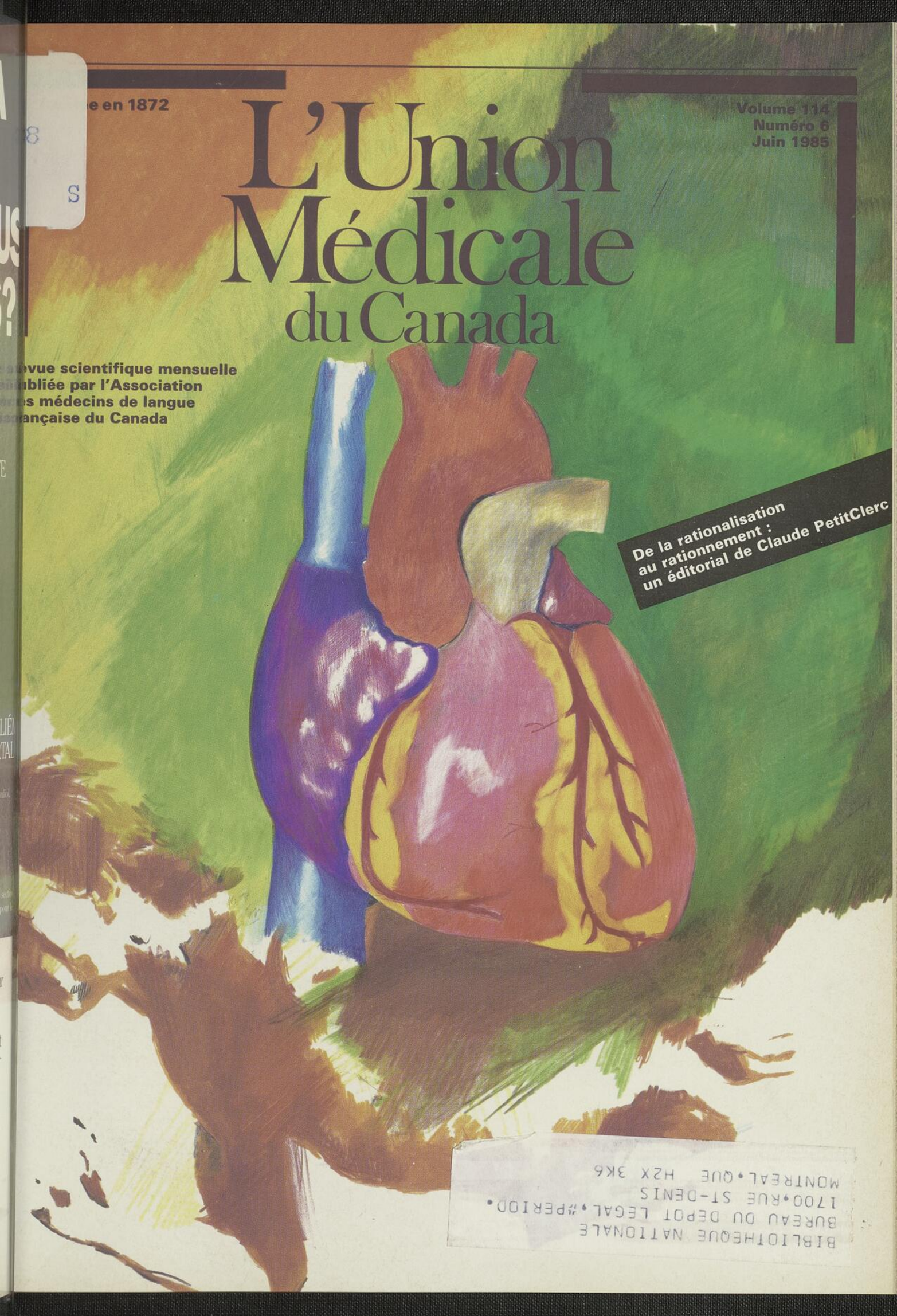
e en 1872

Volume 114
Numéro 6
Juin 1985

L'Union Médicale du Canada

évue scientifique mensuelle
ubliée par l'Association
s médecins de langue
rançaise du Canada



De la rationalisation au rationnement : un éditorial de Claude PetitClerc

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

Des essais effectués dans le monde entier démontrent la compatibilité d'Ativan avec plus de trois cents médicaments

Ativan*

lorazépam

Cette compatibilité insurpassée complète le profil clinique remarquable de la marque de benzodiazépine la plus prescrite au Canada

NOUVELLE CONCENTRATION: 0.5 mg

- le nouveau comprimé à 0.5 mg est utile pour les patient âgés ou débiles, ce qui diminue la possibilité de sédatio excessive, et élimine le besoin de diviser le comprimé
- flexibilité thérapeutique maximale avec les comprimés à 0.5, 1 et 2 mg, plus les présentations posologiques sublinguale et injectable, pour l'anxiété excessive avant les interventions chirurgicales
- utile chez les patients souffrant de troubles de la fonct hépatique ou rénale
- compatible avec plus de 300 médicaments couramme prescrits, y compris la cimétidine, les contraceptifs orau et l'Indéral †



WYETH 100 1883-1983

Wyeth Ltée
Downsview, Ontario M3M 3A8

*Marque déposée †Marque déposée des Laboratoires Ayerst

Une benzodiazépine compatible et pratique

Renseignements thérapeutiques page 533

PAA CCP

L'AMLFC: une prise en main de son propre destin!

Parce qu'elle s'appuie sur la solidarité professionnelle et linguistique de quelque 200,000 confrères francophones dans le monde entier, l'Association des médecins de langue française du Canada vous offre de :

- consolider votre identité au sein du monde médical francophone ;
- vous engager au sein d'un groupe culturellement homogène ;
- témoigner, dans votre langue, d'une pensée scientifique vigoureuse ;
- intervenir dans des débats qui impliquent la médecine et les médecins ;
- contribuer à la francophonie médicale mondiale ;
- assurer la mise à jour de vos connaissances scientifiques ;
- retrouver vos confrères et amis par-delà les disparités interspécialités et les distances interrégionales.

Une présence nationale et internationale

Le Congrès annuel de l'AMLFC, ses conférences internationales, ses symposiums, ses tournées régionales, ses prises de position, ses publications, ses prix et distinctions, sont autant d'activités qui contribuent à la promotion scientifique et culturelle de la médecine d'expression française.

Des services sur mesure

- Réseau-Med
- Sonomed
- L'Union Médicale du Canada
- Avantages socio-économiques

fondée en 1872

L'Union Médicale du Canada

Volume 114
Numéro 6
Juin 1985

Revue scientifique mensuelle publiée par l'Association des médecins de langue française du Canada

François Lamoureux, *président*
Bernard Leduc, *vice-président*
Yves Morin, *secrétaire*
André Boyer, *trésorier*

Conseil de rédaction

Marcel Cadotte
Michel Copti
Michel Dupuis
Bernard Hazel
François Laramée
Bernard Leduc

Équipe de rédaction

Marcel Cadotte, *rédacteur en chef*
Louise Chabalier, *adjointe au rédacteur en chef*
Marcel Rochon, *rédacteur*
Jacques Tremblay, *rédacteur*
A. Normand Pilotte, *graphiste*

Répertorié dans *Current Contents / Clinical Practice* et *Index Medicus.*

Collaborateurs

Georges Bordage
Martial Bourassa
Claude Caron
Michel Chrétien
Francine Décary
Jacques-E. DesMarchais
Camille Dufault
Robert Duguay
J.-Mario Giroux
Jean-Gil Joly
René Lamontagne
François Lamoureux
Richard Leclaire
Jacques Lorrain
Louise A. Monday
Daniel Myhal
Pierre Rivest
Léon Tétreault
Gérard Tremblay
Maurice Verdy
Pierre Viens
Jean Wilkins

Abonnements: 50 $ par année, 60 $ U.S.A., 65 $ autres. Étudiants: 15 $. Les membres de l'A.M.L.F.C. sont automatiquement abonnés.

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

Composition et montage:
Typographie Multi-Média
9216 Boivin LaSalle, H8R 2E7

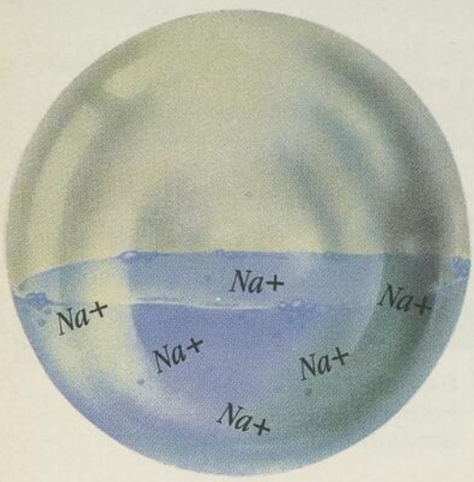
Publicité:
M. Gérald J. Long
directeur de la publicité,
L'Union médicale du Canada,
1440, rue Ste-Catherine Ouest,
bureau 510, Montréal (Québec)
H3G 2P9 Tél. : (514) 866-2053

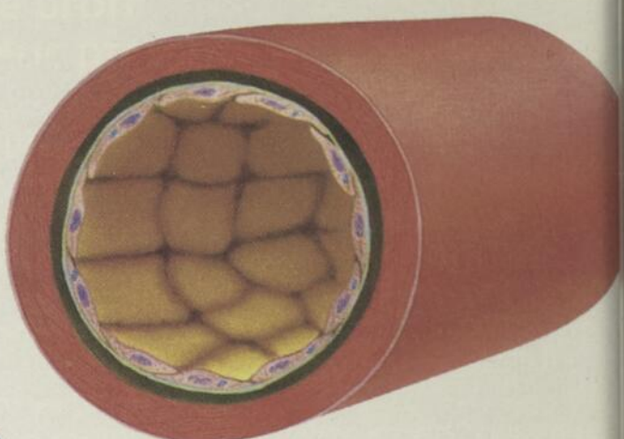
membre du ccab anm PAAB CCPP

Dépôt légal: Bibliothèque Nationale du Québec - RADAR
Courrier de deuxième classe - Enregistrement no 2134.
ISSN 0041-6959

PRISE EN CHARGE PHYSIOLOGIQUE

Inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine grâce à Capoten





Réduit la rétention de sodium et d'eau

en diminuant la production d'aldostérone

Réduit la résistance périphérique

en diminuant la production d'angiotensine II

CAPOTEN® (captopril)

*Pour vaincre l'hypertension**

SQUIBB

Innovateurs en médecine cardiovasculaire

* *Voir les restrictions touchant les indications dans le guide thérapeutique, page* 522

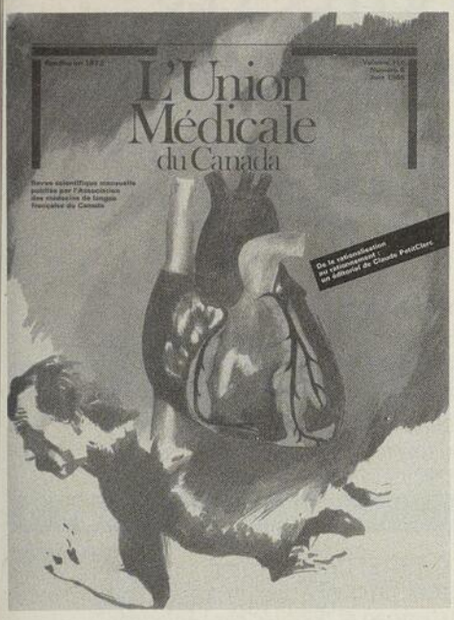
CAP-JA1-185-F

fondée en 1872

L'Union Médicale du Canada

Volume 114
Numéro 6
Juin 1985

Notre page couverture



Ce simple coeur illustré en page couverture invite le lecteur à prendre connaissance de l'article du docteur Yves Morin traitant des effets de la pratique des sports sur le coeur.

Tribune éditoriale

De la rationalisation au rationnement 450
Claude PetitClerc

Communications

Conceptions populaires sur l'acné 452
Michèle Girouard, Marie Richard et Giles P. Raymond

Importance du dépistage échographique anténatal des malformations foetales corrigibles chirurgicalement 498
François Teasdale, Pierre Sarda, Harry Bard et Andrée Grignon

Formation médicale continue

Psychopathologie et violence : revue des concepts et applications 456
Denis Morrison

Le nourrisson qui pleure, ou les coliques infantiles 524
Michel L. Weber

Articles originaux

Le NSABP "National Surgical Adjuvant Project for Breast and Bowel Cancers" (Définition, rôle, méthodologie, essais thérapeutiques, résultats, philosophie) 468
Sandra Legault, Roger Poisson, Pierre Franchebois, Edgard Nassif, Raymond Thuot, Patricia Enel, Bernard Fisher

Épreuve de tolérance au calcium chez le sujet normal 494
Claude Caron, Jean-Guy Lehoux, Léon Tétreault et Jacques Brault

Médecine sociale

Le cancer familial
2. Le syndrome S.B.L.A. 476
P. Philippe

Techniques chirurgicales

L'anastomose iléo-anale : physiopathologie et application clinique 485
Jacques Heppell

L'arthroplastie à double cupule : analyse de 36 cas 508
André Guimont, Georges-H. Laflamme, Bruno La Haye et Michel Blanchet

Concepts nouveaux

Néphrite et présence d'anticorps antiribonucléoprotéine dans le lupus érythémateux disséminé chez l'enfant et l'adolescent 490
Normand D. Lapointe, Luis Carrenö-Perrez, Micheline Pelletier, Pauline Déom et Pierre Robitaille

Utilisation rationnelle de la scintigraphie myocardique au thallium-201 basée sur l'analyse statistique : visions pratiques 512
Michel Cérino et Georges Dupras

Médecine sportive

Le sport et le coeur 503
Yves Morin

Feuille volante

Ce cancer du sein était une métastase... mais où se trouvait donc la tumeur primitive ? (patho) 520
Roger Gareau

Lettre au rédacteur

À propos de la néphromégalie chez l'enfant ... 526
E. Michel Azouz

Revue de livre

Maladies systémiques 516
Marcel Cadotte

Abrégés de communications

Abrégés de communications du colloque annuel de l'Association des spécialistes en médecine nucléaire du Québec 528

Bulletin de l'Association des médecins de langue française du Canada

JUSTE
3 OU 4 GOUTTES
TOUTES LES
3 OU 4 HEURES

LES GOUTTES OTIQUES
℗CORTISPORIN*

INDICATIONS: Otite externe, otite moyenne avec perforation du tympan, infection des cavités après mastoïdectomie et fenestration.

CONTRE-INDICATIONS: Ce médicament est contre-indiqué dans les cas de lésions tuberculeuses, fongiques et virales (herpès simplex, vaccine, varicelle) et chez ceux qui manifestent une allergie à l'un ou l'autre de ses composants.

MISE EN GARDE: Ce médicament devrait être utilisé avec prudence dans les cas de perforation du tympan et dans les cas prolongés d'otite moyenne chronique, à cause des risques d'ototoxicité. L'usage prolongé de ce médicament, comme avec n'importe quel antibiotique, peut provoquer une prolifération de micro-organismes résistants, y compris les fongus. Dans ce cas, il faut immédiatement prendre les mesures qui s'imposent.

POSOLOGIE: 3 ou 4 gouttes dans l'oreille 3 ou 4 fois par jour ou plus fréquemment si nécessaire dans les cas graves.

PRÉSENTATION: Chaque mL renferme : 10 000 unités de sulfate de polymyxine B, 5 mg de sulfate de néomycine et 10 mg (1%) d'hydrocortisone dans un véhicule aqueux stérile. Flacons de 7 mL en plastique avec stilligoutte.

Également offert:
L'Onguent ℗CORTISPORIN* en tube de 3,5 g.
Renseignements posologiques supplémentaires disponibles sur demande.

DIVISION MÉDICALE CALMIC
BURROUGHS WELLCOME INC.
KIRKLAND, QUÉ.

*Nom déposé

PAAB
CCPP

C-3007

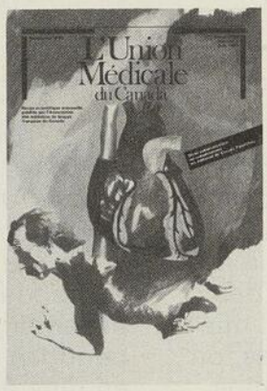
fondée en 1872

L'Union Médicale du Canada

Volume 114
Numéro 6
Juin 1985

Our front cover

The heart illustrated on our front cover is an invitation to read the article by doctor Yves Morin on the effects of the practice of sports on the heart.



Editorial

Rationing (of Services) Through Rationalization 450
Claude PetitClerc

Communications

Misconceptions About Acne 452
Michèle Girouard, Marie Richard and Giles P. Raymond

The Importance of an Antenatal Ultrasonographic Diagnosis of Correctable Fetal Malformations 498
François Teasdale, Pierre Sarda, Harry Bard and Andrée Grignon

Continuing Medical Education

Psychopathology and Violence : A Review of Concepts and Applications 456
Denis Morrison

Infantile Colics 524
Michel L. Weber

Original Articles

The NSABP : Definition, Role, Methodology, Results, Philosophy 468
Sandra Legault, Roger Poisson, Pierre Franchebois, Edgard Nassif, Raymond Thuot, Patricia Enel, Bernard Fisher

Oral Calcium Tolerance Test in the Normal..... 494
Claude Caron, Jean-Guy Lehoux, Léon Tétreault and Jacques Brault

Social Medicine

Familial Cancer. 2. The SBLA Syndrome 476
P. Philippe

Surgical Techniques

Endorectal Ileo-anal anastomosis : pathophysiology and Clinical Application..... 485
Jacques Heppell

Double Cup Arthroplasty : Long-Term Follow-up 508
André Guimont, Georges-H. Laflamme, Bruno La Haye and Michel Blanchet

New Concepts

Nephritis and Antibodies to Ribonucleoprotein in Systemic Lupus Erythematosus of Childhood and Adolescence 490
Normand D. Lapointe, Luis Carrenö-Perrez, Micheline Pelletier, Pauline Déom and Pierre Robitaille

Rational Use of Thallium-201 Scintigraphy Based on Statistical Analysis 512
Michel Cérino and Georges Dupras

Sports Medicine

Sports and the Heart 503
Yves Morin

Clip and Save

That Breast Tumor Was a Metastasis... Guess Where the Primary Tumor Was located ? (patho) 520
Roger Gareau

Letters to the Editor

About Nephromegaly in Children 526
E. Michel Azouz

Abstracts

Abstracts of the Annual Meeting of the Association of Nuclear Medicine Specialists 528

Bulletin de l'Association des médecins de langue française du Canada

Claude PetitClerc[1]

De la rationalisation au rationnement

"Je t'embrasse mais c'est pour mieux t'étouffer"
Jean Racine : Britannicus

Quand au plus fort de la crise économique le MAS s'interroge sur l'augmentation des coûts d'opération des secteurs de la médecine de laboratoire, il ne faut pas s'étonner. Mais alors que les budgets des laboratoires de biologie médicale représentent moins de 10% de ceux des hôpitaux et que leurs activités n'impliquent que quelques centaines de médecins spécialistes, on doit se méfier de l'insistance du MAS à vouloir contrôler à tout prix ces secteurs. En même temps qu'on appliquait les compressions budgétaires, une certaine rationalisation des services diagnostiques a pris forme. Visant à corriger les abus et à mieux utiliser les ressources en place, cette entreprise louable a su s'allier à travers le Québec des experts de l'administration publique, de l'enseignement, de la recherche et de la profession médicale. Hélas il a fallu constater que la rationalisation des ressources signifiait la gestion de la décroissance!

Les laboratoires de biologie médicale sont à l'investigation médicale ce qu'est l'anesthésie à la chirurgie : un point stratégique. À deux reprises, le MAS a proposé le salariat aux médecins de laboratoires et aux anesthésistes. Devant le refus de la FMSQ et des associations concernées, le MAS est revenu à la charge avec la loi 27 en créant le département des laboratoires de biologie médicale dont le chef gérera les ressources humaines et financières. Beaucoup plus subtile et plus acceptable en apparence, cette loi subordonne le chef du département à l'autorité du directeur général. De plus, l'amendement récent à la loi 27 prévoit que seuls les départements de biologie médicale et de radiologie se verront confier la pleine gestion des ressources humaines et financières. Voilà mis en place les mécanismes de contrôle de la consommation des services diagnostiques et indirectement des services médicaux.

Déjà aux prises avec des déficits importants, les hôpitaux ont réduit les activités des centres de prélèvement, soulageant d'autant les laboratoires et justifiant les compressions budgétaires. La conséquence : un engorgement de la demande de la part des clientèles externes, un étalement des services par rendez-vous sur des périodes de trois à quatre mois, un accès de plus en plus difficile aux patients des médecins non affiliés aux hôpitaux. Ce contingentement illégal, forcé par les administrations hospitalières et toléré par le MAS en dépit des récents jugements de la Cour provinciale, est au départ la cause du manque d'accessibilité aux services de laboratoires.

Pendant ce temps, le MAS maintient son intention de préserver l'universalité des soins et l'accessibilité à tous les citoyens. Dans un document de 1981, intitulé "Politique en matière d'accessibilité aux services de laboratoire pour la clientèle du réseau des Affaires sociales", le MAS aborde l'organisation des services entre partenaires du réseau sur une base régionale pour une meilleure utilisation des ressources en place. Le puissant lobbying des CLSC, au départ dotés de budgets pour l'achat de services de laboratoires ou pour les dispenser eux-mêmes, a réussi à convaincre le MAS d'avoir l'accès gratuit aux laboratoires hospitaliers. Déjà les CRSSS entrevoient aménager des centres de prélèvements dans les CLSC. Non seulement le MAS vient-il de récupérer les budgets des CLSC dévolus aux services de laboratoires, mais aussi apporter une solution au problème de l'accessibilité qu'il a lui-même créé.

Faut-il s'en réjouir ? Non, c'est la pomme empoisonnée ! On vient d'une part de mettre un intermédiaire entre le médecin non affilié et l'hôpital et d'autre part d'imposer aux hôpitaux déficitaires une structure d'accueil, le CLSC, difficile-

1) M.D., Ph.D., chef du service de biochimie, Hôtel-Dieu de Montréal.

ment contrôlable puisqu'elle est autonome et publique. Si les budgets hospitaliers ne sont pas ajustés en conséquence, le déficit accru des laboratoires risque d'entraîner un ralentissement des services externes de l'hôpital. À une époque où l'investigation médicale se fera de plus en plus sur une base externe, il est permis d'envisager le pire. Si ce modèle de fonctionnement est justifiable en région éloignée ou périphérique où les ressources sont souvent sous-utilisées, il est irréaliste pour les grandes régions urbaines. Pourquoi ne pas avoir prévu plutôt d'améliorer les structures d'accueil et la capacité d'analyses des laboratoires actuels ? Parce qu'on veut centraliser les services diagnostiques (les CRSSS en ont déjà reçu les directives). Sur le plan économique et le rapport coût-bénéfice, il est difficile de réfuter une telle entreprise. La centralisation implique l'économie d'équipement, de personnel et des coûts d'opération. Sur le plan médical, cela se défend moins bien ! On oublie que les services de laboratoires sont des services professionnels et que l'exercice de la médecine de laboratoire exige que les médecins oeuvrent auprès de la clientèle qu'ils desservent. Des superlaboratoires rendraient ce contact difficile. Sur le plan administratif, le contrôle des services à la clientèle est d'autant plus facile que les opérations sont centralisées et dépendantes d'une seule structure décisionnelle. Que deviennent l'enseignement, la formation professionnelle et la recherche clinique dans ce contexte ? Le dynamisme et la créativité si nécessaires à la recherche et à l'enseignement dépendent des hommes en place. La diversité est garante du développement et fait obstacle à l'immobilisme des grandes structures. Si jamais la centralisation des services diagnostiques venait à toucher les hôpitaux universitaires, il faudra que les universités défendent avec acharnement la diversité des centres, car on ne manquera pas de valets pour appliquer servilement la centralisation. Quel que soit l'hôpital choisi, il est certain qu'il en bénéficiera, mais au grand détriment des autres.

Le garrot se resserre lentement mais sûrement sur la dispensation des services de laboratoires. Point névralgique mais aussi stratégique de l'exercice de la médecine, la médecine de laboratoire est l'affaire de tous. À l'heure où on appelle les médecins québécois à marcher sous un seul drapeau, ce n'est pas reconquérir le pouvoir médical qui importe mais retrouver la foi dans l'exclusivité et la légitimité de notre expertise médicale, celle que la société nous a procurée à grand prix. Il faut aussi trouver le courage de défendre cette expertise à tous les paliers de l'administration publique. Le silence actuel de la profession médicale est inquiétant.

Qu'elle soit préméditée ou non, la vaste opération du MAS de la "rationalisation des services de laboratoires pour une meilleure accessibilité" prend de plus en plus les allures d'un rationnement des services médicaux. Il est urgent que la profession médicale se fasse entendre non pour protéger ses acquis mais pour le bien de la population québécoise.

Conceptions populaires sur l'acné

Michèle Girouard[1], Marie Richard[2] et Giles P. Raymond[3]

Résumé

178 patients de la clinique de dermatologie de l'hôpital Saint-Luc de Montréal ont répondu à un questionnaire qui avait pour but de mettre en évidence les conceptions qu'ont les gens sur l'acné. Ainsi, ont été explorées les notions du rôle de l'alimentation, de l'usage de cosmétiques et du lavage de la peau.

La connaissance de la durée d'un traitement et l'évolution naturelle de la maladie ont été également abordées.

En 1972, Emerson et Strauss publièrent les résultats d'une étude faite à l'aide de questionnaires remplis par 1023 étudiants américains, âgés de 14 à 19 ans. Ils rapportèrent une prévalence d'acné chez 85,1 % des élèves, dont 93,6 % faisaient usage d'un ou de plusieurs produits, pour la plupart non prescrits, dans le but de combattre leur acné. Près de la moitié des jeunes (41,9 %) évitait certains aliments dans leur diète quotidienne.

Nous nous sommes proposés d'étudier la conception que nos patients se font sur les causes de l'acné, sur l'évolution de cette maladie, sur l'efficacité et sur la disponibilité des traitements médicaux. Si nous connaissions bien les conceptions populaires de l'acné, nous pourrions mieux informer les gens, améliorer leur compréhension du traitement et obtenir de bons résultats.

En juillet 1983, Rasmussen et Smith[4] publient les résultats d'une étude faite parmi leurs patients atteints d'acné et les proches parents de ceux-ci. Ils leur ont posé 12 questions écrites, choisies en fonction de vérifier certaines notions courantes sur l'acné pouvant influencer la compréhension et l'appréciation du traitement. Ils ont retenu 178 questionnaires bien remplis par 63 hommes et 115 femmes.

Nous avons utilisé le même questionnaire[4] dans le but d'explorer ces conceptions chez nos patients francophones et tenter une comparaison entre les résultats des deux études.

Matériel et méthode

Nous avons obtenu 178 questionnaires écrits bien remplis et ce, par 63 hommes et 115 femmes, souffrant d'acné ou non, se présentant à la clinique de dermatologie de l'hôpital Saint-Luc durant l'automne 1983.

Les questions portaient essentiellement sur 2 sujets principaux : les causes présumées de l'acné et le traitement. Pour les causes, le rôle de la diète, la malpropreté, l'utilisation de pommades et le lavage de la peau ont été explorées ; quant au traitement, nous avons demandé le temps requis pour obtenir une amélioration substantielle et l'âge de disparition de la maladie selon les patients.

Résultats

63 hommes (34,7 %) et 115 femmes (65,3 %) ont bien rempli le questionnaire. La moyenne d'âge des patients est de 36,1 ans dont 1/3 a de 12 à 24 ans, 1/3 de 25 à 39 ans et 1/3 de 40 à 79 ans.

Du groupe étudié, 20 % n'avait pas complété un secondaire V, 37 % l'avait fait, 26 % avait un diplôme d'études collégiales, 12 % avait un diplôme universitaire et 5 % avait un diplôme d'études post-graduées.

Des 178 participants, 27 % rapportaient avoir déjà eu de l'acné et 17 % en avoir actuellement. Pour les gens avec une histoire positive d'acné, 67,7 % avaient reçu des traitements médicaux.

Les causes

Des répondants, 53,5 % croient que certains aliments causent

1) M.D., résidente en dermatologie.
2) M.D., résidente en dermatologie.
3) M.D., F.R.C.P. (C), chef du service de dermatologie, l'hôpital Saint-Luc, professeur agrégé en médecine, Université de Montréal.

Article reçu le : *13.6.84*
Avis du comité de lecture le : *24.7.84*
Acceptation définitive le : *23.8.84*

l'acné et 69,4 % estiment que le chocolat exacerbe l'acné. Quant aux crèmes huileuses et aux onguents, 7,6 % les mentionnent comme cause d'acné mais 26,2 % considèrent qu'elles peuvent l'améliorer. Dans 15,2 % des cas, les gens pensent que les comédons sont noirs parce qu'ils sont sales tandis que 66,8 % croient qu'ils le sont à cause des huiles rances de la peau. De la population étudiée, 74,4 % considère que l'anxiété exacerbe l'acné et 32,5 % l'inscrit comme cause d'acné.

Le traitement

79,2 % des gens pensent que le soleil améliore l'acné et la lampe solaire est jugée sécuritaire et facile pour aider au traitement par 47,1 % des répondants.

65,5 % des patients croient que les lavages réguliers avec de l'eau et du savon améliorent l'acné. 4,5 % croient que l'acné disparaît sous traitement en 1 à 2 semaines, 17 % en 2 à 4 semaines, 37,5 % en 4 à 8 semaines et 40,9 % en 8 à 12 semaines. Pour 44,7 % des personnes, l'acné se dissipe spontanément entre 17 et 20 ans, 29,8 % entre 20 et 25 ans, 9,9 % entre 25 et 30 ans, 37 % après 30 ans et selon 11 % l'acné ne se dissipe jamais.

Commentaire

Comme il a été spécifié plus haut, les questions ont été choisies pour mettre en évidence les notions courantes sur l'acné pouvant influencer la compréhension du traitement. À l'étude du questionnaire, on s'aperçoit qu'il aurait été souhaitable d'inclure une case "autre" permettant aux gens d'exprimer une opinion différente. Nous pouvons tout de même retenir certains points.

Les aliments constitueraient une des causes de l'acné pour 53,5 % des patients et pour 69,4 %, le chocolat exacerberait l'acné. Actuellement, dans la littérature médicale, aucune diète particulière n'a été statistiquement prouvée utile et il semble bien qu'aucun aliment précis ne puisse définitivement être relié directement à une exacerbaton ou à une amélioration de l'acné[3].

26,2 % des patients considèrent que les crèmes huileuses et les onguents peuvent améliorer l'acné et 7 % seulement les mentionnent comme cause d'acné. Il est bien établi que l'application régulière de certains de ces produits engendre la formation de comédons et exacerbe l'acné vulgaire ou conduit vers l'acné cosmétique[2]. 15,4 % des personnes du groupe que nous avons étudié pensent que les comédons sont noirs parce qu'ils sont sales et 66,8 % parce que les huiles de la peau sont rances. L'étude américaine rapporte que 2/3 de leurs répondants croient qu'ils sont noirs parce qu'ils sont sales. 65,5 % des patients croient que les lavages réguliers avec de l'eau et du savon améliorent l'acné. Or, de se laver excessivement la peau avec ou sans savon asséchant ne s'avère pas utile dans le traitement de l'acné. 28 % croient que l'acné disparaît sous traitement en moins d'un mois. Comme l'acné n'est, en général, contrôlée qu'après un à deux mois de traitement, le patient doit être informé de ne pas s'attendre à un résultat immédiat. Pour 44,7 % des gens, l'acné se dissiperait à 20 ans. L'acné étant multifactorielle et de durée prolongée, elle peut persister à l'âge adulte.

Le groupe étudié par Rasmussen et Smith a un âge moyen de 19,4 ans, 45,5 % sont présentement atteints d'acné et 17,5 % en ont déjà eue. De cette étude, 100 % des patients atteints ont été traités et conseillés. Malgré tout, 68 % des gens questionnés croient que le chocolat exacerbe l'acné, 32 % que les aliments en sont la cause, 25 % que les pommades huileuses améliorent et 85,4 % que les lavages avec du savon et de l'eau aident.

Une comparaison entre l'étude présente et celle de Rasmussen et Smith est difficile car la moyenne d'âge, le pourcentage de patients atteints d'acné et celui des gens traités sont différents.

Conclusion

Bien que les deux groupes étudiés diffèrent, il ressort tout de même que les médecins pourraient bien informer les patients sur les points suivants :

- un lavage excessif de la peau n'est pas à conseiller ;
- l'utilisation de produits comédogéniques est à éviter ;
- les diètes ne semblent pas modifier l'acné ;
- les traitements médicaux n'agissent pas immédiatement ;
- l'acné peut persister à l'âge adulte et nécessiter un traitement prolongé.

Summary

178 patients from the dermatology clinic of Saint-Luc Hospital, Montreal, have completed a questionnaire on acne in order to illustrate their conception of this disease. Various patients' ideas about diet, cosmetics, washing or soaps are reported.

The patients' knowledge of the treatment of acne is evaluated.

