyen de cette amélioration de la gestion du dossier.

Résumé

Un dossier médical informatique de surveillance des malades traités par hémodialyse itérative a été réalisé à l'hôpital Notre-Dame (Montréal). Le dossier comprend des rapports récapitulatifs journaliers concernant l'état clinique et biologique du patient et le traitement institué. Le recueil des données biochimiques est effectué en temps réel. Les autres résultats figurent sur les rapports en moins de trente-six heures ce qui permet de supprimer la majeure partie du dossier traditionnel. Des programmes permettent de faire, chaque mois, des études statistiques sur l'ensemble des données recueillies. De plus, un questionnaire périodique centré sur la recherche des complications rencontrées en hémodialyse est établi par l'équipe médicale. Le système informatique est opérationnel depuis 1971 et est utilisé dans deux services d'hémodialyse.

Summary

A computerized medical record for the supervision of hemodialysis patient's care has been set up at Notre-Dame hospital. The record contains daily comparative reports concerning the clinical and biochemical status of the patient and variations in the modalities of the treatment. It also covers medication taken between dialyses. Biochemical data is collected in time sharing. Other data is integrated by punch card, validated through a special program and the reports are available in less than 36 hours. Comparative statistical studies are realized on the whole data for individual patients as well as for the group. Search for complications is realized through a check form filled periodically by the physician. The system has been operational since 1971.

REMERCIEMENTS

Nous adressons nos très vifs remerciements à messieurs G. Letellier (département de biochimie), J. Labarre et C. Bergeron (centre de travaux pharmacologiques), A Leduc (département de microbiologie), G. Kourie, J. Boisvert, M. Boisvert (centre d'informatique), M. Prudhomme, R. Noël, R. Rahmi, C. Bouchard (centre d'hémodialyse de l'hôpital Notre-Dame) et à tout le personnel du centre d'hémodialyse de l'hôpital Maisonneuve-Rosemont.

BIBLIOGRAPHIE

1. Burton, B.T., Krueger, K.K. et Bryan, F.A.: National Registry of Long-Term Dialysis Patients. *J.A.M.A.*, **218**: 5: 718-722, 1971.
2. Degoulet, P., Rahmi, R. et Piette, Y.: Transaminases oxaloacétiques, lactico-déshydrogénases, phosphatases alcalines et bilirubine chez les patients sous hémodialyse chronique. *Un. Méd. Canada*, **102**: 1644-1649, 1973.
3. Furnari, A., Jacobs, C., Jungers, P., Meyrier, A., Mion, C., Moskovtchenko, J.F., Olmer, M.J., Ton That, H. (avec la collaboration technique de F. Aimé et V. Merckx): Premiers résultats d'une enquête coopérative consacrée à la surveillance, à l'aide de l'informatique, des malades traités par dialyse itérative. *J. Urol. Néphrol.*, **78**: 729-734, 1972.
4. Gauthier, A.P., Gros, C.A., Borillo, M., Bernard, P., Gardin, J.C. et Sarles, H.: Principe d'un système descriptif de signes médicaux et d'organisation du champ des diagnostics pour l'étude de la pathologie digestive sur ordinateur. *Path. Biol.*, **16**: 671-676, 1968.
5. Goupy, F., Degoulet, P., Hirel, J.C. et Legrain, M.: DIAPHANE une banque de données sur l'hémodialyse itérative. Bilan de deux ans d'une étude coopérative réalisée à l'échelon national. Journées d'Informatique médicale. Toulouse, 1975 (à paraître).
6. Greenes, R.A., Barnett, G.O., Klein, S.W., Robbins, A. et Prior, R.E.: Recording, retrieval and review of medical data by physician-computer interaction. *N. Engl. J. Med.*, **282**: 6: 307-315, 1970.
7. Jacobs, C., Aimé, F. et Legrain, M.: Surveillance au long cours des malades traités par hémodialyse itérative à l'aide d'un ordinateur. VIIIth Proceedings European Dialysis Transplantation Association 1971. Pitman Press, Bath, 42-49, 1971.
8. Legrain, M. et Marichal, J.F.: L'utilisation de l'informatique pour la surveillance des malades traités par hémodialyse itérative et transplantation rénale. *Rev. Méd. Liège*, **28**: 553-564, 1973.
9. Letellier, G., Coulter, W.R. et Paquette, G.B.: Entrée automatique sur ordinateur des données de trois appareils SMA avec identification positive des échantillons. IIe Colloque de Pont-à-Mousson, 1972. Organisation des laboratoires — Biologie prospective. Expansion, éditeur, Paris, 315-318, 1973.
10. Marichal, J.F. et Jacobs, C.: Séances d'hémodialyse analysées par ordinateur. Présentation d'un programme. Résultats et perspectives. *J. Urol. Néphrol.*, **76**: 389-396, 1970.
11. Michielsen, P.: Collection and recording of data from patients on R.D.T. *Proc. Europ. Dial. Transpl. Assoc., Excerpta Medica Foundation, Amsterdam*, **5**: 377-383, 1969.
12. Pinkerton, P.H., Spence, I., Ogilvie, J.L., Ronald, W.A., Marchant, P. et Ray, P.K.: An assessment of the Coulter Counter Model "S". *J. Clin. Path.*, **23**: 68-76, 1970.
13. Salmon, D. et Gremy, F.: Perspectives de l'analyse multidimensionnelle en médecine. *Rev. Inform. Méd.*, **3**: 57-74, 1972.
14. Shapiro, F.L., McLaughlin, D.B., Leonard, A., Raij, L. et Comty, L.M.: Preliminary report on the application of a computer to a regional dialysis program. *Proc. Dial. Tran. For*, 139-143, 1971.
15. Société de néphrologie: Commission informatique. Programme dialyse informatique II. Résultats statistiques d'une étude coopérative concernant 20 centres de dialyse itérative. *J. Urol. Néphrol.*, **80**: 989-1047, 1974.

DIAGNOSTIC PRÉCOCE DE LA GLYCOGÉNOSE TYPE IV ET DÉTECTION DES HÉTÉROZYGOTES [1]

Gabriel SAINT-ROME, Claude C. ROY, Joelle LESCOP,
Pierre BROCHU et Maria-Héléna ZNOKIEWICZ

INTRODUCTION

Depuis la description originale par Anderson [3] d'un polysaccharide anormal dans le cytoplasme des cellules hépatiques de 2 membres d'une même fratrie atteints de cirrhose, et celle par Cori [5] de la relation entre la glycogénose type IV et le déficit en enzyme branchant, différentes approches [4, 6, 10, 12, 15] ont été utilisées pour diagnostiquer précocement cette maladie métabolique et faire le dépistage des porteurs hétérozygotes mais sains. La glycogénose du type IV est une maladie héréditaire récessive très rare, habituellement fatale, apparaissant chez le nourrisson dans les premiers mois de vie. Encore appelée maladie d'Anderson, ou amylopectinose, elle se traduit par une cirrhose évolutive qui est due à un déficit d'un enzyme branchant. Cet enzyme α-1,4-glucan: α-1,4-glucan 6-glycosyl transférase normalement forme des branches en transférant des segments du 1-4 glucan vers la position 6 des unités de glucose à l'intérieur de la chaîne. L'absence de cet enzyme entraîne la surcharge d'un polysaccharide, d'un polymère ayant moins de liaisons branchantes α-1,6 que le glycogène normal et qui ressemble superficiellement à l'amylopectine.

DESCRIPTION CLINIQUE

Il s'agit d'un premier-né de parents canadiens-français non consanguins, né après 33 semaines de gestation avec un poids de 2Kg098. La grossesse, l'accouchement et les premiers mois de vie se sont déroulés sans histoire.

A 7 mois ½, l'enfant est hospitalisé dans un hôpital régional pour une hépatosplénomégalie associée à une hypertrophie de la cuisse droite découverte à 4 mois ½. Après une investigation sommaire (transaminase glutamique-oxaloacétique: 900 unités/ml, transaminase glutamique-pyruvique: 300 unités/ml et bilirubine totale: 0.5 mg/100 ml) un diagnostic d'hépatite toxi-infectieuse est posé.

A 13 mois ½, l'enfant est admis à l'hôpital Sainte-Justine pour évaluation d'un retard staturo-pondéral important (âge chronologique: 13 mois ½, ange pondéral: 6 mois, âge statural: 7 mois) une hépatosplénomégalie (foie: 8cm sous le rebord costal, rate: 7 cm sous le rebord costal) et une hypertrophie de la jambe droite. L'abdomen distendu est associé à une circulation collatérale thoraco-abdominale. Durant les 2 mois d'hospitalisation un ictère et un prurit progressif s'installent, l'état de l'enfant se détériore et le décès survient dans un tableau d'insuffisance hépatique.

DONNÉES DE LABORATOIRE

Bilirubine totale: 1.6 mg/100 ml, 11.6 mg/100 ml, 22 mg/100 ml, 38.3 mg/100 ml. Bilirubine à réaction directe: 1.8 (1 min) mg/100 ml, 7.6 (1 min) mg/100 ml, 14.3 (1 min) mg/100 ml, 29.2 (1 min) mg/100 ml, transaminase glutamique-oxaloaxétique: 1120 unités/ml, 910 unités/ml, transaminase glutamique-pyruvique: 311 unités/ml, 307 unités/ml, déhydrogénase lactique: 1280 unités/ml, 1800 unités/ml, brómésulfonéphtaléine: 16% de rétention après 30 minutes, temps de prothrombine: 22.5" (Témoin 12"), lipides totaux 684 mg%, cholestérol total 160 mg%, cholestérol estérifié 67 mg%, triglycérides 97 mg%, carotènes 82 mcg%, phosphatases alcalines 15.3 unités S.J.R., protéines totales 7.0 g%, albumine 3.44 g%, α1 globulines 0.47%, α2 globulines 1.09 g%, B_1 globulines 0.91 g%, γ globulines 1.09 g%, Antigène d'Australie négatif, V.D.R.L. négatif. Test de sudation: C1 17 mEq/1, céruloplasmine 70 mgm%, antitrypsine 500 mgm%. Études bactériologiques, sérologiques et virologiques négatives au niveau du sang, du liquide céphalo-rachidien, des urines, des selles, des sécrétions rhino-pharyngées. Moelle osseuse normale.

La scintigraphie hépatosplénique révèle que la rate est augmentée de volume, mais d'aspect normal, et que le foie est également augmenté de volume avec une hypofonction marquée des cellules de Kupffer.

BIOPSIE RECTALE

La biopsie rectale pratiquée chez la proposante montre au niveau du chorion de la muqueuse de

[1] Travail effectué dans le Département de pédiatrie de la Faculté de médecine de l'Université de Montréal et de l'hôpital Sainte-Justine pour les enfants, Montréal, Québec.

Demande de tirés à part: docteur Gabriel Saint-Rome, 3175, chemin de la Côte Sainte-Catherine, Montréal, Québec H3T 1C5.

très nombreux macrophages à cytoplasme vacuolé d'aspect spumeux (Fig. 1). Le noyau est central et



Fig. 1 — Biopsie rectale faite avec la capsule de Quinton. Sous l'épithélium de surface, on distingue de très nombreux macrophages vacuolés.

souvent encoché par les vacuoles. Ces macrophages sont situés surtout dans la portion superficielle du chorion près de l'épithélium de surface et sont moins nombreux à la base des cryptes. Ils sont fortement colorés par le P.A.S. même après diastase. Ils ne sont pas colorés par le muciarmin, le bleu alcian, le fontana, le ziehl et le peracetic Acid Schiff. Ils ne sont pas autofluorescents. Des colorations à l'huile rouge, au soudan et au bleu de toluidine faites sur coupes congelées sont complètement négatives.

MICROSCOPIE ÉLECTRONIQUE

La microscopie électronique (Fig. 2) faite sur la biopsie rectale montre un épithélium de surface



Fig. 2 — Microscopie électronique. Muqueuse rectale. Macrophages avec nombreuses vacuoles intracystoplasmiques délimitées par une membrane unitaire et contenant un matériel filamenteux.

d'aspect normal. Le chorion de la muqueuse contient des fibroblastes, des fibres de collagène et élastiques, ainsi que de très nombreux macrophages dont le cytoplasme est rempli de vacuoles grises et pâles. Ces vacuoles sont délimitées par une membrane unitaire et contiennent un matériel filamenteux ainsi que des petits granules. Il n'y a pas de rosette-α de glycogène dans ces vacuoles.

EXAMEN POSTMORTEM

A l'histologie, le foie présente un aspect cirrhotique. Les nodules sont entourés de travées fibreuses montrant de nombreux macrophages vacuolés et une prolifération des canaux biliaires contenant parfois des thrombi biliaires. Les cellules hépatiques sont grosses, remplies de pigments biliaires et une volumineuse inclusion grisâtre et homogène (Fig. 3). Les

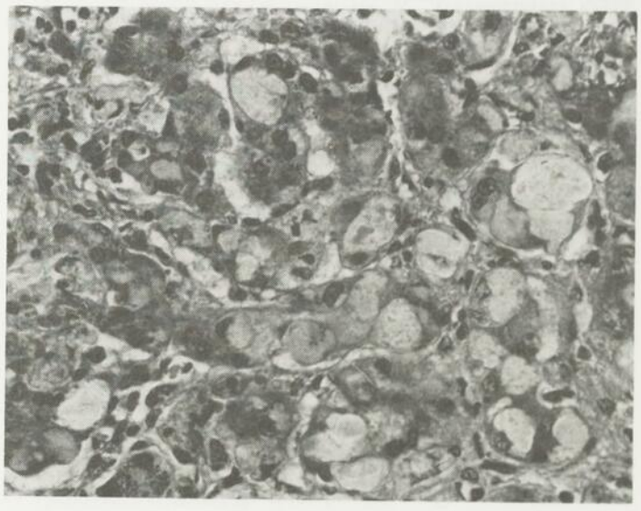


Fig. 3 — Foie. Désorientation des travées hépatiques. Grosses vacuoles de storage d'un matériel épais dans le cytoplasme des cellules hépatiques. 500X. Hématoxyline. Phloxine. Safran.

macrophages situés dans les travées fibreuses, les cellules de Kupffer et les vacuoles des cellules hépatiques sont colorés par le P.A.S. Après diastase, les macrophages et les cellules de Kupffer restent fortement colorés par le P.A.S. alors que les vacuoles des cellules hépatiques se colorent avec moins d'intensité.

On retrouve des macrophages finement vacuolés et colorés par le P.A.S. après diastase dans les ganglions lymphatiques abdominaux, dans le chorion de la muqueuse appendiculaire, colique et rectale, également au niveau de la rate, de la langue, du myocarde et de la musculature lisse de l'œsophage.

ÉVALUATION FAMILIALE

La proposante est l'aînée d'une fratrie de 2 enfants, née de parents canadiens-français, non consanguins

et bien portants. Le père et la mère sont âgés de 27 ans et de 25 ans. Un frère actuellement âgé de 6 mois est en bonne santé apparente et son bilan hépatique est dans les limites normales. L'enquête génétique est négative. L'analyse chromosomique, l'étude de la chromatine sexuelle et des dermatoglyphes sont normales.

BIOPSIE RECTALE ET ÉTUDE HISTOCHIMIQUE

La biopsie rectale pratiquée chez le père, la mère et le frère de la proposante dans le but de faire l'étude histochimique de la muqueuse révèle l'absence de macrophages caractéristiques de la glycogénose type IV.

ÉTUDE ENZYMATIQUE

La mesure de l'enzyme branchant du glycogène [7, 8, 11] a été faite à la fois sur les leucocytes du sang circulant et sur des fibroblastes provenant de 2 biopsies cutanées pratiquées à trois mois d'intervalle. Cette étude réalisée chez les divers membres de la famille donne les résultats que l'on retrouve dans le Tableau I. Les valeurs intermédiaires retrouvées permettent de dire que le père, la mère et le frère de la proposante sont probablement hétérozygotes, porteurs du gène délétère. Aucune anomalie n'a pu être détectée lors de l'analyse de l'α-glucosidase (acide et neutre) de l'enzyme débranchant du glycogène et de la synthétase. Le contenu en glycogène des cellules en culture sous l'effet du jeûne et d'un apport nutritif normal, n'a pas varié.

COMMENTAIRES

Bien qu'elle soit une maladie exceptionnelle, la glycogénose du type IV, est une des causes majeures de cirrhose d'origine métabolique à évolution mortelle chez le nourrisson [14]. Notre étude vient s'ajouter au très petit nombre de cas publiés ou encore inédits, affectés de ce genre d'anomalie du métabolisme du glycogène, contrairement à la longue liste des publications concernant les autres glycogénoses.

Soupçonné sur les signes cliniques et après exclusion des autres causes plus fréquentes de cirrhose chez le nourrisson, le diagnostic précoce de glycogénose type IV est affirmé par l'absence de l'enzyme branchant α-1,4 glucan: α-1,4 glucan 6 glycosyl transférase dans les leucocytes du sang circulant, les firoblastes provenant de fragments cutanés et les échantillons hépatiques.

La cirrhose du foie dans la glycogénose type IV soulève le problème difficile du diagnostic différentiel étiologique d'un remaniement hépatique postnécrotique [20].

La notion d'âge est un élément majeur: c'est essentiellement une maladie du nourrisson. Une hémihypertrophie de la cuisse droite décelée à 4½ mois peut déjà donner l'alarme comme le mentionnent plusieurs auteurs [1, 2, 18, 19]. L'hépatosplénomégalie est découverte, chez notre malade, à l'âge de 7½ mois. De plus l'évolution est rapidement mortelle. Sochet et coll. [16] dans leur revue de 11 malades, citent une amplitude d'âge variant de 6 à 48 mois.

L'aspect clinique et les examens de l'aboratoire permettent d'éliminer une cirrhose biliaire. L'absence d'ictère, de fièvre, de prurit au début de la maladie, l'émission d'urines claires et de selles non décolorées, en présence d'une hépatosplénomégalie constituent des arguments cliniques non négligeables. Il en est de même des données biologiques normales retrouvées chez notre malade au début: bilirubinémie, cholestérolémie, lipémie, phosphatase alcaline, test de sudation.

La syphilis congénitale aurait pu rendre compte du tableau hépatique et de l'atteinte de la cuisse droite mais un test de dépistage (VDRL) négatif et une radiographie normale du membre inférieur éliminent ce diagnostic.

L'anamnèse négative de la période néonatale rend peu probable le diagnostic d'hépatite néonatale avec les résultats négatifs des études bactériologiques, sérologiques et virologiques.

L'évolution clinique de notre malade, son âge, une gammaglobulinémie normale écartent l'hypothèse d'une hépatite chronique active.

L'éventualité d'une maladie de Wilson est éliminée par le très jeune âge de notre malade et une céruloplasminémie normale.

Un diagramme électrophorétique normal des alpha 1 globulines et un taux d'antitrypsine normal infirment la possibilité d'un déficit en alpha-1-antitrypsine.

L'absence chez notre proposante d'un tableau d'insuffisance hépatocellulaire aiguë, à la période néonatale, de vomissements, de cataractes, de retard psychomoteur, de rachitisme, de tubulopathie mettent en doute la possibilité d'une galactosémie, d'une tyrosinémie, d'une intolérance héréditaire au fructose et d'une cystinose.

Enfin l'existence d'un phénotype, d'un développement psychomoteur, d'une série radiologique squelettique et d'une moelle osseuse normaux écarte le diagnostic d'histiocytose et des maladies de surcharge telles que le Gaucher, le Niemann-Pick, le Hurler.

L'intérêt de cette présentation est de montrer que le diagnostic de glycogénose type IV peut être posé avant le décès par l'identification de glycogène anormal au niveau des macrophages de la muqueuse rectale. Cette technique particulièrement simple a le grand avantage d'être sans risque chez un enfant dont l'état clinique interdit toute biopsie hépatique.

Cependant la biopsie rectale ne permet pas l'identification des hétérozygotes; ceux-ci peuvent toutefois être dépistés par un dosage de l'enzyme branchant du glycogène dans les leucocytes et les fibroblastes. Cette technique appliquée aux cellules du liquide amniotique pourra éventuellement servir au diagnostic prénatal de cette maladie métabolique [9, 13, 17].

TABLEAU I

Mesure de l'activité de l'enzyme branchant du glycogène exprimée en μmole/min/mg. prot. Les contrôles oscillent entre 0.9 et 2.0.

	Leucocytes	*Fibroblastes*	
	(Sang circulant)	*1ère biopsie cutanée*	*2e biopsie cutanée*
Père	0.58	—	1.08
Mère	0.28	1.36	1.02
Frère	0.61	0.99	0.89

Résumé

Un nourrisson de sexe féminin présentant une hypertrophie de la cuisse à 4½ mois, un ictère à 7½ mois, meurt d'une cirrhose sévère à l'âge de 13½ mois. La biopsie rectale, l'étude histochimique et la microscopie électronique montrent un matériel filamenteux et des petits granules contenus dans des vacuoles délimitées par une membrane unitaire à l'intérieur du cytoplasme de nombreux macrophages. Ces vacuoles ne contiennent par de rosette-α de glycogène. Les macrophages sont fortement colorés par le P.A.S. même après diastase. L'examen histologique du foie montre une cirrhose nodulaire diffuse dans laquelle les macrophages des travées fibreuses, les cellules de Kupffer et les vacuoles des cellules hépatiques sont très colorés par le P.A.S. même après diastase.

Chez les parents de la proposante, la mesure de l'activité de l'enzyme branchant du glycogène a été faite sur les leucocytes du sang circulant et les fibroblastes provenant de deux biopsies cutanées. Elle a donné des résultats intermédiaires par rapport aux contrôles. L'étude de l'α-glucosidase acide et neutre, de la synthétase et de l'enzyme débranchant du glycogène s'est révélée normale.

Le dosage enzymatique, l'étude histochimique et l'usage du microscope électronique s'avèrent indispensables sur les cellules du liquide amniotique prélevé par amniocentèse, en cas d'une grossesse éventuelle de la mère de la proposante.

Summary

A female infant of French Canadian descent and non consanguineous parents had hypertrophy of its right thigh at 4½ months of age, jaundice at 7½ months and severe cirrhosis of the liver which caused her death at 13½ months. The clinical findings are discussed and in keeping with type IV glycogenesis published in the literature. Light and electron microscopic features are described and histochemical studies of several organs involved are disclosed. Branching enzyme assays gave intermediate results in the cultured leucocytes and fibroblasts taken from both parents and brother of the propositus. Assays for α-glucosidase, debranching enzyme glycogen, synthetase and various lysosomal enzymes detected no abnormality. Early diagnosis and identification of heterozygosity is also possible in the amniotic cells taken from the mother in case of future pregnancy.

REMERCIEMENTS

Les auteurs tiennent à remercier le docteur Barbara I. Brown, du Département de chimie biologique de l'Université de Washington, St-Louis, Missouri, U.S.A. pour sa précieuse collaboration dans l'étude des enzymes. De même, ils expriment leur gratitude au docteur Serge B. Melançon pour avoir effectué les biopsies cutanées et la culture des fibroblastes.

BIBLIOGRAPHIE

1. Aagenaes, O., Van Der Hagen, C.B. et Refsum, S.: Hereditary recurrent intrahepatic cholestasis from birth. *Arch. Dis. Child.*, **43**: 646, 1969.
2. Aagenaes, O., Cuderman, B., Sigstad, H., Leonard, A.S., Krivit, W. et Sharp, H.L.: Clinical and experimental relationships between cholestasis and abnormal hepatic lymphatics. *Pediat. Res.*, **4**: 377, 1970.
3. Anderson, D.H.: Familial cirrhosis of liver with storage of abnormal glycogen. *Lab. Invest.*, **5**: 11, 1956.
4. Brown, B.I. et Brown, D.H.: Lack of an α1,4 glucan: α1,4 glucan 6 glycosyl transferase in a case of type IV glycogenosis. *Proc. Nat. Acad. Sc.*, **56**. 725, 1966.
5. Cori, G.T.. Glycogen structure and enzyme deficiencies in glycogen storage disease. *Harvey Lect.*, **48**: 145, 1954.
6. Fernandes, J. et Huijing, F.: Branching enzyme deficiency glycogenosis: Studies in therapy. *Arch. Dis. Child.*, **43**: 347, 1968.
7. Gibson, W.B., Brown, B.I. et Brown, D.H.: Studies of glycogen branching enzyme. Preparation and properties of α-1,4-glucan-α-1,4 glucan 6 glycosyl transferase and its action on the characteristic polysaccharide of the liver of children with type IV glycogen storage disease. *Biochemistry*, **10**: 4253, 1971.
8. Howell, R.R., Kaback, M.M. et Brown, B.I.: Type IV glycogen storage disease branching enzyme deficiency in skin fibroblasts and possible heterozygote detection. *J. Pediat.*, **78**: 638, 1971.
9. Hsia, D.Y.Y.: Diagnosis and management of the glycogen storage diseases. *Am. J. Clin. Path.*, **50**: 44, 1968.
10. Krivit, W., Sharp, H.L., Larner, J. et Edstrom, R.: Low molecular weight glycogen as a cause of generalized glycogen storage disease. *Amer. J. Med.*, **54**: 88, 1973.
11. Legum, C.P. et Nitowsky, H.M.: Studies on leucocyte brancher enzyme activity in a family with type IV glycogenosis. *J. Pediat.*, **84**: 74, 1969.
12. Levin, E., Burgess, E.A. et Mortimer, P.E.: Glycogen storage disease type IV amylopectinose. *Arch. Dis. Child.*, **43**: 548, 1968.
13. Moses, S.W. et Gutman, A.: Inborn errors of glycogen metabolism type IV branching enzyme deficiency. *Advances Pediat.*, **19**: 135, 1972.
14. Odièvre, M.: Cirrhoses de l'enfant. *Rev. Pédiat.*, **10**: 309, 1974.
15. Reed, G.B., Dixon, J.T.P. et Neustein, H.B.: Type IV glycogenosis patient with absence of a branching enzyme, α1,4 glucan: α1,4 glucan 6 glycosyl transferase. *Lab. Invest.*, **19**: 546, 1968.

16. Schochet, S.S., McCormick, W.F. et Zellweger, H.: Type IV glycogenosis (amylopectinosis). Light and electron microscopic observations. *Arch. Path.*, **90:** 354, 1970.
17. Sharp, H.L., Desnick, R.J. et Krivit, W.: The liver in inherited metabolic diseases of childhood. *Progress in Liver Disease*, **IV:** 463, 1972.
18. Sharp, H.L., Krivit, W. et Amplatz, K.: Familial infantile obstructive jaundice with persistent liver disease and lymphedema. *Gastroenterology*, **56:** 423, 1969.
19. Sharp, H.L. et Krivit, W.: Hereditary lymphedema and obstructive jaundice. *J. Pediat.*, **78:** 491, 1971.
20. Sidbury, J.B., Mason, J., Burns, W.B. et Ruebner, B.H.: Type IV glycogenosis: report of a case proven by characterization of glycogen and studied of necropsy. *Bull. Hopkins Hosp.*, **111:** 157, 1962.

AMYLOÏDOSE NODULAIRE MULTIPLE DU POUMON

Gilles GARIÉPY [1], Denis PHANEUF [2] et Roland CHARBONNEAU [3]

L'amyloïdose se caractérise le plus souvent par une infiltration de plusieurs organes et tissus. Dans nombre de cas, les dépôts de substance amyloïde sont microscopiques et n'entraînent aucune symptomatologie clinique de sorte que la fréquence réelle de la maladie est certainement sous-estimée.

Le mode de répartition de cette substance dans les différents organes est à l'origine d'une classification récente proposée par Isobe et Osserman [6]. Toutefois l'usage a consacré les termes d'amyloïdose primaire et secondaire qui continuent d'être couramment utilisés.

L'atteinte pulmonaire s'observe aussi bien dans la forme primaire que secondaire généralisée de la maladie. Dans la forme primaire, cette atteinte est évaluée par Weiss à 50% et intéresse plus fréquemment les voies respiratoires supérieures [15]. Dans la forme secondaire, l'atteinte pulmonaire est plus rare et souvent microscopique. L'amyloïdose nodulaire pulmonaire multi-focale ou localisée sans atteinte généralisée est beaucoup plus rare et n'est rapportée que dans une quarantaine de cas [9, 10]. L'amyloïdose septale diffuse n'est citée que dans 15 cas [11] et l'atteinte bilatérale des hiles pulmonaires dans quatre cas [4, 5, 7, 13].

Nous rapportons, au cours de cet exposé, un cas d'amyloïdose nodulaire multiple du poumon associée à des masses hilaires bilatérales d'aspect tumoral. L'investigation a, par la suite, révélé une atteinte plus généralisée.

Observation clinique

Monsieur P.L., âgé de 68 ans, est adressé au service de pneumologie du Centre hospitalier Saint-Luc de Montréal pour investigation d'une image radiologique pulmonaire caractérisée par de volumineuses adénopathies hilaires et de multiples nodules parenchymateux évoquant un diagnostic de lésions métastatiques (Fig. 1 et 2). L'anamnèse ne décèle aucun antécédent personnel ou héréditaire pertinent. Cependant au cours du mois qui a précédé son admission, le malade nota un œdème des membres inférieurs et des mains, accompagné d'un gain de poids de 6 kilos et d'une toux non productive. L'examen physique est essentiellement normal et l'état général est bien préservé.

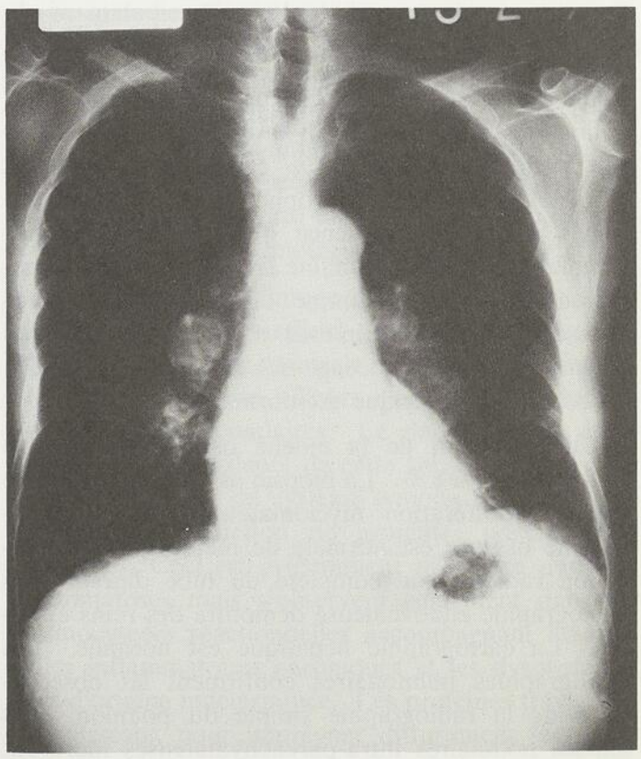


Fig. 1 — Radiographie simple du poumon vue de face. Présence de modules pulmonaires et d'adénopathies hilaires.

La formule sanguine, les taux d'hémoglobine et d'hématocrite sont normaux. Les tests de fonction pancréatique, hépatique et respiratoire sont dans les limites de la normale. La protéinurie des 24 heures se chiffre entre 2.9 et 8.7 gr. L'urée, la créatinine et

[1] Professeur adjoint de clinique, Université de Montréal, département de pathologie, hôpital Saint-Luc, Montréal.

[2] Résident II, département de médecine, hôpital Saint-Luc, Montréal.

[3] Professeur titulaire, Université de Montréal, chef du service de pneumologie, hôpital Saint-Luc, Montréal.

Toute demande de tirés à part doit être adressée à: docteur Gilles Gariépy, service de pathologie, hôpital Saint-Luc, 1058, St-Denis, Montréal, Qué. H2X 2J3.

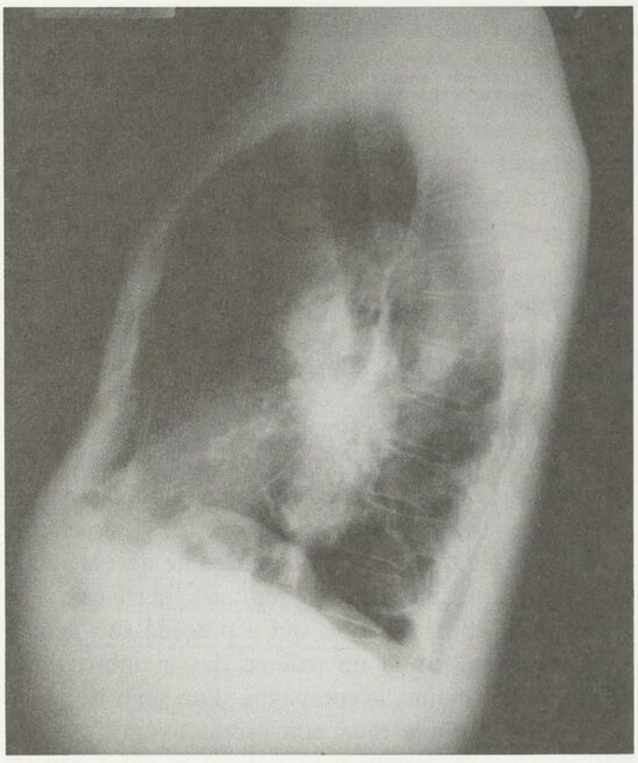


Fig. 2 — Radiographie simple du poumon vue de profil. Noter l'aspect nodulaire des lésions.

la clearance de la créatinine sont normales. Les protéines sériques sont diminuées à 4.2 gm%. L'électrophorèse des protéines sériques indique une diminution des albumines à 48% et une augmentation des Y-globulines à 18.94% et des B-globulines à 17.62%. L'immuno-électrophorèse des protéines sériques indique la présence d'une protéine monoclonale de type IgG à chaîne lambda avec une diminution notable de l'albumine. L'immuno-électrophorèse des protéines urinaires n'a pas démontré de chaînes légères. Le dosage des fractions C'3 et C'4 du complément sérique est normal.

Une ponction de la moelle osseuse révèle une plasmocytose à 8%. La biopsie osseuse ne démontre aucune prolifération myélomateuse. La pancartographie osseuse est normale de même que l'investigation radiologique complète du tube digestif. La pyélographie endoveineuse démontre des reins éponges. La cartographie hépatique est normale. Les tomographies pulmonaires confirment les observations de la radiographie simple du poumon. Les masses nodulaires intra-parenchymateuses mesurent entre 4 et 25 mm et certaines d'entre elles montrent des calcifications et des zones d'ossification (Fig. 3).

Une bronchoscopie révèle des phénomènes de bronchite chronique. Le 18 février, le malade subit une biopsie préscalénique droite et une biopsie ganglionnaire médiastinale. L'analyse microscopique de ces ganglions décèle des dépôts acidophiles ayant

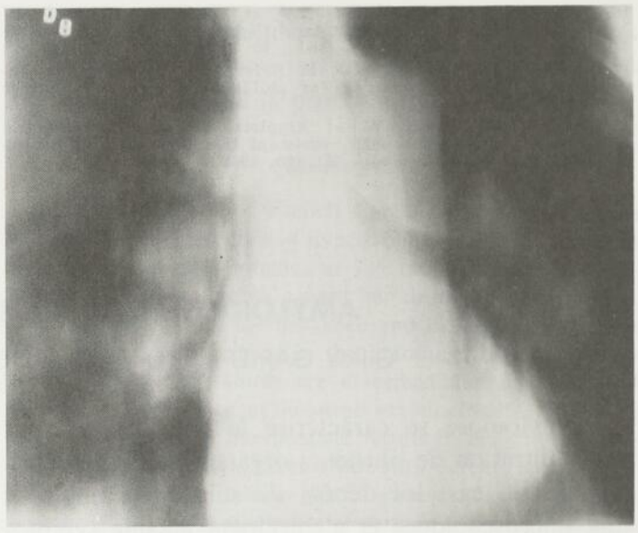


Fig. 3 — Tomographie pulmonaire. Masses médiastinales ganglionnaires et nodulaires parenchymateuses mesurant entre 4 et 25 mm et présentant des calcifications.

les caractères de la substance amyloïde. Le 25 février, on procède à une thoracotomie droite avec biopsie pulmonaire inférieure et excision d'une masse médiastinale. L'examen histopathologique de ces tissus met en évidence un dépôt massif d'aspect tumoral de substance éosinophile, homogène et qui se colore intensément au rouge Congo. À plusieurs endroits il existe des calcifications et des foyers d'ossification dystrophiques (Fig. 4). L'examen en lumière polarisée, après coloration au rouge Congo, met en évidence une biréfringence jaune verdâtre caractéristique de la substance amyloïde. L'analyse en microscopie électronique d'un fragment provenant de la masse médiastinale démontre des fibrilles de 1000 manomètres de diamètre orientées dans toutes les directions et réparties en zones de densité variable (Fig. 5). Ces fibrilles renferment de rares plasmocytes et des fibroblastes mal préservés.

Enfin une biopsie rénale est faite pour préciser la nature de l'atteinte rénale. Tous les glomérules inclus dans le fragment biopsique montrent un dépôt massif de substance amyloïde.

DISCUSSION

Depuis la description de la tumeur amyloïde du larynx en 1875, l'atteinte du tractus respiratoire a été rapportée à plusieurs reprises dans les formes généralisées de l'amyloïdose. Cette atteinte peut être diffuse alvéolo-septale ou nodulaire comme dans le cas actuel [9]. Prowse [12] a proposé une excellente classification en trois groupes des différentes atteintes du tractus respiratoire inférieur. Dans le premier groupe, il inclut les tumeurs amyloïdes pulmonaires asymptomatiques se présentant à la façon de métastases. Le deuxième groupe comprend les tumeurs

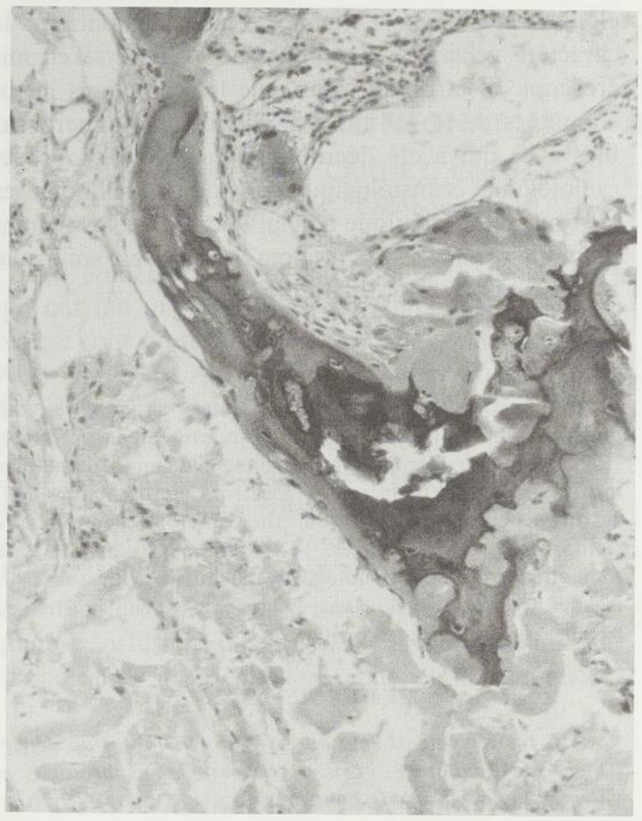


Fig. 4 — Aspect en microscopie optique de la substance amyloïde. Noter l'ossification dystrophique et les cellules géantes multinucléées. (HPS 10X)



Fig. 5 — Aspect caractéristique en microscopie électronique de la substance amyloïde. Microfibrilles de 100 A° de diamètre sans périodicité. (6,000X)

amyloïdes de l'arbre respiratoire sans atteinte parenchymateuse. La dernière catégorie, qui est aussi la plus importante, regroupe les cas d'infiltration diffuse de l'arbre trachéo-bronchique. C'est généralement dans ce dernier groupe que les symptômes cliniques sont manifestes.

Il ne fait pas partie du cadre de cette exposé de discuter de la nature histochimique de la substance amyloïde et encore moins d'épiloguer sur la pathogénèse de cette substance. D'excellents travaux comme ceux de Cohen [2] ont traité ce sujet de façon extensive. Nous voudrions cependant insister sur la rareté de l'atteinte tumorale combinée du médiastin et du poumon et rappeler les principales données concernant l'amyloïdose nodulaire multiple du poumon.

En effet, si l'atteinte pulmonaire sous une forme ou une autre n'est pas rare dans les formes généralisées de l'amyloïdose, la présentation initiale par un tableau d'amyloïdose tumorale, médiastinale et pulmonaire est inhabituelle [3, 7]. Dans le cas présent, c'est avant tout l'image pulmonaire qui a attiré l'attention et qui le rattache aux formes localisées de la maladie. Cependant, le caractère multi-systémique devient évident à la lumière des observations faites sur la biopsie rénale et nous oblige à resituer la position nosologique de notre cas. De plus, l'existence d'une protéine monoclonale IgG telle que décrite par Kyle [8] dans près de 50% de ces cas d'amyloïdose primaire apporte une autre preuve au caractère généralisé de l'atteinte.

L'analyse histo-chimique et en microscopie électronique de notre matériel démontre bien que la substance amyloïde tumorale ne diffère en rien de celle qui est décrite ailleurs tant dans les formes primaires que secondaires. Le dénominateur commun à la base du dépôt de cette substance anormale est une activation du système lympho-réticulaire entraînant la production de protéines normales ou anormales. Ceci est évidemment manifeste dans les myélomatoses mais s'observent également dans les plasmocytoses réactionnelles accompagnant les maladies inflammatoires chroniques et les dysprotéinémies d'origine indéterminée. Les protéines traversent les vaisseaux pour imprégner diffusément les organes ou encore précipitent localement sous forme de complexes insolubles pour donner des tumeurs amyloïdes. Les raisons précises à l'origine de ces accumulations locales sont encore mal connues. L'aspect fibrillaire, en microscopie électronique, de la substance amyloïde n'indique pas nécessairement une nature homogène et s'explique par la tendance spontanée qu'ont un grand nombre de protéines à se polyméri-

ser en milieu extracellulaire [1]. En conséquence, la substance amyloïde ne représente que le substratum anatomique d'un groupe hétéromorphe de protéines précipitées dans des conditions diverses et présentant des propriétés physico-chimiques analogues. Parmi ces protéines toutefois, les immuno-globulines représentent la fraction la plus importante et sont retrouvées par Isobe dans 92% des cas d'amyloïdose primaire et dans 53% des formes secondaires [5].

Occasionnellement, dans la forme primaire, la localisation de la substance amyloïde peut se limiter à un seul organe et être responsable des présentations cliniques inhabituelles. Cependant dans ces cas, l'atteinte est en général diffuse, alvéolo-septale, et est un indice de progression rapide de la maladie.

L'atteinte nodulaire multiple isolée s'observe au contraire sans anomalie des protéines sériques et présente une évolution lentement progressive comme en témoigne l'abondance des calcifications et les phénomènes d'ossification dans la substance amyloïde [2, 3, 13, 14].

Le cas discuté au cours de cet exposé présente des caractères qui le rattachent aussi bien aux formes isolées d'amyloïdose nodulaire pulmonaire qu'aux formes généralisées avec atteinte pulmonaire. En effet l'existence d'une protéine monoclonale, l'atteinte rénale et l'atteinte massive des ganglions hilaires évoquent le diagnostic d'une amyloïdose généralisée. Kidd cite 3 cas analogues d'adénopathies hilaires avec atteinte parenchymateuse pulmonaire associée à une amyloïdose généralisée [7]. Par ailleurs l'atteinte nodulaire massive des plages pulmonaires est en tout point superposable à celle décrite dans les formes isolées et l'aspect histologique de la substance amyloïde ne permet aucunement de les distinguer. Les mêmes phénomènes qui régissent le dépôt pulmonaire de la substance amyloïde dans l'atteinte généralisée interviennent aussi dans les formes isolées. Il apparaît vraisemblable qu'il existe toute une gamme de tableaux cliniques intermédiaires entre l'atteinte isolée du poumon et l'atteinte généralisée incluant le poumon.

Résumé

Nous avons présenté le cas d'un malade montrant une amyloïdose pulmonaire nodulaire multiple avec présence d'adénopathie amyloïde tumorale au niveau des deux hiles. L'existence d'une protéine monoclonale ainsi que l'atteinte rénale démontrent le caractère généralisé du processus. L'analyse en microscopie électronique ainsi que les caractères histochimiques de la substance amyloïde sont superposables à ce qui a été décrit antérieurement. L'aspect radiologique et histologique des nodules pulmonaires est tout à fait identique à celui décrit dans les formes pulmonaires isolées. L'atteinte des hiles est soulignée à cause de sa rareté extrême.

Summary

A case of multiple nodular pulmonary amyloidosis with bilateral hilar amyloid adenopathy is presented. A monoclonal immunoglobulin was documented and glomerular infiltration was demonstrated. Electron microscopic as well as histochemical analysis of the amyloid deposits are similar to previous studies. The pulmonary nodules are radiographicaly and histologicaly identical with those of isolated pulmonary disease. Hilar enlargment is stressed because of its extreme rarity.

REMERCIEMENTS

Nos remerciements sont adressés aux membres du département de radiologie et des services de néphrologie et d'hématologie pour leur contribution.

BIBLIOGRAPHIE

1. Azar, H.A.: Amyloidosis. Path. Annual, 105-122, 1968, S.C. Sommers, Editor.
2. Cohen, A.S.: Amyloidosis. *New Engl. J. Med.*, **277**: 522-582, 628-638, 1967.
3. Dyke, P.C., Demaray, M.J., Delavan, J.W. et Rasmussen, R.A.: Pulmonary amyloidosis. *Amer. J. Clin. Pathol.*, **61**: 301-305, 1974.
4. Gallego, F.G. et Canelas, J.L.C.: Hilar enlargement in amyloidosis. *New Engl. Jour. Med.*, **291**: 531, 1974.
5. Hayes, W.T. et Bernhardt, H.: Solitary Amyloidosis of the lung. *Cancer*, **24**: 820-825, 1969.
6. Isobe, T. et Osserman, E.F.: Patterns of amyloidosis and their association with plasma-cell dyscrasia, monoclonal immunoglobulins and Bence-Jones proteins. *New Engl. Med.*, **290**: 473-477, 1974.
7. Kidd, C.R., Fred, H.L. et Natelson, E.A.: Bilateral-hilar adenopathy in amyloidosis. *New Engl. Jour. Med.*, **290**: 572, 1974.
8. Kyle, R.A. et Bayrd, E.D.: Amyloidosis Review of 236 cases. *Medicine*, **54**: 271-299, 1975.
9. Lee, G.-C. et Johnson, H.A.: Multiple nodular pulmonary amyloidosis. *Thorax*, **30**: 178-185, 1975.
10. Moldow, R.E., Bearman, S. et Edelman, M.H.: Pulmonary amyloidosis simulating tuberculosis. *Am. Rev. Respir. Dis.*, **105**: 114-117, 1972.
11. Poh, J.C., Tjia, T.S. et Seah, H.C.: Primary diffuse alveolar septal amyloidosis. *New Engl. Journ. Med.*, **290**: 972, 1974.
12. Prowse, C.B.: Amyloidosis of lower respiratory tract. *Thorax*, **13**: 308-320, 1958.
13. Schuller, H., Bolin, H., Linder, E. et Stenram, U.: Tumor forming amyloidosis of the lower respiratory system. *Dis. of the Chest*, **42**: 58-67, 1962.
14. Thomsen, F.: Primary amyloidosis in lugs and heart. *Acta Med. Scan.*, **184**: 125-128, 1968.
15. Weiss, L.: Isolated multiple nodular pulmonary amyloidosis. *Amer. J. Clin. Path.*, **33**: 318-329, 1960.

HÉPATITE NÉONATALE À VIRUS B AVEC ISSUE FATALE

Micheline van CAILLIE [1], Claude C. ROY [2], Claude L. MORIN [3], Louis ROBERGE [4], Bernadette McLAUGHLIN [5] et Gilles RICHER [6]

Les études prospectives d'enfants nés de mères qui ont fait une hépatite B au cours de la grossesse ou qui sont porteuses asymptomatiques de l'antigène Australie (HB_s-Ag) suggèrent que l'infection néonatale avec ce virus se traduit rarement par une hépatite clinique [1-9]. Toutefois, quelques travaux récents signalent une forme sévère souvent fatale de la maladie chez des nourrissons issus de mères positives pour le HB_s-Ag ou traités avec du sang et ses dérivés [10-12]. La description d'une observation avec issue fatale chez un nourrisson ayant eu des exsanguino-transfusions à la naissance attire l'attention sur l'importance de reconnaître cette entité clinique.

Observation

Il s'agit d'un nourrisson né, dans un petit hôpital régional d'une mère gravida 3 et para 3 à la suite d'une grossesse et d'un accouchement sans problème. Le poids à la naissance est de 3,400 grammes. Au cours des premiers jours de vie il développe une hyperbilirubinémie non conjuguée sévère. La mère est du groupe sanguin O et le facteur Rh est positif, alors que le bébé est A positif. Le test de Coombs direct est négatif. Quatre exsanguino-transfusions sont pratiquées de toute urgence à partir de sang recueilli localement et non testé pour la présence de HB_s-Ag. Au 13e jour de vie, le bébé reçoit son congé de l'hôpital en bon état.

À l'âge de 6 semaines, il est vu par son médecin (L.R.). Son état général est satisfaisant; toutefois, une anémie à 7.9 g % est notée. Il reçoit une transfusion de culot globulaire préparé par la Croix-Rouge et dans lequel le HB_s-Ag est négatif par la méthode de contre-immuno-électrophorèse (C.I.E.). Une semaine plus tard, le nourrisson devient anorexique, fébrile et léthargique, puis il présente une hématémèse et du moelena qui conduisent à son transfert à l'hôpital Sainte-Justine.

À son arrivée, le bébé est dans un état critique. Sa température est à 40°C; il est apathique et somnolent. La respiration est rapide et l'abdomen ballonné. Il n'y a pas d'ictère, mais le foie est palpable à 6 cm sous les fausses côtes et la rate à 3 cm. Malgré une thérapie de support et plusieurs exsanguino-transfusions, la condition du bébé se détériore rapidement et il décède à 61 jours de vie.

Examens de laboratoire

L'hémoglobine, les globules blancs et l'analyse du liquide céphalo-rachidien sont dans les limites de la normale. La bilirubine totale est à 2.1 mg % avec une composante directe à .6 mg %. La glycémie est mesurée à 39 mg %. Les plaquettes sont normales, mais le temps de Quick après vitamine K (5 mg I.M.) est allongé à 29 secondes (témoin: 13 sec.). On note une élévation très importante des S.G.O.T. à 32,000 U.I. Les cultures de sang, d'urine et du liquide céphalo-rachidien sont négatives. Les titres d'anticorps contre la rubéole, le virus cytomégalique, l'ECHO-virus 14 et le virus Ebstein-Barr ne sont pas significatifs. Deux spécimens de sérum révèlent la présence de HB_s-Ag par la méthode C.I.E. et ceci dans deux laboratoires différents. Après avoir établi le diagnostic, le sérum de la mère ainsi que des quatre donneurs dont le sang avait été utilisé pour des exsanguino-transfusions pratiquées au cours de la période périnatale sont testés par C.I.E. ainsi que par la méthode radioimmunologique (R.I.A.), le HB_s-Ag n'y est pas retrouvé. La recherche de l'anti-HB_s par hémagglutination passive s'avère aussi négative dans le sérum du bébé, de sa mère, ainsi que des quatre donneurs.

Biopsie hépatique

Une biopsie hépatique à ciel ouvert est pratiquée quelques jours avant l'exitus. La recherche du HB_s-Ag par immunofluorescence sur le spécimen hépatique qui montre très peu de parenchyme restant (Fig. 1) reste négative.

DISCUSSION

Le tableau clinique que ce nourrisson a présenté et les constatations histologiques sont caractéristiques d'une hépatite virale fulminante. La présence du HB_s-Ag dans deux échantillons de sérum au moment de la phase aiguë de la maladie suggèrent qu'il s'agissait d'une hépatite à virus B. L'absence de fluorescence spécifique du tissu hépatique pour le HB_s-Ag n'invalide pas le diagnostic, puisqu'il est

[1] Résidente en gastroentérologie, département de pédiatrie, Université de Montréal, hôpital Sainte-Justine.

[2] Professeur titulaire, département de pédiatrie, Université de Montréal, hôpital Sainte-Justine.

[3] Professeur agrégé, département de pédiatrie, Université de Montréal, hôpital Sainte-Justine.

[4] Médecin généraliste, Val-D'Or.

[5] Professeur adjoint de clinique, département de microbiologie, Université de Montréal, hôpital Sainte-Justine.

[6] Professeur agrégé de clinique, département de microbiologie, Université de Montréal, hôpital Saint-Luc.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au docteur Claude C. Roy, hôpital Sainte-Justine, Montréal.



Fig. 1 — Désorganisation architecturale très marquée caractérisée par une nécrose confluente très étendue. On note quelques îlots d'hépatocytes mais aucun signe de régénération. L'infiltrat inflammatoire aigu et chronique est surtout marqué autour des espaces portes.

retrouvé presque seulement dans le foie de porteurs sains et de patients atteints d'une forme chronique d'hépatite à virus B [13,14].

Comme la période d'incubation de l'hépatite HB_s-Ag se situe entre 50 et 160 jours et que le malade est devenu symptomatique à l'âge de 54 jours, le contact avec l'antigène a dû se faire au cours de la période néonatale. La transmission placentaire de l'antigène est peu fréquente comparativement à celle qui survient au moment de l'accouchement ou au cours des semaines suivantes [1-9]. Ces éudes du couple mère-enfant suggèrent, en outre, qu'une hépatite à virus B au cours du troisième trimestre de la grossesse ou des 2 mois suivant l'accouchement augmente de façon importante la fréquence de l'infection chez le bébé comparativement à celle qui est observée lorsque la mère est porteuse saine du HB_s-Ag. Il est possible que la mère ait fait une hépatite anictérique et que l'antigène n'ait pu être décelé au moment où il a été recherché. Toutefois, ceci est peu probable étant donné qu'une antigénémie chronique est habituelle dans les cas d'hépatite anictérique, alors qu'elle est transitoire, lorsque la maladie s'accompagne d'ictère [15].

L'origine la plus probable du HB_s-Ag retrouvé chez le bébé est le sang utilisé pour les exsanguino-transfusions même si, 2 mois plus tard, l'antigène et l'anticorps (anti-HB_s) n'ont pas pu être mis en évidence. Bien qu'une relation causale entre le sang transfusé au cours de la période périnatale ne puisse pas être établie de façon sûre, cette hypothèse demeure la plus probable non seulement à cause de la sévérité de la maladie mais aussi du fait que 2 des 4 donneurs vivaient dans un camp militaire où deux cas d'hépatite à virus B avaient été diagnostiqués au cours des quelques semaines précédant la naissance de l'enfant. Le dépistage de l'antigène Australie (HB_s-Ag) chez les patients présentant une hépatite post-transfusion a initialement permis d'identifier l'antigène chez plus de 60% d'entre eux [16]. Toutefois, malgré le raffinement des méthodes de détection utilisées dans les banques de sang, la fréquence de l'hépatite post-transfusion n'a pas diminué de façon dramatique. Quelques études récentes suggèrent que la grande majorité sont d'étiologie indéterminée et ne sont pas secondaires au virus B [17, 18]. Un petit nombre de cas pourraient être dus au virus cytomégalique [18]. Toutefois, le titre non significatif d'anticorps cytomégaliques nous permet d'écarter cette possibilité.

L'infection par le virus B chez le nouveau-né se solde dans la plupart des cas par une antigénémie transitoire et isolée [1-9]. Un pourcentage relativement restreint, surtout si la mère a fait une hépatite au cours du dernier trimestre ou des premières semaines après l'accouchement, présente des signes cliniques, biochimiques et histologiques d'hépatite. Toutefois quelques cas de cirrhose ont été notés [19, 20, 21]. Par ailleurs, 3 études rétrospectives jettent une note pessimiste sur la gravité de cette infection en signalant 7 décès sur un total de 11 cas [10-12]. Cette statistique est d'autant plus remarquable que 7 des mères étaient des porteuses saines du HB_s-Ag. Étant donné que l'hépatite à virus B peut être sévère et fatale dans un certain nombre de cas, le dépistage systématique de l'antigène paraît justifié chez les femmes enceintes même si moins de 1% d'entre elles en sont porteuses [8]. Ce dépistage pourrait conduire à la prévention de l'infection. Une étude préliminaire suggère, en effet, que l'administration d'anti-HB_s est efficace [8]. La recommandation actuelle est de donner au nouveau-né d'une mère avec antigénémie .5 ml de gamma-globulines commerciales ou .2 ml de globulines à haut titre d'anti-HB_s [22]. En outre, étant donné le danger de transmission d'une forme sévère de la maladie à plus d'un nouveau-né dans la même famille, un conseil génétique approprié semble indiqué [11, 12].

Un survol de la littérature sur l'hépatite survenant à la suite d'exsanguino-transfusions chez le nouveau-né nous révèle que les 3 nourrissons où le HB_s-Ag a été mis en évidence ont survécu [10, 23]. Par ailleurs, une impressionnante série de 8 cas d'hépatite à virus B survenus à la suite d'administration de sang ou de ses dérivés signale un taux de mortalité de 50% [11]. À la lumière de cette expérience et de notre observation, il paraît opportun de rappeler l'importance du choix des donneurs et du dépistage du HB_s-Ag par une méthode sensible et spécifique tout

en réalisant que la prévention de l'hépatite post-transfusionnelle ne sera complètement efficace qu'avec l'identification des agents viraux autres que ceux qui sont déjà connus.

Résumé

Un nourrisson de sexe masculin ayant eu 4 exsanguino-transfusions à la naissance se présente à 54 jours de vie en insuffisance hépatique aiguë et décède quelques jours plus tard. L'antigène Australie (HB_s-Ag) est retrouvé à plusieurs reprises dans le sérum et la biopsie hépatique montre une nécrose hépatique massive. Quoique l'hépatite virale de type B soit habituellement bénigne et souvent silencieuse à cet âge, la description de ce cas et la revue de la littérature attirent l'attention sur l'existence de formes sévères et parfois fatales.

Summary

A 54 day old male infant who had 4 exchange transfusions in the perinatal period developed acute hepatic failure and died shortly thereafter. The Australia antigen (HB_s-Ag) was repeatedly detected in the infant's serum and a liver biopsy showed massive hepatic necrosis. Although virus B hepatitis in young infants is usually benign and its manifestations commonly subclinical, description of this case and a review of previous reports attract attention to the existence of severe and fatal forms of the disease.

BIBLIOGRAPHIE

1. Keys, T.F., Sewer, J.L., Hewitt, W.L. et Gitnick, G.L.: Hepatitis-associated antigen in selected mothers and newborn infants. *J. Pediat.*, **80:** 650, 1972.
2. Merrill, D.A., Dubois, R.S. et Kohler, P.F.: Neonatal onset of the hepatitis-associated antigen carrier state. *N. Engl. J. Med.*, **287:** 1280, 1972.
3. Skinhoj, P., Sardemann, H., Cohn, J., Mikkelsen, M. et Olesen, H.: Hepatitis-associated antigen in pregnant women and their newborn infants. *Am. J. Dis. Child.*, **123:** 380, 1972.
4. Cossart, Y.E., Hargreaves, F.D. et March, S.P.: Australia antigen and the human fetus. *Am. J. Dis. Child.*, **123:** 376, 1972.
5. Skinhoj, P., Olesen, H. et Cohn, J.: Hepatitis-associated antigen in pregnant women. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.*, **80:** 362, 1972.
6. Schweitzer, I.L., Dunn, A.E., Peters, R.L. et Spears, R.L.: Viral hepatitis B in neonates and infants. *Am. J. Med.*, **55:** 762, 1973.
7. Papaevangelou, G., Hoofnagle, J. et Kremastinou, J.: Transplacental transmission of hepatitis B virus by symptom free chronic carrier mothers. *Lancet*, **2:** 746, 1974.
8. Kohler, P.F., Dubois, R.S. et Merrill, D.A.: Prevention of chronic neonatal hepatitis B virus infection with antibody to the hepatitis B surface antigen. *N. Engl. J. Med.*, **291:** 1378, 1974..
9. Anderson, K.E., Stevens, C.E., Tsuei, J.J., Lee, W.C., Sun, S.C. et Beasley, P.: Hepatitis B antigen in infants born to mothers with chronic hepatitis B antigenemia in Taiwan. *Am. J. Dis. Child.*, **129:** 1389, 1975.
10. Kattamis, C.A., Demetrios, D. et Matsaniotis, N.S.: Australia antigen and the neonatal hepatitis syndrome. *Pediatrics*, **54:** 157, 1974.
11. Dupuy, J.M., Frommel, D. et Alagille, D.: Severe viral hepatitis type B in infancy. *Lancet*, **1:** 191, 1975.
12. Fawaz, K.A., Grady, G.F., Kaplan, M.M. et Gellis, S.S.: Repetitive maternal-fetal transmission of fatal hepatitis B. *N. Engl. J. Med.*, **293:** 1357, 1975.
13. Krawczynski, K., Nazarewicz, T., Brzosko, W.J. et Nowoslawski, A.: Cellular localization of hepatitis-associated antigen in livers of patients with different forms of hepatitis. *J. Inf. Dis.*, **126**, 372, 1972.
14. Cerat, G., Richer, G., Viallet, A., Côté, J. et Turgeon, F.: Detection of Australia antigen in liver biopsies by immunofluorescence. *Can. Med. Assoc. J.*, **108:** 981, 1973.
15. Barker, L.F. et Murray, R.: Acquisition of hepatitis-associated antigen. *J. Am. Med. Assoc.*, **216:** 1970, 1971.
16. National transfusion hepatitis cooperative study risk of post-transfusion hepatitis in the United States. *J. Am. Med. Assoc.*, **220:** 692, 1972.
17. Alter, H.J., Purcell, R.H., Holland, P.V., Feinstone, S.M., Morrow, A.G. et Moritsugu, Y.: Clinical and serological analysis of transfusion-associated hepatitis. *Lancet*, **2:** 838, 1975.
18. Knodell, R.G., Conrad, M.E., Dienstag, J.L. et Bell, C.J.: Etiological spectrum of post-transfusion hepatitis. *Gastroenterology*, **69:** 1278, 1975.
19. Chandra, R.K.: Immunological picture in Indian childhood cirrhosis. *Lancet*, **2:** 537, 1970.
20. Wright, R., Perkins, J.R., Bower, B.D. et Jerrome, D.W.: Cirrhosis associated with the Australia antigen in an infant who acquired hepatitis from her mother. *Br. Med. J.*, **4:** 719, 1970.
21. Goldstein, L., Reynolds, T., Redeker, A., Schweitzer, I. et Peters, R.: Specialty conference on the liver. *Calif. Med.*, **114:** 26, 1971.
22. Krugman, S.: Viral hepatitis: Recent developments and prospects for prevention. *J. Pediat.*, **87:** 1067, 1975.
23. Valderrama, E. et Strauss, L.: Fatal neonatal postexchange transfusion hepatitis. *J. Pediat.*, **84:** 159, 1973.

AGÉNÉSIE DE LA VÉSICULE BILIAIRE

PRÉSENTATION DE 4 CAS ET REVUE DE LA LITTÉRATURE

Gilles BEAUCHAMP [1] et Fernand LAURENDEAU, F.R.C.S.(C) [2]

L'agénésie de la vésicule biliaire et du canal cystique reste une malformation rare, mais que tout chirurgien peut rencontrer au cours de sa pratique. À l'hôpital Maisonneuve-Rosemont, de 1966 à 1974, nous avons observé 4 cas d'agénésie de la vésicule biliaire non associée à d'autres anomalies du foie ou du système biliaire. Après l'étude de ces cas, nous présenterons une revue de la littérature et notre attitude face à une telle malformation.

Observation 1

Mlle T.B., une jeune patiente de 19 ans, admise le 2 août 1966 pour douleurs à l'hypochondre droit et à la région épigastrique avec irradiation dorsale. La patiente était nauséeuse et avait noté une intolérance aux aliments gras. Depuis l'âge de 8 ans, la patiente notait ces crises douloureuses à l'hypochondre droit 2 fois par année. À son arrivée à l'urgence, elle présentait un tableau clinique de colique hépatique. Une cholécystographie, double dose, ne montrait pas d'opacification de la vésicule biliaire. Le bilan biologique était normal.

La patiente fut opérée le 4 août 1966 et on constata l'absence de la vésicule biliaire. On procéda alors à une cholédocotomie et à une cholangiographie par tube en "T" qui ne démontra ni canal cystique, ni vésicule biliaire. Les voies biliaires extra-hépatiques étaient normales. Une appendicectomie prophylactique fut pratiquée. Une cholangiographie par tube en "T", faite le 11 août 1966, s'avéra normale et le tube en "T" fut enlevé la même journée. Par la suite, la patiente a continué à présenter des douleurs du même type, mais sans ictère et elle n'a pas subi d'autre intervention.

Observation 2

Mme D.S., 23 ans, fut admise le 30 avril 1973 pour des douleurs à l'hypochondre droit, irradiant dans le dos en période postprandiale et accompagnées de nausées. Au cours des 6 derniers mois précédant son admission, les crises douloureuses étaient plus fréquentes, d'une durée de 3 à 4 heures et toujours accompagnées de nausées. La patiente n'a jamais présenté d'ictère, mais elle mentionnait une dyspepsie graisseuse. Une cholangiographie endoveineuse démontrait des voies biliaires normales, sans aucune opacification de la vésicule biliaire.

La patiente fut opérée le 1er mai 1973; on constata à la laparotomie l'absence de la vésicule biliaire et du canal cystique, le cholédoque semblait normal. Celui-ci a été disséqué du hile hépatique jusqu'au duodénum. On a procédé alors à une cholédocotomie. Il n'y avait pas de calcul. La cholangiographie révéla un cholédoque normal avec exclusion de la vésicule biliaire et du canal cystique. Une cholangiographie de contrôle faite le 9 mai 1973 s'avéra normale et le tube en "T" fut enlevé.

À la période postopératoire, la patiente a continué de présenter des douleurs postprandiales accompagnées de nausées, mais sans ictère.

Observation 3

Mme D.D. fut hospitalisée le 16 décembre 1973, à l'âge de 24 ans, pour douleurs épigastriques avec nausées et vomissements. Elle n'avait jamais présenté d'ictère. L'examen clinique était négatif. La cholangiographie endoveineuse montrait des voies biliaires normales, sans opacification de la vésicule biliaire et du canal cystique.

Le cholédoque était de calibre normal. On procéda à la dissection du ligament hépato-duodénal. Il n'y a pas eu de cholangiographie, ni de cholédocotomie. La patiente est toujours asymptomatique.

Observation 4

Mme F.L., une patiente de 36 ans présentant depuis 5 ans des symptômes non spécifiques tels que des céphalées et des nausées, accompagnés de douleurs à l'hypochondre droit, fut admise à l'hôpital le 16 août 1974. Cette patiente prenait des anovulants depuis plusieurs années. L'examen clinique était peu contributif. Lors de la cholécystographie orale, la vésicule était exclue tandis que la cholangiographie intraveineuse démontrait des voies biliaires normales. La patiente fut opérée le 20 août 1974 et on nota l'absence de vésicule biliaire et de canal cystique. La dissection démontra des voies biliaires extra-hépatiques normales.

Il n'y eut pas de cholangiographie. Une appendicectomie fut pratiquée. La patiente continua de présenter des symptômes non spécifiques, mais sans douleur, ni ictère.

COMMENTAIRES

Embryologie

Selon Arey [1], chez l'embryon de 2.5 mm, le plancher du futur duodénum fait place à une sacculation qui est le diverticule hépatique dont la portion caudale deviendra la vésicule biliaire et le canal cysti-

[1] Résident, chirurgie générale, hôpital Maisonneuve-Rosemont.

[2] Chef, département de chirurgie, hôpital Maisonneuve-Rosemont.

que. Chez l'embryon de 5 mm, un bourgeon épithélial à point de départ duodénal s'allonge pour former le canal hépatique commun et le cholédoque. On reconnaît un canal cystique au cours de la 7e semaine; l'embryon mesure à ce moment 15 mm et la lumière à l'intérieur du tractus biliaire s'ouvre. Dixon et Lichtman [5] ont postulé deux théories pour expliquer l'agénésie de la vésicule biliaire et du canal cystique.

La première théorie stipule que l'agénésie est causée par l'absence de développement du diverticule hépatique.

La seconde théorie affirme que l'agénésie est due à la non-perméabilisation de la lumière dans les canaux biliaires.

Historique

Aristote mentionne l'absence de vésicule biliaire chez certains animaux. Le premier cas chez l'homme semble avoir été rapporté en 1701 par Bergman [3]. Par la suite, d'autres cas ont été cités par Littré en 1705 puis, Morgagni en 1709. Plus tard, Bower [3] en 1928 rapporte la première série moderne; par la suite, plusieurs auteurs ont apporté leur contribution à la littérature [2, 4-24]. En 1966, Vaalasti et Tuochimaa [26], revoyaient la littérature: on comptait alors 205 cas.

Pyélo-génétique

Dixon et Lichtman [5] ont noté l'absence de vésicule biliaire chez 26 espèces animales incluant entre autres le rat, le chevreuil, le rhinocéros, le cheval, la mule, chez 17 espèces de poissons et, finalement, chez 9 espèces d'oiseaux. Il faut remarquer que ces animaux sont pour la plupart des végétariens. Les carnivores ont donc besoin d'un réservoir de bile, dû au fait qu'ils ingèrent des aliments en grande quantité et de façon irrégulière. Au moment du repas, ils ont besoin d'un apport plus important de bile.

Malformations associées

Kobacher [12], signale le cas de 2 sœurs qui ont été opérées pour des symptômes de cholélithiase et chez qui la vésicule biliaire n'a pu être retrouvée. Il avance l'idée d'une malformation congénitale héréditaire puisqu'il retrouve chez 3 de leurs 5 enfants, une vésicule exclue à la cholécystographie. Plusieurs auteurs ont signalé l'association d'une malformation congénitale avec l'agénésie de la vésicule. Reid [23] rapporte un cas avec absence de côlon ascendant et la présence d'un cæcum haut situé. McIllrath [15] mentionne le cas d'un patient de 70 ans, porteur d'une néoplasie maligne du pancréas et de reins polykystiques, chez qui l'absence de la vésicule biliaire fut vérifiée à l'exploration. Gerwig [8] rapporte 4 patients sur 6 qui étaient porteurs de plus de 2 anomalies congénitales. Dans la série de McIllrath, 4 enfants sur 10 étaient porteurs d'une malformation parmi lesquelles on retrouve une fistule trachéo-œsophagienne, un anus imperforé, des anomalies des voies génito-urinaires, etc. Mentionnons que cette association de l'agénésie de la vésicule biliaire avec d'autres malformations avait déjà été reconnue par Lemery le Fils [11].

Symptomatologie

Gross [9], dans 38 cas d'agénésie de la vésicule biliaire, avance que cette anomalie est rarement associée à une dilatation compensatrice du cholédoque ou du canal hépatique commun. Il supporte donc l'idée que l'absence de la vésicule biliaire ne cause aucune atteinte à la fonction hépatique, ni aucun symptôme à moins qu'il n'y ait un calcul intracholédocien ou de la cholangite. Donc, chez ces patients, les symptômes sont peu spécifiques.

D'autres auteurs [4, 5, 8, 18, 21] ont affirmé le contraire; parmi les porteurs d'une agénésie de la vésicule biliaire, 25 à 50% des patients se présentent à la chirurgie avec une dilatation des voies biliaires ou une lithiase cholédocienne. Dans la série de Dixon et Lichtman [5], 57% des patients présentaient des symptômes compatibles avec une maladie des voies biliaires; à l'opération, on retrouvait 27% des patients avec des calculs cholédociens, 18% des patients avec une pancréatite.

Mann [16] rapporte 6 cas de triade de Charcot associés à l'agénésie de la vésicule biliaire.

DIAGNOSTIC

Les principales causes d'une absence de coloration de la vésicule biliaire à la cholécystographie sont: 1) une atteinte de la vésicule biliaire; 2) une occlusion du canal cystique; 3) une atteinte importante de la fonction hépatique; 4) des troubles de l'absorption du colorant au niveau du tractus gastro-intestinal; 5) l'absence de la vésicule biliaire.

Il est peu probable, sinon impossible, que le diagnostic d'agénésie de la vésicule biliaire soit envisagé avec certitude avant l'opération. À notre connaissance, il n'y a aucun cas rapporté dont le diagnostic a été fait avant l'opération. Cependant, Haugton et Lewiki [10] émettent la possibilité de poser le diagnostic en face de l'absence de coloration de

la vésicule biliaire associée à de multiples malformations congénitales.

CONDUITE PEROPÉRATOIRE

Confronté à la salle d'opération avec l'absence de la vésicule biliaire dans sa localisation habituelle, le chirurgien doit procéder méthodiquement en vérifiant d'abord s'il y a des cicatrices témoins d'une intervention antérieure. L'exploration minutieuse pourra éliminer une localisation ectopique de la vésicule biliaire, soit intra-hépatique, située au lobe gauche; soit dans le ligament falciforme, ou même dans la paroi abdominale [24].

Par la suite, le chirurgien doit procéder à la manœuvre de Kocher, afin de palper les deuxième et troisième portions du duodénum et la tête du pancréas. Il ne doit pas oublier le petit épiploon. La palpation bimanuelle du foie permettra de retrouver les endroits plus fermes, susceptibles de contenir la vésicule. La ponction à l'aveugle avec une aiguille peut être utilisée de façon à repérer une vésicule biliaire intrahépatique [24]. À la suite de ces manœuvres, une cholangiographie, selon la méthode que nous décrivons plus loin, est indiquée.

CHIRURGIE

1) En présence d'une cholangiographie satisfaisante montrant l'absence du canal cystique et de la vésicule biliaire, ainsi que *l'absence de tout calcul* au niveau des voies biliaires, certains auteurs encouragent la mise en place d'un tube en « T » pour une période indéfinie. Gerwig [8] a suggéré cette manœuvre parce qu'il constate que 26% des patients présentent de la douleur et de l'ictère en postopératoire. Dixon et Lichtman [5] considèrent qu'il faut même laisser un tube en « T » quasi à titre prophylactique s'il n'y a aucun calcul, ni aucune dilatation du cholédoque à cause de l'association fréquente de calcul et de la présence occasionnelle de pancréatite. Carnavali [4], à la suite de la revue des cas de Latimer, conclut, sans qu'il y ait d'évidence statistique, que la meilleure thérapeutique est le drainage par tube en « T ». D'autres auteurs proposent, soit la sphinctérotomie transduodénale [25], soit la cholédoco-jéjunostomie sur une anse en « Y » de Roux [22] dans tous les cas d'agénésie de la vésicule biliaire.

2) *S'il y a des calculs,* on doit les enlever et placer un tube en « T ». Gerwig [8] suggère donc de bien examiner le sphincter d'Oddi et de procéder à une sphinctéroplastie. Sherson [25] propose une dérivation par cholédoco-duodénostomie.

CONCLUSION

Nous pensons, à la revue de nos cas et de la littérature, que certaines manœuvres bien explicites doivent être exécutées chez ces patients.

Nous suggérons donc l'attitude suivante: 1) en face d'un cholédoque de petit calibre, soit d'un diamètre interne inférieur à 9 mm, sans aucune évidence d'ictère ou de pancréatite, nous suggérons de faire une cholangiographie par petite aiguille et de se fier à cette cholangiographie [27]; 2) en face de patients qui présentent soit une dilatation du cholédoque de plus de 9 mm soit un ictère ou une pancréatite, nous suggérons de pratiquer d'emblée une cholédocotomie et une exploration des voies biliaires de la façon habituelle; 3) en présence de calculs, une sphinctéroplastie transduodénale nous semblerait logique; 4) par la suite, il faut introduire un tube en « T » et procéder à une cholangiographie avant de refermer la paroi abdominale. Le tube en « T » doit être en place durant une semaine avant de répéter une cholangiographie de contrôle par ce tube.

Contrairement à ce que la plupart des auteurs suggèrent, nous croyons que le cholédoque ne doit pas être ouvert, ni être drainé de routine en face d'une agénésie de la vésicule biliaire, surtout s'il est est de petit calibre. Deux de nos quatre patientes qui n'ont pas eu de cholédocotomie n'ont pas présenté d'ictère, ni de calcul résiduel.

Résumé

1) Nous avons présenté 4 cas d'agénésie de la vésicule biliaire. 2) Tous ces patients sont des femmes de 18 à 36 ans, qui avaient une symptomatologie fort suggestive de lithiase vésiculaire. 3) Après avoir consulté la littérature, nous proposons une méthode d'approche en face d'une absence de la vésicule biliaire, soit: a) l'exploration minutieuse de la cavité abdominale et la recherche d'une autre lésion qui aurait pu donner des symptômes, b) rechercher toute trace d'intervention antérieure, c) rechercher la vésicule biliaire ectopique par la palpation systématique de l'épiploon, du pancréas, du duodénum, de la région rétropancréatique et rétroduodénale ainsi que la palpation minutieuse du foie, d) recherche d'une vésicule biliaire intrahépatique par la palpation et l'aspiration à l'aiguille, mais surtout par la cholangiographie, e) si le cholédoque est petit, c'est-à-dire moins de 9 mm et s'il n'y a pas de symptomatologie telle qu'ictère ou pancréatite, on peut procéder à une cholangiographie par petite aiguille, sans avoir besoin d'ouvrir le cholédoque, f) en présence d'un cholédoque dilaté et de symptôme suggestif de calcul cholédocien ou de pancréatite,

il faut procéder à l'ouverture du cholédoque, à la cholangiographie et au drainage par tube en « T » avec sphinctéroplastie.

Summary

1) We have reported 4 cases of agenesis of the gall bladder.

2) All the patients were women, between the ages of 18 and 36, and all had a clinical picture highly suggestive of gall stone disease.

3) After a review of the literature our management, on discovery of absence of the gall bladder, is the following:

a) Careful exploration of the abdominal cavity to eliminate any other possible causes of the patients symptoms.

b) Rule out previous gall bladder surgery.

c) Look for an ectopic gall bladder by palpation of the liver itself, the mesentery, the pancreas, the duodenum and behind the pancreas and the duodenum.

d) Rule out an intra-hepatic gall bladder by cholangiography. Searching by needle aspiration may help.

e) If the bile duct is small, that is, less than 9 mm of diameter, and if there is no signs of jaundice or pancreatitis, a cholangiogram must be done using a small needle, without opening the bile duct.

f) In the presence of a dilated bile duct and symptoms suggestive of biliary duct stones or pancreatitis the bile duct should be opened. A "T"-tube should be inserted into the choledochus and a cholangiogram performed through this "T"-tube before closing the abdomen. A transduodenal sphincteroplasty should be added.

REMERCIEMENTS

Les auteurs veulent remercier les docteurs Édouard Bastien, Guy Legros et Yves Martineau de leur collaboration.

BIBLIOGRAPHIE

1. Arey, L.B.: Developmental anatomy. Saunders, 1974.
2. Bartone, N.F. et Griego, V.: Absent gall-bladder and cystic duct. *Amer. Journal Roentgen.*, **110:** 252-255, 1970.
3. Bower, J.O.: Congenital absence of the gall-bladder. *Annals of Surgery*, **88:** 80-90, 1928.
4. Carnevali, J.F. et Kunath, C.A.: Congenital absence of the gall-bladder. *Arch. Surg.*, **78:** 740-745, 1959.
5. Dixon, C.F. et Lichtman, A.L.: Congenital absence of the gall-bladder. *Surgery*, **7:** 11-21, 1945.
6. Finney, G.G. et Owen, J.K.: The surgical aspect of congenital absence of the gall-bladder. *Annals of Surgery*, **115:** 736-744, 1942.
7. Geraci, C.L.: congenital absence of the gall-bladder. *Arch. Surg.*, **78:** 437-439, 1959.
8. Gerwig, W.H., Countryman, L.K. et Gomez, A.C.: Congenital absence of the gall-bladder and cystic duct. *Annals of Surgery*, **153:** 113-125, 1961.
9. Gross, R.E.: Congenital anomalies of the gall-bladder. *Arch. Surg.*, **32:** 131-162, 1936.
10. Haughton, V. et Lewiki, A.W.: Agenesis of the gall-bladder. *Radiology*, **36:** 305-306, 1973.
11. Jutras, R. et Rice, C.: Congenital absence of the gall-bladder. *Clin. Proceed. Child Hosp.*, **12:** 181-185, 1956.
12. Kobacker, J.L.: Congenital absence of the gall-gladder a possible hereditary defect. *Ann. Intern. Med.*, **33:** 1008-1012, 1948.
13. Langley, J.R. et Hull, D.C.: Congenital absence of the gall-bladder: Review of the literature and report of a new case. *Am. Surgeon*, 548-551, 1974.
14. Latimer, E.O., Mendez, F.L. et Hage, W.J.: Congenital absence of gall-bladder; report of three cases. *Ann. Surg.*, **126:** 229-242, 1947.
15. McIllrath, D.C., Remine, W.H. et Baggentoss, A.H.: Congenital absence of the gall-bladder and cystic duct. *J.A.M.A.*, **180:** 152-153, 1962.
16. Mann, A.S.: Charcot's Intermittent Fever and Choledocholithiasis and Congenital Absence of Gallbladder. *Ochsner Clin. Rep.*, **3:** 302, 1957.
17. Malmstrom, L.: Congenital absence of the gall-bladder. *Acta Chirurgica Scandinavia*, **105:** 440-447, 1953.
18. Monroe, S.E. et Ragen, F.J.: Congenital absence of the gall-bladder. *California Medicine*, **85:** 422-423, 1956.
19. Mouzas, G. et Wilson, K.: Congenital absence of the gall-bladder with stone in the common bile-duct. *Lancet*, **1:** 628-629, 1953.
20. Navani, S.V., Wilde, W.L. et Kim, R.: Agenesis of the gall-bladder. *Amer. Journal Roentgen.*, **101:** 625-627, 1967.
21. Nelson, W., Hatch, F.F. et Jackson, H.M.: Congenital absence of the gall-bladder. *Surgery*, **25:** 916-923, 1949.
22. Rheinlander, H.F. et Bowens, O.L.: Congenital absence of the gall-bladder with cystic dilatation of the common bile duct. *N.E.J.M.*, **266:** 557-559, 1957.
23. Reid, D.A.: Congenital absence of the gall-bladder associated with a high caecum and absence of ascending colon. *Br. Med. Journal*, 1154-1155, 1959.
24. Sanders, G.B., Flores, T. et Arriola, P.: Congenital absence of the gall-bladder and cystic duct: A review of the literature and report of a case. *Amer. Surg.*, **34:** 750-754, 1968.
25. Sherson, N.D.: The absent adult gall-bladder. *Aust. N.Z.J. Surg.*, **39:** 255-258, 1970.
26. Vaalasti, T. et Tuohimaa, E.: Congenital absence of the gall-bladder — review of the literature and a case report. *Ann. Chir. Gynaecol. Fenn.*, **59:** 235, 1970.
27. Voitk, A.J.: Alternate technic for operative cholangiography. *Amer. J. Surg.*, **130:** 371, 1975.