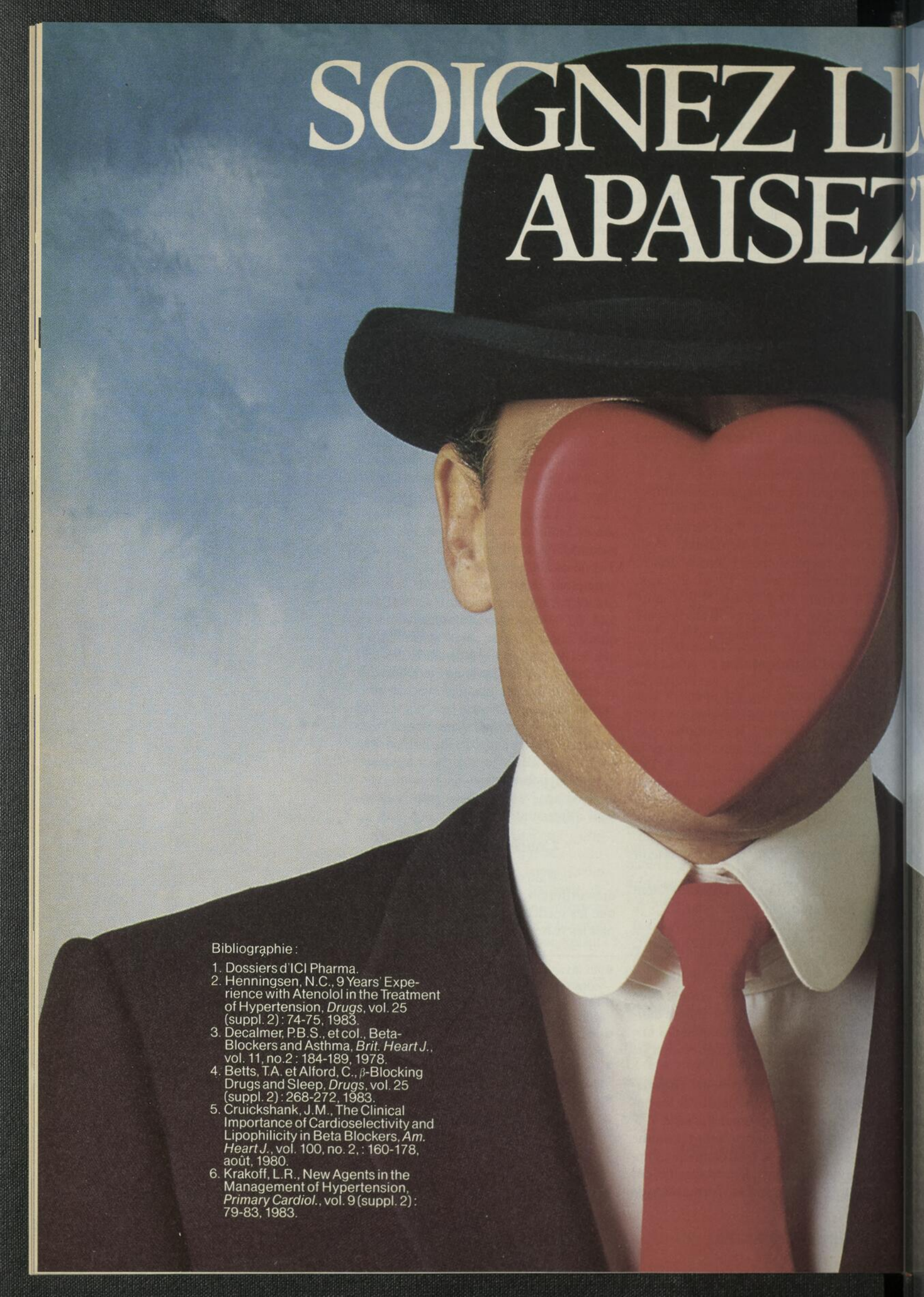
Bibliographie

1.Emerson G.W., Strauss J.S. : Acne and acne care. Arch. Dermatol., mars 1972 ; 105 : 407-412.

2.Kligman A.M., Mills O.H. Jr. : Acne cosmetica. Arch. Dermatol., 1972 ; 106 : 843-846.

3.Rasmussen J.E. : Diet and acne. Dermatologica, 1977 ; 16 : 488-492.

4.Rasmussen J.E., Smith S.B. : Patient concepts and misconceptions about acne. Arch. Dermatol., juillet 1983 ; 119 : 570-572.



Bibliographie :

1. Dossiers d'ICI Pharma.
2. Henningsen, N.C., 9 Years' Experience with Atenolol in the Treatment of Hypertension, *Drugs*, vol. 25 (suppl. 2) : 74-75, 1983.
3. Decalmer, P.B.S., et col., Beta-Blockers and Asthma, *Brit. Heart J.*, vol. 11, no.2 : 184-189, 1978.
4. Betts, T.A. et Alford, C., β-Blocking Drugs and Sleep, *Drugs*, vol. 25 (suppl. 2) : 268-272, 1983.
5. Cruickshank, J.M., The Clinical Importance of Cardioselectivity and Lipophilicity in Beta Blockers, *Am. Heart J.*, vol. 100, no. 2, : 160-178, août, 1980.
6. Krakoff, L.R., New Agents in the Management of Hypertension, *Primary Cardiol.*, vol. 9 (suppl. 2) : 79-83, 1983.

COEUR.
E'ESPRIT.



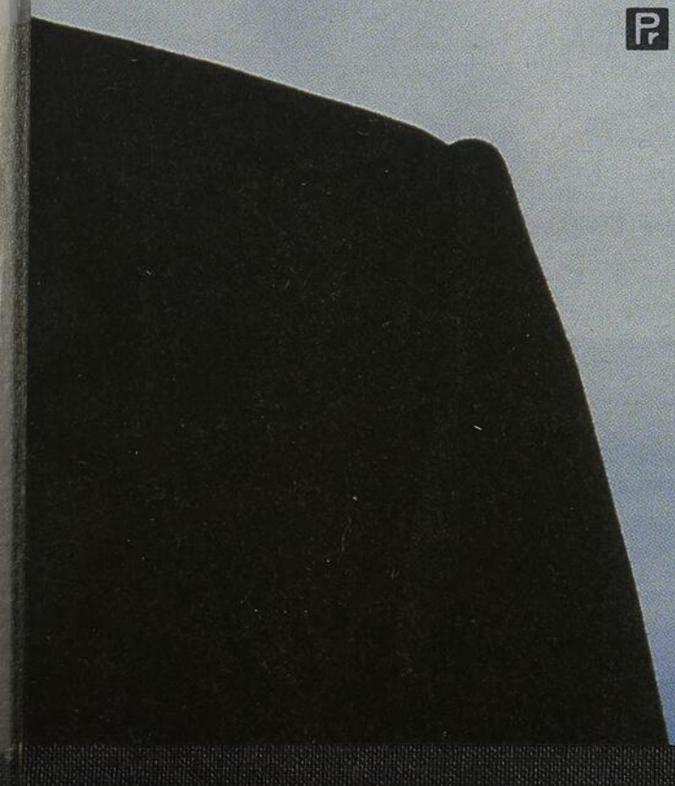
Imaginez un hypertendu heureux. Un hypertendu qui suit un traitement à posologie simple, qui ne souffre pas trop de fatigue ou de troubles du sommeil,[1] et que son état n'empêche pas de vivre une vie normale.

Et voilà! Vous avez le portrait type d'un patient qui suit un traitement au TENORMIN.®

Dans la maîtrise de l'hypertension, TENORMIN est efficace, fiable et entraîne rarement les effets secondaires gênants habituellement associés aux autres bêta-bloquants.[2,3,4,5]

La posologie simple, une prise quotidienne unique, assure une meilleure observance du traitement.[6] De plus, TENORMIN étant à la fois cardiosélectif et hydrophile, il peut procurer au patient un bien-être accru. Résultat : la tranquilité d'esprit pour le patient à l'égard de son état et de son traitement.

Pour le traitement de l'hypertension et de l'angine, pensez à TENORMIN—le bêta-bloquant qui soigne le coeur et apaise l'esprit.



Pr UN COMPRIMÉ PAR JOUR

TENORMIN®
(aténolol)

ASSURE UNE OBSERVANCE OPTIMALE DU TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION ET DE L'ANGINE.

PAAB CCPP MEMBER ACIM

ICI Pharma
Mississauga, Ontario L5N 3M1

Renseignements thérapeutiques page 527

Psychopathologie et violence : *revue des concepts et applications*

Denis Morrison[1]

Résumé

Cet article traite de psychopathologie et violence. Une revue des concepts et applications est présentée. Les aspects théoriques et cliniques y sont discutés. Les différentes causes sont présentées, une étude séméiologique est faite et des approches de "management" pratique de situations violentes rencontrées chez des patients psychiatriques sont suggérées. La question problématique de la prédiction de la dangerosité est discutée. Cet article a pour objectif une meilleure compréhension par les cliniciens des phénomènes de violence rencontrés chez le patient psychiatrique et s'inscrit dans le cadre d'une formation médicale continue.

Ce texte a pour but d'explorer les différents concepts, principes et modes d'approche du problème de la violence en relation avec la psychopathologie. Les principaux chapitres couvriront la distinction entre violence et agression, les théories étiologiques de l'agression, la sémiologie de la violence selon des critères trans-nosographiques, relation entre drogue et violence, approche clinique de la violence, phénomènes d'organicité, troubles de personnalité et violence, psychose et violence, violence sexuelle. Des interventions de "management" seront proposées. Nous traiterons également d'homicidologie et victimologie, du concept de dangerosité et de sa prédiction selon différents critères et modèles.

Violence et agression

Distinction

Nous devons faire une distinction entre les termes de violence et d'agression. Buss[1] définit l'agression comme étant une "réponse qui livre des stimuli nocifs à un autre organisme". Définition claire mais trop hermétique, car elle ne tient pas compte d'un comportement dont l'intention serait de commettre un geste agressif.

Kaufmann[2] définit qu'un acte n'est point agressif tant que l'agresseur potentiel ne s'attendra pas à ce que son comportement résultera en une stimulation novice pour le récepteur.

La Commission nationale sur les causes et la prévention de la violence[3] a défini la violence comme étant "une menace d'application ou l'application telle quelle de la force conduisant à des blessures corporelles ou à la destruction corporelle des individus, ou à la destruction de la propriété, ou à la destruction de la réputation des individus". Cette définition est plus légale. L'agression est comprise comme étant une réponse adaptative à une situation menaçante par un organisme, que cette réponse soit innée ou apprise. Elle correspond en quelque sorte au schéma bio-psychologique du "Fight or Flight" de Cannon. Par contre, la violence revêt un sens plus péjoratif en ce sens qu'elle est davantage apprise dans un but de destruction, d'atteinte ou d'anéantissement d'un ou des individus, dans une optique gratuite ou pensée et systématique ; ou bien elle est gratuite et sans but ou bien elle est rationnelle, justifiée et à ce moment revêt un caractère perverti.

Cornelis Stockman[4] définit l'agression comme "étant l'utilisation de la force physique ou de son équivalence symbolique (psychologique) en vue de maltraiter un ou des individus". La violence serait définie comme l'extrême du continuum, caractérisée par l'utilisation de la force physique en vue de blesser sérieusement ou de détruire des personnes, des objets matériels, ou des organisations. De plus, la violence est souvent explosive, le comportement agressif se produisant abruptement et totalement, avec un maximum de stimulation affective ("maximal affective arousal" de Spiegel).

En somme, l'agression correspondrait davantage à un mode adaptatif de fonctionnement de l'individu face à un milieu ; l'agression ne conduit pas nécessairement à la violence ; la violence suppose la destruction de l'individu ou la production de blessures ; la dangerosité constitue le potentiel qu'un individu agisse d'une manière violente.

Étiologie

Il est impossible de pouvoir écrire sur la violence en relation avec la psychopathologie si l'on ne dégage pas a priori certains concepts globaux concernant l'étude telle quelle du phénomène de la vio-

1) M.D., F.R.C.P. (C). Psychiatre de l'Institut Philippe Pinel de Montréal ; professeur adjoint de clinique, faculté de médecine, Université de Montréal.

Tirés à part :

Docteur Denis Morrison, département de psychiatrie, Institut Philippe Pinel de Montréal, 10905, boul. Henri-Bourassa Est, Montréal (Québec) H1C 1H1.

Article reçu le : *27.8.84*
Avis du comité de lecture le : *10.10.84*
Acceptation définitive le : *7.11.84*

lence et des théories étiologiques qui s'y rattachent.

La dynamique d'un geste agressif ou violent est d'une grande complexité, faisant appel à plusieurs composantes étiologiques agissant en interaction réciproque. Cette dynamique peut toutefois être décomposée selon trois axes bien précis[3] : 1) Propension à l'agression ; 2) Inhibition contre l'agression ; 3) Facteurs situationnels.

La propension à l'agression regroupe tous les facteurs propulsant un individu à commettre un geste violent ou agressif. Ceci inclut non seulement le désir ou l'intention de tuer ou blesser la victime mais également tout désir ou intention lié au résultat du geste tel un gain économique ou une gratification sexuelle.

L'inhibition contre l'agression regroupe tous les facteurs retenant un individu contre la commission d'un geste violent ou agressif. Ceci inclut les notions freudiennes de sur-moi, en terme de conscience morale, du moi, en terme de sphère non-conflictuelle qui vise à préserver les intérêts propres ou la survie de l'individu ainsi que les tabous sociaux.

Les facteurs situationnels regroupent tous les facteurs environnementaux immédiats qui peuvent faciliter ou inhiber un comportement agressif. Un facteur de facilitation serait la présence proche d'une arme à feu ou d'une foule en colère qui incite l'individu à agir. Un facteur d'inhibition serait la présence proximale d'un ou de policiers armés.

Pour bien saisir si la possibilité qu'un geste agressif se transforme en actualité, l'intensité de la propension plus tout facteur situationnel facilitateur doivent excéder la somme totale de toute inhibition interne et des facteurs situationnels inhibiteurs.[3]

L'exemple typique[3] serait celui du policier d'une escouade anti-émeute confronté à une foule hostile à l'intérieur de laquelle un agitateur lui lancerait une injure grossière. Quelle serait sa réponse ? Il ne tirera pas, sachant que cela ne se fait pas (sur-moi, intérêts propres de l'individu, formation acquise). Il cherchera d'autres voies ; même au niveau de telles voies, soit arrêter l'individu, répondre verbalement ou adopter une attitude d'ignorance passive, la réponse sera dictée par les facteurs situationnels : l'arrestation pourrait déclencher une émeute à grande échelle, d'autre part, rester impassible devant des spectateurs pourrait être inacceptable, la présence même de spectateurs "obligeant" le policier à intervenir afin de montrer qu'il est inadmissible de bafouer ainsi la loi et l'ordre.

Il peut aussi y avoir choix des cibles : la réponse peut être dirigée vers l'instigateur même de l'insulte, ou vers le leader du groupe ; si les contraintes de la situation font que cela s'avère impossible, sa réponse agressive peut être "déplacée" (mécanisme de défense) vers un reporter désagréable ou l'officier supérieur responsable de son assignation cette journée-là. En fonction des cibles choisies variera la tonalité et l'intensité de la réponse agressive : les remarques à l'officier supérieur seront moins "corsées" que celles qui seraient faites à l'agitateur. Les conséquences à court terme, non immédiates d'une réponse agressive, sont également soupesées : une arrestation signifie une comparution en cour comme témoin les jours qui suivent, alors qu'il sait très bien qu'il part en congé avec sa famille. Quel choix fera-t-il ? Arrêter l'individu et satisfaire son désir de vengeance en se privant d'un contact affectif avec sa famille ou bien l'ignorer et se promettre de belles vacances ?

L'ensemble de ces considérations feront en sorte qu'il ignorera l'insulte, demeurera impassible ou fera un compromis en interpellant l'individu à sa voiture patrouille et en le congédiant. Cet exemple est présenté afin d'illustrer jusqu'à quel point un ensemble de besoins, de choix, de cibles, d'intérêts contradictoires existent au même moment et agissent en interaction réciproque, plusieurs à un niveau largement inconscient à l'instant de l'événement et que l'actualisation d'un geste violent sera le résultat net de la prédominance d'un ensemble de variables sur l'autre. Il n'existe point ici de causalité linéaire, même pendant ce bref instant de violence potentielle où tout peut se jouer.

Les théories étiologiques sont multiples et se réfèrent aux causes innées et acquises de l'agression, de ce qui l'inhibe, des facteurs du milieu qui la favorisent ou la retiennent.

Théories innées

La théorie freudienne se réfère à la théorie des instincts, à savoir instinct de vie et instinct de mort lorsqu'il s'agit d'expliquer violence et agression. L'instinct de mort élaboré tardivement par Freud a été vivement contesté ; Freud affirme que l'instinct de mort a pour but la destruction d'individus et que lorsque cet instinct est dirigé vers l'extérieur, l'énergie mobilise l'impulsion agressive dirigée contre autrui[5].

Lorenz[6], Ardrey[7] et Tinbergen[8] sont les principaux représentants de la théorie éthologique de l'agression. L'éthologie justifie le caractère inné de l'agression autant à l'intérieur d'une même espèce qu'entre espèces. Cela se comprend aisément entre espèces afin d'assurer la survie de l'espèce, moins bien à l'intérieur d'une même espèce. Lorenz[6] invoque la notion de dominance, la survie du plus fort, l'engendrement d'une saine progéniture, la défense du territoire de chaque couple animal comme critère de survie de l'espèce. Pour Ardrey, la défense du territoire est un besoin inné autant pour l'homme que pour l'animal. Tinbergen adopte une position plus nuancée affirmant que l'agression est la résultante de plusieurs interactions à différents niveaux, soit facteurs innés, hormonaux, internes et externes.

Théories d'interaction

La théorie de Dollard et Miller[9] est une théorie de l'agression comme résultante de la frustration. C'est une théorie de propension acquise à l'agression. L'intensité de la propension à l'agression est directement proportionnelle à la quantité de frustration reçues. La quantité de frustration est fonction de trois facteurs : 1) l'intensité de la pulsion frustrée, 2) le degré d'interférence avec la pulsion, 3) le nombre de frustrations.

La théorie de l'apprentissage social de l'agression se penche sur les facteurs sociaux influençant l'apprentissage de comportements agressifs, tels l'éducation des enfants par les parents, l'influence de la récompense ou de la punition sur le développement des comportements agressifs, l'influence de moyens vicariants tels les émissions de violence à la télé sur l'actualisation de comportements agressifs.

L'influence de l'anomie, ou confusion des valeurs sur le développement de la violence, sur l'imitation de modèles déviants, délinquants, en particulier dans des zones défavorisées, s'inscrit dans le cadre également des théories sociales et culturelles de l'agression. De même, le modèle de Bandura[10] qui stipule que le comportement agressif est appris par modeling et renforcement social. Le modèle psychosocial chez l'individu se réfère aux études de Mark et Ervin[11] qui ont identifié la faible capacité de contrôle de l'impulsivité (poor impulse control) comme caractéristique majeure chez les individus violents, quoique l'individu hyper-contrôlé de façon chronique soit à plus haut risque pour un épisode d'extrême violence[3]. Dans les théories d'inter-actions s'inscrit une théorie bio-psychosociale, la théorie cognitive de Wouter Buikhuisen[12] qui propose un modèle de risque cumulatif de la violence tenant compte de trois dimensions : 1) tout comportement est fonction de caractéristiques individuelles et de facteurs situationnels ; b) tout comportement doit être étudié à partir d'une perspective développementale ; c) différentes catégories de comportement exigent différentes explications selon un principe criminologique différentiel.

Dans cette théorie, les délinquants habituels auraient plus de dysfonctions du système nerveux central. La théorie de Buikhuisen stipule somme toute que des dysfonctions cognitives, résultant de dysfonctions du système nerveux central interfèrent dans le processus de socialisation de l'individu.

La culture peut exercer également une influence sur la violence, en la cautionnant dans ses modes d'expression reconnus ou encore sur un mode historique en justifiant son utilisation même. Par exemple, la société américaine de par son individualisme intrinsèque, de par son histoire caractérisée par l'utilisation de la violence dans la conquête et la défense des terres acquises, de par sa valorisation de l'entre-

prise individuelle est réticente à accepter un contrôle étatique des armes à feu. La société soviétique assise sur le pouvoir répressif et violent de son appareil policier et militaire ne fait que reproduire l'histoire de la société tsariste, bâtie sur un règne de violence, fait appel à une violence systématisée, rationnelle pour juguler toute menace intérieure ou extérieure à son autorité et à sa stabilité, toute craintive qu'elle est et hantée par les invasions antérieures de son territoire. L'Iran khoméniste justifie sa violence par l'intransigeance des préceptes coraniens. La Libye de Khadafi associant Islam et marxisme, se dote ainsi d'un puissant stimulant à l'expression violente d'un désir de militantisme conquérant et déstabilisateur. Quant aux variables économiques, mentionnons qu'elles sont des facteurs qui furent propices à l'avènement de l'hitlérisme.

Les études anthropologiques ont démontré que la violence était partie intrinsèque de la culture, comme chez les Arapesh, tout comme elle inhibée dans d'autres cultures, comme chez les Zuni. Chez les Quolla, le comportement violent est rendu nécessaire pour corriger leur hypoglycémie, résultant de leurs habitudes alimentaires. La correction de l'hypoglycémie, opérée par le biais de l'augmentation de noréprinéphine, sert de renforçateur au comportement agressif, les membres de cette tribu éprouvant un grand bien-être physique après avoir combattu[13].

Les maladies et affections neurologiques

Les tumeurs temporales peuvent être reliées à des comportements hyper-agressifs[14]. Charles Whitman, l'assassin d'Austin, Texas, perché au sommet de la tour de l'Université, qui tua 15 personnes après avoir assassiné mère et épouse, avait une tumeur intracrânienne[15].

Des comportements violents peuvent résultés de traumas crâniens[16], plus spécifiquement touchant le lobe frontal[17]. Dans l'étude de Yeudall[18], il a été démontré que des délinquants violents récidivistes avaient une histoire positive de trauma crânien avec séquelles comparativement au groupe témoin. Les psychoses séniles et encéphalites peuvent également engendrer des comportements violents.

Les théories physiologiques

Abordons les travaux de Mednick sur les relations entre crime et biologie[19,20]. L'étude du GSR (Galvanic Skin Response) pour mesurer l'activité du système nerveux autonome (SNA) a tendance à démontrer une hyporéactivité du SNA chez les criminels anti-sociaux aux stimuli aversifs ou neutres et à démontrer une réponse lente de recouvrement à une stimulation du SNA. Plus le retour à l'état normal du SNA est lent, plus le renforcement négatif sera lent, moins l'individu apprendra à inhiber une réponse agressive. Les antisociaux donnent peu ou aucun signe physiologique d'appréhension à un stimulus aversif. Les EEG de sujets criminels sont plus fréquemment classifiés comme anormaux que ceux de sujets non criminels. Il y a ralentissement surtout du rythme alpha. Mednick rapporte que le ralentissement alpha de l'EEG et la réponse diminuée au GSR chez les criminels peuvent être perçus comme étant des caractéristiques d'un état d'éveil diminué ("low arousal state"). Ces constatations renforcent l'opinion de Yeudall comme quoi il y aurait dysfonction cérébrale chez les sujets agressifs. Cette question du ralentissement de l'EEG chez le psychopathe a été repris récemment par Robert Hare[21] lors du Symposium de criminologie clinique tenu a Toronto en 1983. Hare remet en question ce ralentissement, témoin possible d'un cortex immature : le ralentissement de l'EEG ne ferait que traduire l'état psychologique du sujet ("they are half asleep"), à savoir l'état d'ennui et de demi-sommeil de l'individu qui subit un tel examen. Toutefois, il reconnaît que dans une situation inactive, "they are more cortically aroused" que les non-psychopathes. Une variable pertinente que Hare a pu observer est le changement très rapide de la fréquence cardiaque lors de l'appréhension d'un stimulus. Ceci semble contredire les observations de Mednick sur le "low-arousal" du SNA de ces individus.

Revenons à Mednick et faisons le point sur la théorie génétique de la violence. Mednick propose une assise bio-sociale pour le comportement criminel. Il s'agit d'un modèle qui met de l'avant une vulnérabilité génétique caractérisée par un phénotype qui serait une hyporéactivité du SNA qui agirait en interaction avec une vulnérabilité sociale qui conduirait à un comportement antisocial. L'hyporéaction du SNA prévient le déclenchement de réponses physiologiques nécessaires à l'apprentissage social par l'intermédiaire de l'évitement de réponses antisociales réprouvées. L'hyporéaction du SNA chez le psychopathe ferait qu'il n'"apprend pas". Ce qui rejoindrait les anciennes théories sur la psychopathie[22,23]. Mednick, au 8e congrès de psychiatrie légale[20] tenu à Québec en juin 1982, a bien exposé sa théorie sur le crime et les facteurs biologiques : le comportement criminel, surtout le comportement criminel récidivant chronique, serait partiellement pré-disposé selon un mode génétique ; l'hyporéactivité du SNA serait un phénotype biologique possible. Les études d'adoption au Danemark ont démontré : que le crime violent n'était pas génétiquement déterminé ; que les jumeaux identiques présentent un taux de criminalité de 35 % ; que c'est chez le "chronic offender", le criminel récidiviste (c.-à.-d. arrêté à cinq reprises ou plus), que tend à se retrouver la prédisposition génétique (l'enfant adopté dont le parent biologique est récidiviste tend à devenir criminel). La principale influence génétique qui fut postulée comme prédisposition à la violence était la constitution chromosomique sexuelle XYY. Witkin[24], par une étude rigoureuse faite au Danemark, a démontré qu'il n'en était rien. Une étude portant sur 31 436 hommes née entre 1944 et 1947, a permis d'identifier ceux qui mesuraient 184 cm de taille et plus et de les évaluer systématiquement. Sur les 12 sujets XYY obtenus, aucun comportement violent sinon très peu fut décelé dans les archives criminelles. De façon significative, il y avait plus de comportements criminels que chez les XY, mais les crimes notés étaient mineurs.

Sur le plan biochimique, peu d'études sont concluantes quant au rôle d'un médiateur neuro-chimique dans l'avènement d'un comportement violent. Des études récentes[25] suggèrent un rôle de la sérotonine comme médiateur inhibiteur du comportement violent, à la suite de l'amélioration thérapeutique de tels individus par l'administration orale de tryptophane, précurseur de la 5-TH.

Séméiologie de la violence

La séméiologie de la violence est complexe. Les différents paliers de la violence, passer de la colère à l'éclosion d'un geste impulsif, aller jusqu'à l'assaut, aux voies de fait, et enfin l'homicide, font appel à de multiples variables aux niveaux biologique, psychodynamique, structurale, familial, social, culturel chez l'individu en proie à un acte violent. La situation précise, le lieu, l'heure, la ou les personnes présente(s), la proximité d'une arme, sont tous des facteurs à analyser également. Nous procéderons à l'analyse séméiologique de façon pragmatique, en utilisant d'abord des critères transnosographiques, utiles en situation d'urgence, capables de nous donner un tableau approximatif sur un plan diagnostic et pronostic de l'individu violent ou potentiellement violent qui se trouve devant nous. Par la suite, nous verrons l'influence d'agents extérieurs, tels les drogues pro et anti-agressives, opterons pour une approche clinique-éclectique des différents tableaux de violence, déboucherons sur des tableaux plus nosographiques.

Critères transnosographiques

Le diagnostic psychiatrique en soi n'est pas suffisant pour évaluer un comportement violent. Kozol[26] a bien démontré que le comportement violent est associé à une faible incidence de psychopathologie dite classique. 45 % des cas étudiés n'avaient pas de diagnostic psychiatrique de névrose, psychose ou maladie affective.

L'évaluation peut se faire sur le mode suivant[27,28] :

1. ***Évaluation du type d'assaut.*** Il s'agit de la recherche d'un motif et d'une

préméditation éventuelle. Un schizophrène qui a déjà halluciné ou délirant peut très bien prémédité un geste délictuel. Nous distinguons deux types d'assaut : instrumental et expressif. Instrumental se réfère à des menaces ou actes visant à contraindre la victime à accomplir une tâche demandée. Expressif se réfère à la force physique utilisée dans l'intention de provoquer douleur et blessure, mutilation, uniquement comme fin en soi.

2. *Évaluation de l'impulsivité.* Nous citons ici les quatre groupes d'impulsion de Monroe[29].

- *Impulsion ictale ou épileptique.* Il n'y a pas objet sur lequel se porte le mouvement violent. Aucune personne n'est atteinte si elle ne se trouve pas à proximité lors du mouvement convulsif. La violence de l'épileptique peut se produire en phase postictale, lorsque des contraintes physiques sont appliquées, ou en phase interictale, lorsque le sujet est provoqué. Les travaux de Dongier[30] sur l'épilepsie mentionnent que les accès psychotiques du grand mal sont d'un type confusionnel, désorienté, précédant une crise grand-mal et que les accès psychotiques du temporal sont d'un type plus fonctionnel, à consonnance schizophrénique paranoïde, se produisant en phase interictale. L'incidence d'assaut d'origine épileptique est extrêmement faible.
- *L'agir sur impulsion (Instinctual dyscontrol)* que l'on peut observer dans les dysfonctions cérébrales, l'arriération mentale, ou la réaction catastrophique de Goldstein. La principale caractéristique est l'agir immédiat, sans délai chez des individus avec une faible tolérance pour la frustration.
- *L'impulsion irrésistible (Impulse dyscontrol).* L'individu est ici conscient d'une montée d'agression difficilement contrôlable, il éprouve une crainte grandissante d'éclater, éprouve la peur de tuer quelqu'un de bien identifié.
- *L'acting-out ou passage à l'acte.* L'impulsion est totalement dissociée, incongrue, par rapport à la personnalité du sujet, est l'expression d'une pulsion ou d'un conflit inconscient. Dans les deux derniers types d'impulsion, il y a délai de réflection, l'agir n'est pas spontané et immédiat.

3. *Évaluation de la rupture homéostatique (stages of homeostatic disruption)*[31]. Selon Menninger, il existe différents stades identifiables de décompensation progressive avant le passage à l'acte violent :

- *Stade 1 : simple nervosité (simple nervousness).* Réponses non-adaptées, psycho-physiologiques.
- *Stade 2 : Stade névrotique.* Réponses comportementales plus complexes, inappropriées, mais maintien encore d'un certain équilibre de la personnalité. L'agression à ce stade est dirigé contre soi par auto-mutilation ou préoccupations hypochondriaques, intoxication à l'alcool, accident d'auto ou autres gestes punitifs.
- *Stade 3 : rupture, dissociation du moi.* Accompagnée d'état de déréalisation, dépersonnalisation et amnésie, cela précède de très près ou accompagne l'éclosion du geste violent. Il y a habituellement soulagement de l'état de tension ou d'angoisse après cette "catharsis" du geste violent.
- *Stade 4 : stade de psychose.* L'individu peut y recourir ou non. Il ne s'agit pas nécessairement du dernier stade, l'individu peut s'en servir comme rempart contre l'émergence d'un agir meurtrier, en se repliant sur soi et en reconstruisant sa perception de la réalité sur un mode délirant.

4. *Évaluation de la dysphorie.* Il s'agit d'un état précédant l'assaut, la perception d'une menace imminente à sa propre intégrité psychique et corporelle.

5. *Évaluation de la pathologie cognitive.* Le champ des psychoses fonctionnelles et des syndromes organiques cérébraux d'origines diverses est ici à évaluer selon les critères diagnostiques du DSM III.

6. *Évaluation du type de personnalité.* Le narcissique réagira à l'atteinte de l'estime de soi, le "borderline" à l'abandon, l'obsessionnel à la perte de contrôle.

7. *Évaluation de la psychodynamique.* Nous n'élaborerons point ici sur les différents éléments de la psychodynamique. Soulignons que par définition la psychodynamique s'intéresse aux liens entre un agir défini, déterminé, des circonstances, événements ou personnages précipitants et l'existence d'un conflit ; que l'élément psychodynamique joue un rôle capital, en particulier dans le passage à l'acte, qu'il revêt une connotation particulière pour chaque individu ayant commis un geste violent.

8. *Évaluation des facteurs de milieu.* Les facteurs de milieu se réfèrent aux relations interpersonnelles (relation à trois, jalousie d'un des membres, relation à deux de type sado-masochique), aux relations de groupe (identification d'un bouc-émissaire), aux variantes culturelles (comportement acceptable dans une culture, provocatrice dans une autre).

9. *La notion d'appel à l'aide.* Nous incluons cet item car il nous apparaît, compte tenu de notre expérience avec les gens dangereux, d'une importance capitale dans la prévention d'un geste violent, homicidaire. Le sujet avec antécédents criminels ou non, qui fait une demande d'hospitalisation, de prise en charge, doit être pris très au sérieux. Il se protège ainsi contre une pulsion homicidaire possible, nous demande de le contrôler, soit en l'hospitalisant ou en posant un geste violent non homicidaire qui nous oblige à le contrôler, à le soumettre à des contraintes physiques ou d'isolement prolongé.

10. *Le cas de l'individu hypercontrôlé.* Cet individu mérite une évaluation particulière, sachant que l'accès de violence dont il peut être sujet est extrême, sauvage et radical.

Ayez enfin à l'esprit, dans l'évaluation, que plus de 60 % des assauts chez les patients psychiatriques se produisent dans les salles d'urgence, les patients les plus violents sont psychotiques, que leur geste est non prémédité.

Drogues et violence

L'influence des drogues sur l'éclosion de la violence est connue. Nous les partagerons en drogues pro-agressives et anti-agressives.

En ce qui concerne les drogues pro-agressives, les études faites au pénitencier de Millhaven, selon Menuck[32] ont démontré que cinq à dix fois plus de détenus commettaient des gestes agressifs s'ils prenaient du diazepam. La dose n'était point précisée. Il est toutefois important de préciser que comme tel il n'y a pas de relation spécifique entre tranquilisants mineurs, sédatifs-hypnotiques et potentialisation de la violence. Les tranquillisants mineurs exerceraient une action désinhibitrice sur le système nerveux central comme l'alcool. Plusieurs des actions pharmacologiques des anxiolytiques sont similaires à ceux de l'alcool.

L'alcool est la drogue dont la relation à la violence est la plus spécifique et la plus documentée. Entre 0,08 et 0,20 mg/100 ml, le risque d'accroissement de la violence est présent.

Le PCP, phencyclidine, est associé à un haut risque de violence. Aux USA, plus spécifiquement en Californie, on parle d'épidémie urbaine. La psychose au PCP ressemble à la schizophrénie aiguë, l'individu est même davantage psychotique et désorganisé. Les amphétamines et la cocaïne peuvent donner une psychose toxique et une psychose paranoïde. Rappellons-nous que le risque de violence s'accroît, dans le cas de l'amphétamine avec le "speed run" (augmentation de la dose et diminution de l'intervalle entre les doses). Avec ces drogues, la violence est aussi reliée à l'activité criminelle commerciale.

En résumé, soulignons que le risque de violence est accru avec l'abus de drogue et non avec l'usage et que le plus haut risque surgit avec de hautes doses sur des périodes d'usage étendu avec rapprochement d'intervalles entre les doses.

Les opiacés, quant à eux, ne sont pas reliés à la violence mais au comportement criminel. En dehors des médications anti-psychotiques de type neuroleptique et probablement du lithium, le cannabis serait une drogue qui diminuerait la propension à la violence.

Phénomènes d'organicité et violence

Nous mentionnerons ici plus spécifiquement le "dyscontrol syndrome", l'intoxication pathologique à l'alcool, l'épilepsie temporale et le syndrome de Lesh-Nihan.

Le "dyscontrol-syndrome" a été décrit par Mark and Ervin[11] et serait un trouble de l'attention (DSM 111) et correspondrait à un MBD (minimal brain dysfonc-

tion), dysfonction cérébrale mineure chez l'adulte, avec antécédent de traumatisme dans l'enfance. Il semblerait que les MBD adultes aient été des MBD dans l'enfance. Mark and Ervin décrivaient 4 caractéristiques chez leurs patients : histoire d'assaut sur l'épouse et les enfants ; intoxication pathologique à l'alcool : comportement sexuel impulsif ; histoire de conduite automobile dangereuse.

Le syndrome de Lesh-Nihan, hérité sur un mode récessif lié au chromosome sexuel X, se caractérise par une déficience en hypoxanthine guanine phosphoribosyl transférase qui donnerait une hyperuricémie, arriération mentale, paralysie cérébrale spastique, choréoathétose, automutilation par morsure des lèvres et des doigts, violence contre autrui. Il s'agit d'un syndrome classique dans lequel un pattern de comportement stéréotypé est associé à une déficience enzymatique distincte et spécifique sous contrôle génétique.