INCIDENCE DE LA MÔLE HYDATIFORME ET DES MALADIES TROPHOBLASTIQUES MALIGNES DANS L'EST DU QUÉBEC, 1969-1973

Jacques BRISSON [1] et Jacqueline FABIA [2]

Certains obstétriciens de la ville de Québec ont eu l'impression de traiter un nombre croissant de patientes atteintes de môle hydatiforme. Cette maladie a habituellement un pronostic excellent, mais suite à une grossesse molaire, les patientes sont à haut risque de développer un choriocarcinome qui, lui, pourrait être fatal surtout lorsque traité trop tardivement [1-4].

Il était donc important d'établir l'incidence de la môle hydatiforme et des maladies trophoblastiques malignes et ses variations dans les régions desservies par les centres hospitaliers de la ville de Québec, de façon à élucider toute éventualité d'épidémie.

MÉTHODES

Les centres hospitaliers de la ville de Québec desservent principalement trois des dix régions sociosanitaires de la province, soit la Gaspésie, le Saguenay - Lac-St-Jean et Québec. Tous les nouveaux cas de môle hydatiforme, môle invasive et choriocarcinome diagnostiqués du 1er janvier 1969 au 31 décembre 1973 dans ces trois régions ont été relevés grâce aux fichiers des archives des hôpitaux où s'est fait de l'obstétrique pendant la période étudiée, aux données recueillies par l'« Assurance hospitalisation » de la province, aux déclarations de maladie maligne (reçues au Registre des tumeurs du Québec) et aux enregistrements de décès.

L'entrée dans l'étude a été réservée aux patientes atteintes de môle hydatiforme ou de môle invasive, dont le diagnostic a été confirmé par un examen histopathologique, et aux patientes atteintes de choriocarcinome chez lesquelles des métastases en même temps qu'un taux anormal de « H C G » (gonadotrophine chorionique humaine) ont été mis en évidence. Ces informations ont été obtenues du dossier hospitalier. Cinq patientes ont dû être ignorées parce que le dossier hospitalier n'était pas accessible.

Le nombre de naissances vivantes enregistrées pendant la période étudiée dans ces trois mêmes régions a été utilisé comme dénominateur du taux d'incidence [5, 6]. Ce chiffre bien qu'imparfait puisqu'il ne comprend pas toute la population à risque, c'est-à-dire toutes les grossesses, est par contre fiable et facile à obtenir. De plus, il n'y a aucune raison de penser que, pendant la période étudiée, le rapport « nombre de naissances vivantes/nombre de grossesses » ait varié.

RÉSULTATS

De 1969 à 1973, 81 nouveaux cas de môle hydatiforme et 9 nouveaux cas de maladies trophoblastiques malignes (4 môles invasives et 5 choriocarcinomes) ont été diagnostiqués dans l'Est du Québec. Parmi les 5 patientes atteintes de choriocarcinome, 2 sont décédées pendant la période couverte par l'étude. Pendant la même période, il y a eu 114,681 naissances vivantes dans les trois régions étudiées.

Le Tableau I donne la répartition des nouveaux cas de môle hydatiforme et du taux d'incidence par région. Le taux global d'incidence pour toute la période et pour l'ensemble des trois régions a été de 7.1 par 10,000 naissances vivantes. Ce taux est comparable à ceux signalés dans le Rhode Island [7], en Suède [1] et en Israël [8], compte tenu des différents dénominateurs utilisés (Tableau II). La fréquence

TABLEAU I

RÉPARTITION DES NOUVEAUX CAS DE MÔLE HYDATIFORME ET TAUX D'INCIDENCE PAR RÉGION DE L'EST DU QUÉBEC, 1969-1973

Région	*Môle hydatiforme*	
	N	*Taux d'incidence (pour 10,000 naissances vivantes)*
Gaspésie	12	6.6
Saguenay-Lac St-Jean	10	4.4
Québec	59	8.0
Total	81	7.1

[1] Jacques Brisson, (actuellement au) département d'épidémiologie, Harvard School of Public Health, 677 Huntington Avenue, Boston, Massachusetts 02115, U.S.A.

[2] Jacqueline Fabia, chercheur national en santé, département de médecine sociale et préventive, Faculté de médecine, Université Laval, Québec G1K 7P4.

TABLEAU II

TAUX D'INCIDENCE * DE LA MÔLE HYDATIFORME ET DES MALADIES TROPHOBLASTIQUES MALIGNES DANS L'EST DU QUÉBEC, AU RHODE ISLAND (U.S.), EN SUÈDE ET EN ISRAËL

		Maladies trophoblastiques malignes		
	Môle hydatiforme	*Môle invasive*	*Choriocarcinome*	*Total*
Est du Québec 1969-1973	7.1 par 10,000 naissances vivantes	0.35 par 10,000 naissances vivantes	0.44 par 10,000 naissances vivantes	0.78 par 10,000 naissances vivantes
Rhode Island [7] 1956-1965	6.6 par 10,000 grossesses « terminées »	—	0.22 par 10,000 grossesses « terminées »	—
Suède [1] 1958-1965	6.3 par 10,000 grossesses « déclarées »	0.13 par 10,000 grossesses « déclarées »	0.24 par 10,000 grossesses « déclarées »	0.37 par 10,000 grossesses « déclarées »
Israël [3, 8] 1950-1965	7.5 par 10,000 naissances vivantes	0.16 par 10,000 naissances vivantes	0.50 par 10,000 naissances vivantes	0.66 par 10,000 naissances vivantes

* Définition des dénominateurs:
a) grossesses « terminées »: naissances vivantes, mort-nés, avortements, grossesses ectopiques et molaires.
b) grossesses « déclarées »: naissances vivantes, mort-nés, avortements.

de la môle hydatiforme dans l'Est du Québec a semblé varier d'une région à l'autre mais ces différences ne sont pas significatives.

Le taux d'incidence de la môle hydatiforme par groupe d'âge de la mère pour chacune des années de l'étude figure dans le Tableau III. Les taux annuels globaux semblent varier au hasard de 1969 à 1972, avec une légère montée en 1973. Cet accroissement est attribuable à un nombre inattendu de nouveaux cas diagnostiqués cette année-là dans le groupe d'âge de 25 à 29 ans (Tableau III). Cet agglomérat qui s'est retrouvé uniquement dans la région de Québec et n'est relié à aucun hôpital en particulier confirme l'impression ressentie par les obstétriciens.

La plupart des études de l'incidence de la môle hydatiforme ont signalé un taux beaucoup plus élevé parmi les femmes de 40 ans et plus [7-9]. Ce phénomène a également été constaté dans l'Est du Québec (Tableau III) où les femmes de 40 à 44 ans ont été responsables de 9.9% des môles hydatiformes et 2.7% des naissances vivantes, et celles âgées de 45 ans et plus ont été responsables de 7.4% des môles et seulement 0.3% des naissances vivantes.

De 1969 à 1973, le taux d'incidence des maladies trophoblastiques malignes a été de 0.78 par 10,000 naissances vivantes, soit 0.35 pour la môle invasive et 0.44 pour le choriocarcinome. Ces taux sont proches de ceux d'autres pays (Tableau III). La fréquence légèrement plus élevée de la môle invasive découle probablement de la difficulté que peut présenter à certaines occasions le diagnostic différentiel entre môle hydatiforme et môle invasive.

DISCUSSION

Les taux d'incidence de la môle hydatiforme et du choriocarcinome dans l'Est du Québec se comparent à ceux des pays occidentaux. Aucune augmentation significative de la fréquence de ces maladies n'a été notée ici de 1969 à 1973. Sur une période plus longue, d'autres pays ont rapporté une tendance à l'accroissement dans la fréquence de la môle hydatiforme [7, 8], tendance peut-être attribuable à une amélioration régulière dans le diagnostic ou la déclaration des cas. Une augmentation particulière du taux d'incidence parmi les moins de 20 ans a aussi été signalée [8, 10].

L'agglomérat de cas en 1973 dans le groupe d'âge de 25 à 29 ans (Tableau III) est un phénomène

TABLEAU III

RÉPARTITION DES NOUVEAUX CAS ET DU TAUX D'INCIDENCE * DE LA MÔLE HYDATIFORME DANS L'EST DU QUÉBEC, PAR GROUPE D'ÂGE DE LA MÈRE ET ANNÉE DU DIAGNOSTIC

	Année du diagnostic											
Age maternel	*1969*		*1970*		*1971*		*1972*		*1973*		*Total*	
	N	*Taux **	*N*	*Taux **	*N*	*Taux **	*N*	*Taux **	*N*	*Taux **	*N*	*Taux **
< 20	—	—	—	—	2	15.3	2	15.6	1	7.3	5	7.6
20-24	6	7.7	2	2.7	5	6.7	4	5.9	4	5.8	21	5.8
25-29	3	4.0	5	6.4	5	6.4	3	3.8	11	13.1	27	6.9
30-34	2	5.0	1	2.5	—	—	4	10.9	2	5.1	9	4.6
35-39	2	8.5	2	9.3	—	—	1	6.0	—	—	5	5.2
40-44	2	23.5	4	53.8	—	—	1	19.8	1	25.1	8	25.5
45 +	—	—	3	422.5	1	204.1	1	172.4	1	270.3	6	200.0
Total	15	6.3	17	7.2	13	5.6	16	7.4	20	8.9	81	7.1

* Taux pour 10,000 naissances vivantes.

tout à fait inattendu et que nos données ne permettent pas d'expliquer. Bien que cette observation mérite attention, la courte période couverte par l'étude, le nombre restreint de cas et les limites de notre méthodologie invitent à la prudence, d'autant plus qu'à notre connaissance aucun phénomène du genre n'a encore été rapporté ailleurs.

Les problèmes soulevés par les maladies trophoblastiques malignes sont loin d'être aussi cruciaux dans les pays occidentaux qu'ils le sont dans les pays asiatiques, où le taux d'incidence de ces pathologies est beaucoup plus élevé [7, 9]. Il n'en reste pas moins qu'il faut attacher une grande importance à ces maladies, puisque les méthodes actuelles de diagnostic, de traitement et de "follow-up" peuvent permettre la guérison dans plus de 80% des cas [4].

Résumé

L'incidence des maladies trophoblastiques a été étudiée dans l'Est du Québec sur une période de 5 ans (1969-1973). Pendant cette période, 81 nouveaux cas de môle hydatiforme, 4 de môle invasive et 5 de choriocarcinome ont été identifiés. L'incidence de la môle hydatiforme a été de 7.1 par 10,000 naissances vivantes, celle de la môle invasive de 0.35 et celle du choriocarcinome de 0.44. Les différences dans l'incidence de la môle hydatiforme dans les trois régions étudiées (Gaspésie, Saguenay-Lac-St-Jean et Québec) n'étaient pas significatives. L'incidence beaucoup plus élevée de la môle hydatiforme parmi les femmes âgées de 40 ans et plus et particulièrement parmi celles de 45 ans et plus rapportées dans d'autres études a aussi été observée. Bien que la fréquence des maladies trophoblastiques malignes soit bien plus basse dans les pays occidentaux qu'en Extrême-Orient, il faut néanmoins leur attacher une grande importance puisque les méthodes actuelles de diagnostic, traitement et "follow-up" peuvent permettre la guérison dans plus de 80% des cas.

Summary

The incidence of trophoblastic disease has been studied in Eastern Quebec over a 5-year period (1969-1973). During this period, 81 new cases of hydatidiform mole, 4 of invasive mole and 5 of choriocarcinoma were identified. The incidence ratio of hydatidiform mole was 7.1 per 10,000 live births, that of invasive mole 0.35 and that of choriocarcinoma 0.44. The differences in the incidence of hydatidiform mole between the three regions studied (Gaspésie, Saguenay - Lac-St-Jean, Quebec City) were not significant. The higher incidence of hydatidiform mole among women aged 40 and over and particularly among those 45 and over reported in other studies was also observed. Though the frequency of malignant trophoblastic disease is much lower in western countries than in the Far East, great importance should be given to these pathologies because the present methods of diagnosis, treatment and follow-up can result in cure in more than 80% of the cases.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ringertz, N.: Hydatidiform mole, invasive mole and choriocarcinoma in Sweden, 1958-1965. *Acta Obstet. Gynec. Scand.*, **49:** 195-203, 1970.
2. Mogensen, B.: Invasive mole and gestational choriocarcinoma in Denmark, 1940-1969. Biological and Clinical aspects. *Acta Obstet. Gynec. Scand.*, **52:** 211-220, 1973.
3. Matalon, M., Paz, B., Modan, M. et Modan, B.: Malignant trophoblastic disorders. Epidemiologic aspects and relationship to hydatidiform mole. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **112:** 101-106, 1972.
4. Lewis, J.L.: Chemotherapy of gestational choriocarcinoma. *Cancer*, **30:** 1517-1521, 1972.
5. Statistiques des Affaires sociales: Données démographiques, vol. 1, no 7, 1974. Editeur officiel du Québec.
6. Statistiques des Affaires sociales: Données démographiques, vol. 2, no 6, 1975. Editeur officiel du Québec.
7. Yen, S. et MacMahon, B.: Epidemiologic features of trophoblastic disease. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **101:** 126-132, 1968.
8. Matalon, M. et Modan, B.: Epidemiologic aspects of hydatidiform mole in Israel. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **112:** 107-112, 1972.
9. Shanmugaratnam, K., Muir, C.S., Tow, S.H., Cheng, W.E., Christine, B. et Pedersen, E.: Rates per 100,000 births and incidence of choriocarcinoma and malignant mole in Singapore Chinese and Malays. Comparison with Connecticut, Norway and Sweden. *Int. J. Cancer*, **8:** 165-175, 1971.
10. Slocumb, J.C. et Lund, C.J.: Incidence of trophoblastic disease: increased rate in youngest age group. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **104:** 3, 421-423, 1969.

ÉVALUATION DE LA TOLÉRANCE LOCALE D'UNE ASSOCIATION DE MÉTRONIDAZOLE ET DE NYSTATINE SOUS FORME DE CRÈME VAGINALE

Pierre AUDET LAPOINTE [1]

INTRODUCTION

Selon Hartgill [1], le *Trichomonas vaginalis* et le *Candida albicans* sont les deux principales causes des infections vaginales chez les femmes en âge d'enfanter. De plus, les deux organismes se retrouvent en infection mixte avec une fréquence qui, selon les auteurs, peut varier de 4 à 35% des cas de vaginites [2-6].

Grâce à leur activité et à leur spécificité, le métronidazole et la nystatine sont considérés comme les médicaments de choix respectivement contre le *T. vaginalis* et le *C. albicans*. Les deux produits sont donc complémentaires et susceptibles de faciliter le traitement des infections vaginales, particulièrement lorsque les deux microorganismes sont simultanément présents.

Il a été démontré, *in vitro,* qu'il n'y a aucune incompatibilité ou interaction entre l'activité du métronidazole et celle de la nystatine contre leurs organismes cibles respectifs [7]. De plus, il a été vérifié qu'une association de 100,000 unités de nystatine et de 500 mg de métronidazole sous forme de comprimés ou de crème vaginale conserve les propriétés fongicide et trichomonacide de ses composantes [8].

Aux essais cliniques, les comprimés vaginaux de métronidazole-nystatine, administrés à raison de 1 comprimé par jour pendant 10 jours consécutifs, dans les cas d'infections mixtes à *T. vaginalis* et *C. albicans*. ont produit un taux de guérison de plus de 80% [9]. Lors d'une autre étude [10], le traitement combiné métronidazole oral et métronidazole-nystatine vaginal, administré pendant 10 jours, a donné un taux de guérison de 90% dans des cas sévères de vaginites dont la plupart présentaient une forme mixte.

L'efficacité de l'association étant acquise, la présente étude a été instituée dans le but de tester chez des patientes, la tolérance locale d'une crème vaginale à base de métronidazole et de nystatine *.

[1] Hôpital Notre-Dame, Département d'obstétrique-gynécologie, Montréal, Québec.

* Crème Flagystain, Poulenc Ltée, Montréal, Québec.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Patientes

Vingt patientes âgées de 17 à 47 ans, présentant un diagnostic de vaginite à *T. vaginalis* et/ou à *C. albicans* confirmé par les méthodes de laboratoire appropriées ont participé à cette étude. Au début de l'essai, 18 d'entre elles présentaient des signes évidents de vaginite qui se manifestaient par une leucorrhée plus ou moins abondante, avec ou sans prurit associé; deux patientes étaient asymptomatiques.

Traitement

Le produit a été administré sous forme de crème dosée à 500 mg de métronidazole et 100,000 unités de nystatine par applicateur, à raison d'une application par jour pendant 10 jours consécutifs. Toute autre forme de traitement, local ou systémique, y compris les douches vaginales, fut interdite.

Évaluation

Chaque patiente subit un examen gynécologique complet avant et après le traitement de 10 jours. Une attention toute particulière fut portée à la détection de signes d'irritation locale qui aurait pu subsister après le traitement. De plus, on demanda aux participantes de signaler les effets secondaires possibles ayant pu survenir en cours de traitement.

RÉSULTATS

Les examens de laboratoire confirmèrent 14 cas de moniliase, 5 trichomonases et une infestation mixte à *Trichomonas vaginalis* et *Candida albicans*. En général, les examens gynécologiques de postcure ont eu lieu dans la semaine qui suivit la fin du traitement. Aucun signe d'irritation ne fut observé et aucune patiente n'eut à se plaindre de réactions indésirables.

Bien que cette étude n'ait pas été conçue pour tester l'efficacité clinique du produit, il est remarquable que les 18 patientes présentant des symptômes évidents de vaginite au début de l'étude devinrent toutes asymptomatiques après traitement.

DISCUSSION

Il est admis que le traitement des infections, vaginales ou autres, doit être établi sur un diagnostic précis et le plus spécifique possible. Toutefois, la mise en évidence du *Trichomonas vaginalis* est rendue difficile par la nécessité d'un recours rapide aux services d'un laboratoire de microbiologie, services qui ne sont pas toujours à la disposition immédiate du médecin dans la pratique privée. Compte tenu également que les deux principaux agents pathogènes retrouvés dans les vaginites peuvent coexister dans un nombre de cas qui n'est pas négligeable, il est utile d'avoir à sa disposition une préparation efficace à la fois contre le *Candida albicans* et le *Trichomonas vaginalis.*

À cette fin, l'association du métronidazole et de la nystatine offre l'avantage d'un traitement rapide et efficace dans la majorité des cas.

Nous avons testé la tolérance locale d'une crème vaginale à base de ces deux produits dans un traitement de 10 jours. Aucune des 20 patientes qui ont participé à l'essai, n'a signalé d'effets secondaires attribuables au produit. De plus, l'examen gynécologique effectué après traitement n'a révélé aucun signe d'irritation locale. Enfin, des 18 patientes qui présentaient à l'examen initial une leucorrhée associée dans la plupart des cas à du prurit, toutes devinrent asymptomatiques après traitement. Comme la présente étude était avant tout une épreuve de tolérance, nous n'avons toutefois pas confirmé la guérison par les méthodes habituelles de laboratoire. En conclusion, il apparaît donc que la crème Flagystatin est une préparation bien tolérée et bien acceptée par les patientes, qu'elle se prête efficacement au traitement des vaginites à *Trichomonas vaginalis* et à *Candida albicans* et qu'elle est toute indiquée dans les cas d'infection vaginale mixte.

Résumé

Vingt patientes souffrant de vaginite à *Candida albicans* et/ou *Trichomonas vaginalis* confirmée au laboratoire, ont participé à une étude de tolérance locale d'une crème vaginale à base de 500 mg de métronidazole et de 100,000 unités de nystatine, la crème Flagystatin. Le produit est administré à raison d'un applicateur par jour, pendant 10 jours consécutifs.

Aucun cas d'irritation locale ni aucun autre effet secondaire n'a été signalé. Dix-huit patientes ayant traitement des symptômes objectifs de vaginite sous forme de leucorrhée et de prurit, devinrent asymptomatiques.

Nous concluons que la crème Flagystatin, une association de métronidazole et de nystatine, dont l'efficacité a déjà été démontrée, est une préparation bien tolérée et qu'elle constitue une addition valable dans le traitement des vaginites.

Summary

Twenty patients with a diagnosis of *Candida albicans* and/or *Trichomonas vaginalis* vaginitis confirmed by laboratory techniques, participated in a study of the local tolerance of a vaginal cream containing metronidazole 500 mg and nystatin 100,000 units per dose, Flagystatin cream. One applicatorful of the product was administered each day for 10 consecutive days.

Neither local irritation nor adverse effects were reported. Eighteen patients whose objective symptoms of vaginitis were leucorrhea and puritis became symptom-free after treatment.

It is concluded that Flagystatin Cream, a combination of the two agents metronidazole and nystatin whose efficacy has already been established, is a well tolerated preparation and that it represents a worthwhile addition to the therapy of vaginitis.

BIBLIOGRAPHIE

1. Hartgill, J.C.: Diagnosis and treatment of vaginitis. *The Practitioner*, **202**: 363, 1969..
2. Andrews, C.M. et Andrews, W.C.: Systemic treatment of *trichomonas vaginitis*. *Souther Med. P.*, **56**: 1214, 1963.
3. Mendel, E.B. et Haberman, S.: The vaginal ecology and its relationship to symptoms in vaginitis. *Souther Med. J.*, **58**: 374, 1965.
4. Peterson, W.F., Hansen, F.W., Stauch, J.E. et Ryder, C.D.: Trichomonal vaginitis: Epidemiology and therapy. *Am. J. Obstet. Gynec.*, **97**: 472, 1967.
5. Danezis, J. et Marsellou, V.: Fréquence de la coexistence du *Trichomonas* avec le *Candida albicans*. Résultats thérapeutiques après emploi de la trichomycine et de la mycostatine.
6. Luthra, R. et Boyd, J.R: The treatment of trichomoniasis with metronodazole. *Am. J. Obstet. Gynec.*, **83**: 1288, 1962.
7. Muir, R.D.: The effects of combinations of Flagyl and nystatin on cultures of *Trichomonas vaginalis* and *Candida albicans*. Departement of Microbiology, Division of Biological Research, G.C. Searle & Co.
8. Richards, R. et Viens, P.: Concentrations minimums inhibitrices de métronidazole et nystatin dans les préparations commerciales Flagystatin (à être publié).
9. Dossier Flagystatin. Poulenc Ltée, Montréal, Québec.
10. Vartiainen, E. et Widholm, O.: The combination product Flagyl Comp. (metronidazole + nystatin) in the treatment of severe cases of copitis. *Acta Obstet. Gynec. Scand.*, **49** (supp. 2): 11, 1970.

LA COLPOSCOPIE

TECHNIQUES, INTERPRÉTATIONS ET RÉSULTATS PRÉLIMINAIRES

Bernard LAMBERT *

HISTORIQUE

La colposcopie alors qu'elle était mise au point en 1925 par Hinselman est demeurée en veilleuse en Amérique du Nord jusqu'à ces dernières années, jusqu'en 1957, alors que quelques auteurs ont commencé à faire revivre cet examen [2] en comparaison avec la cytologie et l'histologie. En effet, en 1943, Papanicolaou avait développé la cytologie et mis au point un système de dépistage massif dont l'application à de larges couches de la population semblait possible. Bolten en 1967 [3] cite la colposcopie comme correspondant — à 80% — aux résultats histopathologiques et permettant de réduire les conisations jusqu'à 10% [4] et même 5.6% [5], lorsque la lésion est complètement visualisée, et même de guérir les petites lésions par micro-biopsie ou conisation seulement. Le curetage endocervical est cependant d'une aide précieuse pour compléter la colposcopie surtout chez les patientes de plus de 40 ans, lorsque la zone de jonction remonte au-delà de l'examen visuel [6].

Depuis, de nombreuses recherches ont mis en valeur l'utilité de la colposcopie chez les jeunes femmes [7, 8], et les femmes enceintes [9], où la zone de jonction est physiologiquement abaissée et où une chirurgie conservatrice est désirée. Il est bien entendu qu'il faut éliminer à tout prix une lésion envahissante avant de tenter un traitement conservateur.

La colposcopie si elle a été préconisée dans le dépistage au bleu de toluidine des lésions sub-cliniques vulvaires [10], dans les lésions vaginales d'adénose [11], garde son champ de prédilection dans l'examen cervical des frottis anormaux, des lésions cervicales grossièrement suspectes, dans la surveillance de 3 à 6 mois après les conisations ou les hystérectomies pour néoplasie cervicale et enfin après cryothérapie ou irradiation.

Deux atlas publiés très récemment l'un en Europe par Coupez [12] et l'autre en Amérique par Stafl [13] constituent des outils de documentation et de références importants pour le gynécologue qui s'adonne à la colposcopie.

DÉFINITION

La colposcopie consiste essentiellement à observer l'épithélium cervical au microscope grossissant 13.5 fois et à décrire l'orifice, son orientation, sa forme, la glaire, la zone de transition pavimento-cylindrique et enfin à observer le canal endocervical grâce au spéculum de Kogan; il faut aussi noter les reflets, l'aspect des vaisseaux sanguins dans leur distance relative, leur diamètre et leur trajet. Lorsqu'on retient que cette zone de jonction est primordiale dans l'apparition des hyperactivités cellulaires, des défauts de maturation et de différenciation et secondairement d'une persistance anormale vasculaire sous l'épithélium métaplasique, la localisation de cette zone dans sa hauteur par rapport au col, compte tenu du fait qu'elle remonte avec l'âge, constitue le pivot d'étude des lésions dysplasiques ou de l'épithélioma *in situ*. Les zones de cicatrisation du col appelées de remaniement ou de transformation, si elles sont complètement vues, forment la base d'un examen complet et sont divisées en deux catégories importantes:

1) les zones de remaniement normales, ou métaplasies épidermoïdes positives au test de Schiller donnent lieu, à plus ou moins longue échéance à des kystes de Naboth, à une légère hypervascularisation régulière et enfin à la cervicite chronique;

2) les zones de remaniement anormales, par degré ascendant de sévérité colposcopique, à savoir:

a) l'épithélium blanc, avec ou sans bordure épaissie;

b) la base de leucoplasie ou ponctuation (leukoplakie grund) apparition ou persistance de capillaires terminaux dans l'épithélium;

c) la leucoplasie (leukoplakie), phénomène d'hyperkératose surajoutée;

d) la mosaïque (felderung), entrelacis de capillaires terminaux qui se rejoignent et s'entremêlent;

* Directeur adjoint du département d'obstétrique-gynécologie de l'Hôtel-Dieu/Sainte-Justine de Montréal.

« Un diagnostic colposcopique est basé sur évaluation de la configuration vasculaire, de la distance intercapillaire, du contour superficiel, du ton de couleur et de la carte de démarcation. » [Stafl 1]

e) les anomalies vasculaires grossières: diamètres vasculaires irréguliers, distance et direction irrégulières;

f) l'ulcération vraie ou aspect surélevé en choufleur.

D'autres lésions telles que la colpite à trichomonas ou à monilia peuvent donner de fausses images de ponctuation, de même que les ulcérations traumatiques vraies par spéculum dans la cervico-vaginite sénile et les images pseudo-papillomateuses des condyloma.

TECHNIQUE ET BUT

La méthode de base consiste à observer d'abord le col à l'état frais à travers la lentille colposcopique à laquelle on peut ajouter le filtre vert, qui met en évidence le réseau vasculaire, et ensuite après les préparations suivantes:

— Coloration à l'acide acétique à 3%, qui a pour effet de transformer la glaire en acétate de mucopolysaccharide et d'amener un gonflement épithélial caractéristique et temporaire, mettant en évidence les images colposcopiques de transformation. Cette application d'acide acétique, répétée de temps à autre au cours de l'examen à cause de son effet temporaire, permet d'étudier, au filtre vert, l'apparition d'épithélium blanc, de sa bordure et des autres atypies.

— Coloration au lugol, pour mettre en évidence les zones non différenciées, signe d'absence de glycogène.

Cependant, même avec l'emploi du lugol, certaines images colposcopiques restent équivoques, pour des raisons qu'illustre le tableau suivant:

TABLEAU I

DEGRÉS DE MATURATION ET DE DIFFÉRENCIATION DANS LES LÉSIONS DU COL

Lésions	*Maturation* glycogène présent	*Différenciation*
Métaplasie	0 ((Schiller +)	normale
Dysplasie légère	légèrement diminuée	légèrement diminuée: 1/3
Dysplasie modérée	légèrement diminuée	moyennement diminuée: 1/3-2/3
Dysplasie sévère	absente (Schiller +)	partiellement absente: > 2/3
Cancer *in situ*	" "	totalement absente

Le Tableau I met en doute la valeur absolue du test au lugol où l'on peut aussi bien voir une zone iodonégative dans une métaplasie épidermoïde ou dans un épithélioma *in situ* sans maturation ni glycogène, qu'une zone faiblement iodo-positive dans une dysplasie légère, où la maturation n'est que légèrement diminuée. De plus, pour ajouter encore à la confusion, certains cancers *in situ* bien différenciés (grade III) décrits par Fluhmann [14] peuvent aussi excréter un peu de glycogène.

L'examen est parfois complété par un curetage endocervical, surtout utile chez les plus de 40 ans à zone de jonction hautement située, en cas de zone de transition non complètement vue, ou de colposcopie négative et de frottis positifs.

Somme toute, la colposcopie doit être précédée par la cytologie à cause de son coût élevé, de la consommation de temps qu'elle implique et de son caractère peu pratique dans le dépistage massif. Elle doit être suivie par la biopsie, parce que dans l'état actuel de nos connaissances chacune des images repérées: épithélium blanc, ponctuation, mosaïque, etc., ne peut être rattachée à un seul diagnostic histologique spécifique.

En effet, si l'épithélium blanc semble correspondre le plus souvent à une dysplasie légère ou modérée, la ponctuation et la mosaïque à une dysplasie sévère ou à un épithélioma *in situ* et les aspects vasculaires grossièrement perturbés à une lésion envahissante, il arrive qu'on trouve un épithélioma *in situ* dans un épithélium blanc ou au contraire une dysplasie modérée dans une image de mosaïque ou de ponctuation (Tableau VI).

Ce n'est que bien encadrée entre la cytologie et l'histologie, que la colposcopie permet la cartographie des lésions cervicales et la spécificité des biopsies dirigées, comme l'indique le tableau suivant:

TABLEAU II

RÔLES COMPARÉS

	Dépistage de lésion	*Site de lésion*	*Nature de lésion*
Cytologie	++	0	+
Colposcopie	+	++	0 à +
Histologie	0	+	++

Enfin, si la cytologie est l'instrument privilégié du dépistage, l'histologie reste indispensable pour le diagnostic des lésions, alors que la colposcopie seule permet la localisation du site de la maladie et de la vascularisation anormale et, par là, une appréhension précise et immédiate de la lésion. Elle débouche sur un traitement conservateur des lésions précancéreuses et du cancer *in situ* dans une population jeune et à faible parité.

PRINCIPE D'IDENTIFICATION ET DE TRAITEMENT DES LÉSIONS

L'utilisation spécifique de la colposcopie nous amène donc à la faire intervenir après la cytologie, pour cerner la lésion et permettre, le cas échéant, l'ablation de la lésion ou, à défaut, son identification par la biopsie. La séquence d'intervention de ces trois techniques dans le traitement des tissus anormaux repérés par le frottis cytologique est décrite dans les Tableaux III et IV suivants.

TABLEAU III

TRAITEMENT DES FROTTIS ANORMAUX

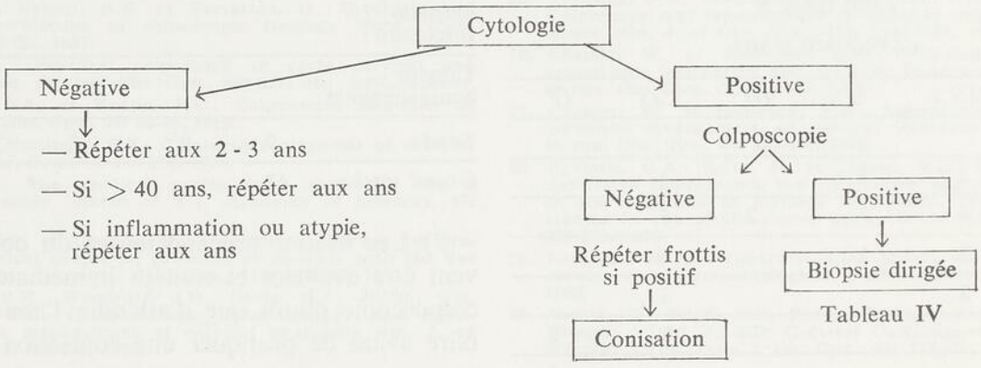
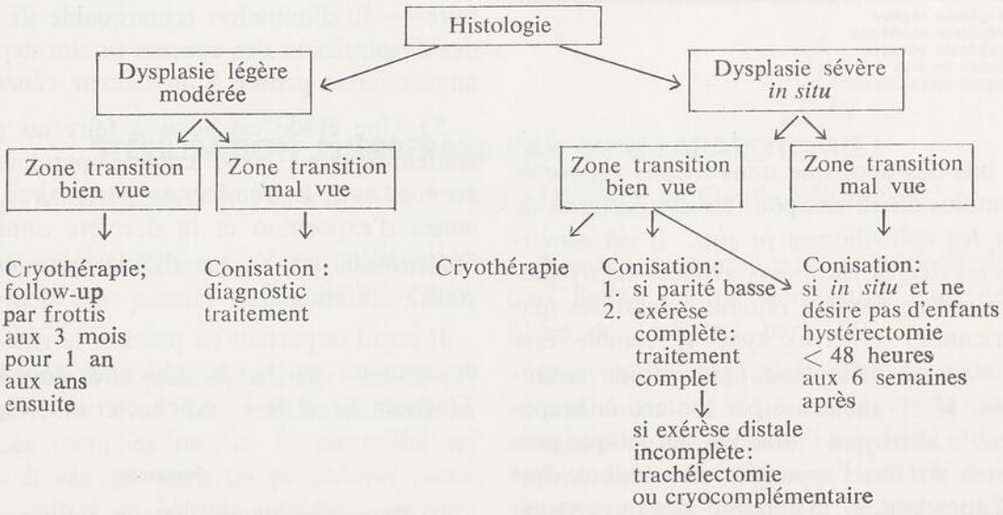


TABLEAU IV

TRAITEMENT DES LÉSIONS TROUVÉES PAR BIOPSIES DIRIGÉES



Nous n'employons actuellement la cryothérapie que dans les dysplasies légères et modérées bien vues (voir Tableau IV). Le pourcentage plus élevé d'échecs dans les dysplasies sévères et les cancers *in situ* nous a laissés hésitants à appliquer la cryothérapie. Tredway [15] cite 15 échecs sur 49 patientes dans cette catégorie au lieu de 4/30 pour des dysplasies légères et de 3/39 pour des dysplasies modérées. D'autres [16, 17] ont préconisé la cautérisation à chaud dans toutes les lésions bien délimitées, sauf les envahissantes, avec un taux de guérison de 90%, ce qui reste inférieur aux 98-99% obtenus par les traitements classiques de conisation ou d'hystérectomie.

Cependant, dernièrement Townsend a rapporté un taux de succès de 96% avec la cryothérapie au CO_2 (ACOG-Boston 1975). Comme les récidives sont pour la plupart dans l'année du traitement, les examens cytologiques trimestrielles sont recommandés chez toutes ces malades.

MATÉRIEL

258 patientes de la clinique de colposcopie ont été étudiées et sur ce groupe nous avons retenu 52 malades à "follow-up" terminé dont les âges variaient de 20 à 55 ans — nous avons exclu un épithélioma envahissant à 64 ans et deux jeunes patientes de 16 et 17 ans qui présentaient des cancers *in situ* dont

le "follow-up" est actuellement en cours, et une tentative de corrélation colpo-histologique a été faite (Tableau VI).

RÉSULTATS

Les dysplasies légères et modérées ont tendance à se grouper à un âge moyen de 27 ans alors que les cancers *in situ* à 32-33 ans (Tableau V) ce qui

TABLEAU V

CATÉGORIE D'ÂGE

Age	*CIN I*	*II*	*III*	*CIS*	*IV*
15 - 19					
20 - 24	2	3		4	
25 - 29	4	7	2	5	
30 - 34	3	2		6	
35 - 39	2			3	
40 - 44				3	2
45 - 49				1	1
50 - 54				1	1
Total :	11	12	2	23	4
Total :	52				

CIN I = dysplasie légère
CIN II = dysplasie modérée
CIN III = dysplasie sévère
CIS = cancer *in situ*
IV = cancer envahissant.

est bien en bas des âges que nous avions rapportés en 1963 [19], moins de 35 ans pour les dysplasies et de 37 ans pour les épithéliomas *in situ*. Il est remarquable pour les degrés les moins avancés de dysplasie, que l'âge moyen tende à rejoindre celui des maladies vénériennes. L'herpès type II semble être carcinogène dans la métaplasie épidermoïde secondaire à l'ulcère térébrant causé par l'infection herpétique. Il semble aussi que l'infection herpétique précède de cinq à six ans l'apparition des lésions dysplasiques. Cependant, si la relation directe « virus-dysplasie » semble établie chez l'animal [20], la preuve n'est pas encore établie chez l'humain, malgré de fortes présomptions en ce sens.

En ce qui concerne la corrélation colpo-histologique (Tableau VI) les mosaïques dans notre série sont plus fréquentes dans les degrés plus élevés de dysplasie (CIN III, CIS); par contre l'épithélium blanc sera proportionnellement plus fréquent dans les dysplasies légères et modérées.

Résumé

1) La colposcopie s'insère entre la cytologie anormale et l'histologie qu'elle précède et oriente le site de biopsie.

TABLEAU VI

CORRÉLATION COLPO-HISTOPATHOLOGIQUE

Image	*CIN I*	*II*	*III*	*CIS*	*IV*
Epithélium blanc	5	4		6	
Ponctuation	2	2		6	
Mosaïque	2	3	2	6	
Anomalie normale vasculaire				2	
Tumeur bourgeonnante					3
Total :	9	9	2	20	3
Grand total :	43				

2) Les lésions précancéreuses du col utérin doivent être évaluées et traitées immédiatement par la colposcopie plutôt que d'attendre l'année réglementaire avant de pratiquer une conisation.

3) La cryothérapie est précieuse et permet d'être conservateur chez les jeunes malades qui désirent des enfants.

4) La relation herpès II-dysplasie est encore à faire — la diminution remarquable de l'âge moyen des dysplasies et des cancers *in situ* depuis quelques années laisse penser à un facteur vénérien.

5) Une étude est aussi à faire au point de vue épidémiologique avec comme paramètre l'âge du premier coït, le nombre de partenaires, la première année d'exposition et la dernière année précédant l'apparition des lésions dysplasiques et le type de contraception.

Il serait important de préciser le rôle oncogénique de certaines souches bactériennes dont le Chlamydia Trachomatis et le Corynebacterium Vaginalis.

Summary

1) Colposcopy follows cytology (abnormal smears) and permits target biopsies for histologic diagnosis.

2) Precancerous lesions of cervix uteri must be evaluated immediately and treated as such for the patient comfort, instead of following the case during a year.

3) Cryotherapy help in young patients with low parity in place of conisation.

4) The relation between HSV II and dysplasia has to be proven. The diminution of the mean age in dysplasias and cancer *in situ* orientates research toward a venereal factor.

5) In a small series of 52 patients this age has been found to the 27 years for dysplasias and 33 years for *in situ*.

The colposcopic picture of white epithelium corresponds more specifically to mild degrees of dysplasia; mosaicism,

generally speaking, indicates a higher degree of epithelial invasion and vascular persistence.

6) An epidemiologic study much be done in cluding the parameters of coitarche, number of partners during the first and the last year of sexual exposure and type of contraception.

BIBLIOGRAPHIE

1. Stafl, A., Friedrich, E. et Mattingly, R.: Détection de néoplasie cervicale, comment réduire les risques et les erreurs. Cancer Journal for clinicians, 24, 22, 1974. American Cancer Society N.Y., 1974, cité par Hupka, R.F.
2. Lang, W.F., Rakoff, A.E. et Tartarian, G.: Cytologic and Histologic correlation of colposcopic findings. *Surg., Gyn., Obs.*, **104:** 717-721, 1957.
3. Bolten, K.A.: Practical colposcopy in early cervical and vaginal cancer. *Clinical Obs. Gyn.*, 808-837, déc. 1967, Hoeber.
4. Krumholtz, B.A. et Knapp, R.C.: Colposcopic selection of biopsy cites. *Obs. Gyn.*, **39:** 22-26, 1972.
5. Stafl, A. et Mattingly, R.F.: Colposcopic diagnosis of cervical neoplasia. *Obs. Gyn.*, **41:** 168-176, 1973.
6. Lang, W.H.: The cervical portio from menarche on: a colposcopic study. *Annal of N.Y. Academy of Sciences*, **97:** 653-661, 1962.
7. Ostegard, D.R. et Gondos, B.: Out-patient therapy of preinvasive cervical neoplasia: selection of patients with the use of colposcopy. *Am. J. of Obs. Gyn.*, **115:** 783-788, 1973.
8. Thompson, B.H., Woodruff, J.D., Davis, H.J., Julian, C.G. et Silva II, F.G.: Cytopathology, histopathology, and colposcopy in the management of cervical neoplasia. *Am. J. of Obs. Gyn.*, **114:** 329-338, 1972.
9. Ortiz, R. et Newton, M.: Colposcopy in the management of abnormal cervical smears in pregnancy. *Am. J. of Obs. Gyn.*, **109:** 46-49, 1971.
10. Broen, E.M. et Ostergard, D.R.: Toluidine blue and colposcopy for screening and delineating vulvar neoplasia. *Obs. Gyn.*, **38:** 775-778, 1971.
11. Burke, L., Antonioli, D., Knapp, R.C. et Friedman, E.A.: Vaginal adenosis correlation of colposcopic and pathologic findings. *Obs. Gyn.*, **44:** 257-264, 1974.
12. Coupez, F., Carrera, J.M. et Dexeus, S.: Traité et Atlas de colposcopie. Masson et Cie, Paris, 1974.
13. Kolstad, P. et Stafl, A.: Atlas of colposcopy, Baltimore University Park Press, 1972.
14. Fluhmann, F.C.: Cervix uteri and its diseases. W.B. Saunders, Philadelphie, 1961, p. 293, sq.
15. Tredway, D.R., Townsend, D.E., Hovland, D.N. et Upton, R.T.: Colposcopy and cryosurgency in cervical intra-epithelial neoplasia. *Am. J. of Obs. Gyn.*, **114:** 1020-1024, 1972.
16. Chanen, W. et Hollyock, V.E.: Colposcopy and electrocoagulation diathermy for cervical dysplasia and carcinoma *in situ*. *Obs. Gyn.*, **37:** 623-678, 1971.
17. Chanen, W. et Hollyock, V.E.: Colposcopy and the conservative management of cervical dysplasia and carcinoma *in situ*. *Obs. Gyn.*, **43:** 527-534, 1974.
18. Kyriazis, G.A., Balin, H. et Lipson, R.L.: Hematoporphyrin derivative fluorescence test colposcopy and colpophotography in the diagnosis of atypical metaplasia, dysplasia and carcinoma *in situ* of the cervix uteri. *Am. J. of Obs. Gyn.*, **117:** 375-380, 1973.
19. Lambert, B. et Woodruff, J.D.: Spinal cell atypia of the cervix; a clinico-pathological study. *Cancer*, **16:** 1141-1150, 1963.
20. Wentz, W. Budd, MD, Facog, Reagan, James W., MD et Heggie, Alfred D., MD: Cervical Carcinogenesis with Herpes Simplex Virus, Type 2. *Ob. Gyn.*, **46:** 117-121, 1975.

STÉRILISATION PUERPÉRALE PAR MINI-LAPAROTOMIE [1]

Michel LEMAY [2], Yvan GIRARD [3], Pierre FUGÈRE [4] et Claude DUCHESNE [5]

La fréquence des techniques de stérilisation tubaire en période post-partum augmente de façon considérable.

Ce choix permet à la patiente d'éviter une hospitalisation ultérieure avec les problèmes sociaux impliqués. Les complications et la morbidité ne sont pas plus élevés que dans les procédures faites à intervalle [4], sauf si un épisode infectieux est survenu lors de l'accouchement.

Au cours de la période de 1955 à 1968, Wolfe [6] rapporte un pourcentage de stérilisation puerpérale de 2.1% par rapport aux naissances à terme.

Rozier [3] rapporte, pour la période de 1969, un taux de 11.3% de stérilisation chez des patientes âgées de 31.8 ans, para 3.9.

Dans notre institution, 7% des patientes ayant accouché au cours de l'année 1974 ont subi une stérilisation en période puerpérale. Ces patientes étaient âgées en moyenne de 31.4 ans, para 3.7. Quatre-vingt-un pour cent de ces interventions furent décidées dans un seul but de planification familiale.

Une revue de 100 cas avec « follow-up» jusqu'à deux ans est présentée.

MÉTHODES

Après avoir abandonné la stérilisation puerpérale perlaparoscopique à cause d'une morbidité nettement prohibitive, ces procédures furent faites par mini-incision sous-ombilicale. Sept cent soixante et un cas sont rapportés dans la littérature avec un taux de complications minime. Le taux d'échec est nul dans la majorité des séries. Muth rapporte deux échecs secondaires à une ligature d'un ligament rond.

[1] Travail présenté au congrès annuel de l'Association des obstétriciens-gynécologues de la province de Québec, le 18 avril 1975, à Québec.

[2] Résident IV, département d'obstétrique-gynécologie, hôpital Saint-Luc.

[3] Professeur adjoint de clinique, Université de Montréal, département d'obstétrique-gynécologie, hôpital Saint-Luc.

[4] Professeur agrégé, Université de Montréal, directeur du département d'obstétrique-gynécologie, hôpital Saint-Luc.

[5] Professeur adjoint, Université de Montréal, département d'obstétrique-gynécologie, hôpital Saint-Luc.

Il s'agit d'une erreur qui peut être facilement évitée si l'on s'assure de visualiser les pavillons tubaires à chacune des interventions. Notre série comporte un échec qui est dû à une reperméabilisation suite à un Pomeroy. L'intervention est faite dans les 24 premières heures du post-partum afin que le fond utérin soit situé à l'ombilic. Le temps entre l'accouchement et le moment de l'opération par contre n'affecte pas la morbidité infectieuse [7, 8]. Le cathétérisme vésical est évité afin de ne pas augmenter la morbidité par infection urinaire. De plus, nous avons pu constater qu'une vessie modérément pleine n'est pas un obstacle majeur à la chirurgie. Afin d'augmenter l'acceptabilité cosmétique, de diminuer le séjour hospitalier et les besoins anesthésiques, une mini-incision sous-ombilicale de 2 à 3 cms est faite, puis les plans graisseux, aponévrotiques et le péritoine sont sectionnés dans le même sens. Les trompes sont ensuite identifiées jusqu'à leur pavillon puis une stérilisation tubaire est ensuite faite. La technique utilisée au début chez nos patientes fut le Pomeroy. Il a été par la suite abandonné après qu'une reperméabilisation eut été prouvée chez une patiente. Certains l'ont tout simplement modifié selon Shipp [5] en faisant une électrocoagulation de la trompe sectionnée.

Trente-cinq pour cent de nos patientes ont subi une ligature selon une technique en tout point similaire à celle employée lors d'une laparoscopie. Nous avons procédé à une électrocoagulation du tiers proximal de la trompe suivie d'une résection d'un fragment de 2 à 3 cms. Enfin, 20% de nos patientes ont été stérilisées par une résection du tiers proximal de la trompe sans fulguration. La fimbriectomie de Kroener [11] n'a pas été employée à cause du taux marqué d'hydrosalpynx symptomatique à la suite de cette méthode. L'abdomen est par la suite refermé en plans séparés. À la peau, un catgut simple est utilisé afin d'éviter que les patientes soient obligées de revenir pour faire enlever leurs points.

TABLEAU I

Temps opératoire:	15 minutes
Séjour hospitalier moyen:	5.3 jours
Séjour post-partum moyen	5.1 jours

TABLEAU II

STÉRILISATION PUERPÉRALE

Auteur	*Pourcentage*	*Age*	*Parité*
Wolfe — 1968	2.1	—	—
Rozier — 1969	11.3	31.8	3.9
Saint-Luc — 1974	7	31.4	3.7

TABLEAU III

FOLLOW-UP

80% s'étend entre 2 et 25 mois

Immédiat :

Morbidité 2% — bénigne

Mortalité 0%

Long terme :

— « Post tubal ligation syndrome »:	14%
— Douleurs ombilicales prolongées:	5%
— Grossesse:	1%
— Infection de plaie:	3%
— Frigidité:	1%

TABLEAU IV

STÉRILISATION PUERPÉRALE PAR MINI-LAPAROTOMIE

Série	*Nombre de patientes*	*Complications*	*Mortalité*	*Echec*
Kroener	108	0	0	0
Munson & Scott	138	2 = 1.4%	0	0
Muth	98	0	0	2 = 1.9%**
Rozier	392	non spécifié	0	0
Thambu	25	0	0	non spécifié
Saint-Luc	100	1 = 1%	0	1 = 1%*

* Reperméabilisation
** Ligament rond.

TABLEAU V

TECHNIQUES
(STÉRILISATION PUERPÉRALE)

Pomeroy:	30
Pomeroy (Shipp):	15
Fulguration + section:	35
Section ligature:	20

Le temps opératoire moyen est de 15 minutes. Le séjour hospitalier moyen est de 5.3 jours, donc comparable à notre séjour post-partum normal qui est de 5.1 jours.

MORBIDITÉ

Le « follow-up » à long terme s'étend de 2 à 25 mois.

Le problème le plus souvent rencontré, soit chez 14% de nos patientes, est ce qu'il semble désormais convenu d'appeler « le syndrome post ligature tubaire » [9]. Ce syndrome est caractérisé par un saignement dysfonctionnel acquis après une ligature tubaire. Il est à remarquer que chez les patientes ayant noté cette modification, seulement deux ont jugé nécessaire de consulter. Les autres patientes ne considéraient pas le phénomène comme suffisamment important pour justifier une visite chez le médecin. Cinq pour cent de nos patientes ont présenté des douleurs ombilicales prolongées et 3% ont eu

une infection de plaie. Une patiente a présenté un iléus paralytique postopératoire prolongé secondaire à la dissection d'abondantes adhérences.

Une grossesse est survenue dans cette série.

CONCLUSION

La stérilisation puerpérale évite à la patiente d'être réhospitalisée ultérieurement avec tous les problèmes sociaux impliqués.

La mini-laparotomie nous semble être la technique la plus recommandable à cette fin.

Cosmétiquement, elle ne présente aucun désavantage vis-à-vis la laparoscopie et nous permet d'en éviter la morbidité qui entre nos mains fut prohibitive. La durée du séjour postopératoire est identique au séjour post-partum normal. Afin d'éviter les échecs, nous devons condamner l'utilisation du Pomeroy. La technique d'électrocoagulation suivie de section ne nous a donné à ce jour aucun échec et ne prolonge pas le temps opératoire. Le taux de 14% de « syndrome post ligature tubaire » demeure toutefois troublant et est actuellement l'objet d'une étude chez 2000 patientes ayant subi une stérilisation hors de la phase puerpérale.

Résumé

Les auteurs rapportent leur expérience de 100 cas de stérilisation tubaire puerpérale par mini-laparotomie. Ils discutent des différents aspects de cette technique chirurgicale, de sa morbidité et de ses avantages. Un seul échec est rapporté.

Summary

This report concerns a series of 100 cases of puerperal tubal sterilisation by a mini-laparotomy incision. The surgical technique involved, its morbidity and advantages are discussed. Only one failure is reported.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kroener, W.F. Jr: Surgical sterilization by fimbriectomy. *Am. J. Obst. & Gynec.*, **104:** 247, 1969.
2. Munson, A.K. et Scott, J.R.: Post-partum tubal sterilization under local anesthesia. *Obst. & Gynec.*, **39:** 756, 1972.
3. Rozier, J.R.: Immediate post-partum tubal ligation. *Am. J. Obst. & Gynec.*, **117:** 226, 1973.
4. Shepard, M.K.: Female contraceptive sterilization. *Obst. & Gynec. Survey*, **29:** 739, 1974.
5. Shipp, J.F.: Sterilization procedures, "Letters to the editor". *Am. J. Obst. & Gynec.*, **114:** 1109, 1972.
6. Wolfe, W.M.: Femal sexual sterilization. *J. K. Y. Med. Assoc.*, **71:** 87, 1973.
7. Rubin, A. et Czernobilsky, B.: Tubal ligation. *Obst. & Gynec.*, **36:** 199, 1970.
8. Mustafa, M.A. et Pinkerton, J.H.: Bacteriology of Fallopian tube in relation to puerperal sterilization. *J. Obst. Gynec. Br. Commonw.*, **77:** 171, 1970.
9. Peck, J.E.: Reaction to termination hysterectomy. *Obst. & Gynec. Survey*, **29:** 542, 1974.
10. Uchida, H.: Uchida tubal sterilization. *Am. J. Obst. & Gynec.*, **121:** 2, 153-158, 1975.

LES MÉMOIRES DE PHILIPPE AUBERT DE GASPÉ ET LES MÉDECINS

Marcel CADOTTE [1]

« Ce qui est, déjà fut; ce qui sera est déjà. »
Ecclésiaste, 3, 15.

Cinquième et dernier seigneur de Saint-Jean-Port-Joli, Philippe Aubert de Gaspé naquit à Québec en 1786 et mourut dans la même ville le 29 janvier 1871. Il voulut être inhumé dans le pittoresque village où il avait vécu longtemps au milieu des siens et de ses censitaires *, simples gens dont il avait raconté les mœurs dans ses *Anciens Canadiens* et surtout dans ses *Mémoires*. « Par ses ancêtres tant maternels que paternels, Philippe Aubert de Gaspé appartenait aux plus illustres familles du pays, les Coulon de Villiers, le Gardeur de Tilly, Jarret de Verchères, Le Moyne de Longueuil. Il comptait aussi parmi ses ascendants Robert Giffard de Morcel et Pierre Boucher » [1].

Philippe Aubert de Gaspé fit ses humanités au Séminaire de Québec, puis, chez le futur juge en chef Jonathan Sewell, ses études de droit qu'il compléta sous la direction de Jean-Baptiste-Olivier Perrault. Admis au barreau en 1811, il se maria la même année et de cette union naquirent treize enfants. Il pratiqua le droit à Québec et il eut de nombreuses activités sociales, mondaines, culturelles et sportives; il occupa le poste de shérif, mais trouvé coupable d'une défalcation, incapable de rembourser la Couronne, il fut destitué de sa charge le 14 novembre 1822 [2]. Il chercha refuge avec sa famille dans le manoir seigneurial de Saint-Jean-Port-Joli où il vécut à la manière d'un retraité durant 14 ans. Ses créanciers réussirent à ce moment à le faire emprisonner et sa réclusion dura près de quatre ans; sa mère l'hébergea de nouveau dès sa libération. Devenu le cinquième seigneur de Saint-Jean-Port-Joli, peu de temps après le décès de sa mère survenu quelques mois plus tard, il retourna à Québec, mais chaque été le voyait reprendre le chemin de son manoir sur la rive Sud du Saint-Laurent.

Témoin de trois générations, comme Luc Lacourcière le mentionne si bien, Philippe Aubert de Gaspé avait recueilli depuis son enfance les dires de plusieurs survivants du régime français.

À l'âge de 74 ans, retiré dans la solitude de son manoir, le seigneur se mit en frais d'écrire. Prit-il pour lui-même l'épigraphe de Charles Nodier, inscrite en page liminaire des Soirées Canadiennes: « Hâtons-nous de raconter les délicieuses histoires du peuple avant qu'il les ait oubliées »? D'aucuns, à la suite de l'abbé Casgrain, acceptent l'incidence qui trace un fil d'Ariane entre les écrits de Philippe Aubert de Gaspé et la phrase de Charles Nodier. Luc Lacourcière par contre, plus circonspect, démontre dans une étude serrée que cette relation fut un fruit de l'imagination de l'abbé Casgrain [3].

Dès la parution des Anciens Canadiens en 1863, les amis de l'auteur lui reprochèrent « de n'avoir pas commencé à écrire il y a quarante ans » [4]. Aubert de Gaspé répondit avec grâce à leur désir, car âgé de 80 ans, il mit sur papier les souvenirs recueillis par sa mémoire exceptionnelle. Il écrivit ce qu'il avait sans doute déjà raconté au Club des Anciens, comme le dit le docteur Hubert La Rue dans son « Voyage sentimental sur la rue Saint-Jean »:

> « De 1850 à 1860, il y avait chaque après-midi, pendant la morte saison de l'hiver, fort agréable réunion d'anciens Québecquois au magasin de Charles Hamel, rue Saint-Jean. Ces amis n'étaient pas tous des ascètes; on trouvait là causant ensemble d'anciens marchands, vétérans des affaires: Long John Fraser, Henry Forsyth, père, Benj. B. Lemoine, père, des historiens et archéologues tels que F.X. Garneau, G.B. Faribault, Philippe Aubert de Gaspé, le commissaire général Jas. Thompson, George Alford, le major La Fleur. Parmi ces clubistes, il y avait des jouvenceaux de 50 à 60 ans; les doyens se targuaient de leurs 60 à 70 ans » [5].

Résumer les Mémoires n'est pas chose facile; l'auteur confesse lui-même son manque de méthode. De plus, ses souvenirs ne se déroulent pas toujours selon un ordre chronologique, mais ils s'étalent plutôt au gré de sa fantaisie. Il y dépeint des centaines de personnages choisis parmi ses confrères du Séminaire: des avocats, des juges, des militaires, des prêtres, des politiciens et des médecins. Douze disciples d'Esculape occupent une place plus ou moins variable dans les Mémoires. Les médecins et leur

[1] Professeur agrégé de clinique, département de pathologie, Hôtel-Dieu de Montréal et Université de Montréal.

* Les censitaires sont les habitants de la seigneurie qui paient le cens ou impôt symbolique.

SOULAGEZ VOS ARTHRITIQUES DÈS LE REVEIL.

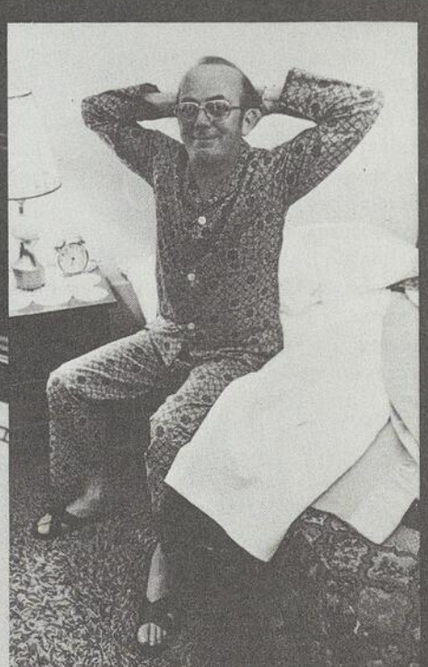
ALGESAL*

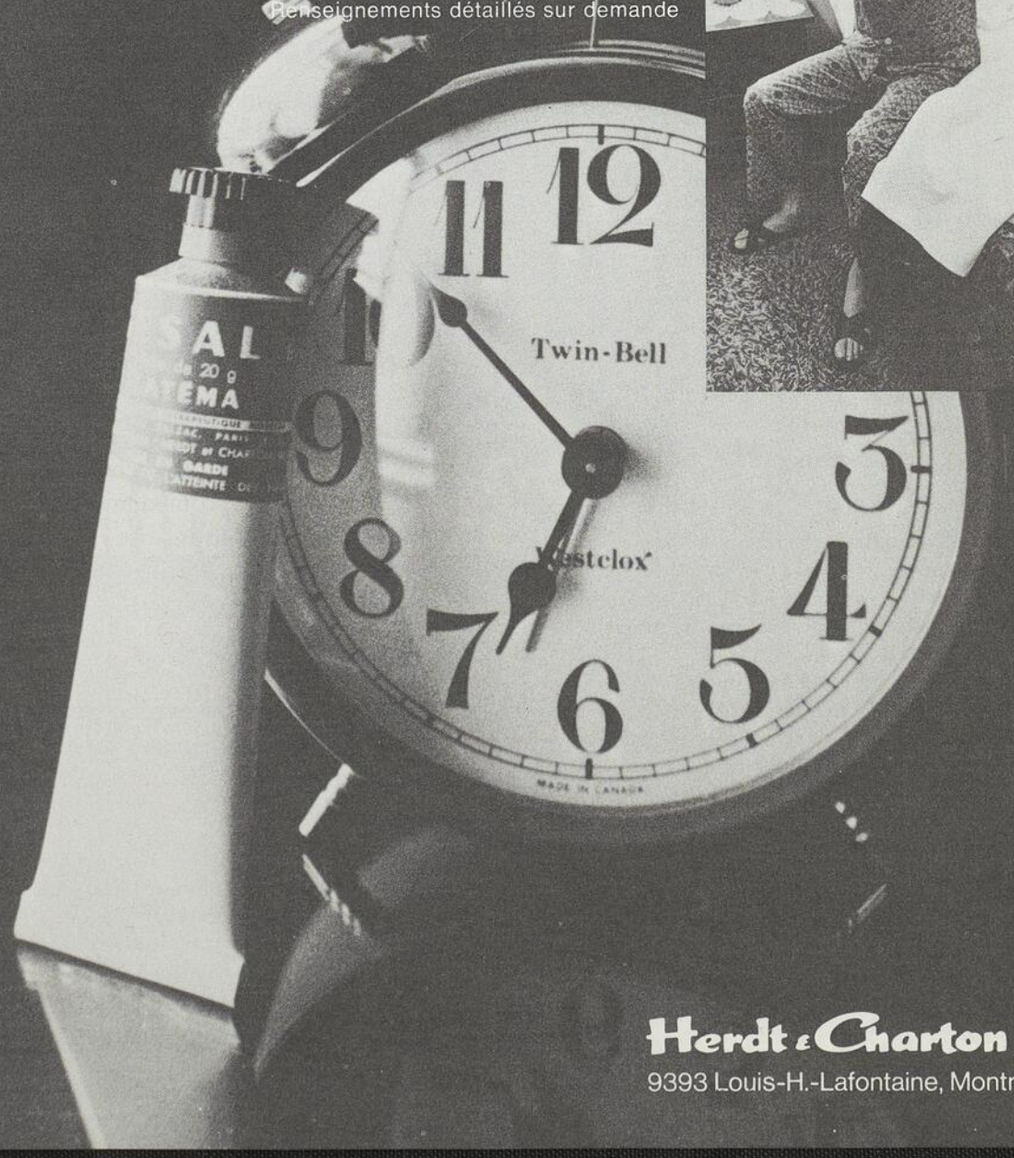
Baume analgésique

(salicylate de diéthylamine)

Le baume analgésique ALGESAL soulage la raideur du matin au moment où le soulagement est plus que souhaité. ALGESAL concentre le soulagement dans les articulations qu'entrave la douleur pour aider à restaurer la liberté de mouvements.

Renseignements détaillés sur demande





Herdt & Charton (1971) Inc.

9393 Louis-H.-Lafontaine, Montréal, Qué. H1J 1Y8

*Marque déposée

art, les maladies et leurs traitements ont impressionné le mémorialiste.

L'auteur décrit d'abord l'époque des guérisseurs, des charlatans et des fraters *. Faute d'un nombre suffisant de médecins, c'était trop souvent à ces garçons-chirurgiens que l'habitant devait confier sa santé. Les historiettes de Philippe Aubert de Gaspé sur ce sujet sont savoureuses.

> « Mais revenons à cette attaque de typhus qu'on ne connaissait alors au Canada que sous le nom de fièvre putride, ne serait-ce que pour mettre en évidence, une fois de plus, les voies dont se sert la main de Dieu pour sauver la vie à une créature humaine. Je donnais à peine signe de vie depuis trois jours: on s'attendait à ma mort à chaque instant. Le médecin de la campagne qui me soignait avait probablement fait ses études médicales à la porte cochère d'un collège pendant la vacance, car il ne voyait goutte à ma maladie. Le traitement, auquel il m'avait soumis, était plus propre à me tuer qu'à me guérir. C'était un de ces chirurgiens que l'on appelait autrefois frater...
>
> Tous les fraters que j'ai connus pendant mon enfance donnaient des pilules si grosses qu'il fallait les fendre en quatre pour les avaler; ce qui ne les empêchait pas de guérir souvent les malades. Les habitants proclamaient hautement que les fraters étaient de fins chirurgiens, que c'était plaisir d'avoir affaire à eux, qu'ils vous purgeaient un homme sans réplique. Nos médecins, dans ce siècle de progrès, considérant la bile comme un mythe, n'administrent, en conséquence, que des globules imperceptibles, ce qui ne les empêche pas de guérir aussi de temps à autre leurs malades; et le monde est satisfait. »

LE DOCTEUR FRÉDÉRICK-GUILLAUME OLIVA

Un jour, devant l'échec du frater, ses parents, à la demande de l'enfant lui-même, appelèrent le docteur Oliva. Le jeune garçon se souvenait, pour l'avoir entendu de son père, comment le docteur Oliva avait guéri son propre fils en... le plongeant dans une cuve d'eau à la glace! Jusqu'à un âge avancé, cette image du jeune Oliva immergé dans une cuve d'eau glacée resta vivace dans la mémoire d'Aubert de Gaspé.

> « Dès que le Dr. Oliva, qui résidait alors à Québec, fut arrivé, il changea entièrement le traitement du frater. Nous étions à la fin de novembre, et il fit néanmoins éteindre le feu dans ma chambre et ouvrir toutes les fenêtres de la maison. Il ordonna ensuite de me changer de linge et de lit, et de jeter dehors tout ce qui avait servi à mon usage... Bref, il me sauva la vie. Le bruit se répandit bien vite, dans la paroisse, que le médecin de Québec m'avait assassiné; qu'au lieu de me réchauffer, comme avait fait son confrère, il me soignait à la glace... « Le docteur a pourtant fait tout ce qu'il a pu pour le tuer (disaient les habitants) il fallait que le petit maringouin eût l'âme chevillée dans le corps et sept vies l'une au bout de l'autre ! »

Le docteur Frédérick-Guillaume Oliva était allemand d'origine; il arriva à Québec sur le brick « Dallas » au moins d'août 1786. Il fut l'un des membres du premier Bureau d'Examinateurs Médicaux de Québec et cela en 1789 [6]. À une époque où la variole décimait la population et alors qu'aucune thérapeutique efficace n'était connue, le docteur Oliva pratiquait déjà l'inoculation, dite aussi variolisation.

> « La picote faisait autrefois des ravages affreux dans le Canada: on soignait à la plus grande chaleur et avec force boisson, ceux qui étaient atteints de cette cruelle maladie. Le docteur Oliva est le premier qui ait introduit une méthode diamétralement opposée. La vaccine n'était pas alors découverte; et il avait soin d'inoculer autant que possible, la petite vérole, l'automne ou le printemps, prescrivant aux patients de sortir tous les jours. Je fus inoculé par lui à l'âge de cinq ans, pendant le mois d'octobre, et je faisais journellement plus d'une lieue en voiture. »

Le docteur Oliva mourut au mois de juillet 1796; sa mort fut une perte irréparable vu la rareté des bons médecins à l'époque.

CHARLES SIMON SOUPIRAN

L'auteur raconte aussi le souvenir d'un frater appelé au chevet d'une servante de Lady Dorchester. Ce chirurgien avait administré de « bons petits remèdes anglais » qui ne tardèrent pas à rendre la pauvre fille plus morte que vive. Philippe Aubert de Gaspé dit que ce frater avait nom Soupiran, mais sa mémoire a fait ici défaut. Charles Simon Soupiran, fils et petit-fils de médecin, naquit à Québec en 1728. Il ne fut pas frater, mais comme son père, médecin du Monastère des Ursulines de Québec où il laissa un excellent souvenir. Lors du siège de Québec en 1775, Lord Dorchester lui-même le nomma chirurgien de la compagnie des volontaires de la milice canadienne-française [7]. La réputation qu'il acquit dans ces deux tâches suffit à démontrer l'erreur d'Aubert de Gaspé.

LE DOCTEUR ANTOINE-GASPARD COUILLARD

L'auteur raconte également une aventure cocasse concernant la vaccination, qui, à la suite de l'expérience de Jenner en 1796, commençait à être appliquée au Bas-Canada.

> « Nos habitants, en mémoire de leur origine, considèrent tout ce qui est français, comme supérieur à ce qui leur vient des autres nations; ils font quelques fois une curieuse application de cette croyance. Mon ami feu le docteur Couillard, voulant un jour vacciner l'enfant d'un

---

* frater, mot transporté du latin dans notre langue, et dont on se servait autrefois pour désigner un garçon-chirurgien. On le dit quelquefois en plaisantant et d'une manière ironique pour désigner un mauvais chirurgien. — *Dictionnaire de l'Académie.*

JOUR MÉMORABLE: J'AI AUSSI VAINCU LES HEMORROIDES.



MARRO-DAUSSE "P"*

Donnez à vos malades à la fois soulagement et confort avec MARRO-DAUSSE "P" — une préparation efficace contre les hémorroïdes et les troubles anorectaux, riche en vitamine P, qui réduit la congestion vasculaire et atténue la douleur et la congestion.

Dragées, Pommade, Suppositoires, Solution.

Renseignements détaillés sur demande



Herdt & Charton (1971) Inc.
9393 Louis-H.-Lafontaine, Montréal, Qué. H1J 1Y8

*Marque deposée

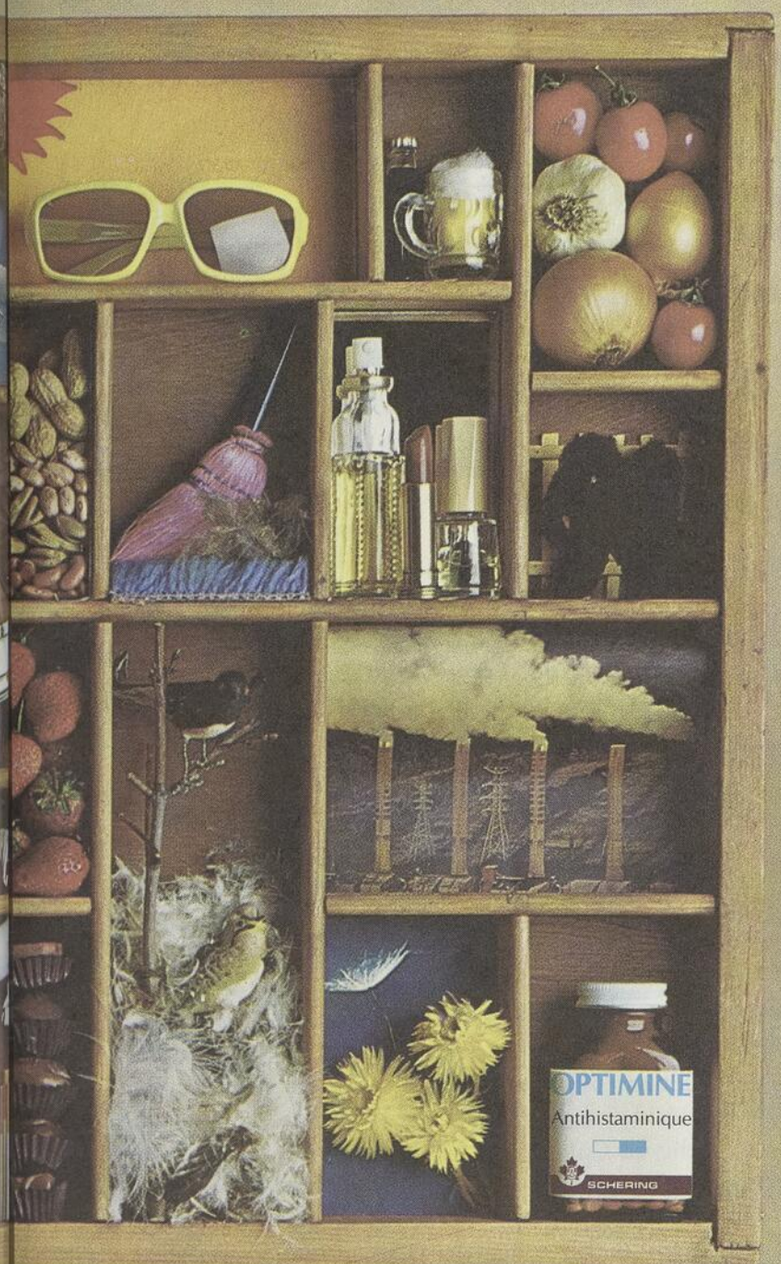


OPTIMINE*

(maléate d'azatadine – 1 mg)

Nouvelle substance chimique issue des recherches de Schering sur les allergies

Nouveau moyen de faire face au spectre croissant des allergènes



- Antihistaminique dont l'action inhérente est de longue durée, pouvant enrayer les symptômes pendant 24 heures par une administration deux fois par jour
- Soulagement symptomatique rapide et soutenu d'un grand nombre d'affections respiratoires et dermatologiques de nature allergique, telles que:

l'urticaire	le prurit
l'eczéma allergique	la rhinite allergique
la dermatite de contact	la fièvre des foins

- Vendu seulement sur ordonnance

Indications: Les comprimés OPTIMINE (maléate d'azatadine) sont indiqués pour le soulagement symptomatique des affections respiratoires allergiques, comprenant la rhinite allergique aiguë et chronique, la pollinose (fièvre des foins) et la rhinite vasomotrice.
OPTIMINE est aussi indiqué pour le soulagement symptomatique des affections dermatologiques de nature allergique, comme l'urticaire aigu et chronique, l'oedème angioneurotique, l'eczéma allergique, la dermatite de contact, les piqûres d'insectes, le prurit anal et vulvaire, le prurit d'origine non spécifique, les réactions au sérum et aux médicaments, le dermographisme, et pour les réactions anaphylactiques comme traitement adjuvant à l'épinéphrine et autres mesures thérapeutiques habituelles.
Contre-indications: OPTIMINE (maléate d'azatadine) est contre-indiqué chez les malades ayant des antécédents d'hypersensibilité à tout ingrédient de la préparation. Comme tous les anticholinergiques, le maléate d'azatadine est aussi contre-indiqué chez les malades ayant un glaucome, une hypertrophie de la prostate et chez les malades prédisposés à la rétention urinaire, à l'ulcère gastrique avec sténose ou à l'obstruction pyloro-duodénale.
Ce médicament est aussi contre-indiqué avec un traitement concomitant à l'aide d'un inhibiteur de la monoamine-oxydase, d'antidépresseurs tricycliques, chez les malades débiles souffrant de dépression et en cas de crise d'asthme aiguë.
Mise en garde: Jusqu'à ce que la sécurité thérapeutique d'OPTIMINE en ce qui concerne ses effets secondaires sur le développement du foetus humain ait été établie, le médicament n'est pas recommandé pour emploi chez les femmes enceintes ou allaitant leur bébé.
Précautions: Bien que la somnolence soit peu fréquente, on doit conseiller aux malades prenant ce médicament de ne pas s'engager dans des travaux mécaniques exigeant de la vigilance.
Le maléate d'azatadine peut renforcer l'effet des dépresseurs du système nerveux central. Par conséquent, on doit conseiller aux malades de s'abstenir de boissons alcooliques et d'autres agents dépresseurs du système nerveux central.
Le surdosage d'antihistaminiques, en particulier chez les nourrissons et les enfants, peut provoquer des convulsions et entraîner la mort. Un traitement prolongé avec des antihistaminiques peut causer des dyscrasies sanguines.
Réactions anormales: OPTIMINE est bien toléré et ses effets secondaires sont généralement transitoires et reliés aux doses. Parmi ces effets, on peut mentionner les suivants: faiblesse, nervosité, sécheresse de la bouche, appétit accru, anorexie, nausées, céphalées, somnolence, dysurie et vue brouillée. Bien que de tels cas n'aient pas été signalés avec le maléate d'azatadine, les antihistaminiques peuvent causer une stimulation du système nerveux central, comme une agitation, un état de confusion et des hallucinations visuelles.
Posologie et mode d'emploi: Les comprimés OPTIMINE sont dosés à 1 mg de maléate d'azatadine; ils sont blancs, sécables et se présentent en flacons de 100 comprimés.
Pour la plupart des affections et des malades, une posologie d'un comprimé OPTIMINE (1 mg) le matin et un au coucher est recommandée. Dans les cas rebelles ou plus graves, on peut avoir recours à une posologie de 2 mg deux fois par jour.
Pour les enfants de six à douze ans, une posologie d'un demi à un comprimé OPTIMINE deux fois par jour est recommandée.
Documentation complète sur demande adressée à:
Schering Corporation Limited
Pointe Claire, Québec H9R 1B4
*Marque de commerce

MEMBRE ACIM

SCHERING

OPTIMINE*

Nouvel antihistaminique issu des recherches de Schering sur les allergies.

riche cultivateur: « Non, non, M. le docteur » fit Jean-Baptiste, «point d'inventions anglaises, donnez lui la bonne picote, là, la bonne picote française. »

La plupart des grandes découvertes médicales résultent d'un empirisme dont elles sont évidemment tributaires; à un moment donné de l'histoire, surgit un observateur attentif qui fait la relation entre certains phénomènes, les explique et fait bénéficier l'humanité de ses constatations. Ainsi furent Jenner et Pasteur. L'histoire de la vaccination en fournit d'ailleurs un des plus beaux exemples. Longtemps avant la découverte de Jenner, l'on pratiquait l'inoculation en Arabie, en Chine, en Grèce et en Turquie. On inoculait du pus prélevé chez un varioleux et à l'aide d'une aiguille d'argent on l'injectait chez le sujet qu'on désirait préserver de la variole. Deux ans après la mort du Roi-Soleil, l'inoculation florissait en France [8].

Malheureusement, on a tendance à confondre inoculation et vaccination, sujets connexes en apparence, mais en réalité différents.

Avant la découverte de Jenner, quelques médecins canadiens dont les docteurs Oliva et Couillard pratiquèrent l'inoculation. Leurs succès expliquent-ils la résistance, manifestée par les habitants, à la vaccination, découverte anglaise, qu'ils ne reconnurent pas comme supérieure à l'inoculation, méthode très populaire en France à cette époque. Voilà, pourquoi le docteur Couillard essuya les foudres du père d'un enfant qu'il voulait vacciner.

Le docteur Couillard naquit à Saint-Thomas de Montmagny en 1787 où il fut baptisé Antoine-Gaspard. Paschal Taché et Couillard étaient les deux plus anciens amis de de Gaspé. Le docteur Couillard après avoir étudié la médecine à l'Université de Philadelphie, obtint sa licence *ad practicandum* en 1811. Selon Pierre-Georges Roy « il était aussi estimé des médecins que des patients. Ce qui est assez rare dans la profession médicale ». Héritier de la seigneurie de la Rivière-du-Sud, le docteur Couillard habita le manoir de Saint-Thomas de Montmagny. Il fut membre du Conseil Législatif de la province du Bas-Canada de 1832 à 1835. Criblé de dettes à la suite de la reconstruction de son manoir et de ses bâtiments, il fut incapable de rembourser ses créanciers qui le dépouillèrent de tous ses biens. Le docteur Couillard ne survécut pas à ce malheur et il s'éteignit en 1847 [9].

LE DOCTEUR JOSEPH MORRIN

Après avoir résisté à l'assaut de la coqueluche déclarée chez lui alors qu'il avait cinq ou six ans et après avoir vécu au moins 10 ans avec la crainte du retour de cette épidémie, Aubert de Gaspé contracta à 70 ans

> « un rhume épouvantable, accompagné d'une fièvre violente et d'étouffements (qui) me rendit si malade pendant trois mois que j'aurais donné ma vie pour un chelin. Je prétendais que c'était la coqueluche, que je ne l'avais jamais eue, que j'en avais tous les symptômes, mais on se moquait le moi. En effet, pendant ces accès de toux, j'étais souvent plusieurs secondes sans respirer; je trépignais, je renâclais, et mes filles, craignant que je n'étouffasse, me frappaient dans le dos comme on fait aux petits enfants. Elles accouraient souvent pendant la nuit pour me secourir. »

L'automne suivant, de retour à Québec, de Gaspé fit part à son ami, le docteur Morrin, de la toux opiniâtre dont il relevait. « Avez-vous eu la coqueluche? lui dit le docteur — Non, jamais à ma connaissance, et ma mère m'a toujours dit que je ne l'ai jamais eue. — Eh bien! reprit le docteur, vous n'avez plus à la redouter, vous venez de l'avoir. »

Originaire d'Écosse le docteur Joseph Morrin, après avoir étudié la médecine à Québec, retourna compléter sa formation professionnelle à Édimbourg et à Londres. Reçu médecin en 1815, l'Hôtel-Dieu de Québec l'accepta dans ses rangs en 1826; la même année, il fonda la Société Médicale de Québec. Il s'intéressa aussi à l'histoire et il fut même bibliothécaire de la Société Littéraire et Historique de Québec. Plus tard, le docteur Morrin accéda à la présidence de l'École de Médecine de Québec et à celle du Collège des Médecins et Chirurgiens du Bas-Canada. Épris de politique, il devint conseiller municipal, puis maire de Québec. On lui confia également la direction de la quarantaine installée à la Grosse-Île pour le contrôle sanitaire des navires arrivant d'Europe. Le docteur Morrin mourut le 29 août 1861 non sans avoir au préalable légué une somme considérable pour la fondation d'une institution scolaire qui prit le nom de Morrin College [10].

LE DOCTEUR JOSEPH PAINCHAUD

Condisciples de l'auteur au Séminaire de Québec en même temps que Louis-Joseph Papineau, les docteurs Joseph Painchaud et Pierre de Sales Laterrière demeurèrent intimement liés tout au long de leur vie à Philippe Aubert de Gaspé qui a tracé dans son livre d'excellents portraits de ses amis intimes.

Pour prouver son étonnante mémoire, Philippe Aubert de Gaspé rappelait au docteur Joseph Painchaud soixante-trois ans après l'événement, une course à la nage dont tous deux avaient convenu, sur les plages de la Canardière, qui d'ailleurs avait failli leur coûter la vie.