L'intoxication pathologique à l'alcool survient chez un individu prédisposé après consommation d'une faible quantité d'alcool. Le comportement qui s'ensuit se caractérise par une violence considérable, sans but dirigé, pouvant aller jusqu'à la mutilation de soi-même et d'autrui. L'individu peut être désorienté, délirant, présenter des hallucinations visuelles. Les tentatives de suicide sont fréquentes. Les homicides sont non documentés. Cela peut durer une journée, se termine dans une période de sommeil prolongé avec amnésie. Les personnalités pré-disposées seraient du type hystérique et épileptoïde.

La relation entre l'épilepsie temporale et violence n'est pas établie de façon probante[19]. En phase postictale le malade peut être irritable. Si agitation il y a lors d'une crise, cette agitation n'est pas dirigée, si violence il y a, elle serait alors accidentelle. En phase inter-ictale, le malade peut éprouver des épisodes psychotiques de type paranoïde ou se comporter comme un schizophrène paranoïde, mais ici encore il n'y a pas de relation établie entre ce fonctionnement psychotique et la violence.

Troubles de personnalité et violence

Soulignons certains points pertinents quant au lien entre violence et trouble de personnalité. Existe-t-il un lien spécifique ? Il semble que non. Toutefois, nous pouvons avancer les points suivants : selon Robert Hare[21], la personnalité antisociale ou le psychopathe fait preuve d'une violence considérable lorsqu'il pose un geste agressif, comparativement au non-psychopathe. Donc, lorsqu'un psychopathe passe à l'acte, nous pouvons nous attendre à ce que le geste soit d'une grande violence. Une théorie fort intéressante non confirmée, avancée par un de nos confrères, Jacques Talbot[33], soutient que, hors le psychopathe, le geste violent voire homicidaire serait spécifique à la personnalité "borderline". La rage "borderline" dirigée contre un tout mauvais soi-objet, par identification projective et clivage, serait le substratum à la spécificité de cet acte. De même, l'acte de séquestration serait davantage spécifique à ce type d'organisation de personnalité, la séquestration visant à contrecarrer l'abandon, la dépossession du tout bon soi-objet. Le concept de rage narcissique qui surgit chez le narcissique aux prises avec un soi-objet qui le contredit dans la perception toute-puissante et grandiose qu'il a de lui-même, pourrait expliquer certains types d'homicide. La rage narcissique issue d'une atteinte au soi-grandiose, peut conduire à l'anéantissement de l'objet.

Psychose et violence

Certains, tel que Talbot[34], voient l'homicide chez le schizophrène comme un accident de parcours, ou encore comme un résultat recherché, consciemment ou non, par la victime, alors que d'autres, tel Nivoli[35], opposent une théorie plus spécifique de l'homicide chez le schizophrène. La dynamique homicidaire chez le schizophrène suivrait un pattern bien précis, divisée en quatre phases : *La première phase :* naissance de la situation de danger (famille criminelle, troubles de l'identité du moi, frustrations dans les rapports avec autrui, sensibilisation due aux thérapies psychiatriques) ; *deuxième phase :* la recherche des causes (processus de pluralisation et concrétisation des causes de danger) : *troisième phase :* recherche des solutions (tentatives de suicide, demande d'aide, menaces, annulation avec emploi de défenses psychotiques) face à la situation de danger ; *quatrième phase :* l'homicide comme tentative inadéquate de résoudre la situation de danger.

Pour Nivoli il existerait une typologie spécifique des homicides chez les schizophrènes : soit, homicide par élimination des agresseurs (paranoïde), élimination des agressés (homicide plus suicide), acte dissuasif (en vue d'intimider les agresseurs par une démonstration de toute puissance), sacrifice propitiatoire (entendre des voix ordonnant de tuer quelqu'un pour sauver d'autres personnes et finalement se sauver soi-même), déplacement symbolique (intention homicidaire transférée d'une victime à une autre), (principe de Von Domarus : confusion d'identité d'attribut et de sujet et raisonnement paralogique d'Arieti[36]), concrétisation de l'agressivité (par agression réactionnelle, brutale, imprévisible, décharge de tension dysphorique dans un acte meurtrier), condensation d'une autre victime (poly-homicide : plusieurs victimes englobées dans le même délire, la 2e protégeant la première, la première victime étant ici plus investie que la 2e).

Sur le plan familial, Wolfgang[37] a délimité le meurtre intra-familial et le meurtre extra-familial, les deux types d'homicide pouvant dans une certaine mesure nous faire distinguer sur le plan diagnostique si nous sommes en présence d'une maladie mentale ou d'un trouble de personnalité. Le malade psychotique, schizophrène ou PMD, commet habituellement un tel délit à l'intérieur d'un cercle bien délimité d'individus fortement investis sur le plan affectif alors que le criminel homicidaire agit bien souvent dans une optique plus froide, de gain économique ou autre, sans lien avec le cercle familial.

La maladie affective majeure peut être associée à la violence, non pas tant dans sa composante maniaque que dans sa composante dépressive, voire surtout mélancolique : le mélancolique délirant, halluciné est avec le schizophrène celui qui assassine et se tue par la suite. Le schizophrène commet un tel geste dans une perspective d'élimination des agressés, le mélancolique agit dans une perspective de suicide élargie, la mère tuant son ou ses enfants avant de se suicider, élimine les soi-objets qui sont des extensions de son propre moi.

Violence sexuelle

Le viol est d'abord et avant tout un geste de nature agressive et violente avant d'être reconnu comme geste sexuel. Garofalo et Boucher[38] ont délimité 4 types de violeurs :

1. Le violeur agissant par colère et rage : viol brutal, souvent avec usage d'arme blanche ou arme à feu ; il existe rarement des antécédents criminels, le viol est spécifiquement perçu comme acting-out d'un conflit avec une ou des personnes significatives, le déplacement y jouant un rôle de premier plan.
2. Le violeur agissant par assouvissement des pulsions sexuelles : le viol ici étant planifié depuis longtemps, a fait l'objet de fantaisies sexuelles élaborées, chez une personnalité passive, dépendante, non affirmative ; il survient dans un contexte où peu de violence est utilisée, il n'y a pas d'arme, l'individu prend la fuite si la victime manifeste une opposition.
3. Le violeur sadique, agissant seul, non en groupe, à structure perverse sadique, celui-ci étant le plus malade des quatre ; il prend plaisir à violer comme tel mais surtout à supplicier, mutiler, humilier, torturer, chosifier sa victime, qui rarement échappe à l'homicide. Il s'agit d'un pourcentage mineur, 5 % au plus des violeurs, mais celui qui fait la manchette des journaux. Il constitue le plus bel exemple de l'érotisation de la pulsion agressive.
4. Le psychopathe viole comme il tue ou vole : il s'agit d'un geste s'inscrivant dans une activité prédatrice globale, antisociale.

Interventions de "management"

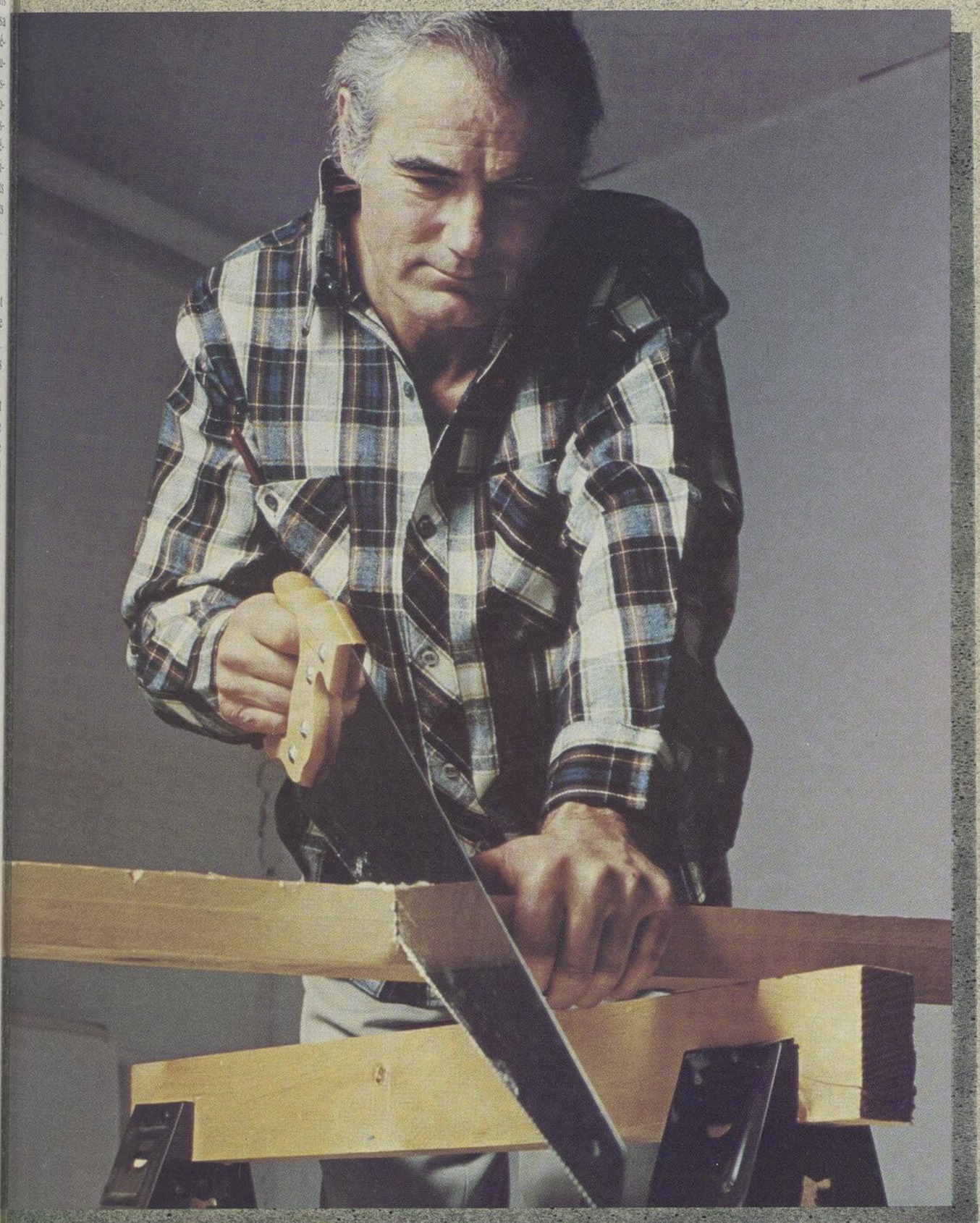
Nous nous restreignons au "management" à court-terme du comportement violent chez le malade mental, le "manage-

▶ page 465

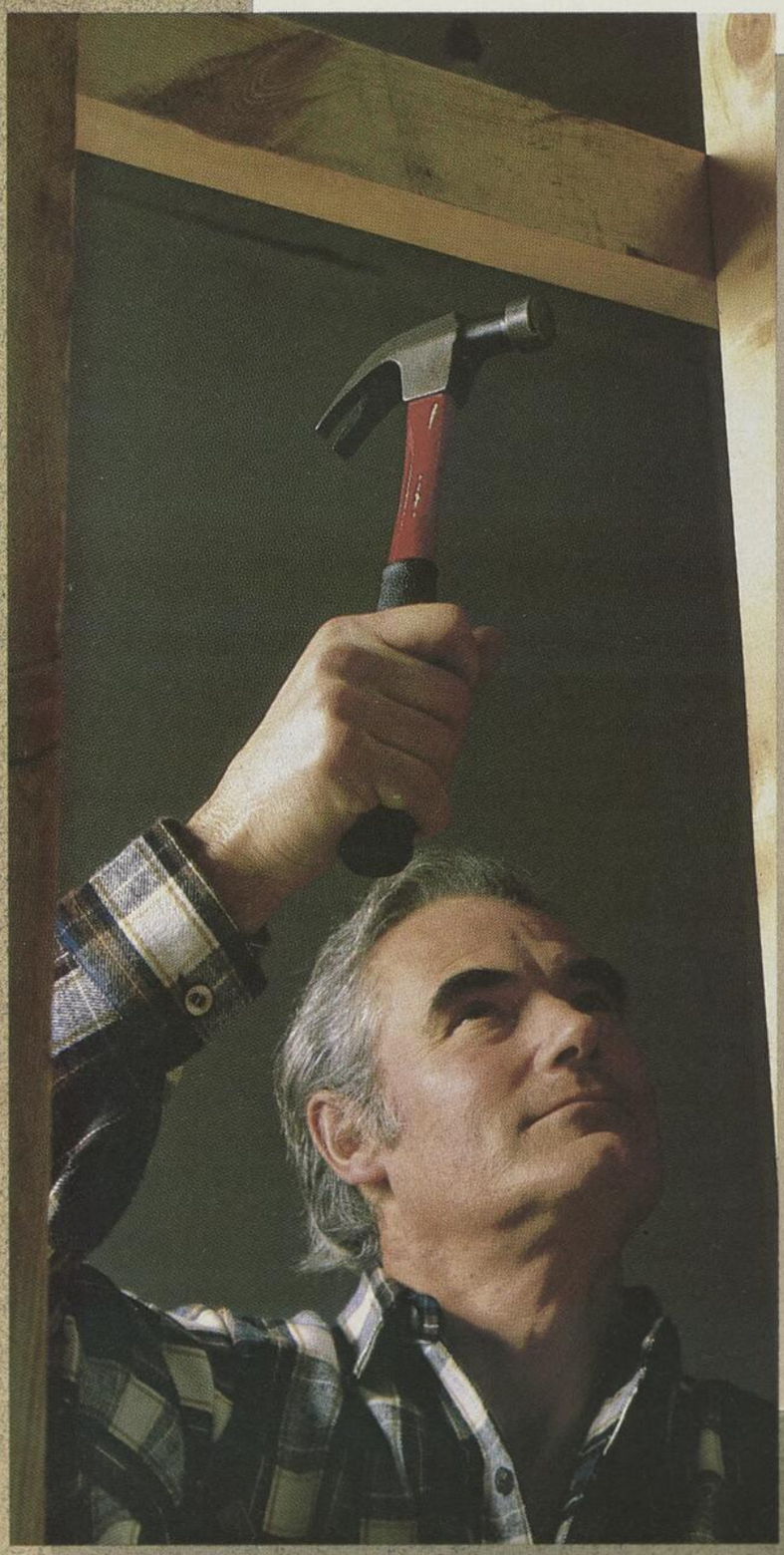
(chlorhydrate de diltiazem)

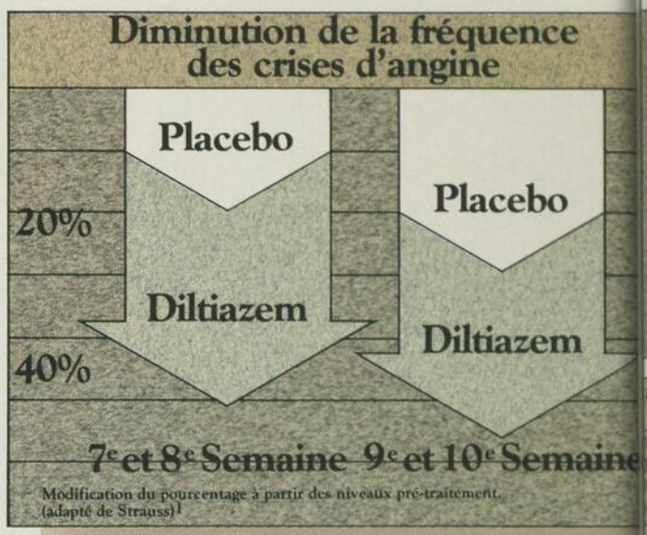
CARDIZEM*

ermet à l'angineux de reprendre ses ctivités routinières



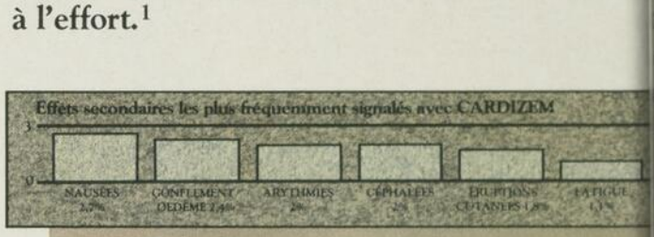
Permet à l'angineux de reprendre





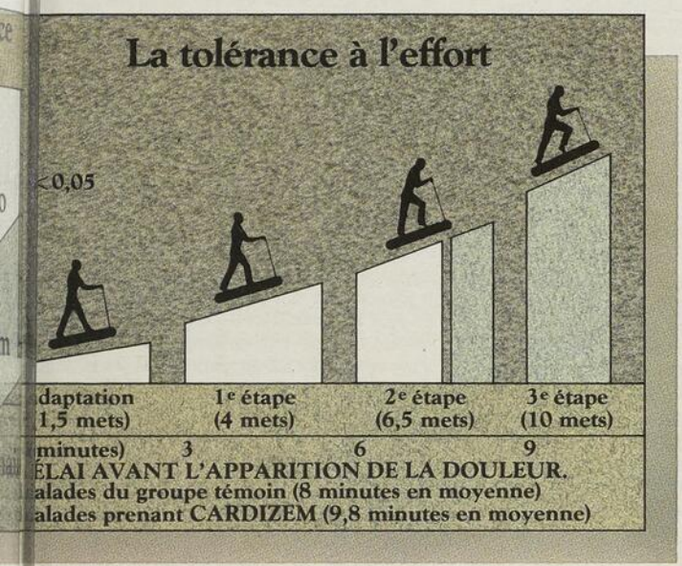
CARDIZEM réduit les crises angineuses de façon remarquable.

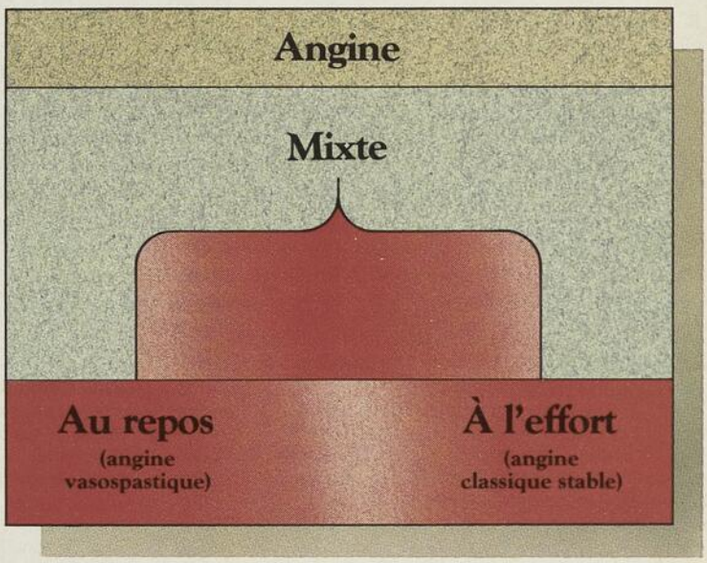
Lors d'une récente étude multicentrique, CARDIZEM a réduit la sévérité et la fréquence des crises angineuses de 42 à 46 p. 100 et a prolongé de façon significative la tolérance à l'effort.[1]



CARDIZEM, efficace avec une faible incidence d'effets secondaires.

es activités routinières





RDIZEM prolonge de façon ificative la tolérance à l'effort.

s l'exigente épreuve à l'effort de Bruce, nalades ont poursuivi l'exercice pendant minutes en moyenne durant la période de rôle. Durant le traitement au CARDIZEM, nt poursuivi l'exercice jusqu'à 9,8 minutes amélioration équivalant à une marche de milles en une heure au lieu de seulement nille en une heure).[2,3]

CARDIZEM est efficace dans tous les types d'angine.

Parce que CARDIZEM accroît l'apport en O_2 et réduit la demande en O_2 en plus de maîtriser le spasme, CARDIZEM traite efficacement le spectre complet des patients angineux — ceux qui souffrent d'angine au repos comme ceux qui souffrent surtout d'angine à l'effort. De nombreux patients souffrent de ces deux types d'angine (angine mixte).[4]

Posologie d'entretien habituelle :

60 mg T.I.D. ou Q.I.D.

Posologie quotidienne maximale 360mg.

(chlorhydrate de diltiazem)

CARDIZEM*

Facilite le choix d'un bloqueur calcique. Efficace, avec une faible incidence d'effets secondaires.

(chlorhydrate de diltiazem)

CARDIZEM*

COMPRIMÉS DE 30 & 60 mg

ANTI-ANGINEUX ANTAGONISTE DES IONS CALCIUM

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Cardizem (chlorhydrate de diltiazem) est un inhibiteur du flux des ions calciques (agent bloqueur de l'entrée du calcium ou antagoniste des ions calcium). Il semble que l'effet anti-angineux de ce groupe de médicaments soit relié à leur activité cellulaire spécifique d'inhibition du flux transmembranaire des ions calcium dans le muscle cardiaque et le muscle lisse vasculaire. La contractilité de ces tissus dépend de l'entrée du calcium extracellulaire dans les cellules par l'entremise de canaux ioniphères spécifiques. Cardizem bloque le flux transmembranaire du calcium à travers le canal lent sans affecter de façon significative le flux transmembranaire du sodium à travers le canal rapide. Cela résulte en une réduction de la disponibilité des ions de calcium libres à l'intérieur des cellules de ces tissus. Cardizem ne modifie pas la quantité totale du calcium sérique. Bien que le mode d'action précis par lequel Cardizem soulage l'angine n'ait pas été complètement élucidé on pense qu'il soit dû à son effet vasodilatateur. Dans l'angor dû à un spasme coronarien, Cardizem augmente l'apport d'oxygène au myocarde en dilatant les artères coronariennes de gros et de petits calibres et en inhibant le spasme coronarien à des concentrations plasmatiques n'entraînant que peu d'effet inotrope négatif. L'augmentation du débit coronarien qui en résulte s'accompagne d'une diminution, proportionnelle à la dose, de la tension artérielle systémique et de la résistance périphérique. Dans l'angor d'effort, il semble que l'effet de Cardizem soit relié à la diminution des besoins en oxygène du myocarde. Cet effet est probablement obtenu par une diminution de la pression artérielle résultant d'une diminution de la résistance périphérique et de la fréquence cardiaque. Des études, effectuées surtout chez des patients dotés d'une bonne fonction ventriculaire, démontrent que le débit cardiaque, la fraction d'éjection et la pression télédiastolique ventriculaire gauche ne sont pas modifiés. La fréquence cardiaque au repos est habituellement légèrement diminuée par le diltiazem. Chez l'homme l'administration intraveineuse de 20 mg de diltiazem prolonge d'environ **20%** le temps de conduction A-H ainsi que les périodes réfractaires fonctionnelles et effectives du noeud A-V. Chez les patients atteints de maladie du sinus, le diltiazem prolonge le cycle sinusal de façon significative (jusqu'à 50% dans certains cas). L'administration orale prolongée de Cardizem à des doses allant jusqu'à 360 mg par jour a provoqué une légère prolongation de l'intervalle PR. Cardizem est bien absorbé par voie orale. Le médicament peut être décelé dans le plasma 30 à 60 minutes après l'administration de doses uniques de 30 à 120 mg. La concentration plasmatique maximale est atteinte 2 à 3 heures après l'administration orale. Les taux sanguins thérapeutiques semblent se situer entre 50-200 ng/ml et la demi-vie d'élimination plasmatique (phase bêta), suite à l'administration unique ou multiple du produit, est d'environ de 3 à 6 heures. Des études **in vitro** sur plasma humain démontrent que 70 à 80% du diltiazem est lié aux protéines plasmatiques. Cardizem est métabolisé de façon importante au cours de son premier passage au foie résultant en une biodisponibilité absolue d'environ 40%. A la suite de ce métabolisme hépatique important, on retrouve dans l'urine seulement 2 à 4% du médicament sous forme inchangée ainsi que 6 à 7% sous forme de métabolites. Le principal métabolite, le désacétyl-diltiazem, est présent dans le plasma à des concentrations équivalant à 10-20% de la substance mère. Le pouvoir vasodilatateur coronarien de ce composé équivaut à 25-50% de celui du diltiazem.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

1. Cardizem (chlorhydrate de diltiazem) peut être utilisé pour le traitement de l'angine de poitrine causée par un spasme coronarien. **2.** Cardizem est indiqué pour le traitement de l'angine stable chronique (angor relié à l'effort) sans évidence de spasme coronarien chez les malades qui demeurent symptomatiques en dépit de l'administration de doses appropriées de bêta-bloquants et/ou de nitrates organiques, ou chez ceux qui ne peuvent tolérer ces agents. **3.** Cardizem peut être utile dans l'angine instable lorsqu'un spasme des vaisseaux coronariens est définitivement un facteur étiologique (e.g. élévation du segment S-T). S'il n'y a aucun signe évident de spasme, alors les nitrates ou les nitrates associés aux agents bêta-bloquants constituent à l'heure actuelle le traitement de choix. L'addition du Cardizem à ce traitement pourrait être considérée si le cardiologue est d'avis que cette addition est nécessaire et sûre. Règle générale, le patient devrait être hospitalisé et le traitement devrait être administré sous la surveillance d'un cardiologue. Cardizem peut être utilisé en concomitance avec les bêta-bloquants chez les angineux chroniques stables avec fonction ventriculaire normale. Les renseignements actuels ne permettent pas de prédire avec assurance les effets d'une telle association et les patients ainsi traités doivent être surveillés étroitement (Voir AVERTISSEMENTS).

CONTRE-INDICATIONS

Cardizem (chlorhydrate de diltiazem) est contre-indiqué chez les malades qui présentent: **1.** une maladie du sinus, sauf en présence d'un stimulateur (pacemaker) ventriculaire opérationnel; **2.** un bloc A-V de deuxième ou de troisième degré; **3.** une hypersensibilité à Cardizem; **4.** une hypotension grave (pression systolique inférieure à 90 mm Hg); **5.** Cardizem est également contre-indiqué pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer. Des malformations foetales et des effets adverses sur la grossesse ont été signalés chez l'animal. Les études portant sur des doses répétées ont révélé une fréquence élevée de malformations de la colonne vertébrale chez les rejetons des souris ayant reçu des doses orales de plus de 50 mg/kg de diltiazem. On a observé une fréquence significativement plus élevée de divisions du voile du palais et de malformations des membres chez les rejetons des souris ayant reçu une dose unique de 50-100 mg/kg de diltiazem par voie orale au jour 12 de la gestation. Un taux significativement élevé de mort foetale a été noté chez les rejetons des rates qui avaient reçu des doses de 200 et de 400 mg/kg de diltiazem par voie orale. Lors d'études avec des doses uniques chez la rate, on a observé une incidence élevée de malformations squelettiques chez un groupe de rejetons dont les mères avaient reçu une dose de 400 mg/kg de diltiazem par voie orale au jour 11 de la gestation. Toutes les lapines gravides ayant reçu par voie orale 70 mg/kg du jour 6 au jour 18 de la gestation ont avorté. On a observé une augmentation significative de malformations squelettiques chez les petits dont les mères avaient reçu 35 mg/kg.

MISE EN GARDE

Conduction cardiaque. Cardizem (chlorhydrate de diltiazem) prolonge les périodes réfractaires du noeud A-V sans toutefois augmenter de façon significative le temps de récupération du noeud sinusal, sauf chez les malades souffrant d'une maladie du sinus. Rarement, cet effet peut provoquer l'apparition d'une fréquence cardiaque anormalement lente (particulièrement chez les patients atteints de la maladie du sinus) ou d'un bloc A-V de deuxième ou de troisième degré (6 des 1208 patients ou 0.5%.) L'administration concomitante de diltiazem et de bêta-bloquants ou de dérivés digitaliques peut avoir un effet additif sur la conduction cardiaque. **Insuffisance cardiaque.** A cause de l'effet inotrope négatif du diltiazem et de son effet sur la conduction cardiaque, le médicament devrait être employé avec prudence et sous étroite surveillance chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque. **Utilisation avec bêta-bloquants.** L'expérience relative à l'emploi simultané de bêta-bloquants et de Cardizem est limitée. Une telle association devrait être utilisée avec prudence et sous étroite surveillance puisque l'effet dépresseur de chacun des deux médicaments peut être augmenté. Règle générale, on ne devrait pas administrer du diltiazem à des patients dont la fonction ventriculaire gauche est compromise alors qu'ils reçoivent déjà des bêta-bloquants. Cependant, une telle association devrait être initiée de façon graduelle en milieu hospitalier dans les cas exceptionnels où, de l'avis du médecin, une telle association est considérée essentielle. Cardizem n'offre aucune protection contre les dangers d'un arrêt soudain du traitement avec bêta-bloquants et un tel arrêt devrait s'effectuer en réduisant graduellement la posologie du bêta-bloquant. **Hypotension.** La chute de tension artérielle associée à Cardizem peut parfois entraîner une hypotension symptomatique.

PRECAUTIONS

Atteinte de la fonction hépatique ou rénale: Parce que Cardizem (chlorhydrate de diltiazem) est métabolisé principalement par le foie et qu'il est excrété par le rein et dans la bile, il est recommandé de surveiller étroitement les épreuves de laboratoire et d'ajuster la posologie en conséquence chez les patients qui ont une atteinte de la fonction hépatique ou rénale. (Voir EFFETS SECONDAIRES). **Usage en pédiatrie:** L'innocuité du diltiazem chez l'enfant n'a pas encore été démontrée. **En période d'allaitement:** On ignore encore si le diltiazem est excrété dans le lait maternel. Etant donné que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel, il ne faudrait administrer le diltiazem aux mères qui allaitent que si les avantages sont supérieurs aux risques pour le nourrisson.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES:

Dérivés digitaliques. Cardizem (chlorhydrate de diltiazem) et les dérivés digitaliques peuvent avoir des effets additifs et prolonger le temps de conduction A-V. **Bêta-bloquants.** L'emploi simultané de Cardizem et des agents bêta-bloquants doit se faire avec prudence et sous surveillance étroite. Une telle association peut avoir un effet synergique sur la fréquence cardiaque ou sur la conduction A-V. (Voir MISE EN GARDE). **Nitrates à action brève ou prolongée.** Cardizem peut être administré simultanément et avec sécurité avec les nitrates mais à date aucune étude contrôlée n'a été réalisée pour évaluer l'efficacité anti-angineuse d'une telle association. **Antihypertenseurs:** Chez les malades traités avec des agents antihypertenseurs il faut tenir compte de l'effet antihypertenseur additionnel du diltiazem et ajuster la posologie en conséquence. **Autres inhibiteurs du calcium.** Dans certaines affections très graves qui ne répondent pas de façon satisfaisante au verapamil ou à la nifédipine, une expérience clinique limitée porte à croire que l'adjonction du diltiazem à l'un ou l'autre de ces médicaments peut s'avérer bénéfique.

EFFETS SECONDAIRES

Une évaluation nord-américaine de la sûreté d'emploi a été effectuée auprès de 1208 malades dont certains étaient gravement atteints et recevaient de nombreux autres médicaments en concomitance. Des effets secondaires furent rapportés chez 19.6% des patients et nécessitèrent l'arrêt du traitement chez 7.2%. Les effets secondaires les plus souvent notés et leur fréquence sont les suivants: nausées (2.7%), oedème (2.4%), arythmies (2.0%), (bloc A-V, bradycardie, tachycardie et arrêt sinusal), céphalées (2.0%), rash (1.8%) et fatigue (1.1%). De plus, les effets suivants furent rapportés dans moins de 1% des cas. Leur ordre de présentation correspond pour chaque sous-titre à leur fréquence relative décroissante d'apparition. **Système cardio-vasculaire:** Bouffées de chaleur, insuffisance cardiaque, bradycardie, hypotension, syncope, sensation du coeur battant très fort. Des épisodes passagers d'asystole asymptomatique se sont manifestés environ 5 heures après l'administration d'une seule dose de 60 mg de Cardizem chez un malade atteint d'angor de Prinzmetal et souffrant au moment de l'administration d'épisodes d'angine secondaire à un spasme coronarien. **Système nerveux central:** Somnolence, ments, vertiges, nervosité, dépression, faiblesse, insomnie, mentale, hallucinations. **Système gastro-intestinal:** Pyrosis tion, diarrhée, vomissements, indigestion. **Réactions cutan** pétéchies, urticaire. **Autres:** Photosensibilité, hypn paresthésie, polyurie, douleur ostéo-articulaire. Un se d'élévation importante des enzymes hépatiques accon douleur épigastrique, de nausées, de décoloration des selles foncée, fut signalé chez un patient prenant 360 mg de dil jour pendant 4 jours. Les valeurs enzymatiques revinrent à en deçà d'une semaine de l'arrêt du traitement. **Tests de la** Au cours d'un traitement avec Cardizem, on a signalé que cas d'augmentation passagère, légère ou modérée, de suivantes: phosphatase alcaline, SGOT, SGPT, LDH et C

SYMPTOMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage au diltiazem par voie orale n'a été Cependant, compte tenu des propriétés du médicament, o s'attendre aux effets suivants: prolongement de l'inter dysfonctionnement du noeud S-A, hypotension et insuffisa que. Dans le cas d'un surdosage ou de réponse exagérée ment, il y aurait lieu de faire une vidange gastrique et d'i mesures d'appoint appropriées suivantes: **Bradycardie:** A de l'atropine. Si l'inhibition vagale n'est pas adéquate, proc ministration d'isoprotérénol avec prudence. **Bloc A-** Employer le même traitement que pour la bradycardie. U grave persistant devrait être traité par stimulation électrique **Insuffisance cardiaque:** Administrer un agent inotro (isoprotérénol, dopamine ou dobutamine) ainsi que des d **Hypotension:** Employer des agents vasopresseurs (e.g. do bitartrate de lévartérénol). Le traitement et les posologies dé la gravité du cas.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Angine de poitrine stable chronique ou angine vasospastiq la posologie selon les besoins du malade. La dose initiale rec est de 30 mg quatre fois par jour, administrée avant les coucher. Elle peut être graduellement augmentée à un ou d'intervalle jusqu'à 240 mg par jour (administrés en trois doses également réparties) jusqu'à l'obtention d'une répons Dans les rares cas de résistance, une expérience clinique limi la possibilité d'administrer, sous étroite surveillance, des d de l'ordre de 360 mg/jour en trois ou quatre doses également Chez les malades souffrant d'angine secondaire à un s artères coronaires (angine vasospastique)la dernière dose de devrait être administrée de préférence au coucher pour minimiser les douleurs angineuses qui surviennent souvent chez ce type de patient. **Angine de poitrine instable:** On d menter avec prudence, dans une unité de soins intensifs, la p Cardizem jusqu'à 360 mg/ jour en trois ou quatre doses réparties. Cette augmentation devrait être faite aussi rapid possible en tenant compte de la thérapie concomitante. (Vo ACTIONS MEDICAMENTEUSES). **Emploi chez les pat** Le profil pharmacocinétique du diltiazem chez le patient âg tout à fait connu. Des résultats préliminaires chez trois pa (plus de 65 ans) suggèrent qu'il pourrait être nécessaire de posologie chez ces patients. Il n'existe aucune informat posologie à administrer aux patients souffrant d'atteinte hépatique. (Voir PRECAUTIONS).