9 bonnes raisons pour lesquelles la maison Ayerst est au premier rang de l'industrie pharmaceutique

Ils sont les "Représentants régionaux de l'Année 1975". Ce titre est accordé aux visiteurs médicaux qui se sont signalés par l'excellence de leur service, des renseignements transmis et de leurs communications scientifiques au corps médical.

Ce groupe est typique de l'équipe entière des représentants Ayerst dont les connaissances sont constamment mises à jour par des cours spéciaux correspondant aux nouvelles découvertes médicales et thérapeutiques.

C'est grâce à son équipe de représentants de calibre supérieur que la Maison Ayerst est devenue la plus importante de toute l'industrie pharmaceutique.

et neuf autres bonnes raisons:

AMOXIL*†
(amoxicilline)
une nouvelle génération de pénicilline à large spectre

INDÉRAL*††
(propranolol)
le chef de file des bloqueurs des récepteurs bêta-adrénergiques

BÉMINAL*
vitamines B et C thérapeutiques

PENBRITINE*†
(ampicilline)
la première ampicilline

ATROMIDE-S*††
(clofibrate)
agent hypolipidémiant

ORBÉNINE*†
(cloxacilline)
la pénicilline qui offre DAVANTAGE

PRÉMARINE*
(comprimés d'œstrogènes conjugués CSD)
le seul composé d'œstrogènes conjugués entièrement naturels

PYOPÈNE*†
(carbénicilline)
pénicilline à large spectre injectable

PARAMETTE*
multivitamines avec fer

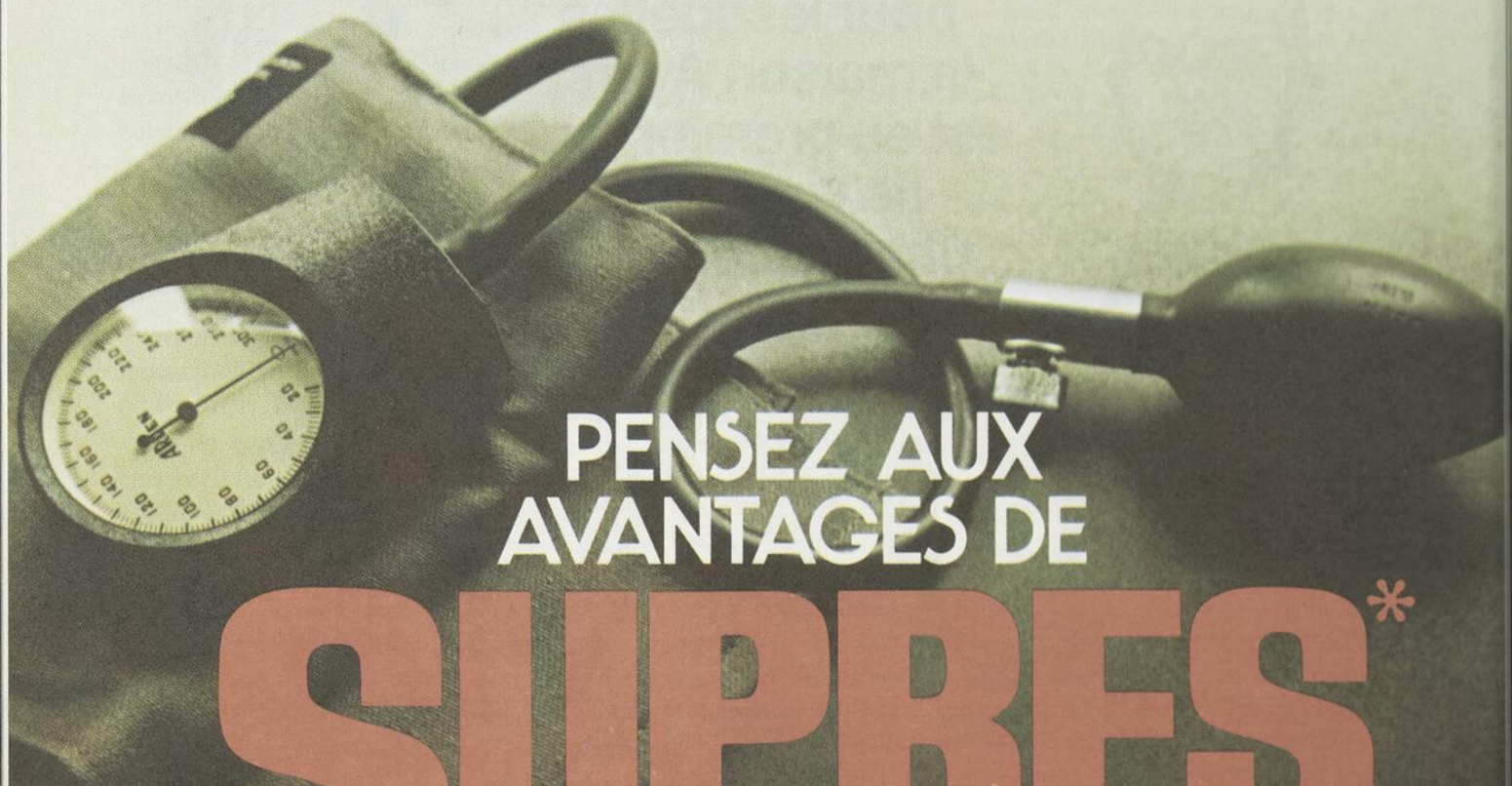
MEMBRE ACIM
*déposé

LABORATOIRES AYERST
division de Ayerst, McKenna & Harrison, Limitée Montréal, Canada
† selon accord avec BEECHAM, INC.
†† selon accord avec Imperial Chemical Industries Ltd.

Il n'y a pas de substitut pour la qualité

Ayerst®

SI VOUS DIAGNOSTIQUEZ UNE HYPERTENSION ESSENTIELLE



PENSEZ AUX AVANTAGES DE

SUPRES*

(méthyldopa et chlorothiazide)

EFFICACITÉ

SUPRES* contient deux agents qui se sont révélés efficaces pour réduire la tension artérielle tant en position couché que debout.

PROTECTION DES ORGANES VITAUX

SUPRES* contribue à protéger les organes vitaux contre les effets nocifs de l'hypertension.

SIMPLICITÉ DE LA POSOLOGIE

SUPRES* permet d'établir facilement la posologie, contrairement à certains autres antihypertenseurs qui nécessitent une posologie compliquée.

CONVIENT À UNE GRANDE VARIÉTÉ D'HYPERTENDUS

SUPRES* convient à une grande variété d'hypertendus, y compris ceux qui souffrent de maladies respiratoires chroniques ou d'insuffisance cardiaque congestive.

*Marque déposée

SUPRES*

(méthyldopa et chlorothiazide)

INDICATIONS
Hypertension essentielle.

RÉSUMÉ POSOLOGIQUE
La dose d'attaque est habituellement de un comprimé SUPRES*-150 ou SUPRES*-250, deux fois par jour, pendant les 48 premières heures. Ensuite, l'on peut modifier la posologie quotidienne en y soustrayant un comprimé ou en y ajoutant un ou deux comprimés, de préférence à intervalles d'au moins deux jours, jusqu'à l'obtention d'effets satisfaisants. La dose quotidienne maximale que nous conseillons est de 3 g de méthyldopa et de 1 à 2 g de chlorothiazide (12 comprimés SUPRES*-150 ou 8 comprimés SUPRES*-250 respectivement). Quand la dose maximum ne parvient pas à maîtriser de façon adéquate l'hypertension, l'on conseille d'y ajouter du méthyldopa seul afin d'obtenir le maximum d'effets antihypertensifs. Les malades dont la fonction rénale est altérée peuvent nécessiter de plus petites doses que les sujets dont la fonction rénale est normale. Chez des personnes plus âgées, atteintes d'affections artériosclérotiques vasculaires graves, on a attribué des syncopes à une sensibilisation accrue; on peut éviter ces réactions en diminuant la dose de SUPRES*.
S'il est nécessaire d'accroître la dose, l'on conseille de commencer par la prise du soir afin d'atténuer les effets sédatifs (ces effets ont parfois lieu au tout début du traitement ou lorsqu'on augmente la dose) sans aggraver l'hypotension orthostatique du matin.
SUPRES* peut à l'occasion causer de l'accoutumance au début ou vers la fin du traitement; toutefois elle se produit surtout entre le deuxième et troisième mois. En accroissant la posologie de SUPRES* ou celle de l'un ou de l'autre des composants de façon individuelle, l'on réussit souvent à équilibrer la tension artérielle.

Substitution d'agents antihypertensifs
On peut donner SUPRES* à des hypertendus traités aux thiazides en cessant simplement l'administration de ces derniers. Le traitement au SUPRES* peut être institué chez des malades soumis à des ganglioplégiques ou à la guanéthidine en décroissant dès le début la posologie de moitié avec sevrage graduel au fur et à mesure que l'on ajoute SUPRES*. L'adjonction graduelle de SUPRES* peut assurer une période de transition sans à-coups, de pair avec une maîtrise optimale de la tension. Il est possible d'amorcer un traitement au SUPRES* chez la plupart des malades auxquels on administre déjà des antihypertenseurs (par exemple la réserpine, l'hydralazine et des antihypertenseurs qui appartiennent au groupe des inhibiteurs de la mono-amine-oxydase), en cessant l'administration de ces médicaments. Dans le cas de traitement antihypertensif antérieur, on doit limiter la dose d'attaque de SUPRES*-150 ou SUPRES*-250 à un comprimé par jour en l'augmentant au besoin à intervalles d'au moins deux jours.

CONTRE-INDICATIONS
Affection hépatique en évolution telle que l'hépatite aiguë et la cirrhose évolutive; sensibilité reconnue au chlorothiazide ou au méthyldopa; phéochromocytome; inapproprié dans les cas d'hypertension bénigne ou labile réagissant à un traitement au moyen de sédatifs légers ou de diurétiques dérivés du thiazide employé seul; anurie; grossesse et allaitement (voir "Mise en garde"). Utiliser avec prudence chez des sujets ayant des antécédents de maladie ou d'insuffisance hépatiques.

MISE EN GARDE
Les thiazides traversent le placenta et sont présents dans le sang ombilical. C'est pourquoi l'usage de SUPRES* en présence de grossesse avérée ou soupçonnée exige que l'on soupèse les avantages pour la mère en regard des risques éventuels pour le foetus: ictère du foetus ou du nouveau-né, thrombocytopénie et d'autres réactions défavorables observées chez l'adulte.
Comme les thiazides apparaissent dans le lait de la mère, supprimer le médicament pendant l'allaitement ou demander à la mère de cesser d'allaiter. Les études sur le méthyldopa en présence de grossesse sont encore limitées.
Le chlorothiazide peut déclencher ou aggraver l'hyperazotémie. Le médicament peut produire des effets cumulatifs chez les malades souffrant d'insuffisance rénale. Interrompre le médicament si l'on note de l'hyperazotémie ou de l'oligurie pendant le traitement d'une néphropathie évolutive grave. Utiliser avec prudence en présence d'insuffisance hépatique ou de maladies évolutives du foie parce que les moindres perturbations de l'équilibre hydro-électrolytique peuvent déclencher un coma hépatique.
Des réactions d'hypersensibilité peuvent se présenter chez des malades ayant des antécédents d'allergie ou d'asthme bronchique. On a rapporté que les dérivés des sulfamides, y compris les thiazides, peuvent déclencher ou exacerber le lupus érythémateux disséminé.
Il faut surveiller étroitement toute modification de la tension artérielle surtout au début du traitement quand le chlorothiazide est utilisé en même temps que d'autres antihypertenseurs. Il faut réduire de moitié au moins la posologie de ces médicaments, surtout des ganglioplégiques, parce que le chlorothiazide potentialise leur action.
On doit administrer des comprimés de potassium à enrobage entéro-soluble seulement lorsque c'est indiqué ou lorsqu'il n'est pas possible de recourir à un supplément suffisant de potassium au régime alimentaire. On a rapporté des lésions non spécifiques de l'intestin grêle consistant en sténose avec ou sans ulcération après l'usage de comprimés de potassium à enrobage entéro-soluble seuls ou associés à des diurétiques buccaux. Ces lésions ont causé de l'obstruction, des hémorragies et des perforations. Il a souvent fallu recourir à la chirurgie et des décès sont survenus. En cesser immédiatement l'emploi en présence de douleurs et de distension abdominales, de nausées, de vomissements ou d'hémorragies gastro-intestinales.

PRÉCAUTIONS
Méthyldopa: De rares cas d'anémie hémolytique acquise se sont produits. S'il y a lieu de soupçonner de l'anémie, on doit faire la détermination du taux d'hémoglobine ou une hématocritie ou les deux à la fois. En présence d'anémie, il faut procéder à des épreuves en vue de déceler s'il y a hémolyse. Cesser la médication s'il y a évidence d'anémie hémolytique. On obtient d'habitude une prompte rémission de l'anémie en cessant l'administration du méthyldopa ou en instaurant un traitement aux corticostéroïdes. Rarement, des décès sont survenus.
On a rapporté une épreuve directe de Coombs positive chez certains malades suivant un traitement continu au méthyldopa. On n'a pas déterminé le mécanisme exact de cette réaction ni sa portée. La fréquence de cette épreuve positive a varié de dix à vingt pour cent; si elle doit se produire ce sera généralement dans les 12 mois après l'instauration du traitement. Les résultats de cette épreuve redeviennent négatifs dans les semaines ou les mois suivant l'arrêt du traitement. S'il faut recourir à une transfusion, le fait de connaître cette réaction sera utile pour évaluer l'épreuve croisée de compatibilité sanguine, car on peut être en présence d'une incompatibilité mineure. Si l'épreuve indirecte de Coombs est négative, on pourra faire la transfusion de ce sang qui d'autre part serait compatible. Si l'épreuve indirecte de Coombs est positive, l'opportunité de la transfusion doit être décidée par un hématologiste ou un spécialiste dans ce domaine.
On a rarement observé une leucopénie réversible avec effet, principalement sur les granulocytes. De rares cas d'agranulocytose clinique ont été rapportés. Les numérations des granulocytes et des leucocytes ont repris rapidement des valeurs normales après l'interruption de la médication.
Occasionnellement, une fièvre s'est produite au cours des trois premières semaines de traitement, quelquefois associée à l'éosinophilie ou à des anomalies dans une ou plusieurs des épreuves de la fonction hépatique. Il peut se produire de l'ictère avec ou sans fièvre, habituellement dans les deux ou trois mois qui suivent le début du traitement. On a rarement rapporté des cas de nécrose hépatique mortelle. Des biopsies du foie pratiquées chez plusieurs malades présentant un dysfonctionnement hépatique ont révélé un foyer microscopique de nécrose compatible avec une hypersensibilité au médicament. Procéder à des épreuves de la fonction hépatique, à des numérations leucocytaires ainsi qu'à des déterminations de la formule sanguine différentielle périodiquement au cours des six à douze premières semaines de traitement ou chaque fois qu'une fièvre inexpliquée se présente; cesser l'administration du médicament si une fièvre, des anomalies dans les épreuves de la fonction hépatique ou un ictère apparaissent.
Le méthyldopa peut potentialiser l'action d'autres médicaments antihypertensifs. Observer les malades avec attention afin de déceler les réactions secondaires ou les manifestations inhabituelles d'idiosyncrasie au médicament.
Il peut être parfois nécessaire de réduire les doses d'anesthésiques dans le cas des malades traités au moyen du méthyldopa. 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 méthyldopa.
De l'hypertension peut parfois se manifester chez les malades traités à l'aide du méthyldopa et qui subissent une dialyse, car ce procédé élimine le médicament.
Dans de rares cas, on a observé des mouvements choréoathétosiques involontaires chez les malades traités à l'aide du méthyldopa et souffrant d'une affection cérébrovasculaire bilatérale grave; il faut arrêter le traitement dès l'apparition de tels symptômes. Le méthyldopa produisant une fluorescence dans l'urine, aux mêmes longueurs d'onde que les catécholamines, on peut croire, à tort, à la présence de concentrations élevées de ces substances dans l'urine et poser, de ce fait, un diagnostic erroné de phéochromocytome. Le méthyldopa ne doit donc pas être employé comme moyen de diagnostic du phéochromocytome.
Chlorothiazide: Surveiller attentivement les signes de déséquilibre hydrique et électrolytique en particulier lorsque le malade vomit à l'excès ou lorsqu'il reçoit des liquides par voie parentérale. Indépendamment de la cause, les signes avant-coureurs sont les suivants: sécheresse de la bouche, soif, faiblesse, léthargie, somnolence, nervosité, douleurs ou crampes musculaires, fatigue musculaire, hypotension, oligurie, tachycardie et troubles gastro-intestinaux. Conseiller aux malades une ingestion appropriée d'électrolytes. En présence d'alcalose hypochlorémique ou d'hyponatrémie, prendre les mesures qui s'imposent.
De l'hypokaliémie peut survenir (surtout lorsque la diurèse est subite) dans les cas de cirrhose grave, de traitement concomitant aux corticostéroïdes ou à l'ACTH ou d'ingestion insuffisante d'électrolytes. L'hypokaliémie peut sensibiliser ou intensifier la réaction cardiaque aux effets toxiques de la digitale. On peut éviter ou traiter l'hypokaliémie en administrant du chlorure de potassium ou au moyen d'aliments riches en potassium. Pour toute carence en chlorure, on propose de réduire l'ingestion d'eau plutôt que d'augmenter l'ingestion de sel sauf dans de rares cas où l'hyponatrémie peut constituer une menace pour la vie du malade. Dans les cas graves de déplétion de chlore et de sodium, l'emploi d'une quantité appropriée de sel constitue le traitement de choix.
Les thiazides peuvent augmenter la sensibilité à la tubocurarine. L'effet antihypertensif du médicament peut augmenter chez le patient qui a subi une sympathectomie. Le chlorothiazide peut diminuer la sensibilité des artères à la norépinéphrine mais cette diminution n'est pas suffisante pour annuler l'efficacité thérapeutique de ce vasopresseur. L'hypotension orthostatique est possible; elle peut être potentialisée par l'alcool, les barbituriques ou les stupéfiants. Les thiazides peuvent diminuer le taux d'iode lié aux protéines plasmatiques sans manifestations de troubles thyroïdiens.
On a observé au niveau des glandes parathyroïdes des modifications pathologiques avec hypercalcémie et hypophosphatémie chez un petit nombre de malades soumis à un traitement prolongé aux thiazides. Des lithiases rénales, de la résorption osseuse, des ulcérations gastro-intestinales ne se sont pas présentées. L'effet produit par l'interruption du traitement aux thiazides sur les niveaux sériques de calcium et de phosphore peut être utile pour déterminer si une intervention chirurgicale sur les glandes parathyroïdes s'impose chez ces malades.
Les thiazides peuvent produire chez certains malades l'hyperuricémie ou déclencher une crise de goutte. Chez les diabétiques les besoins d'insuline peuvent être modifiés; de même, un diabète sucré latent peut devenir manifeste.

RÉACTIONS DÉFAVORABLES
Méthyldopa
Troubles cardio-vasculaires: L'angine de poitrine peut s'aggraver. Réduire la posologie si des symptômes d'hypotension orthostatique apparaissent. Il se produit occasionnellement de la bradycardie. ***Troubles neurologiques:*** On a observé quelquefois des symptômes associés à une baisse efficace de la tension artérielle dont les vertiges, les étourdissements et les symptômes d'insuffisance cérébrovasculaire. La sédation, habituellement passagère, se manifeste au début du traitement ou lorsque la posologie est augmentée; de la même façon, la céphalée, l'asthénie ou la faiblesse sont des symptômes passagers que l'on peut noter au début du traitement. Les symptômes rarement signalés sont la paresthésie, le parkinsonisme, les troubles psychiques comprenant cauchemars, psychose ou dépression légère ou réversible et un seul cas de paralysie bilatérale de Bell. ***Troubles gastro-intestinaux:*** Les réactions passagères habituellement soulagées par la diminution de la posologie sont les suivantes: légère sécheresse de la bouche ainsi que des symptômes gastro-intestinaux comprenant distension, constipation, flatulence et diarrhée; on a rarement signalé des nausées et des vomissements. ***Troubles hématologiques:*** On a signalé un résultat positif 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 des épreuves de la fonction hépatique accompagnées d'ictère et d'atteintes hépatocellulaires (voir "Précautions") ainsi qu'une augmentation de l'urée sanguine. On a rarement signalé de l'éruption cutanée, de la sensibilité de la langue ou une glossophytie, de la pancréatite et de l'inflammation des glandes salivaires. ***Troubles endocriniens et métaboliques:*** On a rapporté, quoique rarement, le gonflement des seins, la lactation, l'impuissance, une diminution de la libido, une augmentation du poids et de l'oedème à laquelle on peut remédier en administrant des diurétiques à base de thiazides. Il faut cesser le traitement si l'oedème progresse ou si des signes de congestion pulmonaire apparaissent. ***Troubles divers:*** On relève à l'occasion de l'enchifrènement, de l'arthralgie légère et de la myalgie. Il peut arriver que l'urine exposée à l'air devienne foncée.

Chlorothiazide
Réactions du système gastro-intestinal: anorexie, irritation gastrique, nausées, vomissements, crampes, diarrhée, constipation, ictère (ictère par cholostase intrahépatique), pancréatite et sialadénite. ***Réactions du système nerveux central:*** étourdissements, vertiges, paresthésie, céphalée et xanthopsie. ***Réactions hématologiques:*** leucopénie, agranulocytose, thrombocytopénie et anémie aplastique. ***Réactions du système cardio-vasculaire:*** hypotension orthostatique (intensifiée par l'ingestion d'alcool, de barbituriques ou de stupéfiants). ***Réactions d'hypersensibilité:*** purpura, photosensibilité, éruption cutanée, urticaire, angéite nécrosante (vascularite, fièvre, troubles respiratoires et réactions anaphylactiques. ***Réactions diverses:*** hyperglycémie, glycosurie, hyperuricémie, spasmes musculaires, faiblesse, agitation et vision temporairement brouillée.
Dès que les réactions défavorables revêtent un caractère modéré ou grave, réduire la posologie des thiazides ou en interrompre l'administration.

MONOGRAPHIE SUR DEMANDE

PRÉSENTATION
N° 8758—SUPRES*-150, à 150 mg de chlorothiazide et 250 mg de méthyldopa; comprimés ovales, biconvexes et laqués, de couleur beige, dont une surface porte un phi; présentés en flacons de 100 et de 500.
N° 8759—SUPRES*-250, à 250 mg de chlorothiazide et 250 mg de méthyldopa; comprimés ovales, biconvexes et laqués, de couleur verte, dont une surface porte un phi; présentés en flacons de 100 et de 500.

(MC-351a)

MEMBRE ACIM

*Marque déposée

Frosst

MAISON FONDÉE AU CANADA EN 1899
CHARLES E. FROSST ET CIE
KIRKLAND (MONTRÉAL) QUÉBEC

Jeunes adolescents, Painchaud et de Gaspé participèrent ensemble à de nombreuses excursions de pêche au lac Trois-Saumons. Leur guide était le père Laurent Caron, « grand vieillard encore vert et jambé comme les orignaux auxquels il avait fait la chasse pendant trente ans ». Se rappelant les merveilles de l'écho entendu au lac Trois-Saumons, l'auteur a fait appel au docteur Painchaud pour témoigner de ce fait qui, semble-t-il, ne se reproduisait plus au moment où Aubert de Gaspé écrivait ses Mémoires.

Le docteur Joseph Painchaud naquit à Québec en 1787. Il montrait déjà au Petit Séminaire la gaieté et l'humour qui ne le quittèrent pas durant toute sa vie. On lui reprochait même d'être un peu excentrique. Bon jouteur, Painchaud acceptait les traits qu'on lui décochait. La coutume voulant qu'on porte la croix d'honneur du côté droit, Painchaud la portait à gauche.

> « Painchaud, en faisant ses devoirs les plus sérieux, oubliait rarement d'y introduire un mot, ou une phrase qui pût nous faire rire. Le régent nous avait donné un jour pour sujet de composition le « nemo sua sorte contentus » d'Horace. Painchaud après avoir traité le sujet à sa façon, en traçant un tableau où beaucoup d'écoliers de notre classe avaient le plaisir de se reconnaître, sans néanmoins oser s'en offenser; après avoir fait désirer à ceux qui avaient le regard louche de regarder droit devant eux, à ceux qui avaient le nez trop long de l'échanger pour un nez passable, après avoir fait souhaiter à l'un du beau temps quand il pleuvait, de la chaleur quand il faisait froid, de la neige pour glisser quand elle était tardive, et à l'encontre du petit Fleury de l'inimitable Berquin, leur avoir toujours fait souhaiter la saison où le temps dont ils ne jouissaient pas, finit par cette phrase burlesque: « Et quand le bon Dieu nous enverrait les quatre temps nous ne serions jamais satisfaits. »

Cet esprit gouailleur, Painchaud l'a conservé jusqu'à la fin de sa vie. Il fut un conférencier recherché; il prépara un travail qu'il devait présenter au premier Congrès de l'Association médicale canadienne à Montréal en 1868. Il ne put le faire. Cent ans plus tard, Sylvio Leblond lut ce projet de discours devant la Société canadienne d'histoire de la médecine [11]. On y retrouve l'humour et le goût du rire que Philippe Aubert avait dépeints chez son ami. Le docteur Painchaud fit l'expédition du Lac Champlain lors de la guerre de 1812. Il œuvra par la suite à l'Hôpital des Immigrés de Québec et il tenta sa chance en politique pour se retirer de la course le jour même de la votation. Il revint à la pratique médicale dans les hôpitaux de Québec, il fit beaucoup d'enseignement et il mourut en 1871 à l'âge de 84 ans.

LE DOCTEUR PIERRE DE SALES LATERRIÈRE, FILS

L'auteur des Mémoires consacre plus d'une vingtaine de pages au docteur Pierre de Sales Laterrière, fils, son condisciple inséparable et à son frère, le docteur Paschal de Sales Laterrière. Seule la mort de Pierre, survenue en 1834, vint dénouer les liens d'amitié qui les unissaient.

Les Laterrière étaient les fils de Pierre de Sales qui, du Languedoc, passa au Canada en 1766. Malgré une vie aventureuse, le père obtint son doctorat en médecine de l'Université de Cambridge, et il exerça la médecine à la Baie-du-Febvre, à Québec et aux Éboulements. Sur la fin de sa vie, il rédigea ses traverses qu'en gascon il n'hésita pas à romancer [12, 13].

De Pierre de Sales Laterrière, fils, Philippe Aubert de Gaspé raconte les gamineries dont il se rendait coupable au Séminaire. Leurs études terminées, l'auteur des Mémoires étudia le droit, l'autre suivit les cours de médecine à Québec; puis il se rendit en Angleterre auprès de Sir Ashley Cooper. Au cours de ce stage d'études d'une durée de trois ans, le jeune Pierre de Sales Laterrière fils fut le héros de quelques anecdotes qu'il raconta à Philippe Aubert de Gaspé.

Dès son retour à Québec, le jeune médecin succéda à son père et, en société avec son frère, Paschal, il s'orienta vers la chirurgie. Il s'enrôla comme chirurgien, au cours de la guerre canado-américaine de 1812, dans le Corps des Voltigeurs du colonel de Salaberry. De retour en Angleterre, il épousa la fille de Sir Fenwick Bulmer. Philippe Aubert de Gaspé raconte les tentatives du beau-père pour faire échouer le projet de mariage.

> « Mon cher beau-père, disait-il, faisait valoir deux raisons puissantes pour me refuser la main de sa fille: la première, parce que j'étais catholique, et la seconde, parce qu'il me considérait comme un jeune homme dissipé, prodigue même (il se trompait fort) et plutôt enclin à dépenser les écus qu'à les faire profiter. Mais ce que femme veut Dieu le veut, et Sir F. Bulmer finit par consentir d'assez mauvaise grâce à notre union. »

Accompagné de sa jeune femme, Pierre de Sales revint au Canada et choisit d'exercer la médecine à Québec. Incidemment, sachons qu'il fonda le Jockey Club avec Philippe Aubert de Gaspé et Narcisse Duchesnay [14]. De 1823 à 1831, Pierre de Sales Laterrière vécut en Angleterre où il publia, sous le pseudonyme de A Canadian, un ouvrage politique retentissant intitulé: A Political and Historical Account of Lower Canada.

> « Après avoir résidé plusieurs années à Québec, monsieur et madame Laterrière retournèrent à Londres, où

nadostine®

marque de nystatine

TRAITEMENT SPÉCIFIQUE DES CANDIDOSES

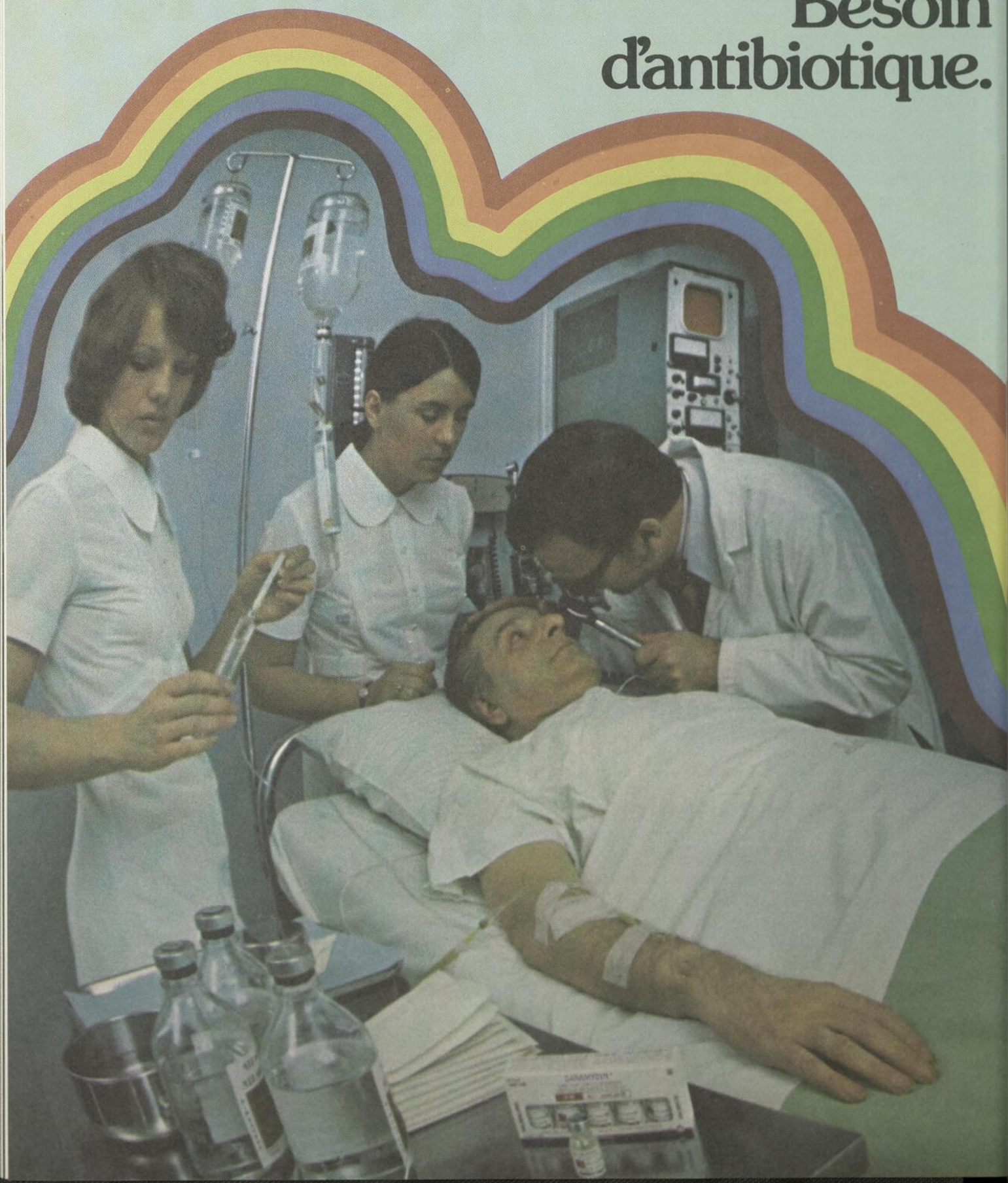
- **buccale**
- **oesophagienne**
- **intestinale**
- **vaginale**
- **cutanéo-muqueuse**

Laboratoire Ltée
nadeau
Laboratory Ltd

Montréal – Canada

Renseignements thérapeutiques sur demande

Septicémie à gram-négatif? Défenses du malade affaiblies. Besoin d'antibiotique.



Commencez avec la Garamycin.*

SCHERING

Commencez avec la Garamycin — Quand l'état de votre malade chez qui vous soupçonnez une septicémie à Gram-négatif ne permet pas d'attendre un antibiogramme.

La Garamycin injectable offre une grande probabilité d'efficacité contre les espèces bactériennes suivantes: *Pseudomonas aeruginosa* · *E. coli* · *Proteus* · *Klebsiella*—*Enterobacteriaceae* · *Serratia.*[1-3]

La Garamycin injectable peut sauver la vie des septicémiques . . . elle peut apporter un résultat extraordinaire en présence de plaies et de brûlures compliquées de septicémie.[1,4-13]

Continuez avec la Garamycin.

(sulfate de gentamicine)

Continuez avec la Garamycin — Quand l'antibiogramme l'indique.

La Garamycin injectable a fait preuve d'une sensibilité maintenue à un degré élevé.[14-16] La résistance bactérienne n'a pas posé de problème jusqu'à ce jour.

La Garamycin injectable présente une fréquence relativement faible d'effets secondaires quand elle est employée comme il est recommandé.[13,14,17].

Posologie simplifiée I.M./I.V.†
Plus de 60 kg (132 lb): 80 mg t.i.d.
60 kg (132 lb) ou moins: 60 mg t.i.d.

†Indications posologiques recommandées pour les malades avec fonction rénale normale.

Veuillez consulter la page suivante pour de plus amples renseignements thérapeutiques.

MEMBRE ACIM

*Marque déposée

Garamycin* Injectable IM/IV

(sulfate de gentamicine)

GARAMYCIN injectable (40 mg (actif)/ml)
GARAMYCIN injectable pour usage pédiatrique (10 mg (actif)/ml)

INDICATIONS: La GARAMYCIN injectable est indiquée dans le traitement d'infections sérieuses causées par des germes sensibles à la gentamicine. On doit considérer la GARAMYCIN injectable comme traitement antimicrobien initial dans les cas de septicémie à Gram-négatif soupçonnée ou confirmée, particulièrement en présence de choc ou d'hypotension. Il faudra aussi la prendre en considération en cas d'infections staphylococciques graves quand un traitement antimicrobien classique est inapproprié, ou quand les épreuves de sensibilité bactérienne et le jugement clinique indiquent son emploi.

POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI ADMINISTRATION INTRAMUSCULAIRE OU INTRAVEINEUSE††: *A. Infections des voies urinaires:* La dose usuelle dans les infections des voies urinaires inférieures est de 0,8 à 1,2 mg/kg par jour, administrée en deux ou trois prises fractionnées égales, pendant sept à dix jours. Pour augmenter l'action antibactérienne, il peut être avantageux d'alcaliniser l'urine. Les infections des voies urinaires supérieures, comme la pyélonéphrite, seront traitées suivant l'une des posologies indiquées pour les infections généralisées. *B. Infections généralisées – Fonction rénale normale;* Le traitement d'infections généralisées chez les sujets ayant une fonction rénale normale demande une posologie de 3 mg/kg par jour, administrée par voie intramusculaire en deux ou trois prises fractionnées égales. Un traitement d'une durée de sept à dix jours permet généralement d'éliminer une infection à germe sensible. En présence d'infections menaçant la vie des malades, des posologies allant jusqu'à 5 mg/kg par jour peuvent être administrées en trois ou quatre prises fractionnées égales. Une telle posologie sera réduite à 3 mg/kg par jour dès que l'état clinique le permettra. *C. Malades avec fonction rénale altérée:* Chez les sujets présentant une insuffisance rénale ou soumis à une hémodialyse intermittente, la posologie doit être adaptée en fonction du degré d'altération rénale. Pour de plus amples renseignements, consulter la documentation sur le produit ou le représentant de Schering.

††***ADMINISTRATION INTRAVEINEUSE:*** La dose usuelle de GARAMYCIN injectable généralement efficace par voie intraveineuse est de 3 mg/kg par jour, en trois prises fractionnées égales. L'administration intraveineuse s'effectue comme suit: on dilue une dose simple (1 mg/kg) de GARAMYCIN injectable dans 100 à 200 ml de soluté physiologique stérile ou de dextrose à 5%; on administre cette solution par perfusion d'une durée d'une ou deux heures, et on répète l'opération deux ou trois fois par jour. La durée habituelle de traitement est de sept à dix jours.

PRÉCAUTIONS: *Ototoxicité:* La gentamicine, comme les autres aminosides, a provoqué de l'ototoxicité chez les animaux de laboratoire et chez l'homme. Cet effet se manifeste principalement par une atteinte de la fonction vestibulaire et il peut se produire à retardement. Une telle atteinte s'est produite chez les sujets souffrant d'urémie ou d'insuffisance rénale, ou chez des malades antérieurement traités à l'aide de médicaments ototoxiques ou ayant reçu un traitement à doses plus élevées ou de plus longue durée que celui généralement recommandé. On doit éviter l'emploi concomitant de diurétiques puissants comme l'acide éthacrynique ou la furosémide. Le médecin traitant doit sérieusement considérer l'arrêt de l'antibiotique si le malade se plaint de bourdonnements d'oreilles, d'étourdissements ou d'une diminution de l'acuité auditive. Éviter des taux sériques de GARAMYCIN supérieurs à 12 µg/ml. *Néphrotoxicité:* On a signalé des cas de néphrotoxicité avec la GARAMYCIN, celle-ci se manifestant par une élévation du taux d'azote uréique dans le sang ou du taux de créatinine sérique, ou par une diminution de la clearance de créatinine. Dans la plupart des cas, ces variations furent réversibles. *Action de blocage neuromusculaire:* Un blocage neuromusculaire et une paralysie respiratoire ont été signalés chez des animaux. La possibilité que ce phénomène se produise chez l'homme doit être gardée présente à l'esprit, particulièrement chez les sujets recevant des agents de blocage neuromusculaire.

EFFETS DÉFAVORABLES: D'autres effets secondaires pouvant être reliés à la GARAMYCIN ont été signalés peu fréquemment, notamment une élévation du S.G.O.T., une élévation du taux de bilirubine sérique; une granulocytopénie et de l'urticaire. On a également signalé de rares cas de fièvre médicamenteuse, d'hypotention, d'hypertension, de démangeaisons, d'hépatomégalie et de splénomégalie.

SURDOSAGE: Une dialyse péritonéale ou une hémodialyse contribuera à éliminer la GARAMYCIN du sang.

PRÉSENTATION: Disponible en fioles multidoses de 2 ml contenant 40 mg/ml ou 10 mg/ml (pédiatrique) de gentamicine active dans une solution aqueuse de pH 4,5 pour administration parentérale. Agents de conservation: méthylparabène U.S.P., bisulfite de sodium U.S.P., édetate disodique U.S.P. Également disponible en ampoules Unidose* de 1,5 ml contenant 60 mg de gentamicine active 1,5 ml. Également disponible en seringues jetables pré-remplies de 2 ml et 1,5 ml titrées à 40 ml de gentamicine active par millilitre. Les solutions aqueuses de gentamicine sont stables et n'exigent pas de réfrigération.

Documentation complète sur demande.

Schering Corporation Limited
Pointe Claire, Quebec. H9R 1B4

*Marque déposée

MEMBRE ACIM

les appelait l'âge avancé de sir Fenwick Bulmer (qui) mourut deux ans après, en laissant une brillante fortune à sa fille. Ma bonne amie, madame Laterrière, n'est jamais revenue en Canada; elle vit encore en Angleterre, mais l'ami de mon enfance, de ma jeunesse, de mon âge mûr, repose depuis trente ans sur le sol du Canada, où il avait toujours dit qu'il reviendrait mourir. »

Il revint au Canada, affligé du diabète et il se retira chez son frère Marc-Paschal au manoir des Eboulements où il mourut à l'âge de 45 ans.

« La mort est un sujet trop sérieux, me dit-il, pour en parler légèrement. Je suis affecté de la diabète, et cette cruelle maladie mettra bientôt fin à mon existence. Il m'expliqua ensuite les diagnostiques de cette maladie que j'ignorais encore; mais je lui dis que la force de sa constitution en triompherait, que les médecins étaient plus sujets à s'alarmer que leurs malades eux-mêmes; et je continuai à le badiner sur la prétendue poltronnerie des chirurgiens qui coupent et rognent dans la chair humaine sans sourciller et jettent les hauts cris aux moindres petits bobos qu'ils ressentent. »

LE DOCTEUR MARC-PASCAL LATERRIÈRE

Frappé par la force physique légendaire de l'Hercule du Nord, surnom de Jean-Baptiste Grenon, c'est à un autre pugiliste le docteur Marc-Paschal Laterrière, frère du précédent, que Philippe Aubert de Gaspé fait appel pour connaître les exploits du père Grenon. Laterrière en plus d'être médecin, politicien et seigneur, était un athlète doué d'une force physique redoutable.