PRESENTATION

Comprimés de Cardizem 30 mg non sécables disponibles en 100 et 500 comprimés. Chaque comprimé vert porte le mo Nordic sur un côté et le chiffre 30 sur l'autre. Comprimés d 60 mg sécables disponibles en flacons de 100 et 500 compr que comprimé jaune porte le monogramme Nordic sur u chiffre 60 sur l'autre.

Monographie disponible sur demande.

Références :

1. Strauss WE, McIntyre KM, Parisi AF, et al: Safety and diltiazem hydrochloride for the treatment of stable angin Report of a cooperative clinical trial. Am J Cardiol **49**:560- **2.** Pool PE, Seagren SC, Bonanno JA, et al: The treatment inducible chronic stable angina with diltiazem: Effect on tre ercise. Chest **78** (July suppl):234-238, 1980. **3.** Pool PE, Se Bonanno JA, et al: Long-term efficacy of diltiazem in chr angina associated with atherosclerosis: Effect on treadmil Am J Cardiol **49**:573-577, 1982. **4.** Feldman RL, et al: Usi antagonists in rest and effort angina. Drug Therapy: 89-11

NORDIC

Laboratoires Nordic Inc.
Laval, Qué. (Montréal) Canada

*'CARDIZEM' est une marque déposée

CCPP PAAB

ment" à long terme étant beaucoup fonction du type de psychopathologie. Joe Tupin[39] énumère différents modes d'intervention verbale, physique, environnementale et pharmacologique afin de maîtriser un comportement violent. Notre expérience en salle d'urgence d'hôpital général et en milieu psychiatrique à sécurité maximale suggère le même mode d'interventions.

L'évaluation en salle d'urgence d'un patient agité et potentiellement violent est le plus souvent impossible. Il faut dès lors maîtriser le plus tôt possible l'individu et la situation afin d'éviter que cela ne dégénère en situation incontrôlable. L'évaluation bien souvent vient après. Le patient maniaque est très illustratif de ce genre de situation, s'il n'est pas rapidement contrôlé il passera à l'acte ; il est particulièrement sensible aux stimuli d'une salle d'urgence, la confusion et la peur autour de lui ne feront qu'accroître sa propre angoisse. Le patient maniaque est prévisible dans son agir violent, pourtant il est fréquent d'observer jusqu'à quel point, par crainte ou dénégation, les intervenants font perdurer la situation, permettant un "building up" de l'agressivité qui débouche bien souvent sur une rixe qui aurait très bien pu être évitée.

Le patient doit d'abord être contrôler physiquement si aucune approche verbale n'en vient à bout. Il suffit de cinq individus, un par membre, le cinquième administrant l'injection. Cette démonstration de fermeté, de contrôle et de puissance est parfois suffisante pour faire stopper le déroulement du processus. Nous recommandons fortement que les hôpitaux généraux soient équipés de telles unités d'intervention, tout comme elles le sont pour les urgences cardiaques. Les centres spécialisés le sont déjà. Unité d'intervention ou non, il existe ce qui s'appelle le N.A.P.I. (Non-Abusive Physical Intervention) accessible à tout intervenant potentiel, en bonne condition physique. Ce programme d'entraînement mis au point par Kurt Lehlemann, psychologue de Californie, maître en arts martiaux japonais, mise sur un contrôle souple, rapide et efficace du patient violent, sans intervention inutile ou déshumanisante.

Le lieu où on désire maîtriser un patient doit si possible être le moins encombré d'objets dangereux pouvant être lancés ou servir de boucliers. L'administration de l'injection doit se faire immédiatement, sur place, avant de transférer le malade en isolement car souvent l'agir violent pourra se reproduire lors d'un transfert de lieu, dans un escalier, lorsque le patient se sent menacé ou désire fuguer. Les contentions pourront suivre. Inutile de souligner que le lieu d'évaluation doit contenir un équipement sécuritaire d'appel à l'aide, permettant une intervention prompte, avoir un certain nombre de sorties de secours. Ne jamais se retrouver assis derrière un bureau avec un patient potentiellement violent, permettre à la fois à l'évaluateur et au malade d'avoir accès à une sortie si les choses tournent mal : le patient paranoïde tolère très mal une situation de coincement. Être accompagné d'un intervenant si l'on pressent un agir éventuel ou encore demander à ce que quelqu'un soit à l'extérieur, à proximité. S'assurer que la porte n'est point verrouillée. Enfin, si nous sommes en présence d'un individu armé, arme blanche ou arme à feu, il est inutile à notre avis de jouer aux héros : il est préférable de laisser place aux spécialistes de la sécurité active.

L'intervention pharmacologique que nous recommandons est la méthode d'haldolisation rapide. Il s'agit d'injecter de façon intra-musculaire l'halopéridol à raison de 10 mg aux ½ heures jusqu'à sédation ou stabilisation du comportement avec maximum de 55 mg sur 3 heures dans 24 heures ; ces doses intra-musculaires n'incluent point les doses orales régulières que le malade peut recevoir. Par prudence, il est préférable d'injecter Kémadrin (5 mg intramusculaire si disponible) ou Cogentin 2 mg intra-musculaire de façon simultanée, afin de prévenir tout phénomène extrapyramidale aigu, en particulier la dystonie chez un sujet jeune, non neuroleptisé antérieurement.

Homicidologie et victimologie

Nous avons déjà écrit sur l'homicidologie du schizophrène selon Nivoli ; nous nous attarderons davantage dans ce chapitre sur les types de victimes du schizophrène, sur les notions de meurtre spécifique et non spécifique, sur la négation de la violence comme facteur contribuant à l'avènement d'un homicide. La victimologie est définie comme l'ensemble des connaissances bio-psycho-sociales de la victime, ses relations avec le meurtrier et sa contribution à la genèse et au déroulement du crime.

Henri Ellenberger[40] dès 1954 soulignait que la relation entre l'homicidaire et sa victime n'était pas fortuite, mais qu'il y avait lien de causalité dans l'accomplissement du meurtre. Wolfgang[41,42], dans son étude classique de 1957, portant sur les homicides à Philadelphie de 1948 à 1952, a largement décrit le VP - homicide (Victim-precipitated homicide). Dans 26 % des cas analysés la victime avait induit ou précipité l'homicide. Nivoli[43] a délimité 21 dynamiques qui peuvent lier le schizophrène à sa victime. Nous résumons ces dynamiques sous quatre grands groupes :

1. Acte meurtrier à lourde participation du premier protagoniste à savoir le schizophrène. Dans ce groupe c'est d'abord la psychopathologie du schizophrène qui prédomine.
2. Acte meurtrier à lourde participation du deuxième protagoniste à savoir la victime. La psychopathogie de la victime ici prédomine : la victime, consciemment ou non, désire être tuée.
3. Acte meurtrier à lourde participation d'un troisième protagoniste, à savoir l'instigateur réel ou imaginaire. Un 3e protagoniste, réel ou imaginaire, conditionne l'exécution du crime.
4. Acte meurtrier sans protagoniste réel. Certains schizophrènes peuvent s'accuser de meurtre qu'ils n'ont pas commis ou certaines personnes qui se disent, de bonne ou de mauvaise foi, victimes potentielles ou réelles de tentative de meurtre qui n'ont jamais eu lieu.

Bruno Cormier[44,45] parle de meurtre spécifique, semi-spécifique et non spécifique. Le meurtre spécifique réfère à un conflit déterminé entre agresseur et victime. Selon Cormier, plus le meurtre est spécifique, meilleur est le pronostic en terme de risque de récidive. Le meurtre semi-spécifique implique un lien entre la victime et l'agresseur, dans l'esprit de l'agresseur. Le meurtre non-spécifique n'est point lié à un conflit avec la victime, il est instrumental dans l'accomplissement du crime. L'agresseur devient en quelque sorte l'agressé. Vernon Quinsey[46] parle de deux types de meurtriers, l'hypercontrôlé sur le plan agressivité et le sociopathe. L'hypercontrôlé, qui commet des homicides d'une extrême violence, lorsqu'évalué, révèle être un individu passif, timide très peu affirmatif, n'ayant pas d'antécédent criminel.

Le problème de la dénégation, voire du déni d'un potentiel de violence chez l'individu malade mental est caractéristique du fonctionnement des familles de ces patients, de même que de l'attitude de plusieurs intervenants en santé mentale. Une étude faite par Heart et Madden[47] portant sur la violence intra-familiale chez les adolescents perturbés fait ressortir à quel point la violence est minimisée dans de telles familles, que sa gravité est atténuée sous prétexte "que cela n'est pas grave, qu'il n'y aura pas conséquence, que de toute façon rien ne peut y être changé". Toutefois, les sources de ce déni consistent en une abdication de l'autorité parentale, une crainte et une soumission face à la force physique de l'adolescent, renforçant ainsi l'image de toute puissance de ce dernier. Nous sommes d'avis que le psychiatre exposé à de telles familles ne doit pas demeurer passif et ambivalent mais doit promouvoir l'instauration de promptes mesures coercitives, judiciaires ou autres. De même le psychiatre ou autre professionnel de la santé mentale a tendance à nier le potentiel de violence de son patient par crainte d'être taxé d'incompétence si un tel déroulement survient, en affichant une façade omnipuissante et provoquante qui au contraire ne fera que précipiter le passage à l'acte. Cette dénégation a pour source bien souvent un processus contre-transférentiel mal compris que le psychiatre tend à scotomiser par peur du patient, par crainte d'un affrontement si la situation est clarifiée ou dénoncée.

La prédiction de la dangerosité

La dangerosité constitue le potentiel qu'un individu agisse d'une manière

violente. La prédiction de la dangerosité est un sujet complexe, contesté et ambigu. Une clarification s'impose au départ : nous pouvons prédire avec une certaine justesse le comportement violent d'un patient que nous connaissons bien sur une base individuelle, dans le court terme. Par contre, les choses se compliquent singulièrement lorsqu'il s'agit de dégager des critères de prédiction sur grande échelle à plus long terme : c'est à ce niveau que se situe tout le débat. L'ensemble des cliniciens et chercheurs s'entendent toutefois sur un point : une histoire antérieure de violence est un meilleur prédicteur que l'examen mental du sujet. Il existe plusieurs modèles de prédiction. Nous pouvons les diviser en trois grandes catégories. 1) Ceux qui ne s'en tiennent qu'à l'actualisation du geste violent. C'est le modèle légal : le sujet a ou n'a pas commis un délit violent. Ce type de modèle tendra à sous-prédire (underpredict) la dangerosité. 2) Ceux qui tiennent compte du "seuil inacceptable" (unacceptable threshold). C'est peut-être le type de modèle le plus réaliste présentement. 3) Ceux qui font appel aux "potentialités" : ceux-ci tendent à surprédire (over predict) la dangerosité. Ce type de modèle est habituellement utilisé par les cliniciens. Il est reconnu que les cliniciens ont tendance à sur-prédire (over predict) la dangerosité.

Sur un plan clinique, Morand[48] se base sur quatre critères :

- l'histoire familiale de violence ;
- l'histoire antérieure de violence de l'individu ;
- les déficits neuro-biologiques de l'individu ;
- la psycho-dynamique de l'individu.

Stockman[4] propose un modèle de vulnérabilité à la violence, basé sur le modèle de Zubin[49] de vulnérabilité à la schizophrénie, modèle intégrateur, tenant compte du "seuil inacceptable" : le degré de vulnérabilité d'un sujet est fonction de facteurs génétiques, physiologiques, psychologiques et sociaux, il interagit avec la sévérité et l'intensité des variables situationnels de façon à déterminer si le "seuil inacceptable" sera franchi ou non. Le modèle de Henry Steadman[50] se distingue de tous ces modèles en proposant une approche situationnelle à la violence ("a situational approach to violence"). Dans ce modèle, Steadman fait abstraction des facteurs de prédiction centrés sur l'évaluation psycho-sociale de l'individu à risque et centre plutôt son attention sur l'ensemble des facteurs de l'environnement qui seraient davantage évaluables et prédicteurs : le lieu, l'heure du jour et de la nuit, la présence de protagonistes, la quantité d'alcool ingéré, la proximité d'une arme.

Les études classiques de Kozol, Steadman, Cocozza, Jacoby[26,51-55] sur la prédiction clinique de la dangerosité chez les patients institutionnalisés n'ont pu démontré une juste prédiction qu'au plus une fois sur trois. La variable prédictive la plus fréquente est l'histoire criminelle antérieure du patient. Les ex-patients sans antécédent criminel sont moins arrêtés que la population générale. Les ex-patients avec antécédent criminel ont un taux de récidive supérieur à la population générale. Plus le crime est important, moins il y aurait risque de récidive. L'augmentation du taux de récidive chez la population psychiatrique serait attribuable à un sous-groupe de jeunes patients avec antécédent criminel et diagnostic de troubles de personnalité avec usage de substances psychodysleptiques et alcool. Quinsey[56] conclut qu'environ 10 % des patients psychiatriques ayant commis un délit commettent d'autres crimes violents.

Monahan[57], dans un article récent, parle d'un "second-generation thinking" sur la prédiction de la dangerosité. Selon lui il est incongru de parler maintenant en termes nihilistes de l'impossibilité de prédire la dangerosité, thème majeur des années 1970. Il serait progressivement possible selon lui de prédire avec une certaine fiabilité la dangerosité de catégories bien délimitées de patients psychiatriques, à l'aide d'échelles psychométriques, sur une période à court terme.

Cas cliniques

Nous illustrerons nos propos de divers cas cliniques que nous avons rencontrés dans notre pratique.

Sur un cas de paranoïa. Monsieur A.D. séquestre sa femme à tous les soirs dans un coffre au pied de son lit, de crainte qu'elle ne sorte et puisse le tromper avec d'autres hommes. Monsieur D. est alcoolique, craint que l'on empoisonne sa nourriture. Il craint que sa femme ne soit responsable de l'internement, le fasse passer pour fou, pour qu'elle puisse courir la nuit. Monsieur D. est évalué dangereux pour son épouse.

Sur un cas de mélancolie. Monsieur G. P., de structure obsessive compulsive, hypercontrôlé, dominé par son épouse, présente un syndrome dépressif progressif depuis cinq ans. Il cesse sa médication anti-angineuse, se met à boire. Il entre un soir pour "régler la question", tue son épouse, tire sur les policiers pour "se faire suicider" puis se tire une balle dans la tête.

Sur un cas de schizophrénie schizo-affective. Monsieur N. P., étiqueté dans le passé schizophrène paranoïde, fait à maintes reprises, lorsqu'hospitalisé, des menaces d'assassiner tous les membres de sa famille. Il est évalué chaque fois non dangereux dans l'immédiat. À la suite de son dernier congé d'un hôpital psychiatrique, il est de plus en plus psychotique, est persuadé qu'il sera agressé par les forces du mal, que sa famille également en subira les conséquences et qu'il serait alors préférable, pour leur bien, de ne point endurer de telles souffrances. Ils sont comme lui des agressés et en conséquence il assassine trois membres de sa propre famille et un proche de passage, à l'aide d'une carabine, afin que tous cessent de souffrir et d'être persécutés.

Sur un cas illustrant une récidive de violence. Le cas J.L. assassine une prostituée parce qu'elle se moquait de son impuissance. Dix ans plus tard, affichant un fonctionnement adéquat, il reprend contact avec la sexualité, s'interroge, veut vérifier, sort quelques fois, redevient par moments dépressif, s'essaie encore avec une prostituée qui se moque une fois de plus de son impuissance et l'assassine.

Sur un cas de "borderline". Monsieur R.L., accusé de voies de fait mineures, impulsif, irritable, avec frange affective, ne peut vivre avec une femme ni sans femme. Le deuil d'une récente partenaire n'a pas été fait ; il prend de bonnes résolutions, ne frappera plus, ne s'emportera plus. Monsieur L. ne se considère pas violent, simplement agressif. Frapper une femme, la pousser contre un mur, "ce n'est pas violent ça", "être violent c'est tuer, commettre un homicide" ...

Conclusion

Nous avons tenté de brosser un tableau bien incomplet de la violence en regard de la psychopathologie, par une revue des différents concepts qui y sont rattachés et par leurs applications possibles. Il est impossible de parler de psychopathologie violente sans élaborer sur la violence elle-même. Le problème de la prédiction de la dangerosité est central dans tout ce débat. Il est une activité de tous les jours avec les patients violents ou potentiellement violents. Ce n'est pas une activité prête à disparaître car nous croyons qu'il sera difficilement possible de faire transférer une telle population aux systèmes carcéral et judiciaire [58,59].

Les théories étiologiques sur la violence ne peuvent être que plurifactorielles et sous le principe de l'interaction réciproque.

Enfin, quelques considérations s'imposent sur la violence et l'homicide dans le contexte historique contemporain. Le 20e siècle peut être considéré à la fois comme le siècle de la violence gratuite, sans but, ou irrationnelle (telle la famille Manson) et celui de la violence systématisée, rationnelle, sur grande échelle (le génocide). Une autre forme de violence est celle de la terreur, violence spécifique visant la déstabilisation des sociétés occidentales. La personnalité du terroriste[60], étudiée à la lumière de la personnalité narcissique et du concept de rage narcissique, nous fait fortement soupçonner à nouveau un lien entre psychopathologie et violence. Ce sujet est donc loin d'être épuisé ...

Summary

This article deals with violence in relation to psychopathology. A review of concepts and applications is presented. Theoretical and clinical topics are discussed. The problematic issue of prediction of dangerousness is discussed. The purpose of this article is to give the clinician a better understanding of how to deal with violent mental patients.

Bibliographie

1.Buss A.H. : The Psychology of aggression. John Willey & Sons, 1961.

2.Kaufmann H. : Definitions and Methodology in Study of Aggression. Psychological Bulletin, 1965 ; 64 : 351-364.

3.Megargee R. : The psychology of violence and aggression. General Learning Press, 1972.

4.Stockman C.L.J., Heiber P.G. : Neuropsychological correlates of agression and violence. N.Y. State O. of Mental Health, Bureau of Forensic services, Mid-Hudson Psych. Center and Columbia University.

5.Freud S. : Beyond the pleasure principle, J. Strachey Standard Edition, Vol. 18.

6.Lorenz J. : On aggression. Bantam Books, 1966.

7.Ardrey R. : The Territorial Imperative. Atheneum, 1966.

8.Tinbergen : On War and Peace in Animals and man. Science, 1968 ; 160 : 1411-1418.

9.Dollard J., Miller W.E., Doob L.W., Mowrer O.H., Sears R.R. : Frustration and aggression, Yale University Press, 1939.

10.Bandura A. : Aggression a social learning analysis. Englewood Cliffs, N.J. : Prentice Hall, 1973.

11.Mark V.H. et Ervin F.R. : Violence and the brain. N.Y. : Harper and Row, 1970.

12.Buikhuisen W. : Aggressive behavior and cognitive disorders, Int. J. Law Psych., 1982 ; 5 : 205-217.

13.Bolton R. : Aggression and hypoglycemia among the Qolla : a study in psychobiological anthoropology. Ethnology, 1973 ; 12 : 227-257.

14.Malamud N. : Psychiatric disorders with intracranial tumors of the limbic system. Arch. Neurology, 1967 ; 17 : 113-123.

15.Sweet W.H., Ervin F., Mark N. : The relationship of violent behavior to focal brain disease in Garrantim E. Sigg (Eds). Aggressive behavior Amsterdam : Excerpta Medica Foundation, 1969.

16.Zeegers M. : Sexuale criminaliteit naheesenletsel. Nederlands Tigdschrift voor Criminologic, 1965 ; 3 : 118-124.

17.Luria A.R. : The frontal lobes and the regulation of behavior. In Pribam and Juria (Eds) Psychophysiology of the frontal lobes. N.Y. : Academic Press, 1973.

18.Yeudall L.T. : The neuropsychology of aggression. Hincks Memorial Lectures ; Edmonton (Alberta, Canada), 1978.

19.Mednick S.A., Volavka J. : Biology and Crime. Crime and Justice, Annual review research, Vol. 2, 1980.

20.Mednick S.A., Finello K.M. : Biological factors and crime : Implications for Forensic Psychiatry ; Int. J. Law Psychiatry, 1983 ; 6 : 1-15.

21.Hare R. : Communication : Symposium on Clinical Criminology : Current Concepts, Clarke Inst. of Psychiatry, Toronto, Canada (avril 27-29, 1983).

22.McCord J. et McCord W. : The effects of Parental Role models in Criminality. Social Issues, 1958 ; 16 : 66-75.

23.Cleckley H. : The Mask of Sanity. 5e éd., St-Louis, Mosby, 1976.

24.Witkin H.A., Mednick S.A., Schulsinger F., Bakkestrom E., Christiansen C., Owen D.R., Philip J., Robin D.B., Stocking M. : Criminality in XYY and XXY men. Science, 1976 ; 193 : 547-555.

25.Morand C., Young S.N., Ervin F.R. : Clinical response of aggressive schizophrenics to oral tryptophan. Biological Psychiatry, 1983 ; 18 (5) : 575-578.

26.Kozol H.L., Boucher R.J., Garofalo R.F. : The diagnosis and treatment of dangerousness. Crime and Delinquency, Oct. 1972 ; 371-392.

27.Lion J.R. : Evaluation and management of the violent patient. Guidelines in the Hospital and Institution, Springfield, Thomas, 1972.

28.Crain P.M. : Clinical approaches to assaultive behavior. The Psych. Journal of the University of Ottawa, sept. 1979 ; IV (3).

29.Monroe R.R. : Episodic behavioral disorders : An unclassified syndrome. in : American Handbook of Psychiatry. Arieti, Brody 2e éd. Vol III, New-York, Basic Books, 1974 ; 237-254.

30.Dongier S. : Statistical study of clinical and electroencephalographic manifestations of 536 psychotic episodes occuring in 516 epileptics between clinical seizures. Epilepsia, 1959 ; 1 : 117.

31.Menninger K.A. : The vital balance. New-York : Viking Press, 1963.

32.Menuck M. : Communication. Clinical Criminology : Curr. Concepts ; Clarke Institute, Toronto, Canada (avril 27-29, 1983).

33.Talbot J. : Communication personnelle.

34.Talbot J. : Communication personnelle.

35.Nivoli G.C. : Dynamiques homicidaires chez les schizophrènes. Cahiers Internationaux Pinel, mai 1980 ; 81-123.

36.Arieti S. : Interpretation of Schizophrenia. Basic Books, 2e éd., 1974.

37.Wolfgang M. : Family violence and criminal behavior. Bull. Am. Acad. Psychiatry Law, 1976 ; IV (4) : 316-327.

38.Cohen M., Garofalo R., Boucher R., Seghorn E. : The psychology of rapists. Seminars in psychiatry, août 1971 ; 3 (3).

39.Tupin J. : The violent patient : A strategy for management and Diagnosis. Hosp. and Community psychiatry, janvier 1983 ; 34 : (1) : 37-40.

40.Ellenberger H.F. : Relations psychologiques entre le criminel et sa victime. Revue Internationale de criminologie et de police technique 8/2 : 103, 1954.

41.Wolfgang M. : Victim-precipitated Criminal homicide. J. Criminal Law, Criminology and Police Science, 1957 ; 48 (1) : 1-11.

42.Wolfgang M. : Patterns in Criminal homicide. University of Pennsylvania Press, 1958.

43.Nivoli G.C. : Thèse de criminologie.

44.Cormier B. : The psychodynamics of homicide committed in a specific relationship. Canadian J. Criminology and Correction, 1971 ; 7 : 1-8.

45.Cormier B. : Communication : In Int. Congress of Psychiatry and Law, Quebec City, Canada (juin 82).

46.Quinsey V. : Communication : Int. Congress of Psychiatry and Law, Quebec City, Canada (juin 1982).

47.Madden D. : Communication : Clinical Criminology ; Current concepts ; Clarke Institute, Toronto, avril 27-29, 1983.

48.Morand C. : Présentation scientifique à l'Institut Philippe Pinel de Montréal, sept. 1982.

49.Zubin J., Spring B. : Vulnerability : A new view of schizophrenia. J. Abnormal Psychology, 1977 ; 86 : 103-126.

50.Steadman H. : A situational approach to violence. Int. J. Law and Psychiatry, 1982 ; 5 : 171-186.

51.Steadman H., Cocozza J. : Careers of the criminally Insane. Serington Mass. Serington Books, 1974.

52.Steadman H. : A new look at recidivism among Patuxent inmates. Bull. Am. Acad. Psych. and Law, 1977 ; 5 : 200-209.

53.Cocozza J., Steadman H. : The falure of psychiatric predictions of dangerousness : clear and convincing evidence. Rutgers Law Review, 1976 ; 29 : 1074-1101.

▶ page 480

(nitroglycérine à desagrégation prolongée)
NITRONG® SR
LA NITROGLYCÉRINE "8 HEURES"

GUIDE THÉRAPEUTIQUE

Comprimés de nitroglycérine à désagrégation prolongée

Classification thérapeutique
Anti-angineux

Indications
Les comprimés Nitrong SR sont indiqués dans la prévention des crises d'angine de poitrine associées à l'angine chronique d'effort.

Contre-indications
Le Nitrong SR est contre-indiqué chez les patients souffrant d'une anémie grave, d'une pression intraoculaire élevée, d'une pression intracrânienne élevée ou d'hypotension. Il est aussi contre-indiqué chez les malades ayant une idiosyncrasie connue aux nitrates organiques.

Mises en garde
Les données relatives à l'emploi du Nitrong SR durant la phase précoce de l'infarctus du myocarde (la période au cours de laquelle les observations cliniques et les résultats des examens de laboratoire sont instables) sont insuffisantes pour en établir la sécurité.

L'utilisation du Nitrong SR chez les patients en insuffisance cardiaque exige une surveillance clinique et hémodynamique soigneuse.

La dépendance à l'égard des nitrates peut survenir après usage chronique. Afin d'éviter les réactions de retrait possibles, l'administration du Nitrong SR devrait être réduite progressivement sur une période de 4 à 6 semaines. Dans l'industrie, des travailleurs continuellement exposés aux nitrates ont éprouvé des douleurs thoraciques ou ont subi un infarctus du myocarde ou une mort soudaine lorsque l'exposition aux nitrates a été temporairement interrompue.

Précautions
Des céphalées ou des symptômes d'hypotension tels que faiblesse ou étourdissements, particulièrement lorsqu'on se lève soudainement de la position couchée, peuvent être dus à un surdosage. Quand ceci survient, la dose doit être réduite ou l'utilisation du Nitrong SR interrompue.

La nitroglycérine est un puissant vasodilatateur et elle cause une légère baisse de la tension artérielle moyenne (environ 10 à 15 mm de Hg) chez certains patients quand elle est utilisée à doses thérapeutiques. Des précautions sont de mise quand le médicament est utilisé chez des patients prédisposés ou souffrant d'hypotension. Le Nitrong SR n'est pas destiné au soulagement immédiat des crises aiguës d'angine de poitrine. La nitroglycérine sublinguale doit être utilisée à cette fin.

Une tolérance au médicament et une tolérance croisée aux autres nitrates ou nitrites peuvent apparaître.

Effets secondaires
La céphalée est l'effet secondaire le plus fréquent, spécialement quand les doses élevées de Nitrong SR sont utilisées. Les céphalées peuvent être traitées par l'addition d'un analgésique faible. Si la céphalée ne répond pas au traitement, réduire la dose de Nitrong SR ou cesser l'utilisation du produit.

De façon moins fréquente, on a signalé hypotension orthostatique, accélération du rythme cardiaque, lipothymie, bouffées congestives, étourdissements, nausée, vomissements et dermatite.

Symptômes et traitement du surdosage
Les symptômes du surdosage sont principalement reliés à la vasodilatation; ils comprennent bouffées congestives, céphalée, nausée, étourdissements et hypotension.

De la méthémoglobinémie est aussi possible.

Il n'existe aucun antidote spécifique. Le traitement est essentiellement symptomatique et de soutien.

Posologie et administration
Adultes: La posologie initiale recommandée est de 1 comprimé 3 fois par jour, avant le petit déjeuner, avant le repas du soir et au coucher. Elle peut être augmentée progressivement à 2 comprimés 3 fois par jour.

Présentation
Comprimés à désagrégation prolongée, dosés à 2,6 mg — Flacons de 100 et de 1000.

Références:

1. Winsor, T. et Berger, H.J., *Am. Heart J.*, Vol. 90, 611-612 (1975)
2. Hirshleifer, I., *Curr. Ther. Res.*, 15, 4, 158 (1973)
3. Gensini, G.G., et coll., *Chest*, 60, 522 (1971)

RHÔNE-POULENC

® Marque déposée
Distribué par Rhône-Poulenc Pharma Inc.
Fabriqué par U.S. Ethicals,
Long Island City, N.Y.,
États-Unis.

PAAB
CCPP

Le NSABP "National Surgical Adjuvant Project for Breast and Bowel Cancers" *(Définition, rôle, méthodologie, essais thérapeutiques, résultats, philosophie)*

Sandra Legault[1], Roger Poisson[2], Pierre Franchebois [3], Edgard Nassif[4], Raymond Guevin[5], Louis Perron[6], Claude Thuot[7], Patricia Enel[8], Bernard Fisher[9]

Définition

Le groupe du "National Surgical Adjuvant Project for Breast and Bowel Cancers", connu sous le sigle "NSABP" est un organisme coopératif américain, qui s'occupe de recherche biomédicale sur l'amélioration des traitements primaires des cancers du sein, non seulement au niveau loco-régional[1-2] mais également au niveau systémique[3]. C'est une filiale de l'Institut national du cancer des États-Unis et son directeur est le docteur Bernard Fisher. De nombreuses institutions canadiennes, québécoises, montréalaises y sont affiliées et y participent très activement. Le NSABP est le plus beau centre anti-cancéreux sans mur qui existe en Amérique du Nord.

Rôle

Bien que s'occupant aussi des cancers du côlon et du rectum, le NSABP est surtout connu pour ses travaux sur les traitements primaires des cancers du sein. Les dogmes ne sont pas tous de nature religieuse ou politique... Il en est un établi en chirurgie par William Steward Halsted à l'égard du traitement du cancer du sein, qui domina la pensée médicale pendant les trois quarts du siècle[4-5]. Ceux qui l'ont mis en doute[6-7-8] n'ont pas seulement montré beaucoup de courage et d'indépendance intellectuels mais ont aussi fait franchir un pas important à la cancérologie[9-10-11]. Le NSABP a largement contribué à la découverte de nouveaux concepts dans cette discipline au cours des quinze dernières années. Il s'est efforcé d'élucider les principes biologiques qui régissent l'essaimage des tumeurs cancéreuses du sein. Il a documenté scientifiquement ce que le docteur Bernard Fisher appelle "l'hypothèse de l'alternative",[12] c'est-à-dire qu'il apparaît de plus en plus évident que les cancers du sein sont très souvent généralisés d'emblée et que par conséquent les survies des patientes ne sont pas affectées par les différentes sortes de traitements loco-régionaux utilisés, le pronostic étant essentiellement fonction de la présence ou de l'absence de micrométastases à distance lors du traitement initial. Ceci est en opposition aux concepts classiques d'Halsted qui voulaient que le cancer du sein se propage de proche en proche comme une tache d'huile, d'où l'importance d'une résection radicale monobloc en continuité.

Méthodologie

La résolution de problèmes cliniques et la découverte des meilleurs traitements possibles ont été permises par l'introduction en médecine de l'épidémiologie et des études prospectives contrôlées et randomisées. Ceci est vrai dans bien des domaines médicaux, et l'étude des survies en cancérologie en fonction des thérapeutiques, montre souvent des écarts à la limite des différences statistiquement significatives. Les progrès se faisant à petits pas et par étapes.

Les essais thérapeutiques contribuent à fournir l'unique et ultime opportunité d'obtenir des réponses à des problèmes biologiques et thérapeutiques qui ne peuvent être obtenues d'aucune autre façon[13].

Tant et aussi longtemps que les nouvelles découvertes en science fondamentale (biologie moléculaire, pharmacologie, immunologie, etc.) ne sont pas étudiées expérimentalement chez l'humain, les courbes de survie n'évoluent pas. De plus, ce qui est vrai en expérimentation animale, ne l'est pas nécessairement chez l'humain. D'où l'importance de la recherche clinique en oncologie sur des milliers de patients, avec une seule variable, de façon à avoir des données statistiquement significatives, d'où sont tirés des résultats valables, interprétables et reproductibles.

1) M.D., professeur adjoint de recherche, département de chirurgie, Université de Montréal. Chirurgien, service de chirurgie oncologique, hôpital Saint-Luc, Montréal.
2) M.D., chef du service de chirurgie oncologique, hôpital Saint-Luc, Montréal. Professeur titulaire, département de chirurgie, Université de Montréal.
3) M.D., chirurgien, service de chirurgie oncologique, hôpital Saint-Luc. Professeur titulaire, département d'anatomie, Université de Montréal.
4) M.D., chirurgien, service de chirurgie oncologique, hôpital Saint-Luc, Montréal.
5) M.D., hématologue-oncologue, hôpital Saint-Luc.
6) M.D., hématologue-oncologue, hôpital Saint-Luc.
7) M.D., chef du service d'hématologie-oncologie, hôpital Saint-Luc.
8) M.D., résidente, échange franco-québécois.
9) M.D., "Project Chairman", NSABP. Professeur de chirurgie, Université de Pittsburgh.

Article reçu le : *17.12.84*
Avis du comité de lecture le : *4.2.85*
Acceptation définitive le : *6.3.85*

Résumé

Le groupe du "National Surgical Adjuvant Project for Breast and Bowel Cancer", connu sous le sigle "NSABP", est un organisme coopératif américain, qui s'occupe de recherche bio-médicale sur l'amélioration des traitements primaires des cancers du sein, non seulement au niveau loco-régional mais également au niveau systémique. Le docteur Bernard Fisher, un chirurgien-oncologue de réputation internationale en est le directeur. De nombreuses institutions canadiennes, québécoises, montréalaises y sont affiliées et y participent très activement. Bien que s'occupant aussi des cancers du colon et du rectum, le NSABP est surtout connu mondialement pour ses travaux sur les traitements primaires des cancers du sein. Il s'est efforcé d'élucider les principes biologiques qui régissent l'essaimage des tumeurs cancéreuses du sein à l'aide d'essais thérapeutiques. Il est difficile de résumer succinctement tout ce que le NSABP a accompli au cours des quinze dernières années. Pour de plus amples détails, les lecteurs intéressés doivent se référer au texte de cet article ou aux références de la bibliographie ci-incluse.

Sur le plan local ou loco-régional, le NSABP a documenté scientifiquement ce que le docteur Bernard Fisher appelle l'hypothèse de "l'alternative", c'est-à-dire qu'il apparaît de plus en plus évident que les cancers du sein sont très souvent généralisés d'emblée, ou qu'ils ne le sont pas, dans un plus faible pourcentage de cas, et que par conséquent, les survies des patientes ne sont pas affectées par les différentes sortes de traitements loco-régionaux utilisés. La survie étant essentiellement fonction de la présence ou de l'absence de micro-métastases lors du traitement initial (protocole B-04, protocole B-06) ; de là découle l'importance des traitements non-mutilants.

Sur le plan systémique, les essais thérapeutiques du NSABP ont démontré que les traitements de chimiothérapie adjuvante peuvent donner des résultats valables et même changer l'histoire naturelle de la maladie dans certains cas. Malheureusement, excepté pour certains sous-groupes de patientes, ces avantages tendent à être de courte durée et portent davantage sur l'intervalle libre de la maladie que sur les survies elles-mêmes, surtout lorsque l'on considère la totalité des patientes traitées. Le fait que les patientes de différents statuts hormonaux bénéficient de façons différentes des traitements d'hormono-chimiothérapie, renforce l'idée d'hétérogénéité des cancers du sein ; ainsi que le besoin de développer des régimes de traitements différents et plus individualisés en relation avec l'âge et les récepteurs hormonaux.

Grâce à une collaboration multi-disciplinaire, multi-centres, l'adhésion stricte à des protocoles percutants, une méthodologie rigoureuse, la tenue de dossiers complets informatisés, un suivi persistant et une excellente fidélité aux traitements, on peut affirmer, comme le docteur Bernard Fisher aime bien le mentionner, que le NSABP est le plus beau centre anti-cancéreux sans mur qui existe en Amérique du Nord, du moins en ce qui concerne le traitement des cancers du sein.

Dans le monde des affaires, la méthode débute par une analyse coût/bénéfice avant de s'engager dans une entreprise. La femme qui "donne son sein à la chirurgie", n'est-elle pas en droit de connaître les avantages qu'elle peut espérer obtenir de ce sacrifice ?

Des observations éparses et fortuites ont laissé soupçonner que, dans le cancer du sein, la résection simple de la lésion primaire permettrait, dans bien des cas, une survie comparable à celle de la mastectomie radicale avec moins de complications pour la malade et de frais pour la collectivité[14]. L'évaluation de tels résultats ne peut être obtenue que par une méthodologie rigoureuse fondée sur des protocoles expérimentaux rigides et la compilation de résultats suffisamment abondants pour se prêter à l'analyse statistique.

Pour être menée à bien, cette entreprise exige la comparaison de certaines techniques nouvelles avec des techniques classiques "témoins" ; des données uniformes ne peuvent être recueillies que dans une étude prospective qui permet d'identifier et de définir clairement ces données au départ (ce qui ne peut être obtenu d'études rétrospectives, où les dossiers, souvent incomplets ou interprétés subjectivement, sont à toutes fins pratiques rarement comparables).

Les groupes historiques peuvent servir à des comparaisons mais sont rarement aussi fiables et leur véracité résiste moins à l'épreuve du temps, et surtout à la reduplication ou reproductibilité par d'autres groupes, comme par exemple l'étude des avantages de l'immunothérapie au BCG au début des années 1970 ou les études du docteur Jérôme Urbain du Memorial à New-York sur les avantages de la mastectomie radicale avec évidement des ganglions de la mammaire interne...

Les nombreuses observations nécessaires pour arriver à une conclusion statistiquement valable, sont plus facilement cumulées dans une étude "multicentrique", se poursuivant en même temps dans plusieurs institutions, de manière comparable. C'est ce qu'accomplit le NSABP en se servant essentiellement d'essais thérapeutiques avec deux ou trois bras au maximum portant sur un grand nombre de patients, souvent plusieurs milliers.

Les deux objectifs essentiels du NSABP sont :

---

1) Évaluer les meilleurs traitements locaux dans les cancers du sein avec la morbidité la plus faible possible.

2) Évaluer d'une façon séquentielle et progressive, sans brûler d'étapes, les meilleures combinaisons possibles des traitements systémiques adjuvants (hormono-immuno-chimiothérapie) pour obtenir de meilleurs taux de survie en changeant l'his-

toire naturelle de la maladie, peu modifiée jusqu'à présent[15].

Résultats

Certains protocoles du NSABP sont devenus historiques, d'autres le deviendront probablement.

Il est difficile de résumer succinctement tout ce que le NSABP a accompli au cours des quinze dernières années. Nous commencerons par décrire les protocoles portant sur les traitements loco-régionaux en particulier le B-04, précurseur du protocole B-06 sur les segmentectomies avec ou sans radiothérapie ; nous donnerons un bref aperçu des protocoles portant sur les traitements systémiques, de façon à bien faire comprendre le cheminement de la pensée du docteur Bernard Fisher et de ses collaborateurs, car chaque protocole découle de faits acquis lors des expérimentations précédentes[16].

● ***Protocole B-04 :*** Commencé en 1971 et terminé en 1974, il portait sur 1665 patientes éligibles. Ce protocole avait pour but de comparer la mastectomie totale simple, la mastectomie totale avec la radiothérapie sur la paroi thoracique et les aires ganglionnaires, à la mastectomie radicale (ou modifiée) chez les patientes atteintes d'un cancer du sein sans ganglion cliniquement palpable. Pour le groupe des mastectomies totales sans radiothérapie, ni dissection de l'aisselle, lorsqu'un ou plusieurs ganglions devenaient cliniquement palpables, une dissection axillaire était faite à la demande et ceci n'était pas considéré comme un échec au traitement. Pour les patientes ayant des ganglions cliniquement palpables, la mastectomie totale avec radiothérapie était comparée à la mastectomie radicale (ou modifiée) (tableau I).

Avec 11 ans de recul, les différents traitements loco-régionaux donnent des survies identiques (tableau II), quel que soit le siège de la tumeur, que les ganglions de la mammaire interne soient irradiés ou non, que les ganglions axillaires soient irradiés ou excisés en continuité ou non, excisés prophylactiquement ou lorsqu'ils deviennent cliniquement palpables[17]...

L'analyse en détail de ce protocole montre que le facteur de pronostic le plus fiable est l'état des ganglions[18]. Les ganglions ont une valeur pronostique très importante mais ne sont pas eux-mêmes les causes ou les pourvoyeurs de métastases. Ils reflètent, s'ils sont envahis, qu'il existe probablement des micro-métastases à distance et ceci est d'autant plus probable que le nombre de ganglions envahis est plus grand. Ce ne sont pas les coupables, d'où l'importance de ne pas nécessairement s'acharner à les irradier à tout prix ou les exciser si ce n'est dans un but de "staging". Ce protocole a également démontré que l'excision d'une douzaine de ganglions de l'aisselle, le niveau I et le niveau II, c'est-à-dire le niveau situé derrière le petit pectoral, donne un échantillonnage de 10 à 15 ganglions très

Tableau I

(N.S.A.B.P.) National Surgical Adjuvant Project for Breast and Bowels Cancers. Rapport d'évolution - Sept. 84.

Protocole No. B. 04

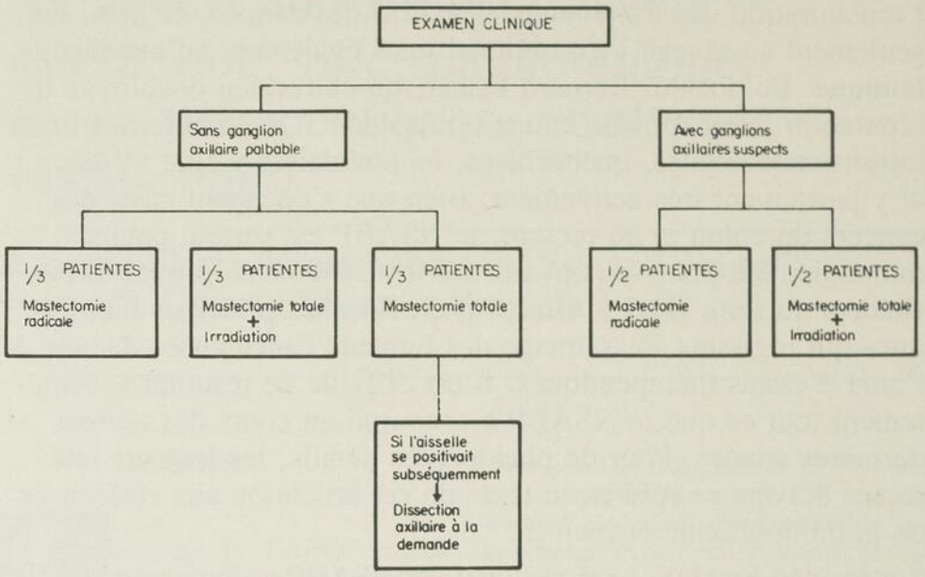
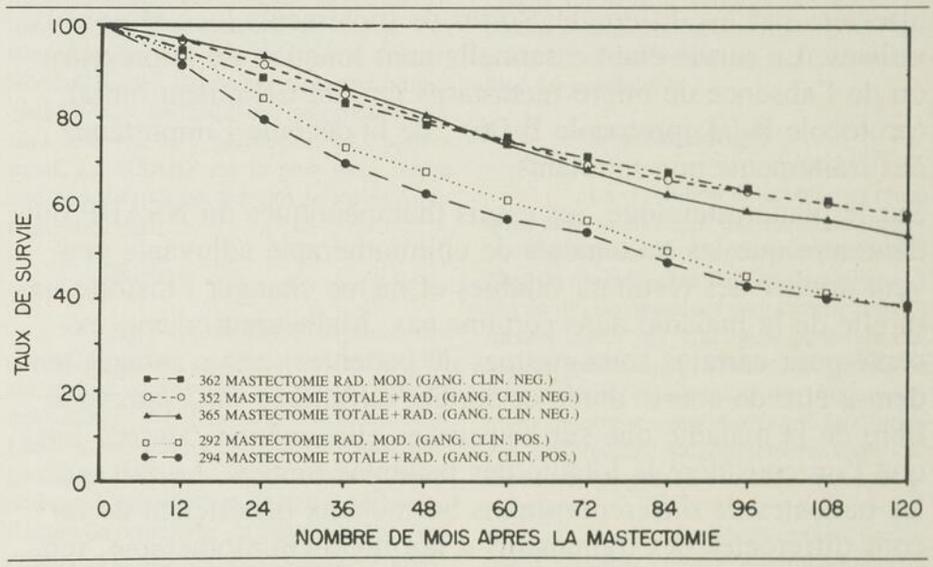


Tableau II

(N.S.A.B.P.) National Surgical Adjuvant Project for Breast and Bowel Cancers. Rapport d'évolution - Sept. 84.

Protocol No B. 04, tous les patients.



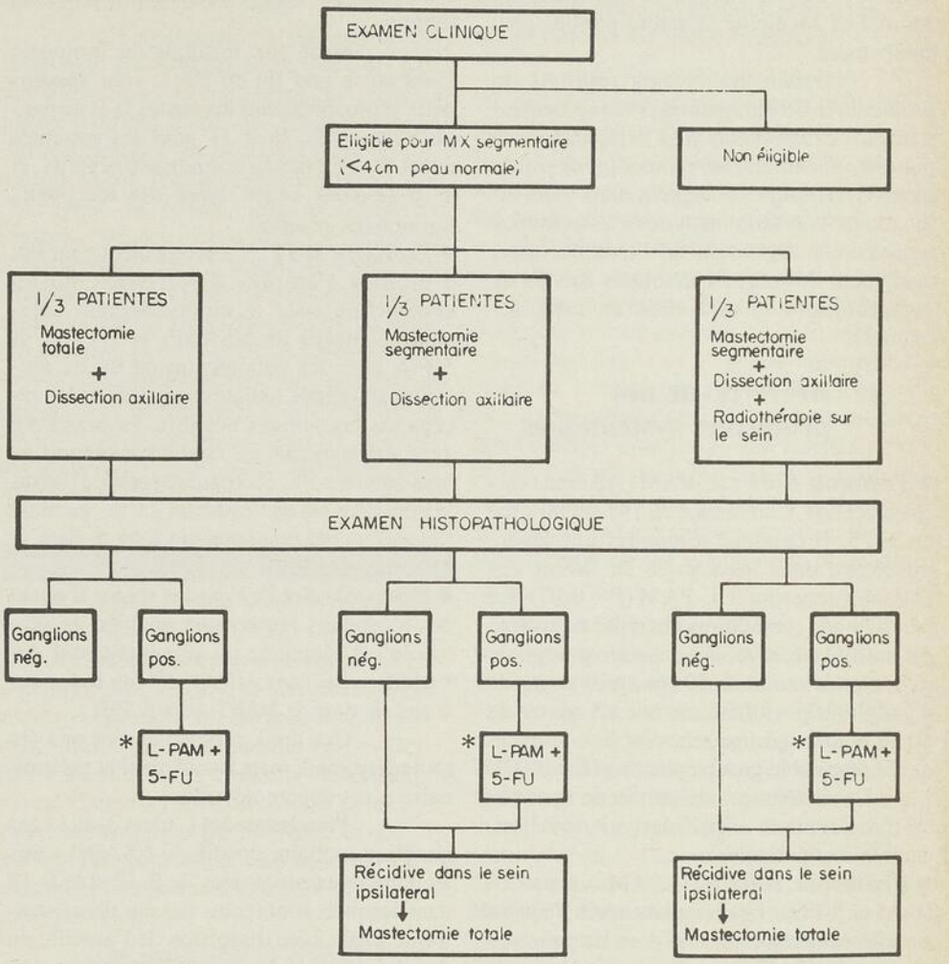
représentatif. Il n'est pas nécessaire d'enlever 24 à 30 ganglions, incluant ceux du sommet de l'aisselle pour permettre un évaluation précise de l'état des ganglions. Par contre, une biopsie de ganglions à la base de l'aisselle n'est pas suffisante car un ganglion positif sur deux n'implique pas que la moitié des ganglions est envahie ! Mais un rapport de six ganglions envahis sur douze examinés est bien représentatif. Il existe des cas où les ganglions de la mammaire interne sont envahis alors que les ganglions de l'aisselle ne le sont pas mais ce pourcentage de cas est assez faible et ne semble pas avoir d'influence sur le groupe étudié, statistiquement parlant. Le NSABP a montré qu'il était possible de laisser des ganglions non palpables cliniquement mais histologiquement envahis dans l'aisselle (35 % à 40 %) sans que le pronostic à long terme en soit affecté. Les ganglions sont excisés à la demande, une fois qu'ils deviennent palpables et avant d'être fixés cliniquement. Il est intéressant de remarquer que seulement 65 patientes ont dû subir une dissection à la demande, sur un total de 365 patientes éligibles. Ceci va également à l'encontre des théories de Halsted, c'est-à-dire la théorie géométrique de proche en proche. Que le traitement chirurgical soit fait en continuité, d'une façon monobloc, ou qu'il soit fait en deux temps opératoires par deux incisions différentes, ne change rien aux survies. En d'autres termes, le pronostic est régi par des

considérations d'ordre immuno-biologiques plus ou moins connues plutôt que par des considérations d'ordre purement géométrique. En effet, ce protocole a démontré que les lésions rétro-mamelonnaires, centrales et des quadrants internes n'ont pas un pronostic plus mauvais que celles situées dans les quadrants externes. Évidemment, les gens imbus des principes de Halsted pensent encore qu'une lésion des quadrants internes a un pronostic plus sombre car elle va se propager plus vite aux ganglions de la mammaire interne et de là, causer des métastases à distance, puisque les ganglions envahis sont plus difficilement extirpables ou traitables, mais en fait les résultats du B-04 vont à l'encontre de ces croyances. La radiothérapie diminue les récidives locales ou loco-régionales mais n'affecte pas les survies. L'importance de s'assurer que la dernière cellule cancéreuse est enlevée ou tuée est questionnable. Le protocole B-04 milite contre cette mentalité, de vouloir toujours faire de plus en plus large au point de vue opératoire ou au point de vue radiothérapeutique, au cas où... Le protocole B-04 est un protocole important, car il démontre vraiment que les survies ne dépendent pas du type de traitement local utilisé, mais certainement bien plus de la présence ou de l'absence de micro-métastases à distance lors du traitement initial, et il a ouvert les portes au protocole B-06 sur les segmentectomies avec ou sans radiothérapie.

Tableau III

(N.S.A.B.P.) National Surgical Adjuvant Project for Breast and Bowel Cancers. Rapport d'évolution - Sept. 84.

Protocole No. B. 06



* L-PAM, 4 mg/M², p.o., jour 1-5 —— 5-FU, 300 mg/M², i.v., jour 1-5 (REPETER LE CYCLE AUX 6 SEMAINES X 17)

● ***Protocole B-06 :*** En 1976, nous commencions à avoir certains résultats du B-04 qui étaient encourageants. Ceci a poussé le NSABP plus loin vers les traitements moins mutilants des cancers du sein. Le protocole B-06 est un essai thérapeutique sur les cancers du sein traités chirurgicalement d'une façon non-mutilante, par segmentectomie et dissection de l'aisselle avec ou sans radiothérapie avec un groupe témoin traité par mastectomie totale et dissection de l'aisselle (tableau III). Il a pour but a) d'étudier l'évolution biologique et la signification clinique de la multicentricité des cancers du sein b) de déterminer si la préservation du sein avec ou sans radiothérapie peut nuire aux survies c) de déterminer le rôle exact de la radiothérapie dans les traitements non-mutilants des cancers du sein d) de déterminer quels sont les cancers du sein qui peuvent être traités d'une façon non mutilante et sans nécessairement de radiothérapie e) de déterminer d'une façon encore plus probante que les survies dépendent davantage de la présence ou de l'absence de micro-métastases à distance plutôt que des différentes approches thérapeutiques loco-régionales. La mastectomie segmentaire implique l'exérèse de la tumeur avec des marges saines au pourtour, et une ellipse de peau si la tumeur est située superficiellement, jusqu'à l'aponévrose profonde du muscle ; elle est associée à une dissection de l'aisselle qui se fait dans la grande majorité des cas par une contre-incision. La radiothérapie est administrée essentiellement sur le sein résiduel en épargnant les aires ganglionnaires. Les doses d'irradiation sont de 5 000 rads réparties sur 5 semaines et délivrées par des champs tangentiels avec des courbes d'isodoses homogènes. À noter que les patientes qui présentaient un ou plusieurs ganglions axillaires positifs, quel que soit le groupe, recevaient une chimiothérapie sous forme de 5-FU et L-PAM pendant cinq jours consécutifs toutes les six semaines pour 17 cycles, soit pendant deux ans. Après segmentectomie, avec ou sans radiothérapie, une récidive locale entraînait une mastectomie totale. Le protocole s'est terminé en décembre 1983 et est actuellement en cours d'analyse. Tout comme le protocole B-04, il a rencontré beaucoup d'oppositions tant de la part des chirurgiens qui avaient du mal à concevoir des segmentectomies que de la part des radiothérapeutes qui acceptaient difficilement des segmentectomies sans radiothérapie. Bien que depuis ces deux dernières années le traitement non mutilant des cancers du sein a pris beaucoup d'expansion aux États-Unis, il reste que le traitement par mastectomie radicale modifiée était roi et maître en Amérique du Nord ! Le groupe de Montréal a fait une exception à cette règle[19], et l'hôpital Saint-Luc en particulier a réussi à enregistrer 354 patientes dans ce protocole difficile...

Le protocole B-06 nous permettra d'ici quelques années, avec un certain recul de déterminer quelles sont les patientes qui préserveront leur sein sans radiothérapie, celles qui, au contraire, bénéficieront d'une radiothérapie et celles pour qui la mastectomie sera encore préférable... L'analyse des sous-groupes se fera non seulement en fonction de l'état des ganglions, mais aussi en fonction des récepteurs, du type histopathologique de la tumeur, des dimensions, etc. Il est évident qu'il n'y a pas encore assez de recul, la moyenne d'observation est actuellement de 45 mois et il faudra plusieurs années avant d'obtenir des résultats significatifs. Les résultats actuels mon-

trent néanmoins que les survies sont identiques dans les trois bras. Il reste que le groupe qui ne reçoit pas de radiothérapie présente un taux plus élevé de récidives locales nécessitant des mastectomies de rattrapage plus nombreuses. Les résultats préliminaires ont été soumis au New England Journal of Medicine et seront publiés prochainement.

Depuis les récents résultats du protocole B-06 indiquant que la segmentectomie avec radiothérapie est comparable à la mastectomie totale, les protocoles de traitements systémiques acceptent dans leurs allocations, non seulement des mastectomies totales avec dissection de l'aisselle, mais également des segmentectomies suivies de radiothérapie (5 000 rads en cinq semaines).

Brève revue des protocoles systémiques

• ***Protocole B-05 :*** (L-PAM (Alkéran) versus placebo). Commencé en 1972 et terminé en 1975. Il continue à montrer une légère différence dans les survies en faveur des patientes recevant le L-PAM (P = 0,07). Le bénéfice de cette chimiothérapie adjuvante est surtout observé dans le sous-groupe de patientes de moins de 50 ans ayant moins de 4 ganglions positifs. La survie à 8 ans est de 80 % pour le groupe recevant le L-PAM et de 58 % pour le groupe placebo (P = 0,04). Mais les différences de survie ne sont pas statistiquement significatives sur l'ensemble des patientes.

• ***Protocole B-07 :*** (L-PAM versus L-PAM et 5-FU). Les résultats après 7 ans se sont presque rejoints, sauf pour les patientes de plus de 50 ans avec 4 ganglions positifs ou plus, qui présentent un avantage de 12 %.

• ***Protocole B-08 :*** (L-PAM et 5-FU versus L-PAM, 5-FU et Méthotrexate). La combinaison de L-PAM, 5-FU et Méthotrexate est nettement plus toxique que l'emploi de L-PAM et de 5-FU et n'ajoute pas d'amélioration aux survies. On s'aperçoit qu'en chimiothérapie adjuvante, un plateau est vite atteint.

• ***Protocole B-09 :*** (L-PAM et 5-FU versus L-PAM, 5-FU et Tamoxifène, indépendamment de l'état des récepteurs). Ce protocole important a commencé en janvier 1977 et s'est terminé en 1981 ; 2697 patientes ont été enregistrées. Les résultats indiquent que le bras PFT présente un % d'échec moindre (366 patientes) que le bras contrôle PF (430 patientes) (P = 0,004) et ceci est d'autant plus statistiquement significatif que la teneur en récepteurs hormonaux est plus élevée[20], surtout chez les patientes postménopausées ayant 4 ganglions positifs ou plus. Par contre, les patientes ayant des taux de récepteurs d'oestrogène et de progestérone négatifs ou faibles, surtout les préménopausées, ont présenté un % plus élevé de rechute quand elles recevaient du Tamoxifène. À part pour ce sous-groupe, l'hormono-chimiothérapie semble prometteuse, plus que la chimiothérapie adjuvante seule, et en particulier si le Tamoxifène est continué pour une période de 3 ans.

• ***Protocole B-10 :*** (L-PAM et 5-FU versus L-PAM, 5-FU et C-Parvum). Avec 70 mois de recul, le bras avec l'immunothérapie ne s'est pas avéré supérieur, simplement plus toxique.

Suite aux résultats du protocole B-09 qui a pris fin en 1981, sont apparus deux protocoles pour les stades II avec ganglions positifs, le B-11 pour les patientes ayant des récepteurs hormonaux négatifs, et le B-12 pour celles ayant des récepteurs hormonaux positifs.

• ***Protocole B-11 :*** Ce protocole a pour but d'étudier l'emploi d'Adriamycine en conjonction avec la chimiothérapie adjuvante standard du NSABP, le P-PAM et 5-FU, chez les patientes ayant un ou plusieurs ganglions axillaires positifs et les récepteurs hormonaux négatifs. Le bras PAF avec Adriamycine est étudié par rapport au bras contrôle PF. La toxicité (grade II) dans le bras PAF est de l'ordre de 73 %, incluant l'alopécie, par comparaison à 44 % dans le bras contrôle PF.

• ***Protocole B-12 :*** Pour les stades II ayant des récepteurs hormonaux positifs, ce protocole est identique au précédent sauf par l'addition de Tamoxifène, 10 mg bid, pour 4 ans (action de PAFT versus PFT).

Ces deux protocoles ont pris fin tout récemment mais aucun résultat préliminaire n'est encore dévoilé.

Pour les stades I, c'est-à-dire sans ganglion axillaire positif, le NSABP a mis au point deux protocoles, le B-13 et le B-14 dans lesquels sont inclus des cas de mastectomie totale avec dissection de l'aisselle ou des cas ayant subi une segmentectomie, dissection de l'aisselle et radiothérapie, puisque le protocole B-06 semble bien confirmer que la segmentectomie avec radiothérapie est équivalente à la mastectomie totale au point de vue des survies ainsi que des récidives locales.

• ***Protocole B-13 :*** Pour les stades I avec récepteurs hormonaux négatifs, puisqu'ils ont tout de même un risque de récidive, on étudie l'effet de la chimiothérapie sous forme de 5-FU et Méthotrexate utilisés d'une façon séquentielle versus un groupe témoin ne recevant rien.

• ***Protocole B-14 :*** Pour les stades I avec récepteurs hormonaux positifs, on étudie l'effet du Tamoxifène 10 mg bid versus un groupe témoin qui reçoit un placebo ; c'est une étude à double insu.

• ***Protocole B-60 :*** Depuis 1½ ans, en collaboration avec la compagnie pharmaceutique Burroughs Wellcome, Le NSABP a commencé à étudier l'effet de l'interféron, un immmuno-modulateur puissant ayant un effet anti-néoplasique indéniable dans les récidives précoces des cancers du sein. Les doses optimales étant mal connues, le protocole B-60 a pour but également de comparer des fortes doses intra-veineuses d'Interféron 30MU/m² versus des doses intra-musculaires conventionnelles 3MU/m². À ce jour, compte tenu de la toxicité de l'Interféron, surtout intra-veineux, les résultats objectifs actuels ne sont pas spectaculaires ! Ce protocole, malgré qu'il n'inclue qu'une trentaine de patients, incluant une quinzaine de l'hôpital Saint-Luc, est sur le point de se terminer prochainement et d'être analysé en détails.

Les essais thérapeutiques du NSABP ont démontré que les traitements de chimiothérapie adjuvante peuvent donner des résultats valables et même changer l'histoire naturelle de la maladie dans certains cas. Malheureusement, excepté pour certains sous-groupes de patientes, ces avantages tendent à être de courte durée et portent d'avantage sur l'intervalle libre de la maladie que sur les survies elles-mêmes, surtout lorsque l'on considère la totalité des patientes traitées. Le fait que les patientes de différents statuts hormonaux bénéficient de façons différentes des traitements d'hormono-chimiothérapie renforce l'idée d'hétérogénéité des cancers du sein ; ainsi que les besoins de développer des régimes de traitements différents et plus individualisés en relation avec l'âge et les récepteurs hormonaux. De plus, il est possible que les effets bénéfiques de la chimiothérapie surviennent lors des premières semaines ou des premiers mois de leur administration, aussi il est important d'évaluer des chimiothérapies intensives mais de courte durée avec ou sans ré-induction par rapport à des régimes déjà bien établis. C'est ce que les deux nouveaux protocoles B-15 et B-16 vont essayer d'éclaircir. Ces deux nouveaux protocoles s'appliquent à des patientes de stade II traitées soit par mastectomie totale et dissection de l'aisselle ou segmentectomie, dissection de l'aisselle et radiiothérapie sur le sein, puisque ces deux formes de traitements locaux donnent les mêmes résultats thérapeutiques comme nous l'avons expliqué plus haut.

• ***Protocole B-15*** Chimiothérapie d'appoint pour les patientes âgées de moins de 49 ans atteintes d'un cancer du sein avec un ou plusieurs ganglions positifs, ou celles âgées de 50-59 ans dont les récepteurs de progestérone sont négatifs c'est-à-dire moins de 10 fmoles. C'est un protocole à trois bras : *Groupe I :* Deux agents anticancéreux : Adriamycine + Cyclophosphamide (AC) pour quatre cycles sur une période d'environ trois à quatre mois. *Groupe II :* Deux agents anticancéreux : Adriamycine + Cyclophosphamide (AC) pour quatre cycles puis six mois plus tard : Cyclophosphamide + Méthotrexate et 5-FU (CMF) pour six cycles. *Groupe III :* Trois agents anticancéreux : Cyclophosphamide + Méthotrexate + 5-FU (CMF) pour six cycles pour une période de six mois.

• ***Protocole B-16 :*** Traitement systémique d'appoint pour les patientes âgées de 50-59 ans atteintes d'un cancer du sein avec un ou plusieurs ganglions positifs ayant des récepteurs de progestérone plus grands que 10 fmoles ou toutes les patientes âgées de 60-70 ans. Ce protocole a trois bras également :

Groupe I : Reçoit Tamoxifène 10 mg bid par voie orale pour quatre ans. *Groupe II :* Reçoit de l'Alkéran (L-PAM) et du 5-FU pour 2 ans ainsi que du Tamoxifène 10 mg bid pendant quatre ans (exactement comme le bras étudié du protocole B-09). *Groupe III :* Ce groupe reçoit deux agents anticancéreux : Adriamycine + Cyclophosphamide pour approximativement trois à quatre mois plus du tamoxifène 10 mg bid pendant quatre ans.

Dans ces groupes de chimiothérapie intensive et de courte durée, la radiothérapie sur le sein est administrée exactement comme dans le protocole B-06 mais à la suite des quatre cycles de chimiothérapie.

La chimiothérapie intensive de courte durée a préséance sur l'administration de la radiothérapie post-opératoire sur le sein. Les deux modalités thérapeutiques ne pouvant pas être administrées de façon concomitante...

Philosophie

Le NSABP ne s'est jamais voulu être un organisme qui compare des recettes de cuisine ou des tubes de pâte dentifrice, seulement en termes de pourcentage et probabilités statistiques, mais s'efforce plutôt de découvrir si les anciens concepts sont confirmés ou si au contraire de nouveaux concepts biologiques n'apparaissent pas à l'horizon, ouvrant de nouvelles directions dans la recherche et le développement sur les meilleures façons de traiter les cancers du sein tant localement qu'au niveau systémique.

Il ne devrait pas y avoir de conflits entre la recherche fondamentale et la recherche clinique... En fait, les découvertes en recherche fondamentale ne resteront toujours qu'une promesse tant et aussi longtemps qu'elles n'ont pas fait l'objet d'expériences concluantes sur l'animal de laboratoire et surtout d'études scientifiques sur l'humain. Ce qui est vrai en expérimentation animale ne l'est pas nécessairement sur l'humain. Certains cliniciens, surtout de tempérament latin, ont tendance à être négatifs vis-à-vis l'expérimentation clinique. Ils préfèrent s'en remettre aux autres (Américains surtout) pour suivre ou copier tant bien que mal avec quelques années de retard les découvertes de la recherche biomédicale sur l'humain. En fait, si les essais thérapeutiques sont bien conçus et s'adressent aux bonnes questions, leurs patients seront bien mieux traités dans n'importe quel bras d'un de ces bons protocoles plutôt que d'être traités artisanalement "à la mitaine", avec tous les aléas que l'on connaît trop bien (tempêtes de neige, grève de transport, grève dans les hôpitaux, manque de personnel, etc.), qui portent les cliniciens à faire des compromis. Sans un grand nombre de patients, de bons documents, des statistiques fiables, les meilleures idées ne servent à rien... Sauf pour le protocole B-06, la très grande majorité des protocoles du NSABP a toujours été réalisée au maximum en 2 ou 3 ans et porte sur des milliers de patients. Le secret d'une collaboration valable à ces études réside dans l'adhésion stricte au protocole, la tenue des dossiers complets, un suivi persistant et une force de persuasion qui convainc les patients de respecter la fidélité au traitement ("compliance").

La méthodologie rigoureuse qui caractérise les entreprises du NSABP permet d'améliorer le traitement tant général que local du cancer du sein. Cette recherche clinique favorise les échanges entre les oncologues des meilleures institutions qui s'occupent du cancer, lors de nombreux congrès, rapports d'évolution, réunions de planification, etc. L'enseignement, non seulement aux internes et résidents mais aussi aux autres médecins, s'enrichit de la participation personnelle à l'élaboration de nouvelles connaissances, qui permet en principe aux gens concernés de conserver le feu sacré. Pour ne pas se résigner à perpétuer les dogmes reçus, rien n'aide tant que la recherche clinique...

Summary

The National Surgical Adjuvant Project for Breast and Bowel Cancers (NSABP) is a cooperative group involved in prospective, controlled and randomized studies on primary breast cancer treatment, under the chairmanship of Dr. Bernard Fisher. Although mainly American, several Canadian institutions are participating actively into the NSABP. In the last several years it has also been interested in bio-medical research in colon and rectal cancers.

The major aim of NSABP clinical trials is to answer important biological and therapeutic questions relative to primary human breast and colo-rectal cancers. Such trials which involve multi-institutional participation require continuous communication and cooperation at all levels in order to insure consistant data of good quality. As Dr. Fisher often mentions, this clinical research applies the scientific method to clinical problem solving and provides the mechanism for obtaining answers to important clinical and biologic questions that can be obtained in no other way. They are sophisticated endeavors requiring the interactions of clinicians, investigators and statisticians as equal partners in a common effort that requires discipline as rigid as that of a laboratory experiment.

It is difficult to summarize the main NSABP's accomplishments of the last 2 decades regarding the discovery and confirmation of new biological concepts of tumor dissemination, the role and importance of lymph nodes, etc. For details, the reader is referred to various published articles.

Suffice it to say that on the local level, thanks to protocol B-04 and more recently to protocol B-06, one of the main contributions of the NSABP has been to prove scientifically that the various types of local treatment do not affect survival rates even after 10 or more years of follow-up. The prognosis depends much more on the presence or absence of micro-metastases at distance at the time of the initial treatment !

The histopathological status of the nodes (involved or non involved and how many are involved) should be looked upon as a biological marker, an indicator of prognosis and not the instigator of the disease. Leaving untreated nodes behind even in the axilla or along the internal mammary chain does not affect the prognosis. All that radiotherapy does it to reduce the rate of local recurrences and this is of a special importance when the breast is preserved. The location of the primary breast carcinoma does not influence prognosis. The Halstedian theory did not stand the test of clinical trials. Monobloc resections are not necessary nor is radical surgery or radical radiotherapy on the lymph node drainage areas.

At the systemic level, the various protocols of the NSABP have demonstrated that adjuvant chemotherapy can change the natural history of the disease in certain sub-groups of patients. Unfortunately the benefits of chemotherapy are generally speaking of short duration and apply more to the disease free survival than to the survival itself, when the patients are considered as a whole. However, for certain sub-groups of patients, actual survival rates are definitely improved. The addition of Tamoxifen to chemotherapy is of great help for post-menopausal women with positive hormonal receptor tumors. The fact that all patients do not respond in the same way to these hormono-chemotherapeutic systemic treatments reinforces the notion of heterogeneity of breast cancer and the importance of developping different protocols depending on hormonal receptor status and the status of the nodes.