« Je n'ai pas cru devoir clore cet article sur les Grenon sans rendre visite aujourd'hui, 28 février 1864, à mon ancien ami l'honorable Paschal de Sales Laterrière, membre du Conseil Législatif, dans l'espoir d'obtenir quelques renseignements sur l'Hercule du Nord. Je le croyais en mesure de me les donner; 1o. parce qu'il a résidé pendant quarante-cinq années dans la seigneurie des Eboulements, voisine de la baie Saint-Paul et 2o. parce qu'étant lui-même pendant sa jeunesse d'une force musculaire peu commune, il n'aura pas manqué de s'enquérir des prouesses attribuées au sieur Grenon. Je n'ai pas été trompé dans mon attente; il m'a fait part de l'anecdote suivante, qu'il tenait des vieillards de la baie Saint-Paul.

Vous devez avoir vu, me dit mon ami, quelques unes des anciennes cheminées que l'on construisait au bon vieux temps ?

— Oui; fis-je, il y en avait une semblable dans la cuisine de mon grand-père au manoir de Saint-Jean-Port-Joli, dans laquelle un arbre entier pouvait flamber à l'aise !

— On en construisait une semblable, reprit monsieur Laterrière, pour le presbytère de la baie Saint-Paul; huit à dix hommes vigoureux avaient renoncé à poser le manteau, pierre énorme de six pieds de longueur, sur dix-huit pouces de hauteur et huit pouces d'épaisseur; car le plus difficile n'était pas de la lever de terre, mais de l'asseoir sur les deux jambages d'une élévation de

quatre à cinq pieds au-dessus de l'âtre de la cheminée. Les manoeuvres avaient donc renoncé à cette rude tâche, lorsque voyant passer Grenon, l'un d'eux lui cria:

— Toi qui es fort comme un taureau, viens donc nous aider à mettre en place le manteau de la cheminée !

— C'est l'heure de mon déjeûner... je vous donnerai un coup de main quand nous aurons fini notre repas... Grenon revint sur ses pas quand ils furent éloignés et posa seul la pierre. »

Émule des meilleurs combattants à poings nus, Marc-Paschal Laterrière eut aussi comme pugiliste son heure de gloire au sortir d'un bateau qu'il venait de visiter à titre de médecin. C'était à Québec vers l'année 1813. Le docteur Laterrière quittant le navire se vit barrer le chemin par un marin anglais. Voyant que cet homme était ivre, le médecin l'invita poliment à lui céder le passage. Le matelot ne l'entendait pas ainsi et il se jetta sur le docteur à bras raccourcis. Un seul coup de poing suffit au jeune esculape pour vaincre son rival, mais il fut asséné avec tant de force qu'il cassa la mandibule de l'Anglais en trois morceaux. Le docteur fit transporter le malheureux à l'hôpital et il répara les dommages de son mieux. Cela n'empêcha pas la victime de porter plainte et Laterrière dut comparaître aux assises trimestrielles pour répondre à une accusation d'assaut. L'avocat, Philippe Aubert de Gaspé, se chargea de défendre son ami. Malheureusement pour lui, le demandeur exhiba une pièce à conviction, en l'occurrence son menton qui donnait à la tête tant il était enflé l'aspect d'un globe terrestre, la bouche selon le mémorialiste, servant de ligne équinoxiale! Devant cette exhibition la sympathie du juge, des jurés et des spectateurs se porta sur le plaignant et le docteur Laterrière fut condamné, séance tenante, à verser dix louis mais... à la Couronne. Le juge n'avait pu croire qu'un poing nu eût pu causer un tel dommage. L'avocat regretta par la suite de ne pas avoir exhibé en contre-preuve le bras nu du docteur dont la musculature eut convaincu les jurés du contraire.

Marc-Paschal Laterrière embrassa comme son père et son frère la carrière médicale après avoir obtenu à Philadelphie son diplôme de médecin. Lors de la guerre de 1812, il servit dans l'armée et il fut premier chirurgien du sixième bataillon de la Milice sédentaire de Québec [15]. Il consacra à la politique plusieurs années de sa vie comme député du comté de Northumberland (Saguenay); il fut membre du Conseil Spécial à la suite des troubles politiques de 1837-38, puis conseiller législatif des Laurentides. Il publia lors de la campagne électorale de 1864 un manifeste politique dont l'analyse a été faite dans une livraison antérieure de l'Union Médicale du Canada [16]. Le talent de pugiliste du docteur Marc-Paschal Laterrière lui valut une place au palmares des hommes forts canadiens de E.Z. Massicotte [17].

Après avoir, durant quelques années, exercé la médecine à Québec, il choisit d'honorer la seigneurie des Éboulements en se livrant à ses goûts champêtres; il s'établit donc dans ce coquet village [18]. Le docteur Marc-Paschal Laterrière passa de vie à trépas à un âge avancé, en 1872.

LE DOCTEUR WILLIAM HOLMES

Le seigneur de Saint-Jean-Port-Joli racontait un jour à trois de ses amis médecins comment le docteur Holmes de Québec avait guéri un de ses enfants, atteint de la fièvre scarlatine, en lui faisant boire un gobelet de bière d'épinette glacée, qui provoqua chez le petit une transpiration salvatrice. Les trois disciples d'Esculape acquiescèrent sans réserve à ... ce traitement.

Le docteur William Holmes vint au Canada à titre de chirurgien d'un régiment anglais. Il exerça sa profession à l'Hôpital Général de Québec de 1791 à 1833, soulageant surtout les indigents; il fut aussi médecin du Couvent des Ursulines. Il décéda en 1834 à l'âge de 70 ans; son fils, médecin aussi, l'avait précédé dans la tombe neuf ans auparavant [19].

LE DOCTEUR JOHN BUCHANAN

Le docteur Buchanan, ami de l'oncle du mémorialiste, Charles de Lanaudière, avait accompagné celui-ci à un dîner au cours duquel un poisson à moitié cuit fut servi. Rien n'était plus indigeste, selon le docteur, mais de Lanaudière, pris d'une fringale, n'écouta pas le judicieux conseil et il fit largement honneur au plat. Au cours de la nuit, une attaque d'apoplexie le terrassa et il fut trouvé inanimé sur le chemin du retour chez lui.

John Buchanan vint au Canada en 1802. Il était chirurgien-militaire du 49e régiment. Il fut affecté à la garnison de Montréal, à celle d'York, au Fort George et enfin à Québec. En plus de la médecine militaire, il exerça aussi sa profession parmi la population civile. Il mourut peu de temps après son arrivée au mois d'octobre 1815. Il avait cinq années auparavant, épousé en secondes noces Ursule Perrault, fille du protonotaire Joseph François Perrault [20].

LE DOCTEUR ADAM MABANE

Au bas de la page 123 (édition de 1885 des Mémoires), on trouve une apostille disant que l'on avait fait juge à Québec un Monsieur Mabane, chirurgien d'Edimbourg, alors qu'il y avait pourtant des hommes de loi éminents d'origine canadienne. L'auteur

de cette note est peut-être ici emporté par son chauvinisme, puisque c'est plutôt la pénurie d'hommes de loi instruits et possédant les deux langues qui força le gouvernement à nommer juges des gens étrangers à la profession légale. Tel était Adam Mabane. D'après ses biographes, cet Écossais embrassa la profession médicale sans l'aimer. Selon P.G. Roy, il aurait accompagné Wolfe lors du siège de Québec. Ce fut le général Murray qui l'éleva à la dignité de la magistrature. Le docteur Mabane fut toujours loyal envers les Canadiens français dont il était l'ami sincère. Le gouverneur Carleton le révoqua de sa charge de juge et dix ans plus tard le docteur devint membre du Conseil Législatif, où il défendit avec énergie les Canadiens français, ce que ne lui pardonnèrent pas les riches marchands anglais dont il souffrit l'hostilité. Le docteur Mabane décéda à Sillery en 1792 [21].



Fig. 1 — Fusain de P.N. Hamel. Gracieuseté du Musée du Québec.

LE DOCTEUR JEAN-FRANÇOIS GAULTIER

Le lecteur trouvera dans les Mémoires de Philippe Aubert de Gaspé quelques notes se rapportant à un médecin du régime français dont le nom a été donné à une plante qui croît dans nos bois. Ce médecin avait nom, Jean-François Gaultier. Il vint au Canada un an après sa nomination comme médecin du roi en 1741 et il épousa une grande-tante du mémorialiste. Médecin, il n'en suivit pas moins des cours de droit et cette formation juridique lui valut un siège au Conseil Supérieur. Correspondant de l'Académie des Sciences de France, il s'intéressa à la météorologie et à la botanique. Il était médecin du Séminaire et de l'Hôtel-Dieu de Québec. Aimant herboriser (il le fit d'ailleurs en quelques occasions avec Peter Kalm, le célèbre voyageur suédois) cette passion lui permit de découvrir une plante, le thé du Canada ou thé des bois, scientifiquement appelée : *Gaultheria procumbens* (famille des éricacées). Linné, un ami de Kalm, fit accepter le mot générique *Gaultheria.* Après la conquête, les Anglais prohibèrent la culture de ce thé qui nuisait à l'importation du thé étranger [22].

Le docteur Gaultier mourut en 1756 d'une épidémie apportée par le vaisseau « Le Léopard » qui amenait Montcalm au pays. Sans avoir l'envergure de Michel Sarrazin, il n'en demeure pas moins, grâce à ses travaux sur les sciences physiques et botaniques, une des figures de proue qui illustrèrent la médecine au temps du régime français [23]. Ce médecin, originaire de Normandie, avait épousé Marguerite-Marie-Anne de Lanaudière, grande-tante de Philippe Aubert de Gaspé. Près d'un siècle plus tard, lors de l'inoubliable visite dans le port de Québec de la frégate française « La Capricieuse », un officier sollicita une rencontre avec une tante du mémorialiste. Celui-ci nous dépeint fidèlement l'entrevue entre la tante et le cousin français nommé Gaultier, laquelle d'ailleurs à cause du caractère bouillant de la tante, faillit mal tourner.

LE DOCTEUR ÉTIENNE PASCHAL TACHÉ

Philippe Aubert de Gaspé rend hommage au docteur Étienne Paschal Taché qui à l'instar d'autres rebelles de 1837 tels les Lafontaine, les Morin et les Cartier, devint premier ministre du Canada.

> « Sir Étienne Taché est ce que les Anglais appellent a self made man, que je traduirais: un homme qui s'est fait lui-même ce qu'il est. Les deux souches de la famille que j'ai citées n'étaient pas également favorisées de la fortune: le seigneur de Kamouraska était riche et n'avait qu'un seul enfant, tandis que son frère peu fortuné était en outre chargé d'une nombreuse famille et partant empêché de lui donner une éducation aussi libérale qu'il l'aurait désirée, mais Sir Étienne a tout ployé sous sa volonté de fer, et brisé tous les obstacles. Il est devenu un habile médecin par sa persévérance et son énergie; il a fait plus: ses amis connaissant la violence naturelle de son caractère redoutaient pour lui les luttes de la tribune, mais par un effet de sa volonté d'airain, il a réussi à dompter sa nature inflammable, comme le salpêtre, et il s'est constamment montré calme, froid et déférent dans ses rapports politiques avec ses concitoyens et dans les débats parlementaires. Se vaincre soi-même me paraît le plus grand, le plus noble et le plus difficile des triomphes. »


"Les belles
nuits font
les beaux jours"
Eugène Scribe
Noludar* 300
la réponse
à l'insomnie
Consultez page 1287
pour résumé posologique
*Marque déposée du méthyprylone Roche
®Marque déposée
Renseignements sur demande
Hoffman-La Roche Limitée, Vaudreuil, Quebec

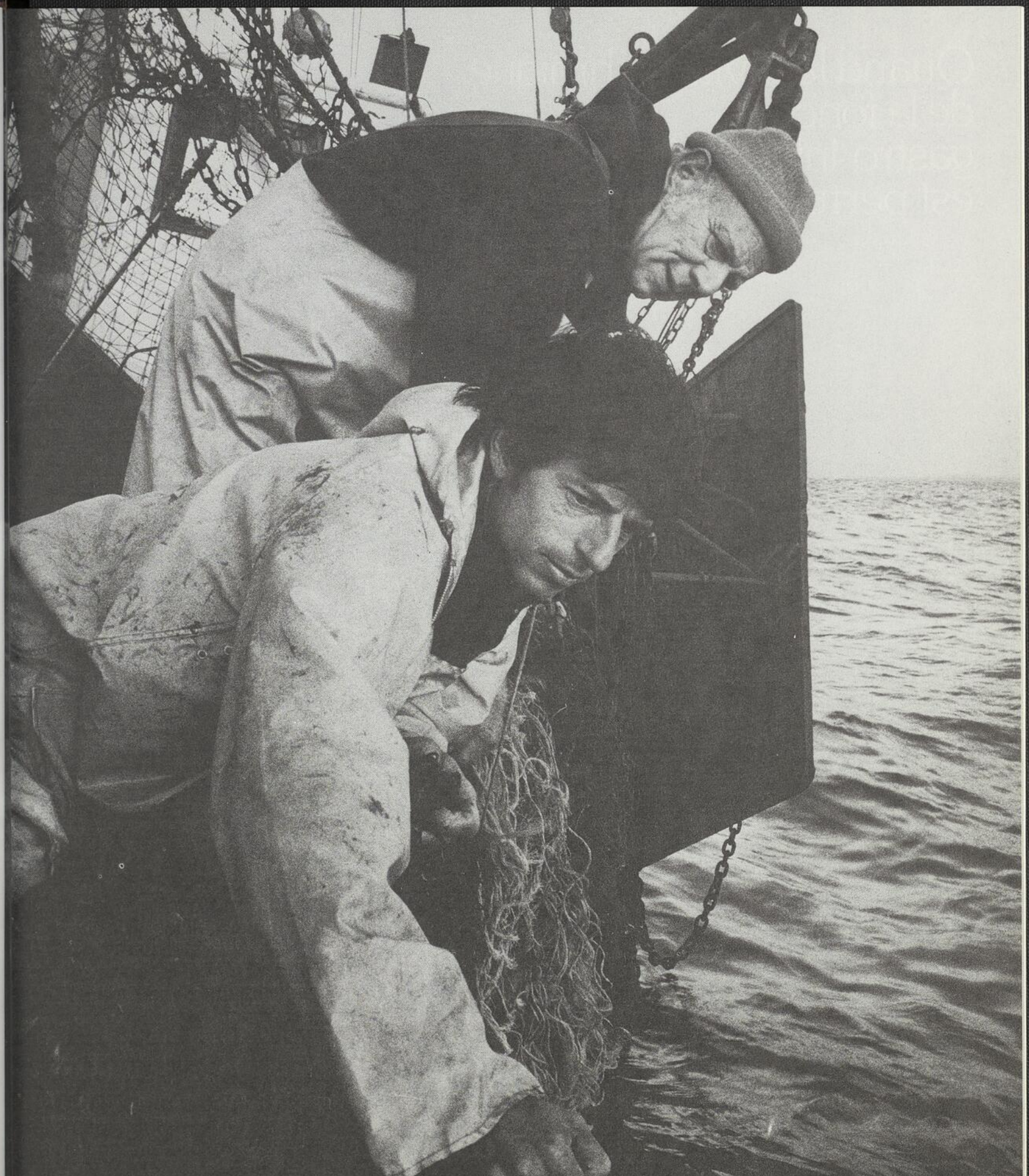
Étienne Paschal Taché naquit en 1795 à Montmagny. Il prit part à la guerre de 1812 et il devint habile médecin. Élu député de l'Islet, il entra au Parlement en 1841 non sans avoir été auparavant l'instigateur de troubles sans portée dans la ville de Montmagny. Ses premières interventions en chambre furent retentissantes puisque, durant la crise entre l'Angleterre et les États-Unis au sujet de l'Oregon, il cristallisa par cette phrase célèbre, tant citée depuis, les sentiments des Canadiens: « Le dernier coup de canon tiré pour le maintien de la puissance anglaise en Amérique le sera par un bras canadien » [24].

Dégoûté toutefois des intrigues politiques, il démissionna dès 1855 du poste de premier ministre auquel il avait accédé deux ans auparavant. En 1858 il était conseiller législatif. Il fut appelé par le gouverneur Monk en 1864 à former un ministère qui eut une courte existence jusqu'au 14 juin 1864. Sir Étienne Paschal décéda quelques mois plus tard en 1865. En ouvrant aux Canadiens l'Océan Atlantique grâce aux provinces maritimes, la Confédération serait, selon Taché, le meilleur moyen d'éviter l'annexion aux États-Unis [25]. La mort l'empêcha de voir les résultats de ses luttes et de celles de ses compagnons d'armes. Toutefois, il n'en mérite pas moins son titre d'Artisan et de Père de la Confédération canadienne.

Cette incursion dans les Mémoires de Philippe Aubert de Gaspé a permis de mieux connaître douze médecins que l'on trouve à l'origine de nos institutions. Nous osons espérer que ce texte apportera quelques lueurs sur des ancêtres parfois oubliés ou ignorés. Philippe Aubert de Gaspé les a connus, les a fréquentés et les souvenirs qu'il nous en a laissés forment une source de renseignements à laquelle il est utile de puiser. Selon Paul Valery: « L'histoire ne nous permet guère de prévoir, mais, associée à l'indépendance d'esprit, elle peut nous aider à mieux voir » [26].

BIBLIOGRAPHIE

1. Lacourcière, Luc: Dictionnaire biographique du Canada, vol. X, 19-23. P.U.L., 1972.
2. Lacourcière, Luc: *op. cit.* 20.
3. Lacourcière, Luc: L'enjeu des « Anciens Canadiens », Cahiers des Dix, no 32, 223-254, 1967.
4. De Gaspé, Philippe Aubert: Mémoires, 6, N.S. Hardy, Libraire-Editeur, Québec 1865.
5. La Rue, Hubert: Voyage sentimental sur la rue Saint-Jean, départ en 1860, retour en 1880, 98, C. Darveau, Québec 1879.
6. Ahern, G. et Ahern, M.: Notes pour servir à l'histoire de la médecine dans le Bas-Canada depuis la fondation de Québec jusqu'au commencement du XIXe siècle, 428, Québec 1923.
7. Roy, Pierre-Georges: A travers les Mémoires de Philippe Aubert de Gaspé, 14, Edition G. Ducharme, Montréal 1943.
8. Cabanès, docteur: Mœurs intimes du passé, 5e série, Les fléaux de l'humanité, 294-317, Editions Albin Michel, Paris.
9. Roy, Pierre-Georges: *op. cit.*, 114.
10. Roy, Pierre-Georges: *op. cit.*, 18.
11. Leblond, Sylvio: Une conférence inédite du docteur Joseph Painchaud; dans Trois siècles de Médecine Québécoise, 56-65, La Société historique de Québec, cahiers d'histoire, no 22, Québec, 1970.
12. Malchelosse, Gérard: Mémoires Romancées, Cahiers des Dix, no 25, 103-146, Montréal, 1960.
13. Desjardins, Edouard: Le docteur Pierre La Terrière et ses traverses. *Un. Méd. du Can.* 98, 797-801, 1969.
14. De Gaspé, Philippe Aubert: *op. cit.*, 466-467.
15. Malchelosse, Gérard: *op. cit.*, 138.
16. Desjardins, Edouard: La profession de foi politique du docteur Marc-Paschal Laterrière. *Un. Méd. du Can.*, 99, 1290-1300, 1970.
17. Massicotte, E.Z.: Athlètes canadiens-français, 75-76, Librairie Beauchemin, Montréal, 1909.
18. Ahern, G. et Ahern, M.: *op. cit.*, 351-352.
19. Roy, Pierre-Georges: *op. cit.*, 20-21.
20. Roy, Pierre-Georges: *op. cit.*, 70.
21. Roy, Pierre-Georges: *op. cit.*, 98-99.
22. Lessard, Richard: Un de nos illustres devanciers: Jean-François Gaulthier. *Un. Méd. du Can.*, 95, 676-678, 1966.
23. Vallée, Arthur: Un biologiste canadien, Michel Sarrazin, 195-199, L.A. Proulx, Québec, 1927.
24. Wade Mason: Les Canadiens français de 1760 à nos jours, tome I, 202 et 277, Cercle du livre de France, Ottawa, 1966.
25. Taché, Louis: Sir Etienne-Pascal Taché et la Confédération. Revue de l'Université d'Ottawa, avril-juin, 1935.
26. Valéry, Paul: Variété, tome I, 165, Paris, 1934.



Les traditions de chaque nouvelle génération dépendent du degré d'excellence du standard des générations précédentes.

Donnatal®

Depuis près de deux générations, Donnatal reste l'antispasmodique/sédatif le plus prescrit au Canada.

Pour informations complètes quant à la prescription, consulter la documentation sur ce produit ou le Compendium.

A·H·ROBINS

La Compagnie A.H. Robins du Canada, Ltée, Montréal, Québec.

Quand l'activité rythmique de la fonction gastro-intestinale est perturbée...



- Dyskinésie gastro-duodénale
- Gastrite avec ou sans reflux
- Dyskinésie post-prandiale
- Dyskinésie gastro-duodénale post-opératoire

associées aux symptômes suivants: nausées • vomissements • douleurs épigastriques • flatulence • brûlements d'estomac.

...MAXERAN® aide à rétablir le rythme de la fonction gastro-intestinale supérieure

MAXERAN®

La marque originale du Métoclopramide au Canada

NORDIC PHARMACEUTIQUES LTÉE
PHARMACEUTICALS LTD
Laval, Qué. Canada

MAXERAN®
Le modificateur du comportement digestif

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, distension abdominale, etc.
Intubation du petit intestin: Maxeran facilite et accélère l'intubation du petit intestin.

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 ganglioplégiques 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.
A 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 foetus.

Posologie et administration.
Ralentissement de la vidange gastrique
Adultes
Comprimés. ½ 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.
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 50 et 500 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.

NORDIC
PHARMACEUTIQUES LTÉE
PHARMACEUTICALS LTD
Laval, Qué. Canada.

revue de livres

P. DECOULX et J.P. RAZEMON — **Traumatologie clinique.** Masson et Cie, édit., Paris, 1976.

Le volume des professeurs Decoulx et Razemon de Lille: *Traumatologie clinique — séméiologie clinique de l'appareil moteur de l'adulte* se présente, en 1976, sous une forme revue et augmentée. Il s'agit d'une troisième édition parue chez Masson.

L'avant-propos de la présente édition se lit ainsi: « Depuis les éditions précédentes, il a paru nécessaire de compléter ce livre par quelques améliorations récentes. Il peut sembler étonnant que l'examen clinique de l'appareil locomoteur ait pu se modifier depuis quelques années... Il est remarquable que les possibilités nouvelles de réparation des lésions traumatiques et les techniques chirurgicales récentes obligent à mieux connaître certains symptômes et à mieux apprécier certaines impotences ».

L'ouvrage de Decoulx et Razemon compte 266 pages et 271 figures. En quinze chapitres, il couvre l'ensemble du domaine de la traumatologie clinique. On y parle de l'examen des fractures, des mouvements et positions, de l'examen de l'épaule, du coude, du poignet, de la main, de la hanche de l'adulte, du genou, du cou de pied et du pied, de l'examen du rachis, de la traumatologie neurologique, des tests musculaires, de l'examen d'une brûlure, des examens radiologiques. Pour terminer, il est question des barèmes d'invalidité.

Le volume de Decoulx et Razemon peut être très précieux pour l'étudiant en médecine qui y trouvera un instrument d'étude méthodique et au point; il est indispensable pour le médecin qui œuvre en département d'urgence et il veut être un rappel de toutes les notions indispensables à la manœuvre chirurgicale du traumatologiste spécialisé.

L'ouvrage permet la consultation rapide et il apporte la réponse à la plupart des problèmes susceptibles de se rencontrer.

Édouard DESJARDINS

T. de ROO — **Atlas de lymphographie.** Maloine, édit., Paris et Stenfert Kroese de Leiden, 1975.

Ce magnifique *Atlas de lymphographie,* dû à la conception du docteur T. de Roo, radiologue de l'hôpital Centrel d'Alkmaar, aux Pays-Bas, est précédé d'une préface écrite par le professeur A. Rüttimann, radiologue de l'hôpital Triemli, de Zurich en Suisse, qui explique que: « Le radiologue dispose

maintenant d'une nouvelle méthode d'examen qui lui offre un large champ de possibilités diagnostiques. Cette méthode exige toutefois une connaissance approfondie de l'anatomie topographique, de l'histologie et de la physiologie du système lymphatique, des effets des produits de contraste, de la nature des complications possibles et une connaissance clinique de toutes les maladies possibles du système lymphatique ».

Le professeur Rüttimann affirme que le « diagnostic de malignité et la détermination des causes du lymphœdème sont aujourd'hui inconcevables sans lymphographie ».

Grâce au docteur T. de Roo, le radiologue dispose par la consultation de l'*Atlas de lymphographie,* par cette nouvelle méthode d'examen, de grandes facilités diagnostiques.

Le docteur T. de Roo est un pionnier de la lymphographie. Il a pris une large part à son développement en améliorant la technique du diagnostic. Il a, en outre, analysé sur de grandes séries de malades les résultats des méthodes d'examens radiologiques complémentaires.

On peut dire qu'il a étudié en profondeur les possibilités et les limitations de la visualisation des métastases tumorales.

L'*Atlas de lymphographie* est un fort volume de 190 pages, illustré de 387 figures très démonstratives, grâce à leur clarté; neuf photographies en couleur s'y retrouvent. L'Atlas est divisé en plusieurs chapitres: l'introduction, l'historique, l'anatomie, la technique, la lymphographie normale, la lymphadémographie normale, les indications d'un examen lymphographique et les examens pathologiques, les examens radiologiques complémentaires, les complications, les références.

Le but de l'auteur, en présentant cet Atlas, est de répondre au besoin d'un résumé précis des possibilités diagnostiques de la lymphographie qui est basé sur son expérience personnelle.

Il entend ainsi offrir à ses collègues un tableau acceptable de la lymphographie telle qu'elle se pratique aujourd'hui en mettant l'accent sur la valeur diagnostique d'une méthode confirmée par la pratique.

Inutile de décrire longuement cet excellent travail du docteur T. de Roo, puisque par définition un atlas a pour raison d'être d'enseigner par l'image.

L'iconographie est réussie sur toute la ligne et tout spécialiste ne peut que s'en réjouir.

La typographie est de plus excellente et elle met bien en relief la technique de la lymphographie. Les indications de son emploi sont la maladie de Hodgkin, la maladie de Bryl-Symmers, la maladie de Whipple, le réticulosarcome, la leucémie lymphoïde chronique, le lymphosarcome et, bien sûr, les lymphœdèmes primitifs et secondaires des extrémités.

Cet Atlas apparaît indispensable à toute bibliothèque médicale universitaire.

Édouard DESJARDINS

Edmond SCHULLER — **Les insomnies et le sommeil.** Robert Laffont, édit., Paris, 1976.

Le volume du docteur Edmond Schuller sur « *les insomnies et le sommeil* » fait partie de la collection de Robert Laffont de Paris intitulée: « *Comprendre pour guérir* ». Ce livre est le onzième de la collection; il offre 272 pages de texte, 22 figures, 9 reproductions d'illustrations démonstratives et 14 tableaux.

L'ouvrage du docteur Edmond Schuller est divisé en neuf parties: 1) historique; 2) une nuit de sommeil normal; 3) les mécanismes du sommeil et du rêve; 4) la nécessité du sommeil; 5) les fonctions du sommeil et du rêve; 6) les variations physiologiques du sommeil; 7) le sommeil et le rêve chez les animaux; 8) les troubles du sommeil; 9) les traitements du sommeil.

Dans son introduction, l'auteur encourage le lecteur à approfondir ses démonstrations. Il affirme en effet que « grâce aux clefs découvertes récemment, (nous) ouvrons donc les portes du sommeil, monde secret et singulier de l'obscurité et du repos, avec la certitude d'y trouver une face cachée de la vie et non un désert; faire disparaître l'appréhension (consciente ou non) du sommeil est sans doute un moyen très efficace de combattre beaucoup d'insomnies. Quand vous aurez lu ce livre, vous saurez l'essentiel de nos connaissances actuelles sur le sommeil, ses manifestations, ses mécanismes et ses motifs, ses rythmes électriques et ses processeurs biochimiques. »

L'auteur termine cet avant-propos en écrivant que « ce livre doit être dédié en particulier à tous mes amis qui, dans le cadre de l'Institut national de la recherche médicale (INSERM) ou du Centre national de la recherche scientifique (CNRS) ont contribué à ces découvertes; puissent celles-ci être utiles à beaucoup ! »

Le rappel historique et littéraire donne bonne bouche à celui qui hésite à parcourir le volume du docteur Edmond Schuller; il y trouvera le nom d'auteurs célèbres : Chamfort, Shelley, Gérard de Nerval, Marcel Proust, Wagner, Bergson, Rimbaud,



lorsque l'oreille externe ou la chambre antérieure de l'oeil sont menacées d'une inflammation ou d'une infection

Neo-Cortef

gouttes oto-ophtalmiques

Composition par ml:
Acétate d'hydrocortisone ..... 15 mg (1.5%)
Sulfate de néomycine ..... 5 mg
(corr. à 3.5 mg de néomycine base)

Présentation: Concentration à 1.5%, en flacons compte-gouttes de 5 ml.

Mode d'emploi: OEIL—Comme traitement d'attaque, instiller 1 ou 2 gouttes, toutes les heures pendant la journée et toutes les deux heures pendant la nuit. Une fois l'amélioration obtenue, réduire à 1 goutte trois ou quatre fois par jour. OREILLE—2 ou 3 gouttes dans le conduit auditif externe, deux ou trois fois par jour.

Neo-Cortef

onguent oto-ophtalmique

Composition par gramme:
Acétate d'hydrocortisone ..... 5 mg (0.5%)
ou 15 mg (1.5%)
Sulfate de néomycine ..... 5 mg
(corr. à 3.5 mg de néomycine base)

Présentation: Concentrations à 0.5% et 1.5%, en tubes de 3 g avec bec applicateur.

Mode d'emploi: OEIL—3 ou 4 applications par jour. OREILLE—1 à 3 applications par jour dans le conduit auditif externe.

Contre-indications: Affections virales de la cornée et de la conjonctive; tuberculose oculaire; affections fongiques de l'oeil; infections purulentes aiguës et non traitées des yeux qui, comme d'autres affections d'origine microbienne, peuvent être dissimulées ou aggravées par le corticoïde.

Avertissement: L'emploi ophtalmique prolongé de corticostéroïdes peut entraîner, chez certains sujets, une augmentation de la pression intra-oculaire et, dans les affections causant un amincissement de la cornée, provoquer une perforation. Une documentation détaillée sur les réactions secondaires, les précautions, etc . . . est envoyée sur demande.

MEMBRE ACIM

731 MARQUE DÉPOSÉE: NEO-CORTEF CF 6849.2

Upjohn

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

Gide, Valéry et Alain. Chacun dépeint à sa manière ce qu'Alain dans ses Propos notait comme les conditions d'un bon endormissement : « L'effort pour dormir écarte le sommeil... avant de dormir soi-même, il faut faire dormir ses pensées. »

L'auteur rappelle également que Napoléon avait pris l'habitude « de brefs assoupissements », car « il avait la merveilleuse faculté de s'endormir rapidement là où il se trouvait et pour la durée qui lui convenait. Il pouvait aussi dormir trois ou quatre heures d'un sommeil très profond, puis se réveiller frais et dispos, même en pleine nuit ».

Suivant la consigne établie par les auteurs de la Collection « Comprendre pour guérir », le docteur Schuller a écrit en un langage clair ce qu'est le sommeil et comment on peut se guérir des insomnies.

Cet ouvrage est d'une lecture très agréable et il ferait un excellent compagnon de vacances.

Édouard DESJARDINS

Stedman's Medical Dictionary. Wilkins & Wilkins, édit., Baltimore, 23e édition, 1976.

La réputation du Stedman's Medical Dictionary est telle que personne ne peut être surpris de voir apparaître en 1976 une 23e édition.

Le choix des rédacteurs est très sévère et ne collaborent que les professeurs qui ont fait leur marque dans une spécialité donnée; on en compte quarante-trois au sommaire de la vingt-troisième édition. Quant aux illustrations, elles sont le fief de John A. Parker, de Washington, D.C., qui est assisté de professeurs des arts appliqués aux sciences de la médecine et d'illustrateurs reconnus pour leur compétence.

Le dictionnaire Stedman est un fort volume de 1,680 pages; il est relié et indexé sur la tranche; ce qui permet une consultation rapide.

L'éditeur reconnaît que pour rendre plus lisible la 23e édition, on a élargi grandement le champ du vocabulaire et essayé de réaliser un meilleur effort d'intégration et de cohérence, le tout en concordance avec les conditions souvent divergentes des diverses spécialités.

Les multiples superspécialités qui surgissent de temps à autre ont singulièrement compliqué le travail de la rédaction.

On a retenu dans l'édition présente les pages consacrées à l'étymologie "As with all modern learning, the vocabularies of the life sciences keep pace with the growth of knowledge. New theories, new concepts, new discoveries all must have, it seems, new words and new groupings of words to describe and define them in speech and print." Pour favoriser la compréhension de certains mots qu'affectionnent la médecine et la pathologie, l'éditeur a jugé bon de reproduire en page du début l'alphabet grec.

Le dictionnaire contient également la liste des racines propres aux mots médicaux.

Pour faciliter la tâche des usagers du dictionnaire, on trouve également trois tableaux des dérivations des termes médicaux : le pluriel, l'adjectif et les mots composés.

Bref, ce dictionnaire est de belle tenue; il a une toilette typographique qui plaît où succèdent aux lettres grasses les lettres simples majuscules ou minuscules.

Il doit être recommandé à tous les directeurs de bibliothèque hospitalière ou universitaire et il fera la joie du médecin écrivain, du journaliste médical et de tous les chercheurs qui, par leur métier, doivent beaucoup écrire et consulter les auteurs anciens et récents.

Édouard DESJARDINS

Jean LORTHIOIR — **Les traumatismes de la main.** De Visscher, Bruxelles, et Maloine, Paris, édit., 1976.

Jean Lorthioir, chirurgien belge, dont le nom est attaché à l'organisation de la Société internationale de chirurgie, vient de faire paraître un petit volume sur la chirurgie de la main qui est mis sur le marché dans une édition conjointe de l'éditeur de Bruxelles A. de Visscher et de l'éditeur Maloine, de Paris.

La préface de ce livre fait une mise au point très claire. « Il y a quelques années, la chirurgie de la main ne représentait qu'un chapitre particulier de la chirurgie générale, alors que le pourcentage des plaies de la main atteignait et atteint encore aujourd'hui (1976) 30% des cas de traumatologie... Parvenue au faîte de la gloire, la main est devenue le "high life" de la chirurgie. Dans plusieurs pays existent de très fermés "hand clubs". »

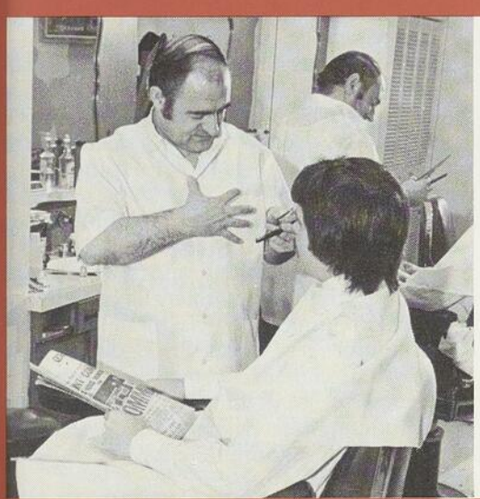
Jean Lorthioir ajoute que « la chirurgie d'urgence de la main s'avère aisée, pour autant que l'on respecte quelques principes, mais demande du chirurgien douceur, patience et minutie. Les éléments à réparer sont fragiles et toute manœuvre intempestive peut compromettre le résultat éloigné ».

L'ouvrage de Jean Lorthioir comprend 127 pages et 50 figures. Il est divisé en deux parties, auxquelles vient se greffer un appendice.

La première partie comprend un rappel anatomique (squelette, muscles, vaisseaux, nerfs), quelques

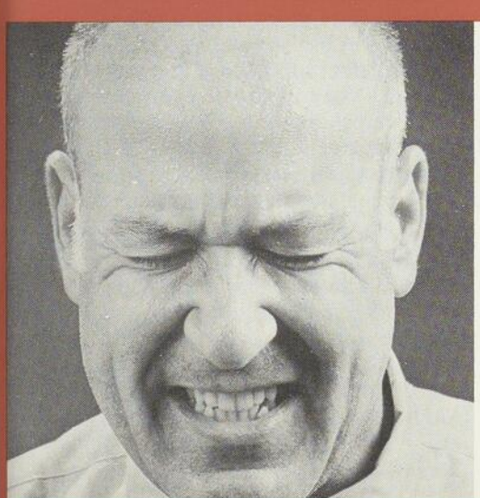
INDÉRAL*

(PROPRANOLOL)



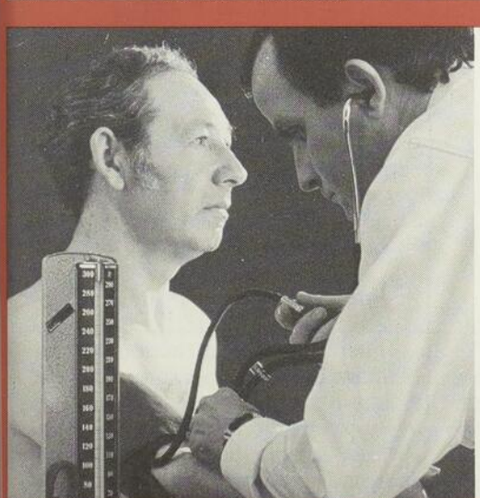
Dans l'arythmie cardiaque

L'intérêt d'Indéral, parmi les médicaments classiques utilisés en prophylaxie et en thérapeutique des arythmies cardiaques, a été confirmé pendant dix ans en clinique.



Dans l'angor

Indéral procure à l'angineux une nouvelle stabilité en protégeant son cœur des effets d'une stimulation adrénergique excessive et lui permet de vivre sans subir les crises douloureuses dues à son état.



Dans l'hypertension

Indéral représente un nouveau concept et un progrès important dans le traitement médical de l'hypertension.

Le visage d'un agent cardiaque à multiples fins

temps de lecture: 21 minutes

En prophylaxie et traitement des arythmies cardiaques

Indéral entre en concurrence avec les catécholamines

Indéral (propranolol) possède une structure moléculaire analogue à celle de l'isoprotérénol (stimulant β-adrénergique). Il entre spécifiquement en concurrence avec les catécholamines à l'égard des sites récepteurs β-adrénergiques disponibles dans les tissus du myocarde et du noeud sinusal. En bloquant efficacement l'accès de certaines molécules de catécholamine, Indéral contribue à réduire le rythme d'initiation des impulsions dans le noeud sino-auriculaire, à diminuer la vélocité de la conduction, à augmenter la période réfractaire dans le noeud auriculo-ventriculaire, enfin à diminuer l'automaticité et la contractilité du muscle cardiaque.

Le rythme sinusal peut être rétabli et la fréquence des arythmies diminuée - *même lorsque d'autres médications ont échoué.*

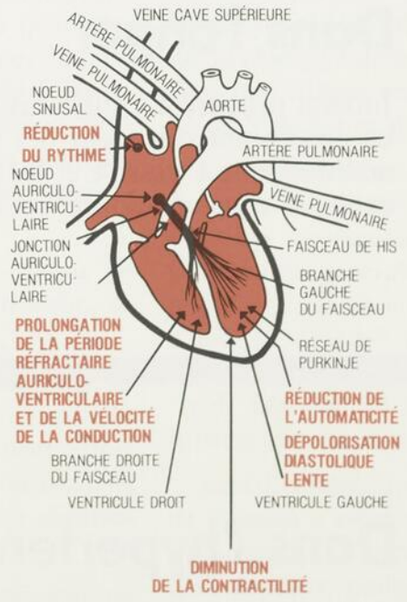
Effets de la stimulation des récepteurs β-adrénergiques sur le coeur

La stimulation des récepteurs β-adrénergiques par l'action des catécholamines, et principalement de la norépinéphrine, modifie les fonctions électrophysiologiques du coeur. Il en résulte (1) une augmentation du rythme d'initiation des impulsions au niveau du noeud sino-auriculaire (2) l'augmentation de la vélocité de la conduction et la diminution de la période réfractaire du système auriculo-ventriculaire (3) l'augmentation de l'automaticité et (4) le renforcement de la force contractile. La modification des fonctions électrophysiologiques a pour conséquence une augmentation de l'activité chronotrope et inotrope.

Le rôle des bloqueurs des récepteurs β-adrénergiques dans le traitement des arythmies



EFFETS DES BLOQUEURS β-ADRÉNERGIQUES



Indéral en bloquant l'accès des sites β-adrénergiques diminue ou prévient les effets de la stimulation des catécholamines. En conséquence, Indéral peut prévenir ou enrayer les arythmies causées ou entretenues par la stimulation des récepteurs β-adrénergiques.

Indéral ne doit pas servir au traitement des arythmies à prédominance parasympathique telles que la bradycardie sinusale. Les arythmies consécutives à un bloc du système de conduction constituent également une contre-indication à l'emploi d'Indéral.

Administré en doses supérieures à celles qui produisent l'inhibition des récepteurs β-adrénergiques, Indéral exerce sur les membranes une activité anti-arythmique comparable à celle de la quinidine et qui a pour effet de stabiliser les membranes cardiaques. Certains cliniciens sont d'avis que cette propriété joue un rôle sur les effets d'Indéral dans les arythmies relevant d'un surdosage digitalique.

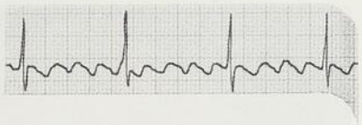
L'effet bloquant d'Indéral contre la stimulation excessive des catécholamines tel que vu par un artiste. Les molécules d'Indéral (rouges) entrent spécifiquement en concurrence avec les molécules de catécholamine pour l'occupation des sites des récepteurs β-adrénergiques dans les tissus cardiaques.



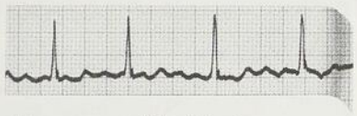
Indéral par son action β-bloquante, protège le coeur de la stimulation excessive des catécholamines. Indéral a été le premier agent bloqueur des récepteurs β-adrénergiques.

INDÉRAL...
dans les troubles du rythme cardiaque

Le flutter auriculaire



La fibrillation auriculaire



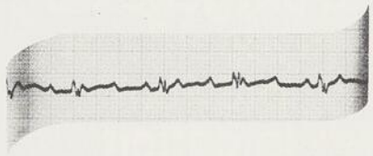
Flutter et fibrillation auriculaires

Dans la plupart des cas de flutter et de fibrillation auriculaires, on obtient un effet intéressant par la réduction du rythme ventriculaire (effet obtenu par un blocage auriculo-ventriculaire partiel). A l'occasion, le retour au rythme sinusal peut être obtenu, mais le mécanisme de cette action est inconnu. Indéral peut être d'un bon appoint avec la digitaline dans le traitement de ces formes d'arythmie.

Tachycardie ventriculaire

En présence de tachycardie ventriculaire, lorsque l'imminence de la mort exige l'intervention en quelques minutes et que l'on n'a pas la possibilité d'administrer un choc électrique, on injecte lentement une faible dose d'Indéral par voie intraveineuse. Dans l'éventualité de l'échec d'un premier choc électrique, l'injection intraveineuse d'Indéral rend le choc suivant efficace. Bien que le traitement ne soit pas sans risques, on doit les accepter dans ces cas, mais toutefois la prudence dans l'administration du médicament les réduit au minimum. Il est donc essentiel de procéder avec circonspection et sous contrôle électrocardiographique constant afin d'assurer que le cœur défaillant retienne l'élan sympathique susceptible de maintenir le tonus myocardique.

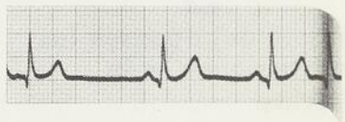
Les tachyarythmies du surdosage digitalique



Intoxication digitalique

Les tachyarythmies digitaliques peuvent porter le médecin à croire que la posologie a été insuffisante et en conséquence à augmenter la dose de ce médicament. Or, dans ces cas, l'injection intraveineuse d'Indéral peut supprimer en quelques minutes les tachyarythmies relevant d'un surdosage digitalique. Lorsque le rythme normal est rétabli, un traitement oral d'entretien avec Indéral est indiqué.

Extrasystoles auriculaires persistantes



Les arythmies associées aux agents anesthésiques

Les tachycardies et les extrasystoles précoces de diverses origines relèvent parfois d'une association de facteurs tels que l'usage de l'agent anesthésique lui-même, l'accumulation d'anhydride carbonique, le traumatisme de la stimulation chirurgicale et l'élévation des taux de catécholamines dans la circulation. De plus, les arythmies peuvent avoir pour cause l'administration concomitante de fortes doses de substances sympathicomimétiques, comme l'épinéphrine par exemple, et de certains anesthésiques du type hydrocarbure. Lorsque les autres mesures suppressives ont échoué, on peut administrer Indéral par voie intraveineuse. Si l'on doit administrer de l'épinéphrine ou d'autres agents vasoconstricteurs au cours d'une intervention chirurgicale et qu'on a raison de craindre que ces substances causent des troubles du rythme, l'administration orale pré-opératoire d'Indéral peut en réduire le risque.

INDÉRAL dans le traitement des arythmies cardiaques

L'administration de faibles doses intraveineuses d'Indéral est d'un intérêt pratique indéniable au cours des interventions chirurgicales sur le cœur en raison de la nécessité fréquente de recourir à la circulation extracorporelle. Dans ces cas, l'arythmie peut être attribuée à la digitalisation préalable du sujet.

On ne doit pas utiliser Indéral dans le traitement des arythmies associées aux agents anesthésiques qui produisent une action dépressive sur le myocarde par exemple le chloroforme et l'éther; ces arythmies sont ordinairement compensées par la libération concomitante de catécholamines—voir sous CONTRE-INDICATIONS.

«Les premiers impératifs dans l'emploi des inhibiteurs des récepteurs β-adrénergiques sont d'en comprendre le mode d'activité, de reconnaître les cas impunément accessibles au traitement, d'identifier les sujets traités à la digitaline ou aux diurétiques pour qui le traitement est indiqué et ceux pour qui il ne saurait l'être. En tenant compte des types d'arythmies en cause et de l'état clinique du malade, Indéral peut aider à prévenir ou à enrayer divers troubles du rythme cardiaque.»[1]

Les bloqueurs des récepteurs β-adrénergiques dans le traitement de l'angor

Une thérapie qui dépasse les mesures classiques et la nitroglycérine

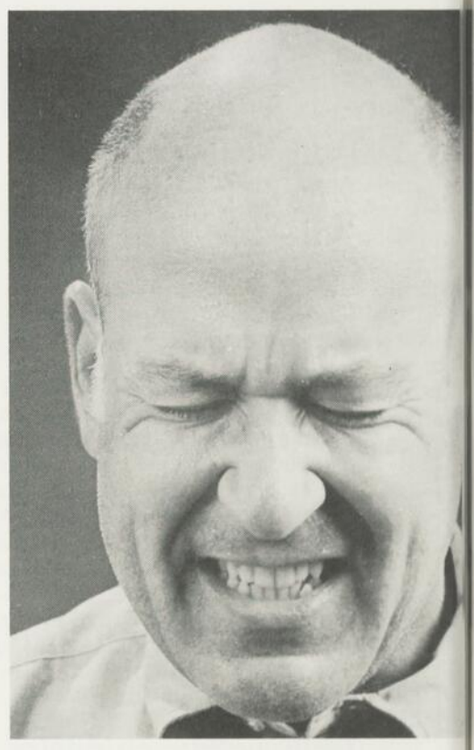
Indéral est une nouvelle thérapeutique de l'angor. Indéral prévient les crises angineuses en protégeant le coeur de la stimultation adrénergique excessive.

Le blocage des récepteurs β-adrénergiques du coeur produit par Indéral, abaisse la fréquence cardiaque inutilement élevée et réduit le débit cardiaque excessif et donc la consommation d'oxygène. En conséquence, Indéral augmente considérablement chez le malade la tolérance à l'effort et celui-ci peut mener une vie plus normale.

Expérience clinique considérable

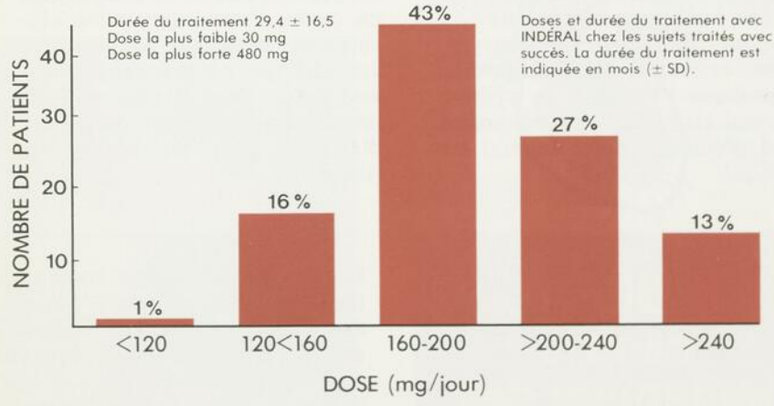
L'emploi d'Indéral dans le traitement de l'angor a fait l'objet de près de 5000 publications dont un grand nombre d'essais cliniques avec témoins. Or, les résultats de ces travaux ont confirmé l'efficacité d'Indéral dans la réduction de la fréquence des crises douloureuses et l'augmentation de la tolérance à l'effort.

INDÉRAL diminue la consommation d'oxygène du myocarde et prévient le déficit en oxygène



▲ Lorsque la tension, l'effort ou les troubles émotifs stimulent indûment les récepteurs β-adrénergiques cardiaques, le rythme cardiaque s'accélère, la force de contraction du myocarde augmente—le débit cardiaque est accru et l'apport en oxygène au niveau de la cellule myocardique est insuffisant—le sujet est alors saisi d'une douleur opinâtre, caractéristique, expression de l'anoxie du myocarde.

Protocole d'un des nombreux essais à double insu[2]



121 sujets dont 95 porteurs d'affection coronarienne

L'activité d'Indéral est insurpassée en prophylaxie chronique de l'angor. A condition d'être administré en doses suffisantes, Indéral a donné chez des milliers d'angineux des résultats tels que cet agent est aujourd'hui le plus couramment prescrit des médicaments antiangoreux.

La présente étude concerne le traitement au long cours de 121 angineux. Dans la plupart des cas, la présence d'athérosclérose avait été déterminée par angiographie coronarienne.

On a administré des doses d'attaque de 20 mg à 40 mg d'Indéral trois fois par jour; les prises ont ensuite été ajustées selon la réponse du sujet pour réaliser un effet optimal. On procéda alors à des essais croisés à double insu avec Indéral et des placebos administrés pendant deux à quatre semaines consécutives selon un schéma randomisé.

Les malades ont noté quotidiennement le nombre de leurs crises douloureuses, ainsi que le nombre de comprimés de nitroglycérine employés à les combattre et les circonstances associées avec les manifestations d'angor. Les critères selon lesquels les chercheurs ont évalué les résultats obtenus avec Indéral et les placebos ont été les suivants: (1) une réduction de 50 p. cent du nombre des crises angineuses; (2) une diminution d'au moins 50 p. cent de la consommation de

nitroglycérine; (3) la disparition de l'un ou de plusieurs des facteurs déterminants de l'angor. Par ailleurs, on ne considéra que les cas qui accusèrent une amélioration soutenue au cours de l'entière période d'observation. Lorsque les effets secondaires exigèrent l'interruption du traitement, les résultats furent considérés comme échecs cliniques même si l'angor avait été soulagé. On compara les résultats cliniques et ceux du cathétérisme chez les malades qui ont répondu et chez ceux qui n'ont pas répondu au traitement.

Résultats d'un essai à double insu avec le propranolol

	succès	échecs
affection coronarienne présente	83 (86%)	12 (14%)
absence d'affection coronarienne	6 (23%)	20 (77%)

Réponses aux questions les plus fréquemment posées au sujet d'Indéral

Doit-on réserver l'emploi d'Indéral aux cas d'angine de poitrine avérés ou critiques?

Non. Nombreux sont les cardiologues qui voient aujourd'hui le propranolol comme une thérapeutique fondamentale chez la plupart des sujets qui ont de fréquentes crises angineuses à moins qu'il n'existe des contre-indications spécifiques à son usage . . . «Bien que les observations et recommandations varient dans la littérature médicale, ce qui est normal dans des études de cette nature, les renseignements recueillis pendant plus de dix ans indiquent que le blocage des récepteurs β-adrénergiques possède une valeur prophylactique indiscutable à longue échéance dans cette affection. De nombreuses substances β-bloquantes ont été étudiées avec des résultats analogues mais c'est le propranolol qui a fourni, sans conteste, la plus vaste expérience. La tolérance à l'effort peut être augmentée soit par une seule dose ou par l'administration chronique de propranolol; l'existence à la fois subjective et électrocardiographique d'hypoxie myocardique est modifiée mais probablement sans la corrélation étroite notée avec la nitroglycérine. La plupart des rapports confirment que l'administration chronique de propranolol diminue la fréquence des crises angineuses et la consommation de nitroglycérine chez la plupart des sujets. L'effet bénéfique traduit en pourcentage des individus soulagés et en importance de l'amélioration rapportée paraît relié a l'intensité de la dose, jusqu'à 400 mg au moins par jour.»[3]

En quoi l'effet d'Indéral diffère-t-il de celui des nitrates prétendus «à action prolongée»?

La thérapeutique de l'angor avec le propranolol diffère fondamentalement du concept traditionnel régissant l'emploi des substances d'autre nature et qui consiste à augmenter la circulation dans les coronaires. Le blocage des récepteurs bêta vise à prévenir l'ischémie du myocarde et la douleur qui résulte de celle-ci par la réduction de l'effort requis par la contractilité cardiaque. On atteint ce résultat par le blocage pharmacologique des récepteurs myocardiques β-adrénergiques ce qui a pour effet d'atténuer l'augmentation des besoins du myocarde en oxygène qui résulte de la stimulation adrénergique.

Il est difficile de prouver sans équivoque que les nitrates à action prolongée sont efficaces et plusieurs travaux ont conclu qu'ils ne sont guère plus efficaces que les placebos. [4]

Comment le malade réagit-il à Indéral lorsque la posologie est majorée pour réaliser le niveau thérapeutique optimal?

Dans l'ensemble, Indéral est bien toléré. Le passage d'un niveau thérapeutique à l'autre s'effectue généralement sans heurt lorsque l'ajustement de la posologie se fait graduellement, par paliers correspondant aux besoins individuels du sujet. Si des effets secondaires surviennent à la posologie élevée, on doit réduire celle-ci au niveau où les réactions secondaires disparaissent.

Quelle signification pharmacologique possèdent les bloqueurs des récepteurs β-adrénergiques dans l'insuffisance cardiaque et est-elle un sujet d'inquiétude chez les angineux choisis judicieusement pour traitement avec Indéral?

L'agent bloqueur des récepteurs β-adrénergiques étant susceptible d'augmenter le volume cardiaque et le volume ventriculaire, il est possible que le malade soit précipité en insuffisance cardiaque s'il présente des troubles cardiaques fonctionnels sous-jacents. Une hypertrophie cardiaque et une augmentation du volume ventriculaire accroissent la pression sur les parois ventriculaires. Or, ces facteurs, à leur tour, tendent à augmenter les besoins du myocarde en oxygène. Les malades doivent donc subir un examen de dépistage de l'hypertrophie cardiaque, d'antécédents d'insuffisance cardiaque ou d'infarctus grave du myocarde. Le risque d'insuffisance coronarienne est ainsi minimisé.

Existe-t-il quelque avantage à l'association d'Indéral et des nitrates à action prolongée?

Il est douteux qu'il existe un avantage à cette association. On avait tout d'abord supposé que ces médicaments exerçant une activité de nature différente pourraient en association offrir une activité additive ou synergique. Or, jusqu'ici les études visant à confirmer ce fait ont donné des résultats contradictoires.

Les chercheurs de l'Hôpital Général de Montréal ont soumis les résultats de leurs travaux concernant 23 malades à la Société canadienne des recherches cliniques. Ils ont conclu que les effets bienfaisants de l'administration des médicaments en association peuvent être attribués, semble-t-il, au propranolol; par ailleurs, sauf pour les incidents de céphalées, la réponse à l'isosorbide et au placebo a été identique et on n'a noté aucun effet synergique. [5]

Goldbarg et coll. ont conclu de leurs travaux de recherche: «aucun effet synergique n'a pu être attribué au propranolol et à l'isosorbide.»[6]

Nouvelle stabilité pour le sujet hypertendu

La recherche de nouveaux médicaments antihypertensifs efficaces et sûrs a conduit à l'évaluation de l'agent bloqueur des récepteurs β-adrénergiques Indéral.

Les expériences cliniques intensives portant sur le traitement de l'angor et des troubles du rythme avec Indéral ont mené à la découverte, en 1964, des propriétés antihypertensives de cet agent.

Indéral, seul ou en association avec d'autres antihypertenseurs, réduit la tension artérielle élevée chez les hypertendus. La combinaison d'Indéral et des diurétiques thiazidiques, tels que Diucardin, et des vasodilatateurs périphériques s'est révélée compatible et généralement plus efficace qu'Indéral seul. Par ailleurs, des essais avec d'autres antihypertenseurs n'ont révélé aucune incompatibilité du produit avec les autres agents de même nature.

Les publications récentes décrivent l'efficacité d'Indéral dans le traitement de l'hypertension.

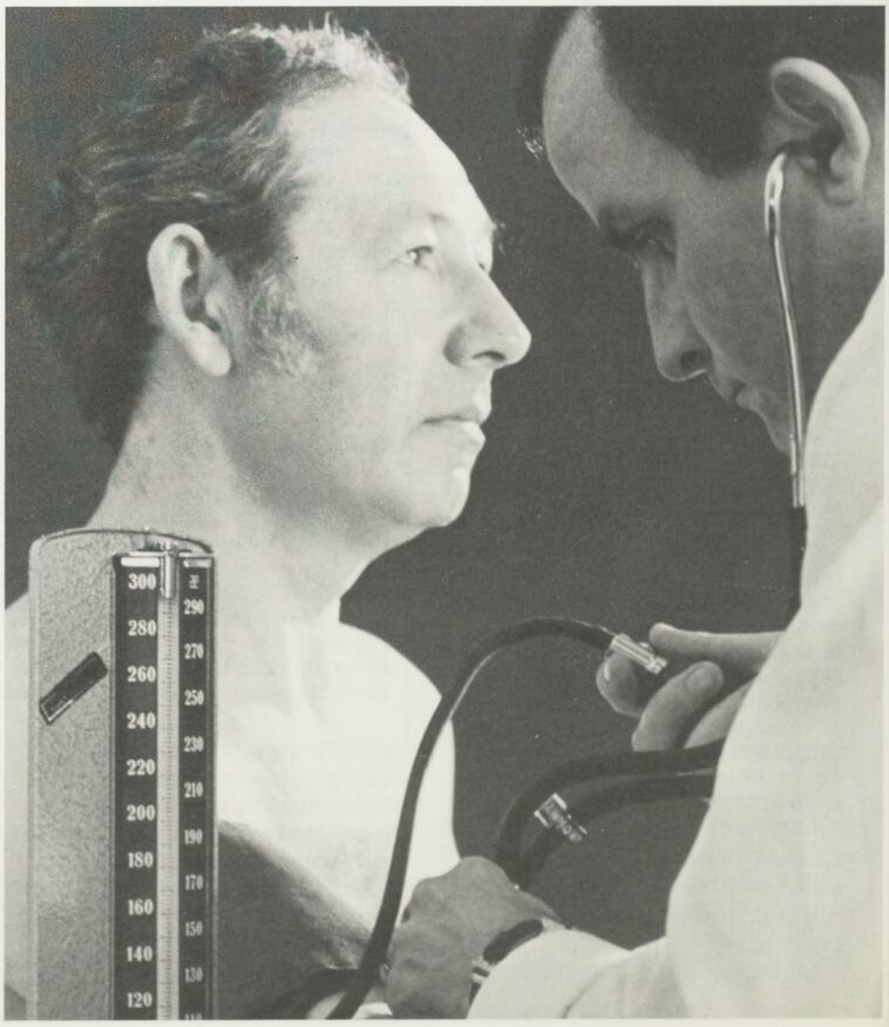
Dans certains cas, Indéral est susceptible de n'atteindre son plein effet antihypertensif qu'après plusieurs jours ou plusieurs semaines. Il a été utilisé en toute sécurité chez les hypertendus qui ont subi des accidents cérébrovasculaires ou un infarctus du myocarde. Indéral ne causant que rarement de l'hypotension orthostatique, maintient la tension artérielle dans l'échelle normale la nuit comme le jour.

«L'emploi des agents hypotensifs d'usage courant est souvent limité par des effets secondaires gênants et inacceptables. Les hypertendus âgés qui souffrent d'étourdissements acceptent difficilement un traitement qui accentue leurs étourdissements; ceux qui manifestent de la dépression sont mal disposés à l'égard d'un traitement qui les déprime davantage; un médicament qui diminue la libido ne paraît certes pas acceptable en faveur d'une baisse de la tension artérielle. Or, le propranolol (Indéral) exerce une activité hypotensive appréciable sans hypotension posturale et il ne produit que de rares effets secondaires d'autre nature. Le produit demeure efficace chez les sujets alités ou sur pied.»[8]

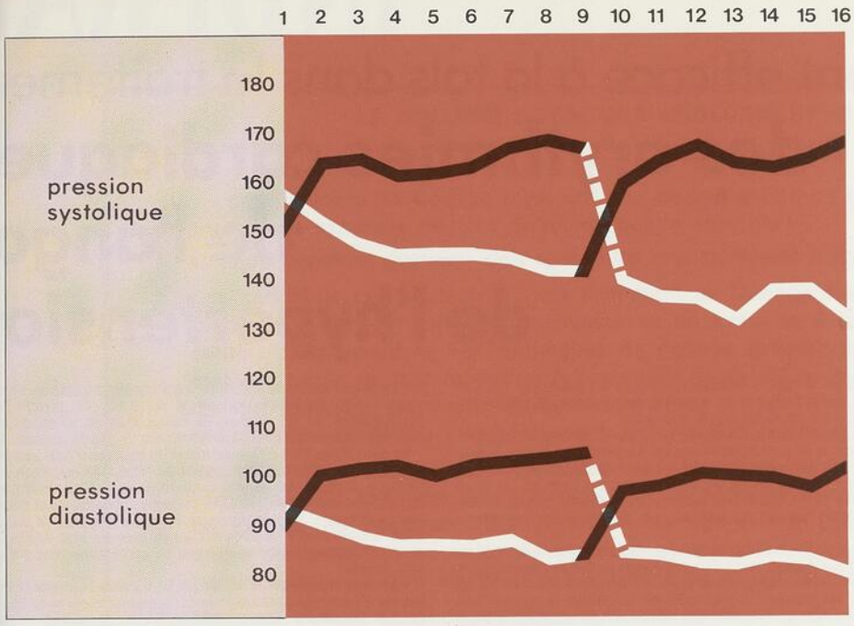
Indéral ne cause à peu près pas d'hypotension soit posturale soit à l'effort. On a rarement rapporté de la léthargie, de la fatigue ou la modification des fonctions sexuelles, causées par le traitement.

INDÉRAL...
une nouvelle conception du traitement de l'hypertension

La tension artérielle est maintenue dans les limites normales chez 80 p. 100 des sujets qui observent le régime thérapeutique approprié.



Stabilisation de la tension artérielle



Protocole d'essai — jusqu'à 320 mg/jour

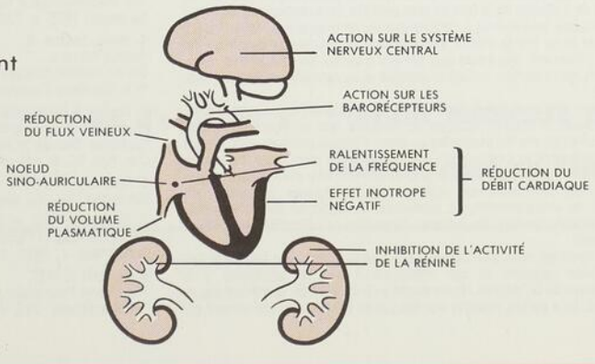
INDÉRAL 50 mois tension artérielle stabilisée	INDÉRAL	Placebo
	Placebo	INDÉRAL
	16 semaines	16 semaines
Diurétiques	administration	continue

Essai croisé à double-insu avec Indéral dans un groupe de 32 sujets hypertendus choisis. Le graphique illustre les tensions systolique et diastolique moyennes au repos et l'effet antihypertensif d'Indéral. Le trait de couleur démontre l'action d'Indéral et la ligne noire, celle du placebo.[7]

Les thérapeutes s'accordent à voir dans INDÉRAL un progrès important dans le traitement de l'hypertension. Cependant, le mécanisme d'action de cet agent dans l'hypertension n'a pas encore été élucidé. Actuellement, on envisage les hypothèses suivantes:

(Ces diverses hypothèses concernant les sièges de l'activité antihypertensive d'Indéral sont illustrées sur le schéma qui suit.)
Certains auteurs ont émis l'hypothèse qu'Indéral agit sur les barorécepteurs c'est-à-dire sur les terminaisons nerveuses sensorielles des parois vasculaires. Des études subséquentes ont démontré qu'Indéral produit une réduction du flux veineux et de la volémie. D'autres auteurs encore ont émis une autre possibilité qui serait la réduction de l'activité rénine produite par Indéral. Une autre théorie avancée par les chercheurs serait l'action d'Indéral sur le système nerveux central.

Hypothèses concernant le mode d'activité antihypertensive d'Indéral**



**Adapté de:
Simpson, F.O.,
Les agents bêta-bloquants dans l'hypertension,
Drugs, Vol. 7, No 1-2, 1974
(Australasian Drug Info. Series.)

Guide posologique d'Indéral

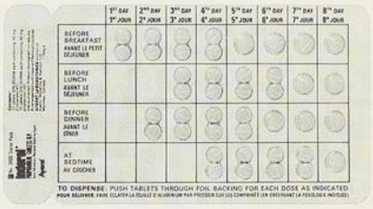
dans l'angor et l'hypertension

1ère étape Posologie d'attaque
Le nécessaire Indéral pour doses d'attaque *(illustré plus bas)*
1er jour, 20 mg.
Augmenter chaque jour de 20 mg pendant une semaine.
Le nécessaire Indéral pour doses d'attaque facilite le régime.

2ème étape Posologie d'entretien dans l'angor
La posologie usuelle est 40 mg quatre fois par jour avant les repas et au coucher.

Angor résistant
On peut augmenter et individualiser les prises pour atteindre les meilleurs résultats avec des effets secondaires minimaux. On a administré des doses atteignant 320 à 400 mg par jour avec de bons résultats. Lorsqu'on prévoit l'interruption du traitement, diminuer graduellement les prises pendant deux semaines.

Précaution
Lorsqu'on envisage l'interruption de l'administration chronique d'Indéral chez les angineux, on doit procéder graduellement. Quelques cas d'exacerbation grave de l'angor et même des infarctus du myocarde ont été rapportés suite à l'interruption brusque du médicament chez des angineux.



Posologie d'entretien dans l'hypertension
Cas d'intensité bénigne ou moyenne:
la posologie usuelle est 40 mg quatre fois par jour avant les repas et au coucher. Certains malades peuvent répondre à 80 mg par jour.

Cas graves:
Dans ces cas, 40 mg quatre fois par jour ne constituent peut-être pas une dose suffisante. On peut l'augmenter graduellement à 80 mg quatre fois par jour. Dans certains cas réfractaires, des doses supérieures à 320 mg par jour peuvent produire un effet supplémentaire. Cependant, dans ces cas, certains spécialistes recommandent l'addition au traitement d'un vasodilateur périphérique tel que l'hydralazine.

N.B.
La MISE EN GARDE concernant l'interruption du traitement avec Indéral ne s'applique qu'aux angineux et non aux hypertendus à moins que ceux-ci ne fassent également de l'angor.

Posologie dans les arythmies cardiaques
10 à 30 mg trois ou quatre fois par jour, avant les repas et au coucher.

Le visage d'un agent cardiaque à multiples fins

temps de lecture: 21 minutes

INDÉRAL

l'agent efficace à la fois dans le traitemen

des arythmies cardiaque

de l'angor

de l'hypertensio

Documentation

Contre-indications: Le propranolol est contre-indiqué dans l'asthme bronchique. La rhinite allergique au cours de la saison pollinique, la bradycardie sinusale et le bloc cardiaque du second ou du troisième degré le choc cardiogénique, la défaillance du ventricule droit secondaire à l'hypertension pulmonaire, l'insuffisance cardiaque (voir ci-après) à moins que l'insuffisance ne soit secondaire à une tachyarythmie justiciable du traitement avec le propranolol c'est-à-dire que chez les sujets avec insuffisance cardiaque accompagnée d'accélération du rythme cardiaque due à une composante sympathique et dont l'état ne répond point à des doses maximales de digitale et de diurétiques. On peut obtenir une amélioration par l'addition prudente du propranolol au régime thérapeutique: et enfin l'anesthésie au chloroforme ou à l'éther est aussi une contre-indication de l'emploi de cette substance.

Bradycardie: A l'occasion, l'administration du propranolol a causé de la bradycardie sinusale due à une activité non opposée du vague. Cet effet a été corrigé par l'administration d'atropine.

Insuffisance cardiaque: On serait fondé à croire semble-t-il, que l'insuffisance cardiaque peut être aggravée par l'administration du propranolol, et d'ailleurs, ce fait a été confirmé en clinique. Bien que la correction d'une arythmie majeure soit susceptible de diminuer l'insuffisance cardiaque et le propranolol intraveineux a été utilisé avec succès dans ces cas, on doit administrer préalablement de la digitale associée à de faibles doses du propranolol. On répète ensuite la manoeuvre au besoin. On doit procéder dans tous les cas sous contrôle électrocardiographique continu. Il est important de noter que l'action inotrope positive des glycosides digitaliques n'est pas abolie par le propranolol.

On a rapporté, occasionnellement, que des sujets, pourtant sans antécédents de défaillance cardiaque, ont manifesté ce symptôme ou d'autres qui pouvaient être en instance de défaillance y ont été précipités consécutivement à une cure avec du propranolol. Dans ces cas, la conduite à tenir dépend de la réponse du sujet au propranolol. Si la réponse n'est pas satisfaisante, l'administration du propranolol doit être interrompue immédiatement; si la réponse est bonne, le sujet doit être digitalisé et suivi de près.

Si la défaillance persiste, le propranolol doit être supprimé. Le nombre de cas où des difficultés de cet ordre surviennent sont rares relativement au nombre de sujets traités.

Mise en garde: On a rapporté quelques cas d'exacerbation grave de l'angor et un certain nombre d'infarctus du myocarde chez les sujets angineux, suite à l'interruption brusque de l'administration du propranolol. Lorsqu'on prévoit l'arrêt du médicament, on doit diminuer graduellement la posologie pendant environ 2 semaines et le malade doit demeurer sous contrôle. Maintenir la même fréquence des doses. En cas d'urgence, procéder au retrait par paliers et sous observation plus stricte encore. Si l'angor s'aggrave de façon marquée ou que le sujet fait de l'insuffisance coronarienne aiguë, reprendre promptement le traitement au moins temporairement. Mettre le malade en garde contre l'arrêt brusque du médicament.

Dans les cas de chirurgie non urgente: le blocage des récepteurs bêta gêne la réponse du coeur aux stimuli. Ainsi des patients recevant du propranolol ont fait une hypotension grave prolongée en cours d'anesthésie. On a aussi rapporté dans certains cas de la difficulté à instaurer et à maintenir la reprise des contractions du coeur. On doit donc, sauf dans les interventions pour phéochromocytomes, interrompre l'administration du propranolol 48 heures avant l'opération, tous les effets chimiques et physiologiques étant alors disparus selon les résultats des recherches à ce sujet. Dans le cas de chirurgie non urgente chez les angineux, le retrait du médicament doit être graduel (suivre les directives décrites au paragraphe précédent).

En cas de chirurgie urgente, puisque le propranolol est un inhibiteur compétitif des agonistes des récepteurs bêta, ses effets peuvent être contrecarrés par l'administration d'isoprotérénol ou de lévartérénol en doses suffisantes.

Emploi chez les femmes enceintes: Dans l'administration de tout médicament en période de grossesse ou de lactation ou chez toute femme féconde, on doit peser les avantages de la thérapeutique en regard des risques courus par la mère et l'enfant.

Les essais de reproduction chez les rats et les lapins n'ont révélé aucune manifestation de tératogénèse ou modification de la fonction reproductrice. Cependant, la sécurité du propranolol en cas de grossesse chez l'humain n'a pas été établie.

Emploi chez les enfants: l'expérience acquise chez les enfants de moins de 12 ans est limitée. Bien que le résultat des essais n'ait pas démontré que la réponse des enfants est différente de celle des adultes, on recommande de procéder avec prudence dans le traitement des enfants.

Infarctus du myocarde: On a observé qu'en présence d'infarctus du myocarde le traitement de l'arythmie avec le propranolol peut entraîner une diminution marquée du débit cardiaque. Par conséquent, les doses du propranolol doivent être minimales dans les cas d'infarctus graves. L'administration d'autres antiarythmiques, déprimants de la fibre musculaire cardiaque, tels le procainamide et la quinidine, est susceptible de potentialiser l'activité déprimante du propranolol. L'administration antérieure de digitale peut être indiquée et on doit garder de l'atropine sous la main afin de combattre la bradycardie qui pourrait survenir.

Digitalisation lorsque la défaillance cardiaque est imminente: Les personnes en arythmie grave et sur le point d'entrer en asystolie, doivent être digitalisées avant l'administration du propranolol.

Bloc cardiaque causé par la digitale: En présence de bloc cardiaque du second degré ou de tachycardie auriculaire avec bloc dû à la toxicité de la digitale, on doit administrer le propranolol avec prudence afin de prévenir la conversion du bloc du second degré en bloc complet. Dans les cas où ce danger existe et que la thérapeutique avec le propranolol s'impose, on doit recourir chaque fois qu'il est possible, à un stimulateur électrosystolique artificiel.

Hypoglycémie: On doit procéder avec prudence dans l'administration du propranolol aux malades sujets à l'hypoglycémie ou aux diabétiques traités à l'insuline ou aux hypoglycémiants oraux. Vu son action inhibitrice sur les récepteurs adrénergiques, le propranolol est susceptible de masquer l'apparence des signes et symptômes précurseurs d'hypoglycémie aigue et particulièrement, la tachycardie. Les crises hypoglycémiques cèdent à l'administration de solutions parentérales de glucose selon les procédés ordinaires.

Troubles de la fonction rénale ou hépatique, diabète non équilibré, choc hémorragique, acidose métabolique. Le propranolol doit être utilisé avec prudence. Dans ces états cliniques graves, le médecin doit comparer les bienfaits à attendre de la thérapeutique et les effets secondaires susceptibles de se produire avant de prendre la décision de recourir à la thérapeutique. L'usage du propranolol est cependant contre-indiqué dans le choc cardiogène. Le blocage sympathique en présence d'acidose métabolique peut amener un collapsus circulatoire.

Cigarette: On sait que la fumée de cigarette chez l'homme peut provoquer la libération de catécholamines et d'autres substances dans le sang qui causent, entre autres effets, une augmentation du rythme et de l'index cardiaques et une diminution de la résistance périphérique totale. La tension artérielle moyenne ne semble pas affectée. De plus il est possible que les fumeurs chroniques s'habituent à certains de ces effets. Le propranolol prévient, en partie, les modifications décrites plus haut et la tension artérielle moyenne demeure inchangée. On doit recommander aux cardiaques et particulièrement à ceux qui prennent du propranolol de cesser de fumer.

Phéochromocytomes: Les sujets atteints de phéochromocytomes sécrétant de l'épinéphrine ne doivent pas être traités avec un bloqueur des récepteurs bêta seulement, en l'absence d'un agent inhibiteur des récepteurs alpha. Si les effets vasoconstricteurs de l'épinéphrine ne sont pas contrebalancés, il peut résulter une hausse de tension artérielle dangereuse.

Anesthésie chez les sujets avec phéochromocytome: Les sujets qui reçoivent des inhibiteurs alpha et bêta peuvent être plus sensibles aux effets hypotenseurs des anesthésiques, particulièrement au cours de l'induction.

Analogues de la réserpine: Les personnes qui reçoivent des agents qui tarissent les réserves en catécholamines, tels que la réserpine, doivent être suivies de près. Le propranolol bloquant aussi les effets des récepteurs des catécholamines est susceptible de réduire de façon excessive l'activité du système nerveux sympathique.

Effets secondaires: Dans la plupart des cas, le propranolol est bien toléré; les effets secondaires dus à son emploi ont été transitoires et ont rarement nécessité l'interruption du traitement. Des malaises épigastriques, de la sécheresse de la bouche, de la diarrhée bénigne et de la constipation ont parfois été observés. Des vertiges et des étourdissements se sont aussi produits. Quelques cas d'hypotension, de défaillance cardiaque congestive et de bradycardie marquée, allant jusqu'à l'arrêt sinusal ont été signalés. Des broncho-spasmes et dans quelques rares cas, des troubles respiratoires et des spasmes laryngés ont aussi été rapportés particulièrement en présence d'antécédents d'asthme bronchique. On a aussi observé de l'insomnie, de la fatigue, de l'angoisse, des vertiges et dans quelques cas de l'érythème, de l'augmentation de lésions acnéiformes dans la face, de la paresthésie des mains et quelques cas de troubles visuels. Des cas isolés d'affaiblissement de l'ouie, d'hallucinations visuelles, de douleur précordiale, d'incoordination, de conjonctivite, de rétention urinaire associée à des épisodes répétés de tachycardie paroxystique, de maux de dents et de suffusion de la face se sont produits. On a rapporté également 3 cas d'alopécie consécutive à l'administration du propranolol; celle-ci a été réversible et on n'a pu établir véritablement de relation de cause à effet avec le traitement. Des effets plus sérieux mais qui se sont avérés réversibles ont été rapportés; il s'agit d'amnésie et de catatonie survenues chez un sujet.

Tous ces effets ont été observés chez des personnes en traitement avec le propranolol; il importe toutefois de souligner que les réactions secondaires suivantes ont été observées au cours d'essais cliniques avec témoin et non seulement au moment de l'administration du propranolol mais aussi de placebos. Par ailleurs, dans la plupart des cas ces effets n'avaient pas été accusés antérieurement aux essais; il s'agissait d'anorexie, de nausées, de vomissements, de céphalées, de lassitude, de somnolence, de dépression mentale, de brûlures d'estomac, d'indigestion et d'étourdissements.

On a constaté dans des cas de cardiopathie grave, une élévation des taux d'urée sanguine et ces modifications ont été attribuées à la détérioration de la fonction rénale plutôt qu'à un effet de la thérapeutique. De même, on a parfois rapporté une hausse de la transaminase sérique qui n'a cependant jamais pu être reliée à des troubles hépatiques. Un cas purpura non thrombocytopénique et un autre de purpura thrombocytopénique ont été observés en Europe mais les sujets qui les manifestés avaient reçu d'autres médicaments en plus du propranolol.

En cours d'anesthésie, l'administration du propranolol peut causer de bradycardie due à l'activité non opposée du vague, mais qui se corrige av l'atropine. Quelques cas de bradycardie marquée sont survenus par su de l'administration du propranolol en présence d'hypovolémie et d'élémer vasoconstricteurs. Un arrêt cardiaque consécutif à la prise de proprano a été rapporté mais il se produisit chez un sujet qui avait déjà été tra avec un vasoconstricteur périphérique au cours d'une crise d'hypote sion accusée.

Surdosage: Symptômes et Traitement: On n'a jamais constaté en cliniq des cas d'intoxication médicamenteuse chez les sujets qui ne se trouvaie pas en suractivité pneumogastrique. Cette observation s'appliqu également aux personnes non cardiaques chez qui l'inhibition de l'activi sympatique peut être nocive. Les complications suivantes ont été noté consécutivement à l'administration du propranolol et elles sont susce tibles de se produire en cas de posologie excessive. Elles sont tout prévisibles étant donné la pharmacologie de la substance et en tena compte de la maladie sous-jacente (voir Contre-indications et Mise garde).

La bradycardie: De la bradycardie sinusale est susceptible de surver par suite de l'activité pneumogastrique non opposée qui demeure après blocage des récepteurs bêta adrénergiques par le propranolol. Traitemer L'atropine ou un autre anticholinergique. Le bloc cardiaque (du deuxièm degré ou total). L'isoprotérénol ou l'application d'un stimulateur cardiaque

L'asystolie: L'activité inotrope de la digitale n'est pas inhibée par propranolol. Traitement: La digitale et les diurétiques.

L'hypotension: Elle est ordinairement associée à une diminution du déb cardiaque et à la bradycardie. Traitement: Celui-ci dépend des facteu associés. Il peut être plus utile d'administrer l'adrénaline plutôt qu l'isoprotérénol ou la noradrénaline en plus de l'atropine et de la digitale.

La bronchoconstriction: Elle est observée chez les cardiaques ave antécédents d'asthme. Traitement: L'aminophylline ou l'isoprotérénol.

L'hypoglycémie. Elle est une complication rare chez les sujets qui o une tolérance anormale au glucose. On peut la rattacher à l'inhibition de libération des acides gras libres et de l'acide lactique. Traitement: Glucos intraveineux.

On doit se rappeler que le propranolol est un antagoniste concurrenti de l'isoprotérénol et partant, que des doses importantes d'isoprotérén sont susceptibles de contrecarrer un bon nombre des effets dus à l'a ministration de doses excessives du propranolol. Cependant, les com plications dues à un excès d'isoprotérénol ne sauraient être négligées.

Présentation:

Solution pour injection: Chaque ml contient: 1 mg de propranolol B.P. dan une solution aqueuse. Le pH est ajusté à l'aide d'acide citrique. Ampoule de 1 ml en cartons de 10.

Comprimés: Chaque comprimé sécable contient: 10 (beige), 40 (vert) ou 8 mg (jaune) de propranolol B.P. Flacons de 100 et 1000.

Aussi disponible: **Nécessaire pour doses d'attaque Inderal.** Chaqu nécessaire contient: 32 comprimés à 10 mg de propranolol B.P. et 10 com primés à 40 mg de propranolol B.P.

BIBLIOGRAPHIE

1. Reynolds, E.W.
Beta-Blocking Agents in the Management of Cardiac Arrhythmias
Geriatrics, 26:150 (février) 1971

2. Amsterdam, Ezra, A., et coll.,
Evaluation of Long-Term Use of Propranolol in Angina Pectoris,
J.A.M.A., 6 octobre 1969, Vol. 210, No 1.