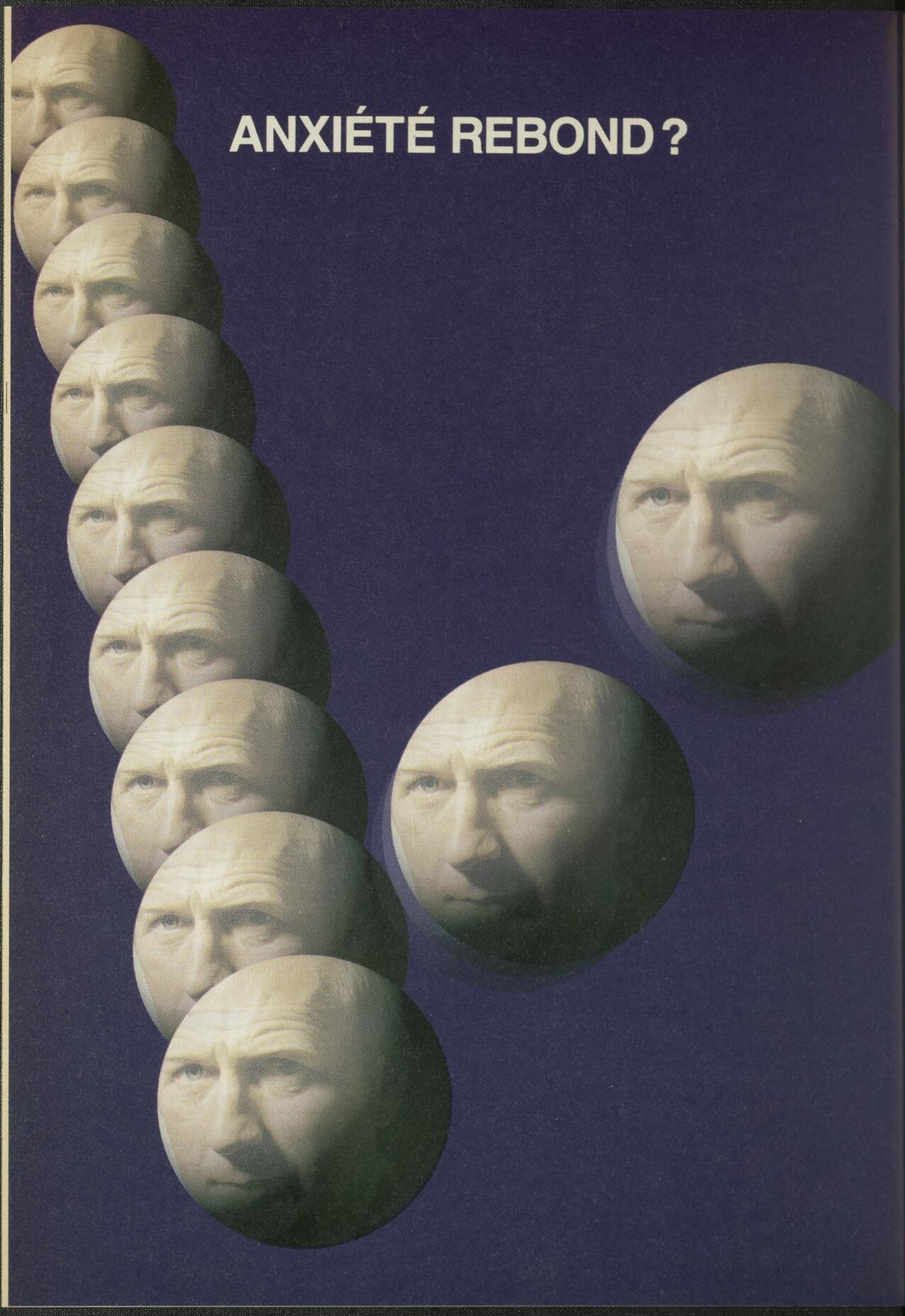
As far as breast cancer treatment, clinical research and teaching are concerned, the NSABP is certainly the best anti-cancer center without walls in North America.

Bibliographie

1.Fisher B., Montagne E., Redmond C., Barton B., Borland D., Fisher E.R., and other NSABP investigators : Comparison of radical mastectomy with alternative treatments for primary breast cancer : a first report of results from a prospective randomized clinical trial. Cancer, 1977 ; 39 : 2827-2839.

2.Fisher B., Wolmark N., Redmond C., Deutsch M., Fisher E.R. and participating NSABP investigators : Findings from NSABP protocol N° B-04 ; comparison of radical mastectomy with alternative treatments — II — the clinical and biologic significance of medial-central breast cancers. Cancer, 1981 ;48 : 1863-1872.

▶ page 500


ANXIÉTÉ REBOND ?

Une autre facette du débat sur les benzodiazépines à demi-vie brève

« L'anxiété rebond, l'insomnie et la nausée tendent à se manifester plus fréquemment après le retrait du lorazépam qu'après le retrait du bromazépam. Il semble donc que les symptômes de sevrage soient plus fréquents avec un métabolite terminal, comme le lorazépam, qu'avec une benzodiazépine de demi-vie similaire mais pouvant engendrer des métabolites actifs, comme c'est le cas avec le bromazépam. »[1]

Comparé au lorazépam

Lectopam®
bromazépam

- ☐ **est également efficace**[1,2]
- ☐ **cause moins de sédation**[1,2]
- ☐ **et semble entraîner moins d'anxiété rebond**[1]

ROCHE®

À l'avant-garde de la recherche en médecine et en chimie.

PAAB CCPP

Renseignements thérapeutiques page 510

Le cancer familial
2. Le syndrome S.B.L.A.

P. Philippe[1]

Résumé

Le syndrome S.B.L.A. se caractérise par la transmission à l'intérieur de la famille de sarcomes chez les enfants et de carcinomes chez les adultes. Il s'agit de sarcomes, de cancers du sein ou du cerveau, de la leucémie ou de lymphomes, de cancers du poumon ou du larynx et du cancer du cortex surrénalien. Le syndrome est dû à un gène dominant dont l'expressivité variable (divers sites anatomiques atteints) tient vraisemblablement à une exposition à des facteurs délétères de l'environnement. Le syndrome S.B.L.A. serait relativement fréquent dans les cas de cancers du sein familiaux.

Les personnes prédisposées sont particulièrement susceptibles d'être atteintes d'un néoplasme métachronique radiogénique. Les fibroblastes des patients et des personnes à risque sont plus résistants à la mort cellulaire induite par le rayonnement ionisant.

Les rhabdomyosarcomes des enfants sont épidémiologiquement associés aux classes socio-économiques défavorisées. De même, les tumeurs cérébrales sont liées à l'occupation des parents. Les mères des enfants atteints de tumeurs du tissu conjonctif sont prédisposées au cancer du sein bilatéral du type histologique lobulaire (reconnu pour sa présentation familiale), bien avant l'âge normal à la ménopause.

La prise d'une histoire familiale complète permet seule, en l'absence de signes cliniques, de reconnaître les individus susceptibles aux divers néoplasmes. Le dépistage du cancer du sein s'en trouve nettement favorisé et la prise en charge des patientes atteintes devrait conduire à un traitement prophylactique étant donné le risque élevé de bilatéralité. Les enfants de ces familles devraient être examinés attentivement à la naissance pour rechercher une tumeur des tissus de soutien, et suivis au moins jusqu'à l'âge de dix ans. Le conseil génétique devrait également favoriser une éducation à la surveillance et à l'évitement des expositions délétères inutiles comme la cigarette.

Il importe de bien distinguer le syndrome S.B.L.A. des autres syndromes familiaux avec cancers du sein, et des maladies héréditaires dominantes où prévalent les tumeurs cérébrales, les sarcomes et les adénomes du cortex surrénalien.

La plupart des cancers communs sont des néoplasmes de l'âge adulte. Les cancers chez l'enfant, mis à part la leucémie, sont des événements rares souvent associés à des malformations congénitales. Par exemple, la tumeur de Wilms peut être associée à une hémihypertrophie et à une aniridie, et les enfants atteints d'un syndrome de Down auraient plus de risque d'une leucémie. Dans une enquête[1] ayant porté sur des enfants atteints d'un néoplasme du cortex surrénalien, on a retrouvé des hémihypertrophies et des malformations rénales, de même que des tumeurs (primaires) du cerveau. Et il arrive que les tumeurs de l'enfance soient familiales. Ainsi, la présence d'un néoplasme chez un enfant constitue un marqueur de risque pour les germains à venir dans la fratrie ; le risque double[2].

Cette agrégation intrafamiliale des malformations avec les néoplasmes et des cancers entre eux s'explique souvent par une prédisposition génétique dont l'actualisation, sous une forme ou sous une autre, dépend vraisemblablement de facteurs environnementaux spécifiques agissant à des moments particuliers de l'embryogénèse. N'a-t-on pas d'ailleurs suggéré[3] qu'un même facteur de risque pourrait se concrétiser, dépendant du moment spécifique de son intervention au cours de la gestation, tantôt par une manifestation tératogénique, tantôt par un phénotype térato-néoplasique, tantôt par une expression exclusivement oncoplasi-

1) Ph.D., professeur agrégé d'épidémiologie/génétique, département de médecine sociale et préventive, faculté de médecine, Université de Montréal.

Article reçu le : *11.6.84*
Avis du comité de lecture le : *24.7.84*
Acceptation définitive le : *28.8.84*

que. Mais, cependant, les atteintes néoplasiques lorsqu'elles surviennent le font généralement au cours de l'enfance. Plus rarement, les néoplasmes de l'enfance sont associés au sein de la famille à des néoplasmes de l'âge adulte. C'est cependant le cas dans le syndrome S.B.L.A. ou les cancers communs de l'adulte côtoient les cancers rares de l'enfant.

Les sites anatomiques

Le syndrome familial S.B.L.A. a été décrit pour la première fois en 1969 par Li et Fraumeni[4]. L'appellation S.B.L.A. lui a été donnée par Lynch et son équipe[5]. La signification des lettres de l'acronyme est la suivante : "S" désigne les sarcomes des tissus mous ou durs (rhabdomyosarcome, fibro—, osteo—, etc.) ; "B" désigne les cancers du sein (Breast) et du cerveau (Brain) ; "L" désigne les leucémies, les lymphomes, le cancer du larynx et du poumon (Lung) ; enfin "A" désigne les tumeurs du cortex surrénalien (Adrenals). Il est inutile d'insister sur les difficultés du diagnostic d'un spectre néoplasique aussi étendu (sans négliger les subtilités du diagnostic différentiel avec les maladies héréditaires apparentées, sujet sur lequel nous reviendrons plus loin) étant donné l'extension nécessairement limitée de l'histoire familiale, de sorte que plusieurs néoplasmes restent malheureusement en-dehors de la constellation. Néanmoins, certains d'entre eux sont plus communs. En effet, Lynch et coll.[5] ont montré que 29% des tumeurs familiales sont des sarcomes (chez les enfants), 30% des adénocarcxinomes du sein, 13% des tumeurs du cerveau et 8% des leucémies. En conséquence l'identification d'un sarcome chez un enfant sert de fil conducteur à la reconnaissance du syndrome. Avant d'entrer plus avant dans la définition des caractéristiques du syndrome, essayons d'examiner la représentation de l'histoire familiale telle qu'elle fut proposée initialement par Li et Fraumeni[4] et complétée prospectivement[6,7].

La figure 1 symbolise l'histoire familiale de la famille C[4]. Le tableau I indique les néoplasmes diagnostiqués à l'origine (1969) et reconnus ultérieurement, d'abord en 1975 au moment de la première mise à jour[6] et, enfin, en 1982[7]. D'autres familles semblables ont fait l'objet d'un suivi par Li et Fraumeni et sont incluses dans les rapports précités[4,6,7]. Par ailleurs d'autres chercheurs ont reconnu ce syndrome familial et rapporté leurs observations[8-13].

Le *propositus* (IV-4) est atteint à l'âge de 12 ans, en 1969, d'un rhabdomyosarcome. Son frère (IV-2) a également eu à l'âge de 2 ans un diagnostic de sarcome des tissus mous de la jambe. Un cancer de la peau (cuir chevelu) a été diagnostiqué chez le père (III-1) à l'âge de 47 ans. Le grand-père (II-1) a aussi été affligé d'un rhabdomyosarcome de la jambe à 22 ans, et l'arrière-grand-mère a été atteinte d'un cancer du sein dont l'âge au diagnostic reste indéterminé.

Six ans plus tard, en 1975, les deux soeurs (IV-1) et IV-3) du *propositus* (IV-4) sont atteintes d'un cancer du sein respectivement à l'âge de 30 et 32 ans. À ce moment l'adénocarcinome est unilatéral. L'une d'elles (IV-3) s'est alors vue proposer une mamectomie prophylactique du sein gauche qu'elle refusa. Cependant en 1982, six ans plus tard, les deux soeurs développaient un cancer du sein opposé et IV-3 décédait de son cancer à l'âge de 36 ans. Quant à IV-1, elle devait être atteinte d'un mésothéliome à 43 ans et d'un fibrosarcome à 44 ans. Ces deux cancers sont apparus dans les organes cibles du champ de la radiothérapie. Et à 27 ans, IV-4, le *propositus*, était affligé d'un ostéosarcome, également radiogénique.

Comme on a pu s'en rendre compte, seuls les sarcomes de l'enfance et les cancers du sein de l'adulte ont pu être identifiés dans la famille C. D'autres familles semblables dont l'histoire est plus étendue font preuve de la panoplie des néoplasmes propres au syndrome, soient les tumeurs au cerveau et les atteintes du système lymphoprolifératif. Néanmoins, le diagnostic du syndrome ne peut attendre le déploiement de tous les sites anatomiques susceptibles.

Caractère du syndrome S.B.L.A.

La figure 1 met de l'avant l'âge précoce au diagnostic des néoplasmes. Ceci n'est pas particulier au syndrome S.B.L.A. mais aussi à l'adénocarcinomatose familiale[14], de même qu'à la plupart des syndromes de cancer familial. Ainsi Lynch et coll.[5] ont estimé l'âge moyen au diagnostic des tumeurs dans le syndrome S.B.L.A. à 28 ans. On y retrouve également la multiplicité des foyers néoplasiques primaires chez un même patient, de même qu'une transmission verticale de la prédisposition (toujours limitée à un seul lignage) ; à cet effet Li et Fraumeni[7], sur 57 membres des familles de leur répertoire, trouvent 40 atteints (70%), ce qui dépasse la proportion attendue pour un gène dominant, soit 50%. Mais cette estimation pêche par excès (biais de détection) et seuls les cas suivis, postérieurs au diagnostic du syndrome, doivent être considérés. Incidemment, 10 des 31 survivants après 1969 ont reçu un diagnostic de cancer.

On a également évalué la fréquence des diagnostics, et par rapport à la fréquence attendue globale, et en fonction de l'âge[7]. Après 12 années de suivi, 12 nouveaux cas de cancers sont survenus alors que le nombre attendu pour la même période devait se chiffrer à 0,05. Pour le cancer du sein le rapport observé/attendu est de 5 à 0,08. Par

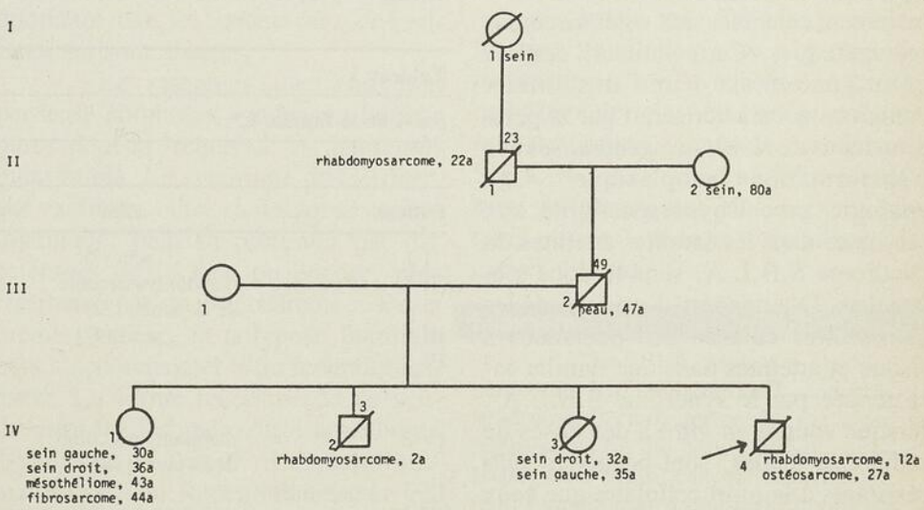


Figure 1 — Syndrome S.B.L.A. (d'après Li F.P. et Fraumeni J.F. : J. Amer. Med. Ass., 1982 ; 247 : 2692-2694).
Carré, homme; cercle, femme; diagonale, décès; flèche, propositus.

ailleurs, 53% des cancers ont été diagnostiqués avant 35 ans alors que seulement 3% le sont dans la population générale.

Étiologie du syndrome S.B.L.A.

La susceptibilité au développement oncoplasique des membres des familles étudiées est tout à fait remarquable. Par exemple dans la famille C, deux sarcomes et un mésothéliome chez une femme (non exposée à l'amiante) sont vraisemblablement dus à la radiothérapie. Dans une famille publiée par Blattner et coll.[12], un enfant mordu par un singe a été ultérieurement atteint d'une leucémie lymphoïde aiguë. Il est utile de mentionner ici qu'un virus de singe (SiSV) a déjà été isolé chez un enfant atteint d'une leucémie myéloïde aiguë[15]. De plus, des patients atteints du cancer du poumon étaient de grands fumeurs[7]. Lynch et coll.[5], quant à eux, mentionnent qu'un homme atteint d'un cancer du larynx à 50 ans était menuisier, métier associé par ailleurs au cancer du même site anatomique.

De plus, dans deux familles[10], les rhabdomyosarcomes sont apparus dans un laps de temps inférieur à 9 ans et 19 mois, ce qui pourrait être compatible avec l'action d'un agent environnemental. Nonobstant les marqueurs de risque mentionnés plus haut, aucun agent causal spécifique n'a été inculpé. La majorité des études du syndrome S.B.L.A. font état de l'absence de substances cancérogènes connues ou encore de l'absence de consanguinité.

Il est particulièrement intéressant de constater que les patients atteints d'un rétinoblastome sont anormalement sensibles aux ostéosarcomes radiogéniques. Cette tumeur, dont la pathogénèse est l'une des mieux connues, se caractériserait par la perte d'un locus de résistance *généralisée* à la transformation oncoplasique[16]. Une analogie avec l'hypersensibilité aux sarcomes dans les familles atteintes du syndrome S.B.L.A. semble donc s'ébaucher. D'autre part, l'on sait que les fibroblastes cutanés des personnes à risque et atteintes dans une famille caractérisée par le syndrome S.B.L.A., lorsque soumis *in vitro* à des doses de radiations létales, sont beaucoup *plus* résistants à la mort cellulaire que ceux de témoins[17]. Ce qui laisserait entrevoir une déficience fondamentale commune aux néoplasmes de plusieurs sites anatomiques distincts — probablement une mutation dans le système de réparation du DNA—, analogue au mécanisme présumé qui donne lieu aux ostéosarcomes radiogéniques des patients atteints de rétinoblastome. Si le mécanisme postulé est réel, toute exposition à une substance environnementale massive risquerait de modifier l'image primordiale du syndrome ; l'insertion de cancers de l'endomètre associés à une médication estrogénique dans ce syndrome serait donc plausible[18].

Les hypothèses étiologiques pour rendre compte de l'expressivité variable du syndrome interpellent le plus souvent un virus endogène (oncogène) à transmission verticale à l'intérieur de la lignée familiale concernée (en accord avec les expériences sur la souris), une substance cancérogène transmise par voie placentaire, ou encore un gène pléiotropique[4,19]. Il conviendrait donc de retenir à l'origine du syndrome la présence d'une susceptibilité génétique, généralisée à plusieurs néoplasmes, liée à une exposition vraisemblablement intra-utérine ou néonatale qui expliquerait à la fois les tumeurs de l'enfance et le cancer du sein chez la mère ou les soeurs.

Les sarcomes de l'enfance

Les sarcomes de l'enfance, le plus souvent des rhabdomyosarcomes (RMS) dans le syndrome S.B.L.A., ont fait l'objet de rares études épidémiologiques. Il est cependant surprenant que les RMS, contrairement à d'autres tumeurs (comme celle de Wilms), ne sont pas associés à des malformations[20]. Par ailleurs, on a montré que la prévalence des RMS dont la majorité apparaît avant l'âge de trois ans, est plus élevée dans les classes socio-économiques défavorisées[21]. Par exemple, le risque est plus élevé là où le protocole d'immunisations de l'enfance n'a pas été suivi ; un risque élevé serait également associé à la consommation de cigarettes par le père (et non par la mère). Il n'est donc pas surprenant que les RMS aient une composante familiale. Dans une étude de 418 enfants américains morts de RMS, 5 autres cas ont été trouvés parmi les apparentés proches des premiers, dont 3 chez des germains[20]. Comme dans les modèles animaux, les facteurs environnementaux sont soupçonnés dans les RMS.

Les tumeurs du cerveau

L'épidémiologie des tumeurs cérébrales est également limitée. Les tumeurs cérébrales ont été rattachées à l'occupation des parents (en contact avec des solvants organiques) et à l'exposition à des substances chimiques généralement reconnues comme procancérogènes (nitrosamines)[22,23]. Au surplus, une agrégation familiale a été notée, de même qu'une association intrafamiliale avec les cancers des tissus mous et des os chez les enfants[24].

Les cancers du sein

Sur 34 familles avec des cancers du sein chez au moins deux apparentés proches, 11 (32%) ont également manifesté des sarcomes des tissus mous, des leucémies ou des tumeurs cérébrales[11]. Ce qui semblerait suggérer une prévalence relativement élevée du syndrome S.B.L.A. parmi les cancers du sein familiaux. Dans ces familles, la prévalence des sarcomes et des tumeurs cérébrales s'est avérée significativement plus élevée que celle attendue. Le

Tableau I

Suivi de la famille C*

	Année du diagnostic		
Patient	**1969**	**1975**	**1982**
I-1	sein (?)		
II-1	rhabdomyosarcome de la jambe (22)**		
III-1	peau (47)		
IV-1		sein gauche (30)	sein droit (36) mésothéliome (43) fibrosarcome (44)
IV-2	rhabdomyosarcome de la jambe (2)		
IV-3		sein droit (32)	sein gauche (35)
IV-4	rhabdomyosarcome de la fesse (12)		sarcome du bassin (27)

* D'après l'une des familles suivies par Li et Fraumeni.
** Les chiffres entre parenthèses indiquent l'âge au diagnostic.

cancer du sein des familles à syndrome S.B.L.A. ne serait donc pas étranger à l'étiologie des RMS, à moins bien sûr que le principe d'une susceptibilité générale aux néoplasmes ne tienne lieu d'explication.

Une étude épidémiologique récente de l'apparition de cancer du sein chez les mères ayant des enfants atteints de sarcomes des tissus mous a montré que le risque triplait[25]. De plus — et comme les études de cas l'avaient suggéré — le cancer du sein était plus souvent bilatéral et survenait chez des mères jeunes, bien avant l'âge de la ménopause. En outre, l'histologie des néoplasmes — en majorité de type lobulaire — n'a pas de similitude avec celle des cas soradiques de la population où le type lobulaire ne représente que 9% des cas. Par contre, le type lobulaire est particulièrement représentatif des cas familiaux.

Dépistage et intervention

La reconnaissance du syndrome familial S.B.L.A. offre la possibilité évidente d'un dépistage précoce du cancer du sein, particulièrement chez les femmes jeunes[9,25] aux prises avec un néoplasme des plus malins. On ne saurait donc trop insister sur la prise de l'histoire familiale qui, seule, en l'absence de signes cliniques ou autres — une aneuploïdie marquée a été découverte dans les lymphocytes des membres d'une famille[26] mais n'a pas été confirmée[10] —, permet d'identifier le syndrome. Le protocole du suivi chez les femmes prédisposées au cancer du sein devrait inclure l'autoexamen régulier des seins et ce dès l'âge de vingt ans. La découverte d'une masse quelconque devrait conduire à une intervention rapide et appropriée. Un diagnostic de cancer dans l'un des seins devrait pouvoir conduire à une recommandation de traitement prophylactique étant donné la fréquence élevée de bilatéralité dans le syndrome S.B.L.A..

La reconnaissance du syndrome S.B.L.A. indique d'emblée l'examen attentif des autres enfants à naître dans la fratrie suivant un protocole orienté vers les altérations des tissus conjonctifs de manière à favoriser, le cas échéant, une intervention précoce. De plus, un suivi régulier de l'enfant traité pour un sarcome des tissus de soutien s'impose également afin de réduire les conséquences d'une atteinte néoplasique métachronique.

Le diagnostic d'un cancer des tissus de soutien chez un enfant et a *fortiori* d'une paire de cas dans une famille constitue certainement le fil conducteur du syndrome S.B.L.A. Miller[27] nous fait part de son pragmatisme à l'égard des tumeurs de l'enfance ; il affirme que si trois paires d'une anomalie rare surviennent dans un intervalle de temps court dans un pays de la taille des États-Unis, les cas ne peuvent pas être considérés comme sporadiques. Non seulement ces événements rares favorisent la recherche étiologique mais une agrégation à l'intérieur de la famille oriente d'emblée le protocole d'intervention auprès de la mère ou des soeurs et des autres germains de la fratrie. Un conseil génétique approprié devrait également préconiser l'évitement des substances présumées cancérogènes, comme la cigarette, et inclure toute recommandation susceptible d'améliorer les mesures d'hygiène prévalente dans la famille et une éducation à la surveillance.

Diagnostics différentiels

Étant donné la diversité des néoplasmes inclus dans le syndrome S.B.L.A., le diagnostic différentiel avec d'autres conditions à transmission héréditaire également dominante doit faire l'objet d'une discussion.

En l'occurence, les cancers du sein font partie intégrante de plusieurs syndromes familiaux. Certains d'entre eux seront présentés ultérieurement dans le cadre de cette série d'articles. On identifie parmi les plus fréquents l'adénocarcinome du sein, le syndrome sein/ovaire/endomètre et le syndrome sein/tractus gastro-intestinal. Tous semblent être gouvernés par un gène dominant mais les cancers rares de l'enfance en sont absents.

Les sarcomes quant à eux font partie de nombreux syndromes héréditaires dont la fréquence est heureusement faible. Le syndrome de Gardner, par exemple, outre sa polypose cancérogénique, peut se présenter par des ostéomes de la face ou encore, plus rarement, par un ostéosarcome. De la même manière, la polypose familiale peut s'accompagner d'un médulloblastome. La forme récessive de ce syndrome a été désignée sous l'appellation "syndrome de Turcot". La neurofibromatose de von Reckglinhausen se reconnaît également par la présence de sarcomes qui naissent des neurofibromes multiples. Et un gliome peut même faire partie du tableau clinique. Mais les taches café au lait servent de signes discriminants. La sclérose tubéreuse avec tumeur cérébrale représente également un diagnostic différentiel ; cependant les taches café au lait et les adénomes sébacés constituent des signes distinctifs. Le carcinome basocellulaire d'origine névoïde à transmission dominante, accompagné d'un médulloblastome, représente une entité clinique distincte ; les nodules multiples de même que les bosses frontales et temporo-pariétales agissent comme des signes indispensables de différenciation. Enfin, le carcinome du cortex surrénalien est présent dans le syndrome de Wermer (MEN-I) caractérisé par ailleurs par des adénomes de la triade pituitaire/parathyroïde/pancréas. Le plus souvent il s'agit d'un adénome du cortex et les symptomes occasionnés par l'hypertrophie des glandes variées permettent de reconnaître le syndrome.

Conclusion

La prise de l'histoire familiale en oncogénétique clinique est d'une utilité certaine. En l'absence de signes cliniques ou de laboratoire, une histoire familiale complète constitue un fil conducteur qui peut favoriser non seulement la recherche étiologique mais aussi la prévention. C'est d'une part l'outil indispensable de la percée de l'hétérogénéité étiologique des cancers et, d'autre part, l'occasion de reconnaître les personnes à risque élevé. À cette fin, il faut, bien entendu, réunir toutes les conditions favorables à une exploitation attentive de diagnostics médicaux précis sans lesquels la délimitation des syndromes est chose futile, voire dangereuse pour la famille d'un patient.

Jusqu'ici, l'évaluation des histoires familiales nous a permis de reconnaître deux syndromes relativement bien définis, soit l'adénocarcinomatose familiale et le syndrome S.B.L.A. Les prochaines présentations se pencheront plus particulièrement sur les syndromes familiaux de cancer du sein.

Summary

The SBLA syndrome (also named the Li-Fraumeni family cancer syndrome) is characterized by the segregation within the family of Sarcomas, Breast (and Brain) cancers, Leukemia (and Lymphoma), Lung and Laryngeal cancers, and of cancers of the Adrenals. The syndrome is remarkable in that cancers in children (mostly rhabdomyosarco-

mas) run into the family along with cancers of adulthood (mostly breast adenocarcinomas).

Mean age at diagnosis of cancer in families with the SBLA syndrome has been estimated at 28 years. Individuals with cancers are unusually sensitive to radiogenic metachronic cancers. The syndrome is due to a dominant gene with variable expressivity (the various anatomical cancer sites), and liability to several environmental insults like cigarettes, viruses, etc. seems to be the rule. Fibroblasts from patients and individuals at risk within SBLA families show an increased resistance to death from gamma rays.It would seem that at-risk individuals within SBLA families have lost a gene of resistance to cancer in much the same way as patients with retinoblastoma, who are otherwise known for their increased liability to radiogenic osteosarcomas.

In animal models, rhabdomyosarcomas may be induced by viruses. In children, rhabdomyosarcoma — most of which occur before age 3 — is epidemiologically related to low socioeconomic status and to cigarette smoking by the father. A familial agregation has also been noted. Brain tumors on the other hand are associated with occupational factors (e.g.solvents) and to N-nitrosos compounds exposure.

Breast cancers in SBLA families occur in very young women and is often bilateral. Mothers of children with rhabdomyosarcomas are at increased risk of developing breast cancer of the lobular type which, incidentally, is the type mostly found in familial breast cancer as opposed to sporadic cases.

No validated clinical or laboratory marker is available to identify individuals at risk within families. The prevalence of the SBLA syndrome in familial cases of breast cancer might be relatively high. Thus the family history is of utmost importance to screen out women at risk for breast cancer who should be followed up tightly from age 20. Were a mass found in one breast, the counsellee should be offered the option of prophylactic treatment of the opposite breast since bilaterality is usual. Children should be examined closely at birth for any sign of soft-tissue tumors and followed up throughout first decade. Counselling to families with the SBLA syndrome sould include proper education to surveillance and to the hazards of deleterious exposures.

The SBLA syndrome ought to be distinguished from site-specific familial breast cancer, from the breast/ovary syndrome and from the breast/gastrointestinal family syndrome. Further, several rare genetic syndromes include brain tumors and sarcomas ; accordingly differential diagnosis with autosomal conditions like Wermer syndrome (MEN-I), the nevoid basal-cell carcinoma syndrome, neurofibromatosis and Gardner's syndrome should be kept in mind.

Bibliographie

1.Fraumeni J.F. et Miller R.W. : Adrenocortical neoplasms with hemihypertrophy, brain tumors, and other disorders. J. Pediat., 1967 ; 70 : 129-138.

2.Li F.P., Tucker M.A. et Fraumeni J.F. : Childhood cancer in sibs. J. Pediat., 1976 ; 88 : 419-423.

3.Purtilo D.T., Paquin L. et Ginhart T. : Genetics of neoplasia — Impact of ecogenetics on oncogenesis. Amer. J. Clin. Pathol., 1978 ; 91 : 608-687.

4.Li F.P. et Fraumeni J.F. : Soft-tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasms. A familial syndrome ? Ann. Intern. Med., 1969 ; 71 : 747-752.

5.Lynch H.T., Mulcahy G.M., Harris R.E., Guirgis H.A. et Lynch J.F. : Genetic and pathologic findings in a kindred with hereditary sarcoma, breast cancer, brain tumors, leukemia, lung, laryngeal, and adrenal cortical carcinoma. Cancer, 1978 ; 41 : 2055-2064.

6.Li F.P. et Fraumeni J.F. : Familial breast cancer, soft-tissue sarcoma, and other neoplasms. Ann. Intern. Med., 1975 ; 83 : 833-834.

7.Li F.P. et Fraumeni J.F. : Prospective study of a family cancer syndrome. J. Amer. Med. Ass., 1982 ; 247 : 2692-2694.

8.Epstein L.I., Bixler D. et Bennett J.E. : An incident of familial cancer including 3 cases of osteogenic sarcoma. Cancer, 1970 ; 25 : 889-891.

9.Lynch H.T., Lynch J. et Lynch P. : Breast cancer genetics and cancer control. Arch. Surg., 1975 ; 110 : 1227-1229.

10.Pearson A.D.J., Craft A.W., Ratcliffe J.M., Birch J.M., Morris-Jones P. et Roberts D.F. : Two families with the Li-Fraumeni cancer family syndrome. J. Med. Genet., 1982 ; 19 : 362-365.

11.Lynch H.T., Krush A.J., Harlan W.L. et Sharp E.A. : Association of soft tissue sarcoma, leukemia, and brain tumors in families affected with breast cancer. Amer. Surg., 1973 ; 39 : 199-206.

12.Blattner W.A., McGuire D.B., Mulvihill J.J., Lampkin B.C., Hananian J. et Fraumeni J.F. : Genealogy of cancer in a family. J. Amer. Med. Ass., 1979 ; 241 : 259-261.

13.Duncan M.H. et Miller R.W. : Another family with the Li-Fraumeni cancer syndrome. J. Amer. Med. Ass., 1983 ; 249 : 195.

14.Philippe P. : Le cancer familial. 1. L'adénocarcinomatose familiale. Union Méd. Can., 1985 ; 114 (5) : 384-388.

15.Gallagher R.E., Salahuddin S.Z., Hall W.T., McCredie K.B. et Gallo R.C. : Growth and differentiation in culture of leukemic leukocytes from a patient with acute myelogenous leukemia and reidentification of type-C virus. Proc. Natl. Acad. Sci., 1975 ; 72 : 4137-4141.

16.Murphree A.L. et Benedict W.F. : Retinoblastoma : clues to human oncogenesis. Science, 1984 ; 223 : 1028-1033.

17.Bech-Hansen N.T., Blattner W.A., Sell B.M., McKeen E.A., Lampkin B.C., Fraumeni J.F. et Paterson M.C. : Transmission of in-vitro radioresistance in a cancer-prone family. Lancet, 1981 ; 1 : 1335-1337.

18.Philippe P. : Family history and endometrial cancer. Amer. J. Human Genet, 1981 ; 33 : 141A.