3. Goodman, L.G. et Gilman, A.,
The Pharmacological Basis of Therapeutics
5e édition 1975, p. 739

4. Rowe, George, G.,
Angina Pectoris,
Conn's Current Therapy, 1972
W.B. Saunders Company

5. Davies, R.O., Mizgala, H.F. & Khan, A.S.,
Propranolol-Isosorbide Dinitrate:
Combined Therapy in Angina Pectoris,
Clin. Res. 17, 4, 635, décembre 1969

6. Goldbarg, Alberto N., et coll.,
Circulation, Vol. XL, décembre 1969

7. Zacharias, F.J.Z. et Cowen, K.J.
Controlled Trial of Propranolol in Hypertension
British Med. J., 1970, 1, 471-474

8. Lambert, D.M.D.,
The Use of Propranolol in Hypertension
The Practitioner, 210: 277 (février) 1973

MEMBRE ACIM

*déposé

LABORATOIRES AYERST,
Division de Ayerst, McKenna & Harrison, Limitée, Montréal, Canada

Fabrication canadienne selon accord avec Imperial Chemical Industries Ltd.

Il n'y a pas de substitut pour la qualité

Ayerst

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 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 reconnus par le Collège royal.
5. Toute demande doit être adressée comme suit:

   Le Secrétaire,
   Le Collège Royal des Médecins et Chirurgiens du Canada,
   74, avenue Stanley, Ottawa, Ontario
   K1M 1P4.

AVIS DE CHANGEMENT D'ADRESSE

(À faire parvenir UN mois avant la date d'entrée en vigueur)

Nom .....
(en caractères d'imprimerie)

Ancienne adresse .....
(en caractères d'imprimerie)

Nouvelle adresse .....
(en caractères d'imprimerie)

À partir du .....

Prière d'expédier à : **L'UNION MÉDICALE DU CANADA**

5064, Avenue du Parc, Montréal H2V 4G2

généralités (examen local, anesthésie, préparation, instrumentation, pansement, soins postopératoires).

La deuxième partie étudie les traumatismes des parties molles, les lésions ostéo-articulaires, les plaies profondes du poignet et les traumatismes complexes de la main.

Le chapitre dit *appendice* porte sur le traitement chirurgical des doigts à ressort, l'anatomie des gaines ostéofibreuses, le repérage cutané et la technique opératoire.

Cet ouvrage, qui se veut pratique, ne présente aucune référence bibliographique. Il est avant tout un guide très pratique du traitement chirurgical des lésions de la main.

L'auteur insiste sur la simplicité du traitement et les descriptions qu'il donne des différentes formes cliniques du traumatisme de la main sont extrêmement claires.

Lorthioir insiste également sur le respect des principes de base de la chirurgie réparatrice: asepsie parfaite, respect des tissus, soins minutieux pré et postopératoires.

Avant tout, il donne un conseil très précieux : ne pas oublier que « toute manœuvre intempestive peut compromettre le résultat éloigné ».

Ce petit livre d'un format commode est indispensable au chirurgien qui travaille dans les centres d'urgence. Il sera utile également au chirurgien plastique.

Édouard DESJARDINS

Ph. DETRIE — **Petite chirurgie.** 2e édition. Masson et Cie, édit., Paris, 1976.

La seconde édition revue et corrigée de « Petite chirurgie » est fort intéressante pour tous les médecins, omnipraticiens, résidents et étudiants.

L'auteur, le docteur Ph. Détrie, est chirurgien-chef de la Maison de Nanterre, secteur de Paris, et il explique clairement dans la préface de son volume de 273 pages qu'il s'agit « d'un recueil de soins urgents ou non, des manœuvres thérapeutiques et des investigations, tels qu'on les pratique de nos jours et... (qu'il) s'adresse à ceux qui, sans être chirurgiens, sont ou seront confrontés aux malades chirurgicaux ».

L'auteur, à la suite de nombre de ses prédécesseurs, professeurs de chirurgie, écrit « que nous n'aimons pas le terme de petite chirurgie, car ce qui nous a guidé pour cerner cet ouvrage, c'est l'ensemble des connaisssances que pourrait ou devrait avoir un élève hospitalier ayant participé à l'activité d'un service de chirurgie; dès lors, il ne peut ignorer l'intérêt de l'œsophagoscopie, de l'aortographie ou de la lymphographie ».

Un de nos anciens patrons à l'Hôtel-Dieu de Montréal affirmait qu'il n'y avait pas en fait de petite chirurgie, mais plutôt de petits chirurgiens.

À l'heure où la tendance actuelle est de confier le secteur de l'urgence dans les centres hospitaliers aux médecins omnipraticiens, cet excellent manuel pourrait être considéré comme un livre de recyclage.

« Petite chirurgie » est un ouvrage divisé en six chapitres: 1) *l'intervention chirurgicale* — sa préparation, les soins per et postopératoires; 2) *les traumatismes*; 3) *les infections*; 4) *les soins d'urgence, les agressions*, les soins en cas de détresse; 5) *la petite chirurgie et les soins en dehors des urgences* et 6) *les investigations.*

Le manuel de Détrie comporte en plus 146 figures choisies pour leur clarté et leur pouvoir démonstratif.

Au chapitre des premiers soins en cas de détresse, on note la présence de sept tableaux concernant: 1) un noyé dans l'eau; 2) un noyé ramené sur la berge; 3) un électrocuté; 4) un brûlé avec atteinte des voies respiratoires; 5) un accidenté inconscient ou presque; 6) un traumatisé crânien; 7) un blessé de la colonne cervico-thoracique.

Bref, ce volume apparaît indispensable à tout service d'urgence.

Il a une table alphabétique des matières, ce qui facilite sa consultation rapide.

Édouard DESJARDINS

Fernande SAINT-MARTIN — **Samuel Beckett et l'univers de la fiction.** Presses Univ. Montréal, 1975.

Le volume de Fernande Saint-Martin sur Samuel Beckett et l'univers de la fiction est un ouvrage de 276 pages profondément pensé par l'auteur, un Ph.D. en lettres françaises de l'Université de Montréal, en ce moment directeur du Musée des arts contemporains de Montréal.

Par ses commentaires sur l'œuvre romanesque de Beckett, l'essayiste et critique Fernande Saint-Martin poursuit une recherche amorcée dans ses ouvrages antérieurs: La littérature et le non-verbal et Les structures de l'espace pictural. Sa recherche vise à la connaissance des fondements de l'expression symbolique humaine en ses dimensions verbales et non verbales.

Samuel Beckett : l'Univers de la fiction est une contribution supérieure à la connaissance de Beckett et des problèmes de la littérature.

À partir d'une intuition nouvelle sur la fonction du langage dans le processus existentiel, Samuel Beckett a transformé les structures profondes du roman traditionnel. Modifiant en particulier la notion de fiction, conçue préalablement comme un produit spécifique de l'imaginaire, il a fait des interrelations, entre le locuteur et sa projection verbale, le tissu même de la fiction romanesque.

Cet ouvrage veut faire entendre des sons nouveaux sur un thème ancien comme le monde. Le lecteur y trouvera de nombreux motifs à penser.

(Revue à partir d'emprunts venant des éditeurs)

E.D.

K. BECK, W. DISCHLER, M. HELMS et W. OEHLERT — **Endoscopie et biopsie de l'intestin.** Masson et Cie, édit., Paris, 1974.

Cet excellent volume sur l'endoscopie et la biopsie de l'intestin a été traduit de l'allemand par G. Klutchko et Ph. de Saint-Maur et il est un corollaire d'un ouvrage sur l'endoscopie et la biopsie de l'œsophage et de l'estomac écrit par L. Demling, R. Ottenjann, K. Elster et coll., publié également à Paris en 1972.

Le livre de Beck et coll. comprend 357 pages et 685 figures dont 500 en couleurs. Il commence par un avant-propos signé Kurt Beck qui explique le plan d'un atlas d'endoscopie et de biopsie de l'intestin dont la mise au point est passée par diverses étapes.

Beck explique qu'il devint « nécessaire d'intégrer encore et encore dans l'atlas des images supplémentaires obtenues par les nouvelles techniques pour ne pas laisser le livre se démoder dès avant sa parution. Après la réussite de « l'endoscopie totale », on était arrivé, au moins en ce qui concerne l'endoscopie elle-même, à un point de développement ultime qui laissait prévoir un passage au « point mort ». Entre temps, cependant, le petit atlas de rectoscopie initialement projeté a pris les proportions d'une sorte d'encyclopédie iconographique de l'endoscopie et de la biopsie intestinales modernes, constituée à l'aide d'un très important apport d'images provenant du monde entier ».

Beck ajoute dans son avant-propos qu'« en définitive, le livre se compose après un exposé des techniques de deux grandes parties illustrées, l'une pour le grêle et l'autre pour le côlon ».

Lorsqu'il y a infection ou inflammation de la peau...

LOCACORTEN®-VIOFORME®

- anti-inflammatoire
- antiprurigineux
- antifongique
- antibactérien

INDICATIONS
Traitement des dermatoses compliquées d'infections bactériennes et/ou fongiques, conjointement avec une couverture antibiothérapique par voie générale en cas de besoin. Recommandé pour la prévention des infections secondaires, notamment lors du traitement par pansements occlusifs. L'emploi du médicament est indiqué dans: les dermatomycoses, la folliculite, l'impétigo, la pyodermie et la dermatite infectieuse, ainsi que dans les affections suivantes: dermatite atopique, dermatite séborrhéique, névrodermite, dermatite eczématoïde, psoriasis, prurit anogénital, lichen simplex, lichen plan, névrodermite chronique, dermatite de contact (dermatite vénéneuse), dermatite nummulaire, dermatite de stase, acné, intertrigo et de nombreuses affections similaires.
La crème a un léger effet dessicatif qui s'avère essentiellement utile dans les lésions humides et suintantes; elle s'emploie également aux régions intertrigineuses. L'onguent est particulièrement indiqué dans les lésions sèches accompagnées d'épaississement et de desquamation de la peau.

MODE D'EMPLOI ET POSOLOGIE
Faire des applications, en couche mince, sur la région atteinte, trois ou quatre fois par jour. Le cas échéant, recouvrir d'un pansement protecteur. Le traitement devra être poursuivi durant au moins quelques jours après la disparition des lésions.

EFFETS SECONDAIRES
Une irritation légère peut se produire, dans des cas exceptionnels. Avec les pansements occlusifs, on a observé quelques cas de vergetures. Le Vioforme peut provoquer, bien que rarement, des effets sensibilisants. Si une exacerbation de la lésion ou une réaction de type allergique se produit, on cessera les applications.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Comme d'autres composés iodés, le Vioforme peut fausser certains tests de la fonction thyroïdienne, tels que: l'évaluation de l'iodémie protidique (PBI), la fixation de l'iode radio-actif et le dosage de l'iode d'extraction butylique. On devra donc s'abstenir de pratiquer ces tests moins de trois mois après l'emploi de Locacorten-Vioforme. D'autres tests de la fonction thyroïdienne, tels que l'absorption de T_3 sur résine ou la détermination de la T_4 ne sont pas modifiés par le Vioforme.
Dans le traitement occlusif prolongé, la possibilité d'effets sur le métabolisme est un risque dont il faut tenir compte.
Le Locacorten-Vioforme peut tacher la peau, les ongles, le linge et décolorer les cheveux.

CONTRE-INDICATIONS
Tuberculose de la peau, varicelle, éruptions post-vaccinales, grossesse, et toutes les affections cutanées d'origine virale, en général. Il faut également éviter d'employer le Locacorten-Vioforme dans les affections oculaires et les dermatoses d'origine syphilitique.

PRÉSENTATIONS
Crème, renfermant 3% de Vioforme® (iodochlorhydroxyquin) et 0.02% de Locacorten® (pivalate de fluméthasone) dans un excipient lavable à l'eau; tubes de 15 et 50 g.
Onguent, renfermant 3% de Vioforme® et 0.02% de Locacorten® dans un excipient de vaseline; tubes de 15 et 50 g.
Gouttes otiques en flacons-stilligouttes de 10 ml en plastique contenant une solution titrée à 0.02% de Locacorten et à 1% de Vioforme.

CIBA
DORVAL, QUÉBEC

C-4012

Kurt Beck termine son avant-propos comme il l'avait commencé par cette phrase de Berthold Brecht qui faisait dire à Galilée: « et il n'est pas d'œuvre scientifique qu'un homme puisse écrire à lui seul ». Il n'y a non plus d'atlas: tout au plus un avant-propos.

Un atlas ne peut pas s'analyser, ni se résumer autrement que par la reproduction de la table des matières.

Ici, il y sera question des méthodes du diagnostic endoscopique, de leur évolution, de la biopsie-aspiration du grêle, des principes de la fibroscopie, de la bulboscopie, de la duodénoscopie, de la pancréatocholangiographie rétrograde, de la jéjunoscopie, de l'iléoscopie per-orale, de l'entéroscopie totale, de l'anuscopie, de la rectosigmoïdoscopie, de la coloscopie-iléostomie rétrograde, de la laparoscopie, du microscope électronique à balayage et de l'iconographie.

Plus de cent-vingt pages sont consacrées à l'intestin grêle et près de deux cents pages au côlon.

L'atlas est clair, car à chaque page illustrée correspond un texte précis.

Pour faciliter la lecture, l'auteur a rédigé au début de chaque partie: intestin grêle et côlon, une série de remarques préliminaires sur le plan qu'il a adopté.

Les images sont belles et fort démonstratives.

Cet atlas d'endoscopie et de biopsie de l'intestin est fortement recommandable aux gastro-entérologues d'abord et à leurs résidents, aux radiologistes et à tous les médecins soucieux de mettre à jour leurs connaissances de l'endoscopie.

Édouard DESJARDINS

Jean-Louis MAJOR — **Anne Hébert et le miracle de la parole.** Presses Univ. Montréal, édit., Montréal, 1976.

Le volume sur *Anne Hébert et le miracle de la parole*, dû à la plume de Jean-Louis Major, professeur de lettres françaises à l'Université d'Ottawa, paraît dans la Collection *Lignes québécoises « textuelles »*, éditées par les Presses de l'Université de Montréal.

Comme le dit si bien le critique des Presses: « l'œuvre poétique d'Anne Hébert est l'une des plus importantes de la littérature québécoise et elle appelle à ce titre des études critiques sérieuses et fouillées «.

Si la plupart des ouvrages consacrés à Anne Hébert sont des « introductions », le livre de Jean-Louis Major veut être la lecture d'un poème d'abord et par celui-ci, celle de l'œuvre entière.

Jean-Louis Major l'explore en fondant sa critique sur une lecture totale, constamment retardée, constamment reprise. Le poème y est rétabli en tant que le lieu premier de la lecture, le lieu où se défait et refait mot à mot le parcours de la poésie.

La lecture du poème éclaire l'ensemble et s'en inspire, en même temps qu'elle provoque des questions propres à susciter une interprétation neuve.

(Notes extraites d'un communiqué de la maison d'édition)

G. FRANÇOIS, M. POISVERT, R. DELEUZE et M. CARA — **Abrégé de médecine d'urgence et d'anesthésie-réanimation**, Masson et Cie, 1975.

Le volume de G. François et de ses collaborateurs contient 325 pages et 58 illustrations.

Sa table des matières est divisée en quatre parties: la physiologie des grandes fonctions - l'anesthésie - les techniques et thérapeutiques générales en réanimation - les questions d'urgence.

La première partie se divise en six chapitres: la respiration - la circulation - l'hémostase - l'équilibre hydro-électrique - la régulation acide-base du milieu intérieur - l'hospitalisme (ou mécanisme de l'infection hospitalière croisée).

La seconde partie comprend neuf chapitres: le sommeil - la douleur - l'examen préopératoire - l'anesthésie générale - la curarisation - l'anesthésie locale - la rachianesthésie - les incidents ou accidents de l'anesthésie générale.

La troisième partie est répartie en neuf chapitres: la réanimation respiratoire - les voies veineuses - la réanimation circulatoire - l'hémostase - le maintien de l'équilibre hydroélectrique - l'alimentation parentérale - les méthodes d'épuration extra-rénales - l'exsanguino-transfusion - le monitorage ou la mise en surveillance automatique continue des malades graves.

La quatrième partie se subdivise en vingt-deux chapitres: le brancardage - les brûlures - les intoxications - le coma chez un diabétique - l'insuffisance aiguë surrénale - l'état de mal asthmatique - les pneumopathies de déglutition - l'embolie gazeuse - l'embolie pulmonaire aiguë - le pneumothorax spontané, l'embolie graisseuse - les accidents de décompression - l'œdème aigu du poumon - la tamponnade - les pertes de connaissances - l'agitation - la noyade - la pendaison - l'électrocution - l'hypothermie accidentelle - l'hyperthermie maligne - l'intoxication par les animaux.

Cet abrégé couvre toutes les situations habituellement rencontrées. Il est un vademecum indispensable.

E.D.

Dalmane® Roche®
(flurazépam)

Résumé posologique:

Indications Insomnies de tout genre, caractérisées par l'endormissement difficile, de fréquents réveils nocturnes et des réveils précoces. Le 'Dalmane' peut être administré sans aucun inconvénient pendant une brève période ou comme traitement intermittent à des patients souffrant d'insomnie récurrente ou ayant des heures irrégulières; cependant, son innocuité et son efficacité lors de traitement prolongé n'ont pas encore été établies.
Contre-indications Sensibilité connue au médicament. Faute de données cliniques, il est aussi déconseillé chez les personnes de moins de 15 ans.
Mise en garde L'innocuité du 'Dalmane' chez les femmes enceintes ou pouvant le devenir n'a pas encore été établie; on devra alors mesurer les effets bénéfiques de ce médicament contre les dangers possibles pour la mère et l'enfant.
Précautions *Personnes âgées:* il est recommandé de limiter la dose d'attaque à 15 mg chez les personnes âgées et fragiles afin d'éviter l'hypersédation, les étourdissements et l'ataxie qui ont été signalés à l'occasion.
Troubles émotifs: observer les précautions habituelles chez les patients fortement déprimés ou en phase de dépression latente. Des mesures de protection s'imposent chez les malades présentant des tendances suicidaires.
Potentialisation de l'action médicamenteuse: les patients doivent s'abstenir de consommer des boissons alcooliques ou de prendre d'autres agents dépresseurs du SNC, lors d'un traitement au 'Dalmane'.
Assuétude physique et psychologique: le 'Dalmane' comme tout autre agent hypnogène doit être administré prudemment aux personnes prédisposées à l'accoutumance ou portées à accroître la posologie d'elles-mêmes.
Mesures générales: On devra mettre en garde les patients de redoubler de vigilance dans toute situation exigeant une parfaite acuité mentale ou des réflexes rapides, immédiatement après la prise du médicament. Si le 'Dalmane' est administré pour une période prolongée, il convient de contrôler régulièrement la formule sanguine et les fonctions rénale et hépatique. Les précautions habituelles s'imposent chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique. Les réactions au médicament peuvent varier selon la dose et la susceptibilité individuelle.
Effets secondaires Etourdissements, somnolence, sensations ébrieuses et ataxie. Ces réactions sont tout spécialement courantes chez les personnes âgées et fragiles (voir précautions). On a aussi signalé des cas d'hypersédation, de léthargie et de désorientation qui sont probablement imputables à une intolérance ou un surdosage.
Posologie et administration Afin d'obtenir les effets bénéfiques optimaux, il importe d'établir une posologie individuelle. La posologie normale pour adultes est de 30 mg au coucher. Chez les personnes âgées et fragiles, on recommande une dose d'attaque de 15 mg jusqu'à l'établissement de la dose efficace.
Présentation 'Dalmane' 15: capsules à 15 mg (orange et ivoire), 100 et 500.
'Dalmane' 30: capsules à 30 mg (rouge et ivoire), 100 et 500.

Renseignements complets sur demande

®Marque déposée

ROCHE®
Hoffmann-La Roche Limitée
Vaudreuil, Québec

Gantanol Roche

Sulfamidothérapie efficace lors de:

cystite
prostatite
pyélite
urétrite

et comme prophylaxie des infections consécutives à l'instrumentation urologique

'Gantanol' (sulfaméthoxazol)
Résumé posologique.
Indications:
Infections bactériennes causées par des organismes sensibles aux sulfamides; prévention des infections consécutives à l'instrumentation urologique.
Contre-indications:
Prématurés et nouveau-nés, intolérance aux sulfamides en général, maladie hépatique grave. Femmes enceintes: une semaine avant l'accouchement.
Réactions adverses:
Céphalée, nausée, vomissements, urticaire, dyscrasie sanguine, fièvre médicamenteuse, érythème, hématurie. L'apparition d'un ou plusieurs de ces effets commande l'arrêt du traitement.
Précautions:
Observer les précautions inhérentes à la sulfamidothérapie. Pratiquer des hémogrammes pendant un traitement prolongé.
Posologie:
Adultes: 4 comprimés ou 4 c. à thé de suspension en dose d'attaque, puis 2 comprimés ou 2 c. à thé de suspension b.i.d. Enfants (jusqu'à 40 kg): dose d'attaque — 1 comprimé ou 1 c. à thé de suspension par 10 kg de poids, puis ½ comprimé ou ½ c. à thé de suspension par 10 kg de poids b.i.d.
Présentation:
Comprimés à 500 mg; 100, 500.
Emballage jumelé contenant 28 comprimés de Gantanol® et 12 comprimés d'Uro Gantanol®.
Suspension, 500 mg/c. à thé (5 ml); 100 et 400 ml.

Renseignements complets sur demande

®Marque déposée

ROCHE®
Hoffmann-La Roche Limitée
Vaudreuil, Québec

Noludar® Roche®
(méthyprylone)

Résumé posologique:

Indications L'insomnie due à la nervosité, l'excitation, la peur, l'inquiétude ou le surmenage.
Réactions adverses Nausée, céphalée, somnolence, vertige, excitation paradoxale, érythème.
Précautions Comme pour les autres somnifères, les patients qui prennent du 'Noludar' doivent s'abstenir de consommer de l'alcool, les réactions individuelles étant imprévisibles.
Posologie
Adultes: Une capsule au coucher.
Enfants: de plus de 6 ans: 100 mg au coucher.
de 2–6 ans: 75 mg au coucher.
de 6 mois–2 ans: 50 mg au coucher.
Présentation Capsules à 300 mg; 100, 500. Elixir, 50 mg/c. à thé (5 ml); 400 ml.

Renseignements complets sur demande.

®Marque déposée

ROCHE®
Hoffmann-La Roche Limitée
Vaudreuil, Québec

TABLE DES ANNONCEURS

Ayerst, Laboratoires (Orbénine) 1126-A-B

Ayerst, Laboratoires 1257

Ayerst, Laboratoires (Indéral) ..... 1275 à 1282

Ciba, Produits Pharmaceutiques
(Locacorten-Vioforme) .... Deuxième page de la couv.

Ciba, Produits Pharmaceutiques
(Locacorten-Vioforme — posologie) 1285

Collège Royal des Médecins et Chirurgiens du Canada (Avis concernant les examens) 1283

Desbergers Limitée
(Anoryol) ..... Quatrième page de la couv.

Frosst, Chas. E. & Cie (Supres) 1258-9

Herdt & Charton Inc. (Algésal) 1251

Herdt & Charton Inc. (Marro-Dausse) 1253

Hoffmann-La Roche Ltée, Montréal
(Dalmane) ..... 1129 et 1287

Hoffmann-La Roche Ltée, Montréal
(Gantanol) ..... 1135 et 1287

Hoffmann-La Roche Ltée, Montréal
(Noludar 300) ..... 1267 et 1287

Merck, Sharp & Dohme Canada Limitée
(Sinemet) ..... 1289-90 et troisième page de la couv.

Nadeau Limitée, Laboratoire (Nadostine) 1261

Nordic Pharmaceutiques Ltée (Maxeran) 1270-1

Robins, A.H., La Compagnie du Canada Ltée
(Entozyme/Donnazyme) 1131

Robins, A.H., La Compagnie du Canada Ltée
(Donnatal) 1269

Schering Corporation Limited (Diprosone) 1124-5

Schering Corporation Limited (Tinactin) 1132-3

Schering Corporation Limited (Optimine) 1254-5

Schering Corporation Limited (Garamycin) ... 1262-3-4

Upjohn, Compagnie du Canada (Motrin) 1137-8

Upjohn, Compagnie du Canada (Neo-Cortef) 1273

nouvelles pharmaceutiques

LUDIOMIL

Ciba, Produits pharmaceutiques, a le plaisir de vous informer de la mise sur le marché de sa nouvelle spécialité LUDIOMIL® (chlorhydrate de maprotiline), un agent antidépresseur. Le LUDIOMIL est un composé tétracyclique et il est de ce fait différent, du point de vue chimique, des autres antidépresseurs tels les tricycliques.

En raison de ses caractéristiques pharmacologiques, le LUDIOMIL offre de nombreux avantages dans le traitement de la dépression, à savoir:

— administration à raison d'une seule dose par jour (une fois que la posologie optimale a été établie)

— bonne tolérance

— action rapide

— efficacité dans une vaste gamme d'états dépressifs

— le LUDIOMIL exerce également un effet sédatif sur la composante anxieuse de la dépression

— le LUDIOMIL rétablit la durée du sommeil paradoxal chez le patient déprimé.

Autant de raisons qui, à notre avis, permettent de considérer le LUDIOMIL comme un appoint important dans l'arsenal des agents destinés au traitement de la dépression.

(Communiqué)

sinemet*

(association de lévodopa et de carbidopa)

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.
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 intraoculaire 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 buccale.

RÉACTIONS 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.
Des convulsions se sont présentées rarement (la relation de cause à effet n'est pas établie). Arythmies cardiaques et palpitations, épisodes d'hypotension orthostatique, anorexie, nausées, vomissements et étourdissements. **Autres réactions défavorables qui peuvent se présenter:** *Troubles psychiatriques:* augmentation de la libido et grave comportement antisocial, euphorie, léthargie, sédation, stimulation, fatigue, malaise, confusion, insomnie, cauchemars, hallucinations et délire, agitation et anxiété. *Troubles neurologiques:* Ataxie, sensation de malaise, instabilité posturale, céphalée, tremblements accrus des mains, épisodes d'akinésie, "akinésie paradoxale", augmentation de la fréquence et de la durée des oscillations de la capacité fonctionnelle, torticolis, trismus, raideur de la bouche, des lèvres ou de la langue, crise oculogyre, faiblesse, engourdissement, bruxisme, priapisme. *Troubles gastro-intestinaux:* constipation, diarrhée, gêne et douleur épigastriques et abdominales, flatulence, éructation, hoquet, ptyalisme, difficulté à avaler, goût amer, sécheresse de la bouche, ulcère duodénal, saignement gastro-intestinal, glossodynie. *Troubles cardio-vasculaires:* arythmies, hypotension, changements non spécifiques de l'électrocardiogramme, bouffées de chaleur, phlébite. *Troubles hématologiques:* anémie hémolytique, leucopénie, agranulocytose. *Troubles dermatologiques:* sudation, oedème, perte des cheveux, pâleur, éruption, odeur désagréable, sueurs foncées. *Troubles de l'appareil locomoteur:* lombalgie, spasme musculaire et clonisme, douleur musculo-squelettique. *Troubles respiratoires:* sensation d'oppression dans la poitrine, toux, enrouement, rythme respiratoire bizarre, écoulement post-nasal. *Troubles génito-urinaires:* fréquence urinaire, rétention, incontinence, hématurie, urine foncée, nocturie. On a rapporté un cas de néphrite interstitielle. *Troubles des sens:* vision brouillée, diplopie, pupilles dilatées, déclenchement du syndrome de Horner latent. *Troubles divers:* bouffées de chaleur, perte ou gain de poids.
Pendant l'administration de lévodopa seule, on a rapporté certaines anomalies dans les épreuves de laboratoire; ces anomalies peuvent aussi survenir pendant l'administration de SINEMET*: élévation du taux d'urée sanguine, des SGOT, SGPT, de la LDH, de la bilirubine, de la phosphatase alcaline ou de l'iodémie protéique; réduction occasionnelle des leucocytes, de l'hémoglobine et de l'hématocrite; élévation de l'acide urique relevée au moyen de la colorimétrie. On a rapporté la positivité de l'épreuve de Coombs pendant l'administration de SINEMET* et de la lévodopa seule. L'anémie hémolytique s'est cependant très rarement manifestée.

RÉSUMÉ POSOLOGIQUE:
Afin de réduire la fréquence des réactions défavorables et d'obtenir les meilleurs résultats possibles, 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 du traitement chez les malades n'ayant pas reçu préalablement de la lévodopa
Au début, administrer ½ comprimé une ou deux fois par jour; augmenter de ½ comprimé tous les trois jours, si nécessaire. La dose optimale est de 3 à 5 comprimés par jour, administrés en 4 à 6 prises.
Amorce du traitement chez les malades ayant reçu préalablement 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.

*Marque déposée

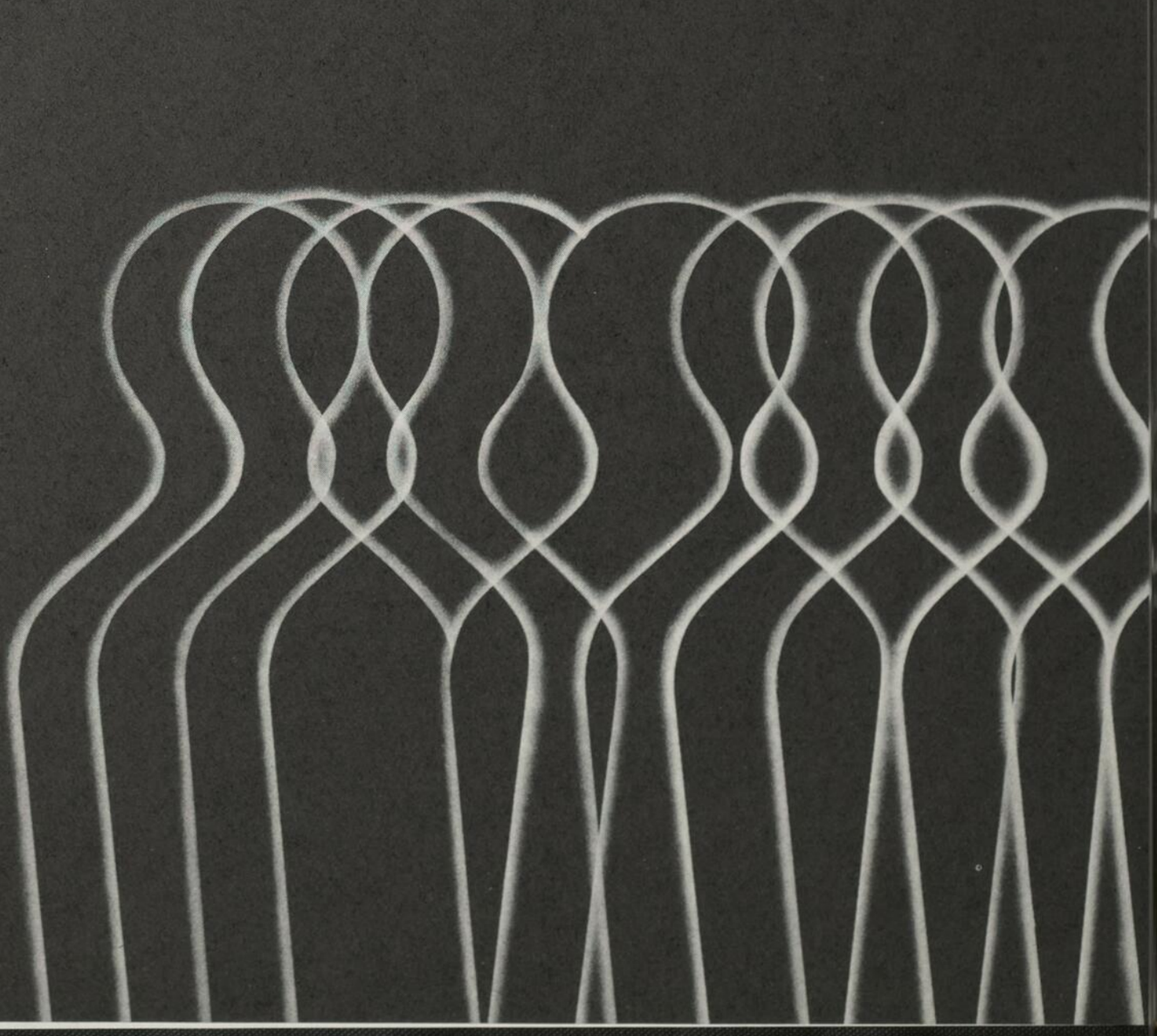
MSD | MERCK SHARP & DOHME CANADA LIMITÉE
POINTE-CLAIRE, QUÉBEC

(MC-973a)

sinemet*

(association de carbidopa et de lévodopa)

Un grand pas dans le traitement du syndrome parkinsonien



sinemet*

améliore la qualité de la vie

SINEMET* permet de maîtriser nombre de symptômes du syndrome parkinsonien, notamment la rigidité et la bradykinésie.

une grande efficacité

Un traitement au moyen de SINEMET* permet de réduire de 75 à 80 p.c. la quantité de lévodopa nécessaire pour obtenir un soulagement symptomatique.

une plus grande tolérance

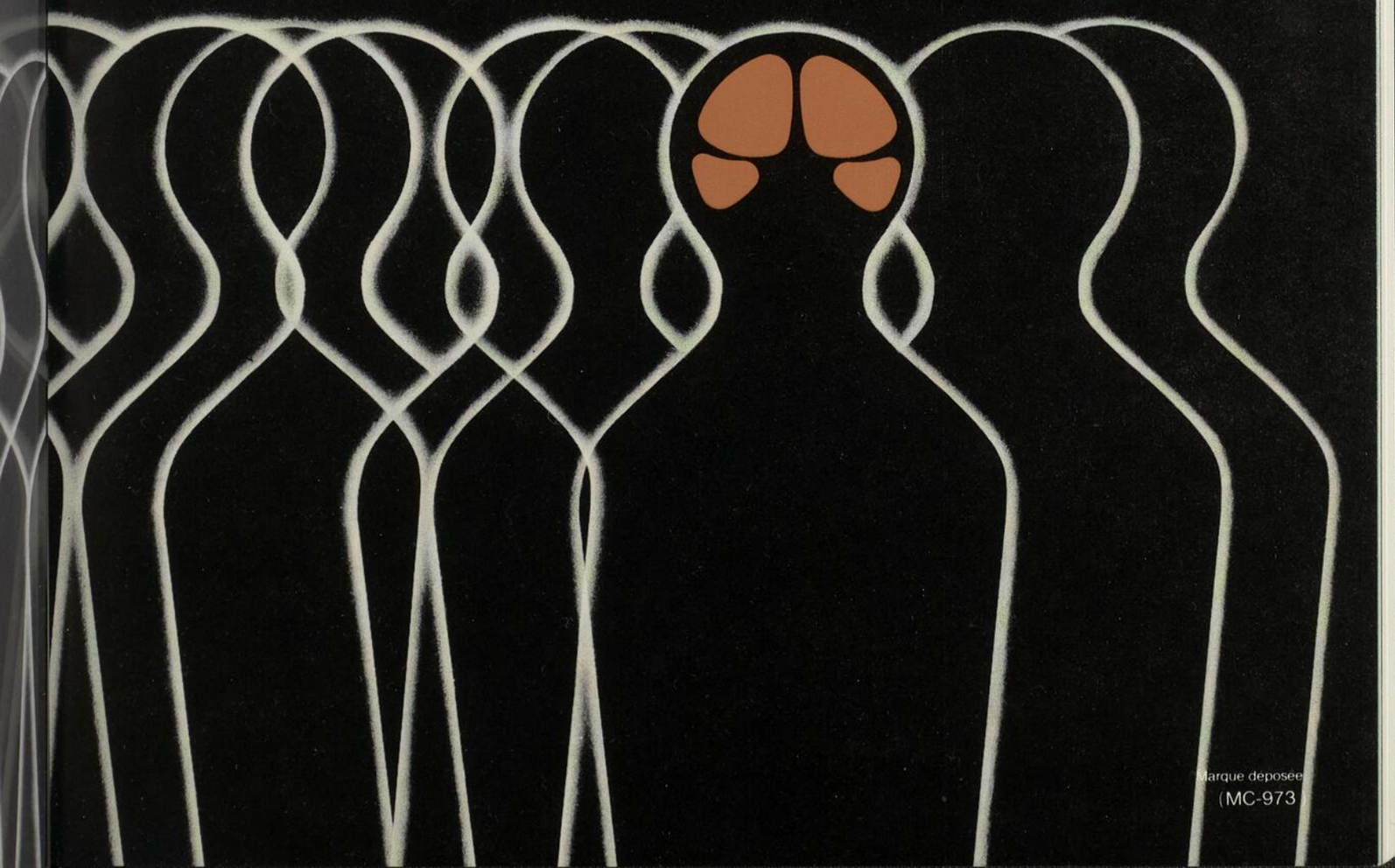
SINEMET* réduit ou élimine les réactions défavorables périphériques telles que la nausée, les vomissements et possiblement les arythmies cardiaques que l'on observe fréquemment avec la lévodopa seule. Le traitement combiné ne diminue pas les réactions défavorables dues à la lévodopa sur le système nerveux central.

un transfert thérapeutique facile

Les malades qui prennent déjà de la lévodopa peuvent facilement passer à SINEMET*.

(Se reporter aux rubriques "Posologie" et "Administration" de la monographie.)

A NOTER: L'administration de SINEMET* n'est pas recommandée dans le traitement du parkinsonisme d'origine médicamenteuse.



*marque déposée

(MC-973)

CONTRACEPTIF ORAL

Pr Anoryol®

ETHINYL ESTRADIOL ..... 0.05 mg
DIACÉTATE D'ÉTHYNODIOL ..... 0.5 mg

ANORYOL est un contraceptif oral combiné à formule équilibrée dont la teneur en oestrogène et en progestine offre une efficacité comparable à plusieurs préparations combinées à plus fort dosage.

Le choix d'un contraceptif oral devant être fait en fonction des caractérisques hormonales de la patiente et du contraceptif oral, il convient de connaître l'activité globale des différents contraceptifs oraux disponibles. Dans le tableau suivant, on compare l'activité de plusieurs contraceptifs en fonction de leur index pyknotique i.e. l'activité oestrogénique globale d'un anovulant: plus cet index est élevé, plus l'activité oestrogénique est forte mais plus l'effet progestatif est faible et inversement.

INDEX PYKNOTIQUE DES DIVERS CONTRACEPTIFS ORAUX (Modifié d'Heber, 1973)

	Progestine (mg)		Oestrogène (mcg)		Index pyknotique
Ovral	0.5	dl-norgestrel	50	éthinyl estradiol	6.4
Demulen	1.0	diacétate d'éthynodiol	50	éthinyl estradiol	8.8
Lyndiol	2.5	lynestrol	75	mestranol	9.8
Ovulen 1 mg	1.0	diacétate d'éthynodiol	100	mestranol	10.9
ANORYOL	0.5	diacétate d'éthynodiol	50	éthinyl estradiol	13.0
Norinyl 1	1.0	noréthindrone	50	mestranol	14.2
Ortho-Novum 1/50	1.0	noréthindrone	50	mestranol	14.2
Norlestrin 1 mg	1.0	acétate de noréthindrone	50	éthinyl estradiol	14.6
Enovid-E; Novinol	2.5	noréthynodrel	100	mestranol	18.4
Ovulen 0.5 mg	0.5	diacétate d'éthynodiol	100	mestranol	20.8

Activité progestative croissante ↑
Activité oestrogénique croissante ↓

La plupart des patientes ne présentent pas de symptômes manifestes de déséquilibre hormonal et c'est pourquoi un contraceptif oral à composition hormonale équilibrée, tel qu'ANORYOL, constitue un traitement de choix.

FORMULE: ANORYOL-21 & 28 — Par comprimé blanc: Diacétate d'éthynodiol 0.5 mg, éthinyl estradiol 0.05 mg. Anoryol-28 contient en plus 7 comprimés roses contenant des ingrédients inertes.

INDICATIONS: Contraception orale.

CONTRE-INDICATIONS: Soudure incomplète des épiphyses; présence de tumeurs malignes du sein ou des organes génitaux; présence de dysfonctionnement important du foie ou d'antécédents d'ictère cholostatique; période d'allaitement au sein; antécédents de thrombophlébites, de maladies thromboemboliques ou de thrombose coronarienne; présence d'hémorragie vaginale non diagnostiquée; antécédents d'accidents cérébro-vasculaires, lésions occulaires comme perte partielle ou complète de la vue; défection du champ visuel ou diplopie originant de troubles ophtalmiques vasculaires; possibilité de grossesse.

POSOLOGIE: Prendre un comprimé blanc par jour pendant 21 jours consécutifs commençant le 5ième jour du cycle menstruel, que le flot menstruel soit arrêté ou non. ANORYOL-21: Arrêter le traitement durant 7 jours puis recommencer un nouveau cycle de 21 jours. ANORYOL-28: Prendre un comprimé rose durant les 7 jours suivants puis recommencer immédiatement un nouveau traitement en commençant par les comprimés blancs.



Desbergers Limitée
Montréal Canada

Remboursé par la Régie de l'Assurance-maladie du Québec
et le PARCOST de l'Ontario.

REÇU LE
ACIM
9 août 1976
BIBLIOTH: NATIONALE
DU