19.Lynch H.T. et Guirgis H.A. : Childhood cancer and the SBLA syndrome. Med. Hypoth., 1979 ; 5 : 15-22.

20.Li F.P. et Fraumeni J.F. : Rhabdomyosarcoma in children : epidemiologic study and identification of a familial cancer syndrome. J. Natl. Cancer Inst., 1969 ; 43 : 1365-1373.

21.Grufferman S., Wang H.H., DeLong E.R., Kimm S.Y.S., Delzell E.S. et Falletta J.M. : Environmental factors in the etiology of rhabdomyosarcoma in childhood. J. Natl. Cancer Inst., 1982 ; 68 : 107-113.

22.Peters J.M., Preston-Martin S. et Yu M.C. : Brain tumors in children and occupational exposure of parents. Science, 1981 ; 213 : 235-237.

23.Preston-Martin S., Yu M.C., Benton B. et Henderson B.E. : N-nitroso compounds and childhood brain tumors : a case-control study. Cancer Res., 1982 ; 42 : 5240-5245.

24.Miller R.W. : Deaths from childhood leukemia and solid tumors among twins and other sibs in the United States, 1960-67. J. Natl. Cancer Inst., 1971 ; 46 : 203-209.

25.Birch J.M., Hartley A.L., Marsden H.B., Harris M. et Swindell R. : Excess risk of breast cancer in the mothers of children with soft tissue sarcomas. Brit. J. Cancer, 1984 ; 49 : 325-331.

26.Bottomley R.H., Trainer A.L. et Condit P.T. : Chromosome studies in a "Cancer Family". Cancer, 1971 ; 28 : 519-528.

27.Miller R.W. : Etiology of childhood cancer. Progress report for 1975-79. In : Recent Advances in Managements of Children with Cancer, Kobayashi N. (éditeur), Medical Information Services, Tokyo, 1980 ; pp. 11-18.

suite de la page 467

54.Jacoby J., Thornberry T. : The criminally Insane : A community follow-up of mentally ill offenders. University of Chicago Press, 1979.

55.Steadman H.J., Cocozza J.J., Melick M.A. : Explaining the increase arrest rate among mental patients. The changing clientele of state hospitals. Am. J. Psych. 1978 ; 135 (7) : 816-820.

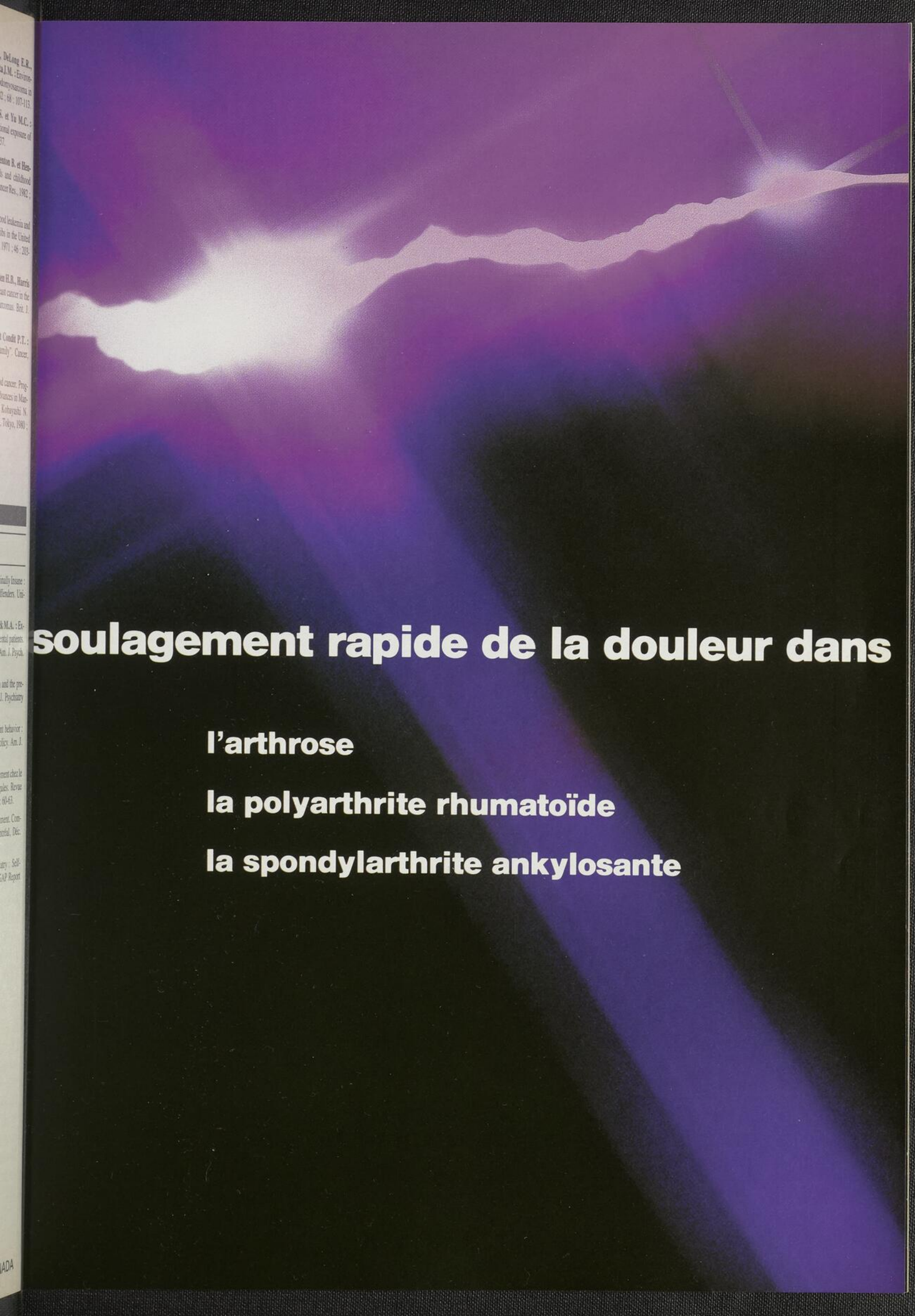
56.Quinsey V.L. : The baserate problem and the prediction of dangerousness : a reappraisal. J. Psychiatry and Law, 1980 ; 8 : 329-340.

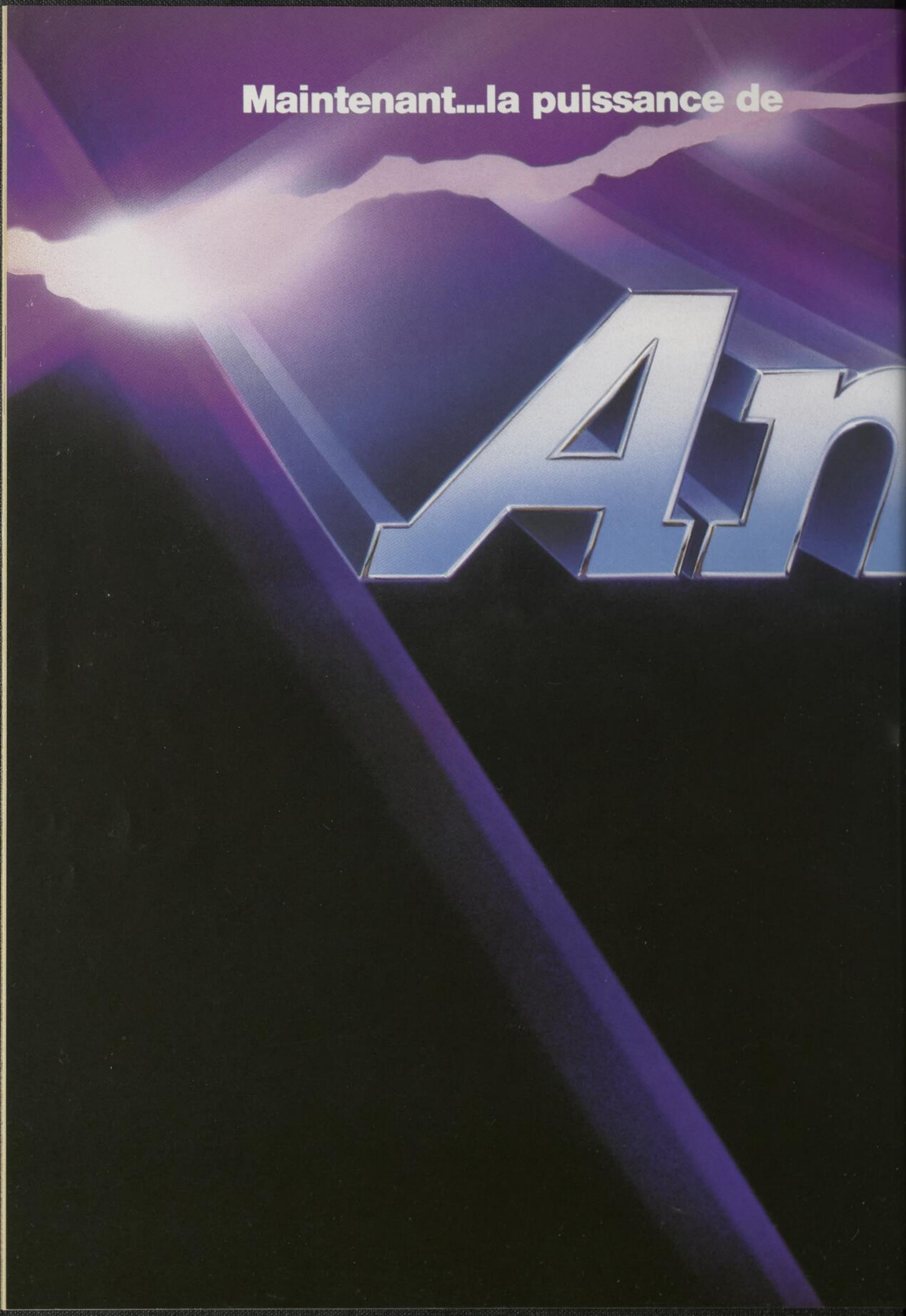
57.Monahan J. : The prediction of violent behavior : toward a second generation of theory and policy. Am. J. Psych. 1984 ; 141 : 10-15.

58.Morrison D. : Le droit au refus de traitement chez le patient interné : considérations médico-légales. Revue Canadienne de Psychiatrie, 1985 ; 30 (1) : 60-63.

59.Morrison D. : Le droit au refus de traitement. Communication, Institut Philippe Pinel de Montréal, Déc. 1983.

60. Group for the advancement of psychiatry : Self-involvement in the Middle East conflict : GAP Report 103, New York, GAP, 1978.


soulagement rapide de la douleur dans
l'arthrose
la polyarthrite rhumatoïde
la spondylarthrite ankylosante


Maintenant...la puissance de
Am



comprimés *(flurbiprofène)*

soulagement rapide de la douleur dans

l'arthrose

la polyarthrite rhumatoïde

la spondylarthrite ankylosante

- soulagement rapide et prolongé de la douleur et de l'inflammation
- bien toléré — même en administration prolongée
- posologie pratique et souple

Ansaid® comprimés
(flurbiprofène)

Renseignements thérapeutiques

MODE D'ACTION

Ansaid (flurbiprofène), dérivé de l'acide phénylalcanoïque, est un agent anti-inflammatoire non stéroïde possédant également des propriétés analgésiques et antipyrétiques. Comme pour d'autres agents anti-inflammatoires non stéroïdes, son mode d'action est inconnu. Néanmoins, son action thérapeutique n'est pas due à une stimulation surrénalo-pituitaire. Le flurbiprofène est un inhibiteur de la biosynthèse des prostaglandines. Cette diminution de la synthèse des prostaglandines peut expliquer en partie l'effet anti-inflammatoire au niveau de la cellule.

Pharmacocinétique: dans des études de biodisponibilité chez des volontaires normaux, Ansaid a produit une concentration sérique de pointe en 1.6 heure environ. Sa demi-vie plasmatique est de 3 à 4 heures. La prise de Ansaid avec de la nourriture n'affecte pas la biodisponibilité totale du médicament, mais elle ralentit son absorption. L'excrétion de Ansaid est virtuellement complète, 24 heures après la dernière dose.

Ansaid est rapidement métabolisé: il est éliminé dans l'urine sous forme de médicament libre inchangé (20 à 25%) et de métabolites hydroxylés (60 à 80%). Dans l'inflammation de l'animal expérimental, les métabolites n'ont eu aucune activité. Quatre-vingt-dix-neuf pour cent de Ansaid est lié aux protéines plasmatiques de l'humain comme l'albumine. Les concentrations sériques de pointe de flurbiprofène étaient plus élevées chez les femmes âgées.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Ansaid (flurbiprofène) est indiqué pour le soulagement des signes et symptômes de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrose et de la spondylarthrite ankylosante.

Ansaid est également indiqué pour soulager la douleur associée à la dysménorrhée.

CONTRE-INDICATIONS

Ansaid (flurbiprofène) n'est pas recommandé chez le patient souffrant - ou qui a des antécédents - d'inflammation active des voies gastro-intestinales comme: ulcération gastro-duodénale, gastrite, iléite régionale ou recto-colite hémorragique.

Ne pas utiliser Ansaid chez les malades hypersensibles à ce composé, ni chez ceux avec syndrome de polypes nasaux, d'oedème de Quincke, ou d'antécédents de bronchospasme causé par l'acide acétylsalicylique ou d'autres agents anti-inflammatoires non stéroïdes.

MISE EN GARDE

Grossesse et allaitement: l'innocuité du flurbiprofène pendant la grossesse et l'allaitement n'a pas été établie. Bien qu'aucun effet tératogène n'ait été observé dans les études avec les animaux, la parturition a été retardée et prolongée, et la fréquence de mortinatalité a augmenté. Le flurbiprofène traverse la barrière placentaire, mais nous ne savons pas s'il est sécrété dans le lait maternel. Son usage n'est donc pas recommandé pendant la grossesse ni l'allaitement.

Enfants: chez l'enfant, l'innocuité et l'efficacité de Ansaid (flurbiprofène) n'ont pas été déterminées, et son usage est déconseillé chez ce groupe d'âge.

PRÉCAUTIONS

L'administration de Ansaid (flurbiprofène) doit être étroitement surveillée chez les patients ayant des antécédents de maladie inflammatoire gastro-intestinale, puisque ulcération gastro-intestinale et saignement gastro-intestinal ont été rapportés chez des patients recevant ce médicament.

Rétention aqueuse et oedème ont été signalés; Ansaid doit donc être administré avec circonspection aux patients souffrant de décompensation cardiaque, d'hypertension ou de maladie rénale.

Ansaid doit être utilisé avec prudence chez les patients dont la fonction rénale est altérée, et la posologie doit être ajustée en conséquence. Le médicament est éliminé par les reins. Ansaid a provoqué une nécrose médullaire rénale chez des rats ayant reçu des doses thérapeutiques humaines du médicament pendant une période prolongée. Cette maladie n'a pas été rapportée chez l'homme. La fonction rénale doit être surveillée chez les patients recevant un traitement prolongé de Ansaid.

On a observé une augmentation des enzymes hépatiques chez les patients recevant Ansaid. La fonction hépatique doit donc être surveillée pendant un traitement prolongé avec ce médicament. L'innocuité de Ansaid chez les patients atteints de maladie hépatique n'a pas été déterminée.

Ansaid inhibe l'agrégation plaquettaire provoquée par le collagène. Comme il a été démontré que Ansaid prolonge le temps de saignement, ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant un potentiel de saignement anormal. L'innocuité de Ansaid en association avec des anticoagulants n'a pas été établie, et si son administration est nécessaire, il faut user d'une prudence particulière.

Vue trouble et diminution de l'acuité visuelle ont été rapportées avec l'usage de Ansaid et d'autres médicaments anti-inflammatoires non stéroïdes. Si un malade prenant Ansaid développe ces symptômes, cesser le traitement et faire faire un examen ophtalmologique.

Ansaid doit être utilisé avec cirsconspection chez le patient âgé, particulièrement la femme, et la posologie doit être ajustée individuellement.

Les effets anti-inflammatoires, antipyrétiques et analgésiques peuvent masquer les signes habituels d'infection, et le médecin devrait veiller au développement possible d'infection chez le patient recevant ce médicament.

Interaction médicamenteuse: dans une étude de courte durée, Ansaid (flurbiprofène) administré avec phenprocoumone n'a pas affecté le temps de prothrombine, mais le temps de saignement a légèrement augmenté sans toutefois dépasser les limites normales.

L'administration orale concomitante de Ansaid et d'AAS révèle que Ansaid n'a pas d'effet significatif sur la pharmacocinétique et le métabolisme de l'AAS. Cependant, l'administration concomitante d'AAS abaisse le niveau sérique de pointe de Ansaid, de même que la vitesse et le taux d'absorption de Ansaid.

Quatre-vingt-dix-neuf pour cent de Ansaid est lié à l'albumine sérique humaine. On a évalué que moins de 10% des sites primaires de liaison avaient des concentrations thérapeutiques de médicament. Des études, *in vitro*, suggèrent que Ansaid se lie à l'albumine (type II) à un autre site primaire que les médicaments comme les anticoagulants, les sulfonamides et la phénytoïne (type I). Les patients recevant cette association de médicaments doivent toutefois être surveillés.

Ansaid antagonise l'action du furosémide administré par voie orale ou intraveineuse.

RÉACTIONS DÉFAVORABLES

Dans des études cliniques, un total de 1601 patients ont été traités avec Ansaid (flurbiprofène). Les réactions défavorables impliquant les voies gastro-intestinales ont été plus courantes; les plus graves étaient le saignement gastro-intestinal et l'ulcération. La fréquence des réactions ci-dessous est basée sur le régime posologique utilisé dans des essais cliniques contrôlés qui limitaient à 14 jours la durée de prise d'une dose journalière maximale de 300 mg. L'utilisation de cette dose pendant plus de 14 jours peut entraîner une fréquence plus élevée d'effets secondaires.

Voies gastro-intestinales (18.9%):
Dyspepsie 6.9%, douleurs abdominales 4%, diarrhée 3.8%, nausées 3.5%, constipation 2%, flatulence 0.9%, anorexie 0.4%, vomissement 0.5%, stomatite 0.4%, gastrite 0.3%, saignement gastro-intestinal 0.3%, glossite 0.3%, ulcère gastrique ou duodénal 0.3%, méléna 0.2%, éructation 0.1%.

SNC (3.4%):
Céphalée 1%, étourdissement 1%, insomnie 0.3%, vertige 0.3%, paresthésie 0.2%, somnolence 0.2%, nervosité 0.1%, altération de l'humeur 0.1%, ataxie 0.1%, tremblement 0.1% et faiblesse 0.1%.

Bien qu'elle n'ait pas été observée chez ces patients, la dépression a été rapportée dans la littérature médicale.

Appareil cardio-vasculaire (0.2%):
Palpitations 0.1%, bouffées de chaleur 0.1%.

Sang (0.5%):
Anémie 0.3%, pétéchie 0.1%, purpura 0.1% épistaxis 0.1%.

Bien qu'elles n'aient pas été observées chez ces patients, leucopénie, thrombocytopénie et anémie aplasique ont été rapportées.

Peau (2.1%):
Eruption cutanée 1.4%, prurit 0.6%, urticaire 0.1%, sécheresse de la peau 0.1%.

Bien que cet effet n'ait pas été observé chez ces patients, deux cas de syndrome de Stevens-Johnson ont été signalés.

Appareil respiratoire (0.3%):
Asthme 0.2%, dyspnée 0.1%.

Sens (2.7%):
Tinnitus 1.7%.

Vue: amblyopie (vue trouble) 1.6% conjonctivite 0.3%, photophobie 0.2%, accommodation anormale 0.1%, opacité cornéenne 0.1%.

Goût: changement du goût 0.2%.

Foie (0.3%):
Hépatite 0.2%, augmentation de la TGOS 0.1%, et de la phosphatase alcaline 0.1%.

Reins (1.6%)
Rétention aqueuse (oedème périphérique) 1%, urine anormale (diminution de l'osmolalité, albuminurie) 0.3%, dysurie 0.2%, hématurie 0.1%, incontinence urinaire 0.1%.

Divers (0.9%):
Asthénie 0.6%, gain ou perte pondérale 0.3%, hémorragie vaginale 0.1%.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été signalé. En cas de surdosage, vider l'estomac par vomissement ou lavage. On retrouve cependant peu de médicament si le délai depuis la prise a dépassé une heure. Puisque le médicament est acide et qu'il est éliminé dans l'urine, il est théoriquement recommandé d'administrer un alcali et de provoquer une diurèse. Au besoin, instituer un traitement d'appoint.

POSOLOGIE ADULTE

Arthrose
Au début, 100 à 150 mg/jour, en 2 ou 3 doses.

Polyarthrite rhumatoïde
Au début, 150 à 200 mg/jour, en 3 ou 4 doses.

Spondylarthrite ankylosante
Au début, 200 mg/jour, en 4 doses.

Ajuster la posologie pour établir le minimum efficace. Le maximum de 300 mg par jour ne doit être utilisé que pour l'exacerbation des symptômes et pas pour le traitement d'entretien.

Dysménorrhée
50 mg, quatre fois par jour.

PRÉSENTATION

Ansaid (flurbiprofène) est présenté en comprimés elliptiques laqués de 50 mg (blanc) et de 100 mg (bleu), marqués du sigle Ansaid, en flacons de 100 et de 1000.

Plus amples renseignements sur demande. CF 1796.1L

8505 MARQUE DÉPOSÉE: ANSAID CF 795

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

MEMBRE ACIM
PAAB CCPP

L'anastomose iléo-anale*
Physiopathologie et application clinique

Jacques Heppell[1]

Résumé

L'auteur présente les notions physiopathologiques et l'application clinique de l'anastomose iléo-anale comme traitement de la colite ulcéreuse et de la polypose familiale. Cette intervention permet d'offrir une alternative valabe à l'iléostomie permanente.

En 1947, dans le laboratoire de chirurgie expérimentale de l'hôpital Johns Hopkins, Ravitch et Sabiston[1] décrivent une nouvelle intervention permettant de préserver la continence sphinctérienne et d'anastomoser l'iléon terminal à l'anus après avoir excisé toute la muqueuse rectacle.(fig. 1a). Cette technique offre une alternative à l'iléostomie permanente pour les patients atteints d'une lésion recto-colique bénigne nécessitant une proctocolectomie. Ainsi, la colite ulcéreuse et la polypose familiale étant des maladies dont l'atteinte intestinale se limite à la muqeuse, il est possible après une colectomie totale d'exciser toute la maladie résiduelle en procédant à une mucosectomie rectale. Les avantages de cette technique de reconstrution sont que la voie normale d'évacuation est préservée, une iléostomie permanente n'est pas nécessaire et puisque que la dissection est faite par la voie endorectale, l'innervation urogénitale est laissée intacte.

Bien que cette intervention soit attrayante, l'application clinique initiale a été plutôt limitée à cause de nombreuses complications post-opératoires reliées surtout à l'infection et à la nature diarrhéique des selles. Dans une revue générale de la littérature, Pemberton et coll.[2] analysent les résultats de 41 patients qui ont subi cette intervention de 1947 à 1960. De ceux-ci, quinze (37 %) ont nécessité éventuellement une iléostomie abdominale permanente. Des résultats semblables ont été rapportés par Beart et coll.[3] dans un groupe de 50 adultes opérés de 1978 à 1981. Cependant, de ce groupe et de ceux rapportés par Martin et coll.[4], il a été observé que des résultats fort encourageants à moyen terme étaient possibles. Nous avons noté que, la période d'adaptation nécessaire pour obtenir un résultat fonctionel adéquat est parfois longue et pénible pour certains patients. En effet, certains ont des selles fréquentes avec des fuites nocturnes intermittentes compliquées d'irritation de la peau péri-anale. L'utilisation chronique de médicaments pour ralentir le transit intestinal et augmenter la consistance des selles peut être nécessaire. En 1955, Valiente et Bacon[6] avaient démontré chez le chien que la fréquence des selles pouvait être diminuée de façon significative en associant un réservoir iléal à l'anastomose iléo-anale. De plus, l'expérience acquise avec les iléostomies "continentes" de Kock[7] a démontré que la fonction de l'iléon terminal n'est pas modifiée de façon significative par la confection d'un réservoir iléal. L'expérience initiale de Parks[8] chez l'humain en utilisant un réservoir semblable à celui décrit par Valiente et Bacon (fig. 1c) a confirmé que la fréquence des selles pouvait être bien acceptable. Cependant, environ la moitié des patients devaient intuber leur réservoir pour les évacuer. Taylor et coll.[9] ont noté une nette amélioration des résultats avec l'utilisation d'un réservoir en forme de "J"[10] (fig. 1b) et de façon similaire, Fonkalsrud[11] en utilisant un réservoir fait d'une anastomose latéro-latérale isopéristaltique (fig. 1d).

Le but de cet article est d'exposer les bases physio-pathologiques à l'application de l'anastomose iléo-anale et de discuter la place de cette intervention comme traitement chirurgical de la colite ulcéreuse et de la polypose familiale.

1) M.D., F.R.C.S.(C).Chirurgie digestive, Hôtel-Dieu de Montréal. Adjoint de recherche, département de chirurgie, Université de Montréal.

* Résumé d'une communication faite lors de la réunion annuelle de l'Association des gastro-entérologues de la province de Québec. Ce travail a été préparé grâce à une subvention de la Fondation pour l'iléite et la colite du Canada.

Article reçu le : *27.8.84*
Avis du comité de lecture le : *25.9.84*
Acceptation définitive le : *30.10.84*

Aspects physiologiques

La continence ano-rectale peut se définir par l'habilité d'évacuer volontairement, d'identifier la nature du contenu et de maintenir un contrôle nocturne. Pour qu'une telle fonction soit optimale, plusieurs facteurs physiologiques sont en relation. L'angulation ano-rectale, l'activité sphinctérienne volontaire et involontaire, le volume et la consistance des selles, les mécanismes sensitifs, la distensibilité et la force propulsive de l'intestin distal sont tous des facteurs à considérer.

Notre étude[12] des aspects physiologiques de la continence après une anastomose iléo-anale sans réservoir a démontré que: 1) le volume des selles est semblable à celui d'une iléostomie conventionnelle (± 600 gr/24 h) soit quatre fois plus grand que lorsque le côlon est en place, 2) l'activité sphinctérienne peut être préservée, 3) les patients peuvent identifier la nature du contenu, 4) le réflexe recto-anal inhibiteur est anormal, 5) la capacité et la distensibilité de l'iléon terminal sont beaucoup moindres que celles d'un rectum normal, 6) la force propulsive de l'iléon est beaucoup plus grande que celle du rectum, 7) plus grandes sont la capacité et la possibilité de distention du néorectum, meilleur est le résultat clinique. De plus, notre analyse des données manométriques[13] a pu aider à prédire les résultats à court terme d'une anastomose iléo-anale. Taylor et coll.[14] ont démontré que l'amélioration des résultats cliniques avec le réservoir en forme de "J" repose sur une meilleure extensibilité de la paroi et des contractions iléales de plus faible amplitude. De plus, nous avons observé[14,15] que la fréquence des contractions à l'intérieur du réservoir est augmentée après la prise d'un repas.

À la clinique Mayo, il a été décidé d'utiliser un réservoir en forme de "J" pour que le fond du réservoir puisse être anastomosé le plus près possible de l'anus de sorte que l'évacuation spontanée soit possible et que la stase à l'intérieur du réservoir soit minimale. À cette époque, les résultats de Parks[8] avec le réservoir fait de 3 anses iléales (fig. 1c) démontraient que la moitié des patients devaient utiliser un tube par l'anus pour évacuer leur réservoir.

Rabau et coll.[16] ont démontré que le réservoir pelvien iléal (fig. 1c) se comporte comme un organe qui a la propriété de distension sans contraction jusqu'à ce qu'un volume raisonnable s'accumule à l'intérieur. Plus grand est le volume maximal du réservoir, plus grande est la distension requise pour déclencher les contractions toniques. Ces contractions commandent une sensation de besoin d'évacuer. La contraction volontaire des sphincters durant la contraction tonique (±30 sec.) empêche la vidange spontanée et permet l'évacuation à un endroit et à un moment opportun.

L'étude expérimentale de Cranley et Mc Kelvey[17] comparant le réservoir pelvien iléal[5] au rectum normal a démontré que le réservoir ne semble pas posséder la propriété du rectum normal d'évacuation complète du contenu.

Les études expérimentales de l'Université de Chicago par Rosemurgy et coll.[18,19] et Schraut et coll.[20] comparant deux types de réservoir avec une anastomose iléo-anale sans réservoir ont confirmé qu'un réservoir qui permet de ralentir le transit intestinal tout en maintenant une motilité progressive lorsque soumis à la distension est essentiel pour diminuer la fréquence des selles. Une anse efférente est souhaitable pour faciliter l'anastomose mais nuit à la vidange à un degré proportionnel à sa longueur. Les résultats optimaux sont obtenus avec un réservoir qui maintient sa contractilité et placé à proximité de l'anus de sorte que la dilatation excessive du réservoir et les complications soient réduites.

L'utilisation d'un réservoir en forme de "J" permet en général une meilleure fonction rectale qu'une anastomose iléo-anale sans réservoir mais n'assure pas la préservation d'une fonction ano-rectale dans tous les cas. Avec des données manométriques, Taylor et coll.[14] ont pu identifier des anomalies motrices pouvant expliquer un mauvais résultat. Ainsi la pression des sphincters, la capacité et l'extensibilité de l'intestin distal et l'amplitude de contractions contribuent au résultat clinique final d'un patient donné.

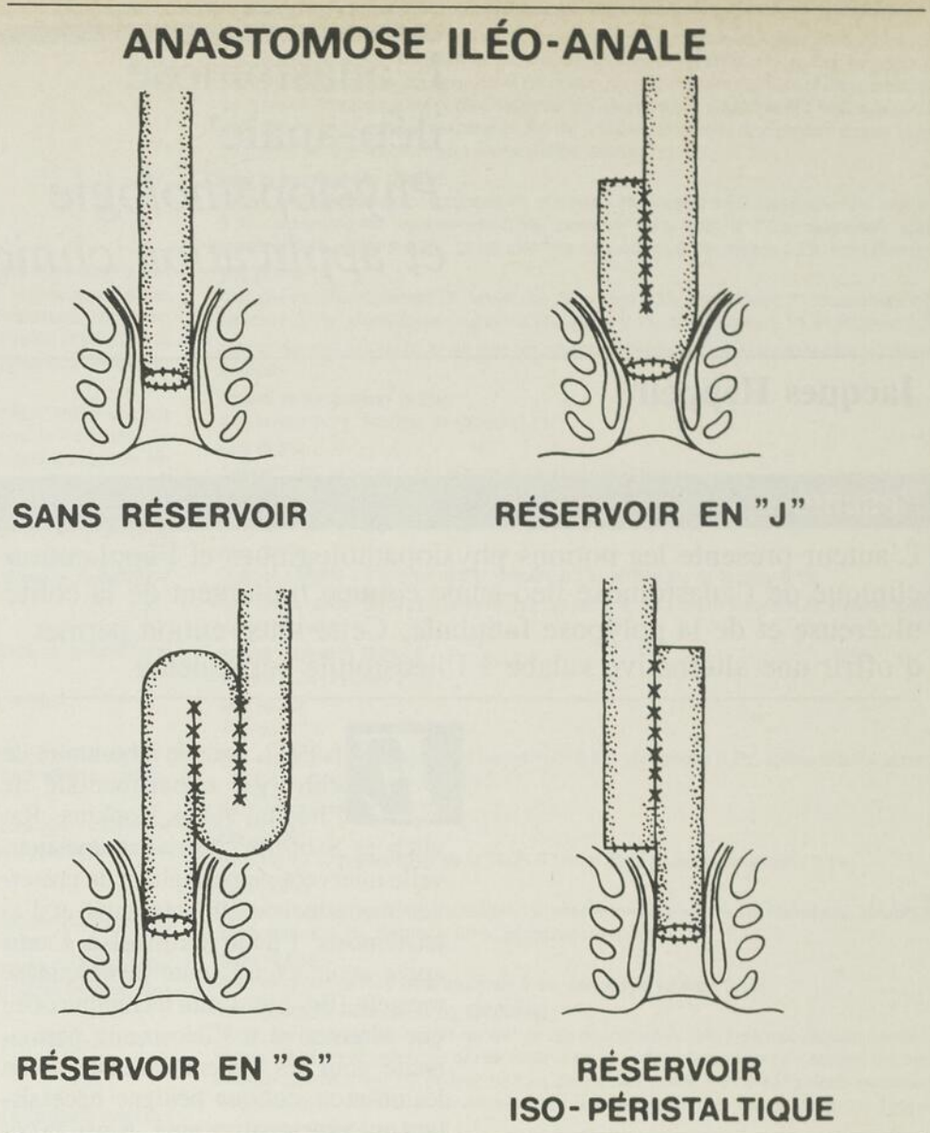


Figure 1

Aspects histo-pathologiques

Notre analyse[12] des biopsies de la muqueuse iléale a démontré une diminution de la hauteur des villosités, une augmentation du nombre des cellules à mucus et de Paneth et une inflammation chronique non spécifique modérée dans tous les cas. Dans la majorité, un pattern gladulaire (colique) a remplacé les villosités typiques de l'iléon. Ces changements histologiques ont été observés aussi dans le réservoir en forme de "S" par Nicholls et coll.[21]. Phillipson et coll.[22] ont démontré chez certains patients avec un réservoir de Kock que la muqueuse présente une atrophie villeuse sub-totale. De plus, une augmentation de l'index mitotique cellulaire indique que ces changements morphologiques peuvent être une réponse à l'irritation chronique. Des études à long terme (>20 ans) seront nécessaires pour déterminer le devenir de ces changements morphologiques.

Il est important de s'assurer qu'il n'y a pas regénération de la muqueuse après mucosectomie rectale. En fait, après une anastomose iléo-anale par voie endorectale, il est impossible d'examiner la paroi rectale dénudée de muqueuse. S'il y avait regénération de la muqueuse, la maladie pourrait récidiver et un risque de néoplasie persister. Nous avons eu l'opportunité d'examiner cette muqueuse dans un groupe de 8 patients[23] qui ont nécessité une excision du manchon rectal après mucosectomie. Nous avons constaté qu'il n'y a pas de regénération diffuse de la muqueuse. Quelques îlots glandulaires ont toutefois été observés. La musculeuse rectale est fermement adhérente à la séreuse de l'iléon par fibrose.

L'application clinique

Dans une revue récente de l'alternative à l'iléostomie comme traitement chirurgical de la colite ulcéreuse, Goligher[24] mentionne qu'environ 75% des patients obtiennent un bon résultat avec l'anastomose iléo-anale (avec réservoir). À cause du risque d'infection pelvienne et de déhiscence anastomotique, il est nécessaire dans tous les cas de faire une iléostomie temporaire proximalement au réservoir et à l'anastomose. Lorsque l'anastomose est bien guérie et qu'il n'y a aucune évidence de fuite au niveau des lignes de suture du réservoir, l'iléostomie est fermée. En général, 2 à 3 mois sont nécessaires avant de restaurer la continuité intestinale. Au début, la fréquence de selles peut être augmentée jusqu'à 10-14 fois/24 h. Ceci peut être contrôlé par l'addition de Métamucil et d'antidiarrhéique à la diète. Graduellement, la diarrhée diminue et le contrôle s'améliore. Deux à six mois peuvent être nécessaire avant que le patient soit réellement confortable. Il est donc très important que le patient soit bien informé et grandement motivé pour accepter cette période de convalescence prolongée et la possibilité d'un éventuel échec.

La sélection des patients qui peuvent bénéficier de cette intervention est primordiale. La maladie de Crohn est une contre-indication absolue à cause du risque de récidive de la maladie et de l'utilisation d'au moins 25 cm d'iléon pour faire un réservoir. Cependant, lorsque la maladie inflammatoire est limitée au côlon et au rectum, il est parfois impossible (10-15% des cas) de savoir qu'il s'agit d'une colite granulomateuse ou ulcéreuse. Dans ces cas, il est préférable de ne pas procéder à une colectomie et à une anastomose iléo-anale en un temps. L'étude histopathologique détaillée du spécimen colique et le devenir du rectum restant déterminent le type de maladie. S'il n'y a aucune évidence de maladie de Crohn dans le côlon, dans le rectum restant et au transit du grêle après un longue période d'observation, une reconstruction pourrait être tentée si le malade s'adapte mal à l'iléostomie.

À cause de la morbidité possible de cette intervention majeure, il faut éviter de procéder à la colectomie et à la reconstruction en un temps opératoire chez les patients qui présentent une maladie sur-aiguë avec dénutrition ou chez les patients qui présentent un méga-côlon toxique. La reconstruction doit être faite électivement chez un patient bien préparé. Martin et Fisher[25] ont recommandé l'utilisation de l'alimentation parentérale totale et des stéroïdes topiques durant plus d'un mois afin de diminuer l'inflammation de la muqueuse rectale et permettre une mucosectomie plus facile. L'expérience de la clinique Mayo semble démontrer que cette longue préparation n'est pas nécessaire si l'on prend soin de disséquer la muqueuse rectale par voie périnéale sur une courte distance. La conservation d'un court manchon rectal ne nuit pas à la fonction sphinctérienne, minimise le risque de regénération de la muqueuse et rend la technique plus simple.

Tableau I

Anastomose iléo-anale : complications post-opératoires. Nombre (%) de patients.

	Sans réservoir[9]	Avec réservoir			
		En "J"[9]	en "S" Nicholls[34]	en "S" Rothenberger[27]	Latéro-latérale[12]
Nombre de patients	50	74	66	29	38
Infection pelvienne	8(16)	8(11)	16(24)	2(7)	2(5)
Sténose anastomotique	2(4)	4(5)	7(11)	1(3)	3(8)
Occlusion du grêle nécessitant intervention.					
Iléost. en place	4(8)	3(4)	6(9)	4(14)	2(4)
Iléost. fermé	6(15)	1(3)	4(6,4)		5(13)
Décès	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
Échec	16(32)	1(1,3)	3(4,5)	1(4)	2(5)
Cause:					
Diarrhée ou incontinence	9	0	1	0	0
Abcès pelvien	6	1	0	0	1
Obstruction	0	0	1	0	1
Refuse intubation	—	—	1	0	—
Besoin d'intuber	0	0	4(7) intermitt. 29(53) toujours	8(33) intermitt. 2(8) toujours	0
Follow-up Moyenne (mois)	18	7	27,9	4,5	19,4

Autres complications :
hémorragie, thrombophlébite profonde, infection pulmonaire, infection de plaie, fistule recto-vaginale, excoriation périanale, pouchite sévère, prolapsus de la muqueuse iléale.

La présence d'un cancer du rectum associé à la colite ulcéreuse ou à la polypose familiale est évidemment une contre-indication absolue. Cependant, lorsque le cancer est plus haut situé, que des marges de résection bien adéquates sont obtenues et qu'il n'y a pas de métastase ganglionnaire ou autre, Schoetz et coll.[26] proposent une reconstruction.

Si le malade a une anomalie du sphincter post-chirurgicale ou autre, a déjà subi une résection du grêle ou souffre d'une autre maladie digestive qui puisse nuire à la continence, l'intervention ne devrait pas être faite.

Le tableau I résume l'expérience de certains auteurs avec l'anastomose iléo-anale. Il est intéressant de noter que malgré la complexité de l'intervention, aucune mortalité opératoire n'a été observée. Les complications principales sont l'infection pelvienne (11%), la sténose anastomose (4%) et l'occlusion intestinale (12%). Avec l'utilisation d'un réservoir, le taux d'échec moyen a été de 4% et de ceux-ci aucun à cause d'une fréquence excessive des selles. Il serait intéressant de comparer la fréquence des complications à celle de la proctocolectomie avec iléostomie permanente. Bien que les études expérimentales de Rosemurgy[18,19] et Schraut[20] semblent démontrer la supériorité des réservoirs fait de deux anses intestinales, les résultats cliniques à long terme seront déterminants. À cet effet, la stase fécale du réservoir et de l'intestin proximal compliquée d'inflammation et de surinfection pourrait être le facteur déterminant. Dans son expérience, Fonkalsrud[11] observe qu'à mesure que le réservoir se dilate et devient colonisé par une flore colique (Escherichia coli surtout) une inflammation chronique avec diarrhée peut survenir. Cette complication répond habituellement au métronidazole administré par voie orale.

Si la sélection des patients est primordiale, non moins importante est la sélection de l'équipe médicale qui doit prendre soins de ces patients. En effet, l'expérience du gastroentérologue, du chirurgien et du pathologiste est essentielle au diagnostic adéquat. Cette intervention délicate ne devrait être pratiquée que par des chirurgiens qui ont acquis une bonne expérience des techniques de dissection endorectale et de préservation des sphincters. De plus, il est préférable que l'intervention soit faite par une approche combinée abdominale et périnéale par deux chirurgiens expérimentés afin de diminuer la durée de l'intervention.

Selon Goligher[24], le résultat fonctionnel d'une anastomose iléo-anale avec réservoir est rarement aussi bon que celui d'une anastomose iléo-rectale. La question de la préservation rectale dans la colite ulcéreuse et la polypose familiale demeure controversée[28-33]. Lorsque l'anastomose iléo-rectale n'est pas possible, l'anastomose iléo-anale[2,12,13,23] permet d'offrir aux patients une bonne alternative à l'iléostomie permanente.

Summary

The author describes some physiologic aspects of continence after ileo-anal anastomosis and reviews some histopathologic features after the operation. The place of this operation in the surgical treatment of ulcerative colitis and familial polyposis coli is discussed. It is concluded that endorectal ileo-anal anastomosis is a valuable alternative to permanent ileostomy.

Bibliographie

1.Ravitch M.M. et Sabiston D.C. Jr. : Anal ileostomy with preservation of the sphincter ; a proposed operation in patients requiring total colectomy for benign lesions. Surg. Gynecol. Obstet., 1947, 84 : 1095-1099.

2.Pemberton J.H., Heppell J., Beart R.W., Dozois R.R. et Telander R.L. : Endorectal ileoanal anastomosis. Surg. Gynecol. Obstet., 1982 ; 155 : 417-424.

3.Beart R.W., Dozois R.R. et Kelly K.A. : Ileoanal anastomosis in the adult. Surg. Gyn. Obst., 1982 ; 154 : 826-828.

4.Martin L., Le Coultre C., Schubert W.K. : Total colectomy and mucosal protectomy with preservation of continence in ulcerative colitis. Ann. Surg., 1977 ; 186 : 477-480.

5.Telander R.L., Perrault J. : Colectomy with rectal mucosectomy and ileoanal anastomosis in young patients. Arch. Surg., 1981 ; 116 : 623-629.

6.Valiente M.A., Bacon : Construction of pouch using "pantaloon" technic for pullthrough of ileum following total colectomy. Am. J. Surg., 1955 ; 90 : 742-750.

7.Cranley B. : The Kock reservoir ileostomy : a review of its development, problems and role in modern surgical practice. Br. J. Surg., 1983 ; 70 : 94-99.

8.Parks A.G., Nicholls R.J., Belliveau P. : Proctocolectomy with ileal reservoir and anal anastomosis. Br. J. Surg., 1980 ; 67 : 533-538.

9.Taylor B.M., Beart R.W., Dozois R.R., Kelly K.A., Phillips S.F. : Straight ileoanal anastomosis vs ileal pouch-anal anastomosis after colectomy and mucosal protectomy. Arch. Surg., 1983 ; 118 : 696-701.

10.Utsunomiya J., Iwama T., Imago N. et coll. : Total colectomy, mucosal proctectomy and ileoanal anastomosis. Dis. Col. Rect., 1980 ; 23 : 459-466.

11.Fonkalsrud E.W. : Endorectal ileoanal anastomosis with isopertistaltic ileal reservoir after colectomy and mucosal proctectomy. Ann. Surg., 1984 ; 199(2) : 151-157

12.Heppell J., Kelly K.A., Phillips S.F. et coll. : Physiologic aspects of continence after colectomy, mucosal proctectomy and endorectal ileoanal anastomosis. Ann. Surg., ;1982 ; 195 : 435-443.

13.Heppell J., Taylor B.M., Beart R.W. et coll. : Predicting outcome after endorectal ileoanal anastomosis. Can. J. Surg., 1983 ; 26 : 132-134.

14.Taylor B.M., Cranley B., Kelly K.A., Phillips S.F., Beart R.W., Dozois R.R. : A clinico-physiological comparison of ileal pouch-anal and straight ileoanal anastomosis. Ann. Surg., 1983 ; 198(4) : 462-468.

15. Heppell J., Pemberton J.H., Kelly K.A., Phillips S.F. : Ileal motility after endorectal ileoanal anastomosis. Surg. Gastroenterol., 1982 ; 1 : 123-127.

16.Rabau M.Y., Percy J.P. et Parks A.G. : Ileal pelvic reservoir ; a correlation between motor pattern and clinical behaviour. Br. J. Surg., 1982 ; 69 : 391-395.

17.Cranley B. et Mc Kelvey S.T.D. : The pelvic ileal reservoir : an experimental assessment of its function compared with that of normal rectum. Br. J. Surg., 1982 ; 69 : 465-469.

18.Rosemurgy A.A., Schraut W.H., Wang C.H., Block G.E. : Design and anatomic location of ileal reservoir determine functional results after ileoanal anastomosis. Current Surgery, 1983 ; 23-26.

19.Rosemurgy A.S., Schraut W.H. et Block G.E. : The physiologic effects of ileal reservoirs and efferent conduits complementing ileoanal anastomosis : an experimental study in dogs. Surgery, 1983 ; 94(4) : 697-703.

20.Schraut W.H., Rosemurgy A.S., Wang C.H., Block G.E. : Determinants of optimal results after ileoanal anastomosis : Anal proximity and motility patterns of the ileal reservoir. World J. Surg., 1983 ; 7 : 400-408.

21.Nicholls R.J. Belliveau P., Neill M. et coll. : Restorative proctocolectomy with ileal reservoir : A pathophysiological assessment. GUT, 1981 ; 22 : 462.

22.Phillipson B., Brandberg A., Jagenburg R. et coll. : Mucosal morphology, bacteriology, absorption in intra-abdominal ileostomy reservoir. Scan. J. Gastroent., 1975 ; 10 : 145-153.

23.Heppell J., Weiland L.H., Perrault J. et coll. : Fate of the rectal mucosa after rectal mucosectomy and ileoanal anastomosis. Dis. Colon. Rectum, 1983 ; 26(12) : 768-771.

24.Goligher J.C. : Alternatives to conventional ileostomy in the surgical treatment of ulcerative colitis. J. Enterostom. Ther., 1983 ; 10 : 79-83.

25.Martin L.W., Fisher J.E. : Preservation of anorectal continence following total colectomy. Ann. Surg., 1982 ; 196 : 700-704.

26.Schoetz D.J., Coller J.A., Weidenheimer, M.C. : Proctocolectomy with ileoanal reservoir. Postgrad. Med., 1984 ; 75(3) : 123-138.

27.Rothengerger D.A., Vermeulen F.D. Christenson C.E. et coll. : Restorative proctocolectomy with ileal reservoir and ileoanal anastomosis. Am. J. Surg., 1983 ; 145 : 82-88.

28.Villet R., Valleur P. Houdart R., Collard D. et Hautefeuille P. : Place de l'anastomose iléo-anale avec réservoir dans le traitement de la rectocolite ulcéro-hémorragique et de la polypose rectocolique. Gastroenterol. Clin. Biol., 1983 ; 7 : 596-602.

29.Loygue J., Levy E., Michel F., Malafosse M., Parc R., Huguet C. : Faut-il conserver le rectum lors du traitement chirurgical de la rectocolite ulcéro-hémorragique ? Étude de 198 tentatives de conservation rectale. Gastroenterol. Clin. Biol., 1981 ; 5 : 1146-1154.

30.Aylett S.O. : Three hundred cases of diffuse ulcerative colitis treated by colectomy and ileorectal anastomosis. Br. Med. J., 1966 ; 1 : 1001.

31.Jagelman D.G. : Familial polyposis coli. S.C.N.A., 1983 ; 63(1) : 117-128.

32.Bess M.A., Adson M.A., Elveback L.R. et coll. : Rectal cancer following colectomy for polyposis. Arch. Surg., 1980 ; 115 : 460.

33.Newton C.R. et Baker W.N.W. : Comparison of bowel function after ileoractal anastomosis for ulcerative colitis and familial polyposis. GUT, 1975 ; 16 : 785.

34.Nicholls J., Pescatori M., Motson R.W. et Pezim M.E. : Restorative Proctocolectomy with a three-loop ileal reservoir for ulcerative colitis and familial adenomatous polyposis. Ann. Surg., 1984 ; 199(4) : 383-388.

JUSTE

3 OU 4

GOUTTES

TOUTES

LES

3 OU 4

HEURES

Les Gouttes Otiques Cortisporin*

La préparation otique la plus prescrite



PAAB
CCPP

* Nom déposé C-3007

DIVISION MÉDICALE CALMIC
BURROUGHS WELLCOME INC.
KIRKLAND, QUÉ.

Renseignements thérapeutiques page 448

Néphrite et présence d'anticorps antiribonucléoprotéine dans le lupus érythémateux disséminé chez l'enfant et l'adolescent

Normand D. Lapointe[1], Luis Carrenö-Perrez[1], Micheline Pelletier[1], Pauline Déom[2] et Pierre Robitaille[1]

Résumé

Dans le but de préciser le rôle des anticorps anti-RNPn dans le LED chez l'enfant, une étude fut entreprise pour examiner la corrélation qui pouvait exister entre sa présence et le degré d'atteinte histopathologique rénale chez 16 enfants atteints de cette maladie. Des lésions glomérulaires graves furent retrouvées chez les 8 patients ayant cet anticorps sérique anti-RNPn. Une atteinte glomérulaire grave fut retrouvée par ailleurs chez seulement la moitié des patients dépourvus de cet anticorps sérique. Chez 4 de ces mêmes malades, l'atteinte rénale était bénigne ou inexistante. Il semble donc que, tout au moins chez l'enfant atteint de LED, la présence d'anticorps anti-RNPn est plutôt associée à une néphropathie grave et qu'il ne faille plus dorénavant accorder à la présence de cet anticorps la valeur d'indicateur d'une maladie rénale bénigne.

Le sérum de patients atteints de diverses maladies du collagène peut contenir des anticorps dirigés contre une nucléoprotéine d'origine nucléaire (RNPn)[1,2]. Ces anticorps anti-RNPn ont été retrouvés chez bon nombre de patients atteints de lupus érythémateux disséminé (LED) et leur présence serait souvent associée à certaines caractéristiques cliniques atypiques de la maladie[2,3]. En outre, la présence de tels anticorps est considérée comme étant essentielle pour établir un diagnostic de maladie mixte du tissu conjonctif, entité clinique où l'atteinte rénale est généralement moins grave[4]. Certaines études ont même suggéré que l'incidence d'une néphrite grave était nettement diminuée chez des lupiques avec une sérologie anti-RNPn positive[5,6]. Par ailleurs, l'observation faite "in vitro" démontrant l'inhibition de la formation de complexes immuns ADN-anti-ADN par l'administration d'extraits nucléaires antigéniques (ENA) contenant de l'antigène RNPn[7] de même que l'atténuation du degré de l'atteinte rénale notée chez la souris NZB/NZW injectée avec de l'antigène ENA[8] ont servi de base au concept voulant que le système RNPn-anti-RNPn et par extension l'anticorps anti-RNPn lui-même puisse exercer un rôle néphroprotecteur au cours d'un LED. Cette étude qui porte sur l'examen histologique des reins de 16 enfants ou adolescents atteints de LED a été entreprise dans le but de vérifier si la présence d'anti-RNPn était effectivement associée à des formes moins graves d'atteintes rénales.

1) M.D., service d'immunologie et de néphrologie, département de pédiatrie, hôpital Ste-Justine et département de pathologie, Université, de Montréal.

2) Service d'immunologie et de néphrologie, département de pédiatrie, hôpital Sainte-Justine ; département de pathologie, Université de Montréal.

Article reçu le : *4.4.84*
Avis du comité de lecture le : *26.4.84*
Acceptation définitive le : *28.5.84*

Patients et méthodologie

Les échantillons sériques

Des échantillons de sérum ont été obtenus par ponction veineuse chez des enfants âgés de 9 à 18 ans et chez qui le diagnostic de LED avait été posé en tenant compte des critères énoncés par l'American Rheumatism Association[9]. Après une incubation de 2 heures à 37°C, le sérum fut obtenu du sang coagulé par centrifugation et conservé en petits aliquots à une température de -70°C jusqu'au moment de l'étude.

Les antigènes nucléaires

La nucléoprotéine soluble (NPs) fut extraite et purifiée à partir de noyaux de cellules thymiques de veau selon une méthode standardisée et décrite par Tan[10]. Les antigènes Sm et RNPn furent eux aussi isolés à partir de noyaux de cellules thymiques de veau selon des méthodes classiques déjà décrites[11,12].

Les techniques

La présence d'anticorps antinucléaires sériques fut d'abord recherchée systématiquement chez tous les patients par immunofluorescence indirecte en utilisant du foie de rat comme substrat. La présence d'anticorps anti-

NPs fut recherchée et ceux-ci mesurés par une méthode radioimmunologique telle que déjà décrite par l'un de nous[13]. La présence d'anticorps anti-Sm et anti-RNPn fut recherchée par contre-immunoélectrophorèse selon la technique décrite par Kurata et Tan[14]. La spécificité de toutes ces techniques fut vérifiée en utilisant des sérums de référence généreusement fournis par le docteur E.M. Tan (Scripps Clinic, La Jolla, Californie). Une biopsie rénale percutanée fut faite chez ces 16 patients qui présentaient tous des signes cliniques ou biologiques d'atteinte rénale. Pour la microscopie optique, le tissu rénal fut fixée dans une solution Dubosk-Brazil (solution alcoolique de Bouin) et enrobé dans la paraffine. Les coupes furent ensuite colorées à l'aide du trichrome de Masson, l'hémalum-phloxine-safran, l'acide périodique de Schiff et l'acide périodique-méthénamine-argent. L'aspect histologique rénal a été interprété selon les critères de l'Étude internationale des maladies rénales de l'enfant et classifié en 7 catégories distinctes[15]. Le groupe des glomérulites mésangiales inclut les coupes présentant une prolifération mésangiale franche sans rétrécissement de la lumière capillaire ou les spécimens montrant des anomalies mineures consistant en une augmentation modeste de la matrice mésangiale. La catégorie focale et segmentaire inclut les spécimens présentant une prolifération mésangiale segmentaire. Le type diffus inclut les spécimens montrant une prolifération endocapillaire diffuse sans "doubles contours". Lorsqu'il y a une prolifération endocapillaire diffuse associée à une image de "doubles contours", le spécimen a été classé sous la rubrique membranoproliférative. Le groupe extramembraneux inclut les spécimens montrant un dépôt extramembraneux pur sans prolifération cellulaire. Les spécimens comportant une prolifération diffuse ou segmentaire associée à des dépôts diffus extramembraneux furent classés dans les glomérulonéphrites mixtes.

Résultats

Seize patients atteints de LED et âgés de 9 à 18 ans furent suivis pendant une période moyenne de 5,0 ± 2,3 ans (écart - type). Au moment de l'étude, tous ces patients avaient déjà présenté des signes cliniques ou biologiques témoignant d'une atteinte rénale. Des lésions glomérulaires graves furent retrouvées chez 12 des 16 patients (3 formes mixtes, 1 extramembraneuse, 4 membranoprolifératives et 4 diffuses) (voir tableau ci-joint). Un patient présentait des lésions focales et segmentaires et un autre des lésions mésangiales. L'examen histologique s'avéra normal chez 2 patients. Un dépistage d'anticorps antinucléaires fut fait sur du sérum obtenu au moment où la biopsie rénale fut effectuée. Tous montraient la présence d'anticorps à l'immunofluorescence et les titres variaient de 1:40 à 1:5240. Le type d'immunofluorescence fut moucheté chez 12 et diffus chez 5 patients. Les anticorps anti-RNPn furent démontrés chez 8 patients. Chez ces mêmes malades, la lésion glomérulaire retrouvée fut d'un caractère grave. Des altérations glomérulaires sérieuses furent aussi retrouvées chez 4 des 8 patients n'ayant pas d'anticorps anti-RNPn. Des changements bénins ou un aspect histologique normal furent documentés chez les 4 autres patients n'ayant pas d'anticorps anti-RNPn. Des anticorps anti-Sm furent retrouvés chez 7 patients et étaient associés à un anticorps anti-RNPn chez 6 d'entre-eux. Des anticorps dirigés contre l'antigène NPs furent retrouvés chez 11 des 16 patients et curieusement étaient présents chez 10 des 12 sujets avec atteinte rénale grave et absents chez 3 des 4 patients n'ayant qu'une lésion bénigne ou un aspect histologique rénal normal.

Discussion

Chez tous les patients de cette étude, le diagnostic de LED satisfait aux critères de l'American Rheumatism Association[8]. Le profil des anticorps antinucléaires dont la présence d'anti-NPs chez 69% des patients et celle d'anti-Sm chez 44% de ceux-ci est en accord avec le pourcentage rapporté pour ces 2 anticorps dans le LED[4,12]. Tous les patients ayant l'anticorps anti-

Tableau I

Anticorps anti-RNPn dans le LED

Patients	Titre des anticorps antinucléaires par immunofluorescence	Anti-NPs*: % de liaison	Anti-Sm	Anti-RNPn	Histopathologie rénale
1	1:640	**25,03**	Nég	1:64	Mixte
2	1:5120	12,39	1:4	1:256	Mixte
3	1:320	**18,89**	Nég	1:4	Membranoprolifératif
4	1:1280	**19.01**	1:1	1:1	Membranoprolifératif
5	1:640	**40,79**	1:2	1:16	Membranoprolifératif
6	1:320	**32,38**	1:1	1:1	Diffus
7	1:640	**50,17**	1:1	1:1	Diffus
8	1:640	**56,99**	1:4	1:8	Diffus
9	1:80	**41,56**	Nég	Nég	Mixte
10	1:40	8,53	Nég	Nég	Extramembraneux
11	1:1280	**41,96**	Nég	Nég	Membranoprolifératif
12	1:640	**71,56**	1:4	Nég	Diffus
13	1:160	12,95	Nég	Nég	Focal et segmentaire
14	1:40	10,76	Nég	Nég	Mésangial
15	1:640	**20,74**	Nég	Nég	Normal
16	1:2560	8,45	Nég	Nég	Normal

* Une valeur significative du pourcentage de liaison a été établie en calculant toutes valeurs excédant la moyenne + 2 déviations standard du pourcentage de liaison obtenu avec les sérums normaux.

Les valeurs significatives sont en caractère gras.

L'aspect histologique rénal dans le LED a été interprété selon les critères de l'Étude internationale des maladies rénales chez l'enfant et divisé en 7 sous-groupes[15].

RNPn avaient aussi l'anticorps anti-NPs ou anti-Sm ou les deux simultanément excluant la possibilité qu'il s'agisse d'une maladie mixte de tissu conjonctif[4]. Par ailleurs, l'absence d'anticorps anti-RNPn dans le sérum des autres patients éliminait également la possibilité qu'il s'agisse d'une maladie mixte du tissu conjonctif. Par la technique de contre-immunoélectrophorèse, la moitié des lupiques avait des anticorps anti-RNPn, une proportion légèrement plus élevée que celle rapportée chez les adultes par Grenman et coll.[16] et Kurata et Tan[14] de 32 et 46% respectivement. Cette différence doit être interprétée prudemment car il n'existe, à notre connaissance, aucune autre étude utilisant cette technique de détection dans le LED chez l'enfant et que nous devons tenir compte du nombre limité de patients dans notre étude. L'atteinte rénale documentée par biopsie chez 89% des malades (14/16 enfants atteints de LED)représente un pourcentage très supérieur à celui d'environ 50% rapporté chez l'adulte[17] mais en harmonie avec les résultats déjà publiés chez l'enfant où un pourcentage variant de 67% à 100% a déjà été rapporté[18-20]. Des lésions histologiques graves sont rapportées chez 50% des enfants avec LED,[19] une proportion qui est élevée mais inférieure à celle de 75% (12/16) retrouvée dans la présente étude. Il n'en demeure pas moins que la présence d'anticorps anti-RNPn chez 8 des 12 patients avec lésions glomérulaires graves est une observation importante qui peut représenter certaines différences fondamentales dans la signification pronostique que l'on doit accorder à cet anticorps lorsque l'on considère une population adulte ou une population pédiatrique atteinte de maladie mixte du tissu conjonctif ou de LED. En effet, Singsen et coll.[21] ont rapporté un pourcentage de maladie rénale de 47% dans la maladie mixte du tissu conjonctif chez l'enfant, ce qui marque une différence majeure par rapport à la situation observée chez l'adulte où seulement 10% des patients atteints de maladie mixte du tissu conjonctif ont une atteinte rénale[22]. Le pourcentage élevé de maladie rénale en présence d'anticorps anti-RNPn souligne davantage les différences qui semblent exister entre l'enfant et l'adulte avec un LED et démontre que tout au moins chez l'enfant, la présence d'anti-RNPn n'est certes pas un indicateur d'une maladie rénale bénigne.

Summary

To further define the role of antibodies to RNPn in SLE of childhood, the presence of antibodies to RNPn in the serum of 16 patients with this disease was correlated with the severity of renal histopathology. Strikingly, all 8 patients with anti-RNPn antibody had severe glomerular lesions. Of the remaining 8 patients, all anti-RNPn negative, only half had severe glomerular lesions, while the 4 other patients had either minimal glomerular alterations or a normal renal histology. It would thus appear that at least in childhood SLE, the presence of antibodies to RNPn tends to be associated with severe renal lesions and can no longer be considered as indicative of a benign renal involvement.

Bibliographie

1.Sharp G.C., Irvin W.S., May C.M. et coll. : Association of antibodies to ribonucleoprotein and Sm antigens with mixed connective tissue disease, systemic lupus erythematosus and other rheumatic diseases. N. Engl. J. Med., 1976 ; 295 ; 1149-1154.

2.Parker M.O. : Ribonucleoprotein antibodies : Frequency and clinical significance in systemic lupus erythematosus, scleroderma, and mixed connective tissue disease. J. Lab. Clin. Med., 1973 ; 82 : 769-775.

3.Grenman D.M., Bunn C., Hughes G.R.V. et coll. : Frequency and clinical significance of antibodies to ribonucleoprotein in SLE and other connective tissue disease subgroups. Ann. Rheum. Dis., 1977 ; 36 : 442-447.

4.Tan E.M. : Special antibodies for the study of systemic lupus erythematosus. Arth. Rheum., 1982 ; 25 : 753-756.

5.Sharp G.C., Irvin W.S., Laroque R.L. et coll. : Association of antibodies to different nuclear antigens with clinical patterns of rheumatic disease and responsiveness to therapy. J. Clin. Invest., 1971 ; 50 : 350-359.

6.Reinchlin N. et Nattiolo M. : Correlation of precipitin reaction to an RNA protein antigen and low prevalence of nephritis in patients with systemic lupus erythmeatosus. N. Enlg. J. Med., 1972 ; 286 : 908-911.

7.Hamburger M., Frielander L. et Barland L. : Interaction of extractable nuclear antigen and double stranded DNA. Arthritis Rheum., 1974 ; 17 : 469-470.

8.Morris A.D., Littleton C., Corman L.C. et coll. : Extractable nuclear antigen effect on the DNA-anti-DNA reaction and NZB/NZW mouse nephritis. J. Clin. Invest., 1975 ; 55 : 903-907.

9.Cohen A.S., Reynolds W.E., Franklin E.C. et coll. : Preliminary criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Bull. Rheum. Dis., 1971 ; 21 : 643-648.

10.Tan E.M. : An immunologic precipitin system between soluble nucleoprotein and serum antibody in systemic lupus erythematosus. J. Clin. Invest., 1967 ; 46 : 735-745.

11.Tan E.M. et Kunkel H. : Characteristics of a soluble nuclear antigen precipitating with sera of patients with systemic lupus erythematosus. J. Immunol., 1966 ; 94 : 464-471.

12.Northway J.D. et Tan E.M. : Differentiation of antinuclear antibodies giving speckled staining patterns in immunofluorescence. Clin. Immunol. Immunopathol., 1972 ; 1 : 140-154.

13.Robitaille P. et Tan E.M. : Relationship between deoxyribonucleoprotein and deoxyribonucleic acid antibodies in systemic lupus erythematosus. J. Clin. Invest., 1973 ; 52 : 316-322.

14.Kurata N. et Tan E.M. : Identification of antibodies to nuclear acidc antigens by counter immunoelectrophoresis. Arth. Rheum., 1976 ; 19 : 574-580.

15.Hill G.S., Hinglais N., Tron F. et coll. : Systemic lupus erythematosus. Morphologic correlation with immunologic and clinical data at the time of biopsy. Am. J. Med., 1978 ; 64 : 61-79.

16.Grenman D.M., Bunn C., Hughes G.R.V. et coll. : Frequency and clinical significance of antibodies to ribonucleoprotein in SLE and other connective tissue disease subgroups. Ann. Rheum. Dis., 1977 ; 36 : 442-447.

17.Rothfield N. : Clinical features of SLE. Dans : Textoook of Rheumatology, Éd. Kelley W.N., Harris E.D., Ruddy S., Sledge C.B., W.B. Saunders, C., 1981, Philadelphia, p. 114.

18.Meislin A.G. et Rothfield N. : Systemic lupus erythematosus in childhood. Pediatrics, 1968 ; 42 : 37-49.

19.Wallace C., Striker G., Schaller J.G. et coll. : Renal histology and subsequent course in childhood systemic lupus erythematosus. Arth. Rheum., 1979 ; 22 : 669 (Abstract).

20.Walravens P.A. et Chase H.P. : The prognosis of childhood systemic lupus erythematosus. Am. J. Dis. Child., 1976 ; 130 : 929-933.

21.Singsen B.H., Swason V.L., Bernstein B.H. et coll. : A histologic evaluation of mixed connective tissue disease in childhood. Am. J. Med., 1980 ; 68 : 710-717.

22.Sharp G.C. : Mixed connective tissue disease and overlap syndromes. Dans : Textbook of rheumatology, Éd. Kelly W.N., Harris E.D., Ruddy S., Sledge C.B., W.B. Saunders Co., 1981, Philadelphia, p. 1156.

SUR 24 HEURES, UN AVANTAGE PRÉCIEUX.



Le jour. Le soir. Et la nuit. Pour une prophylaxie efficace de l'angine de poitrine: Nitrong SR.

Grâce à son schéma posologique simple t.i.d., votre patient peut continuer ses activités normales plus facilement qu'avec d'autres dérivés nitriques. Chaque comprimé de Nitrong SR permet de prévenir les crises angineuses, et d'en réduire la fréquence et l'intensité pendant 8 à 10 heures.[1] La forme à désagrégation prolongée aide à obtenir une efficacité et une tolérance soutenues.[2,3]

Le Nitrong SR est la nitroglycérine "8 heures" qui offre à votre patient l'avantage d'une protection de 24 heures: au travail, au repos, et aux loisirs.

RHÔNE-POULENC

Rhône-Poulenc Pharma Inc.
8580 Esplanade
Montréal (Québec)

(nitroglycérine à désagrégation prolongée)

NITRONG® SR

LA NITROGLYCÉRINE "8 HEURES"

Renseignements thérapeutiques page 467

Épreuve de tolérance au calcium chez le sujet normal

Claude Caron, Jean-Guy Lehoux, Léon Tétreault et Jacques Brault

Résumé

Le but de cette étude est de déterminer, pour une population normale, la réponse à l'épreuve de tolérance au calcium, qui, en clinique, aide à préciser l'origine d'une hypercalciurie ; d'hyperabsorption, rénale ou hyperparathyroïdienne. Vingt étudiants, sous diète pauvre en calcium pendant sept jours, ont reçu un gramme de calcium élément, le matin à 9h00, à jeun de solide. De 7h00 à 9h00, on a recueilli les urines (contrôle) et de 9h00 à 13h00 (expérimental). À 9h00 et 13h00, on a mesuré, dans le plasma, le calcium (PCa) et l'hormone parathyroïdienne : le fragment carboxylé (CPTH) et le fragment aminé (NPTH). Les paramètres urinaires analysés furent le calcium (UCa), l'AMP cyclique (UAMP, en nanomôle), le sodium (UNaV), la créatinine (Cr) et la clearance de Cr (FG). PCa, CPTH et NPTH n'ont pas changé après l'épreuve de tolérance au calcium.

Urine	Contrôle	Expérimental	*
UCA/mg Cr	0,08 ± 0,01 mg	0,14 ± 0,02	$p < 0,01$
UCa/100 ml FG	0,08 ± 0,01 mg	0,12 ± 0,01	$p < 0,01$
UAMP/mg Cr	2,5 ± 0,19 nm	1,82 ± 0,18	$p < 0,05$
UAMP/100 ml FG	2,34 ± 0,12 nm	1,58 ± 0,12	$p < 0,05$
UNaV/g Cr	106 ± 21	147 ± 18	$p < 0,01$
FG ml/min	110 ± 6	113 ± 6	

* Test de T de student

En expérimental, il y a corrélation positive entre la natriurèse et UAMP, $r = 0,85$, $p < 0,01$, aussi entre la natriurèse et UCaV, $r = 0,65$, $p < 0,05$. En conclusion, la chute de UAMP est le seul index valable de suppression parathyroïdienne ; l'épreuve de tolérance au calcium augmente UCa et la natriurèse influence UAMP et UCaV.

La lithiase d'oxalate de calcium est la plus fréquente. Chez la femme, 75 % des fois, il y a une hypercalciurie idiopathique tandis que chez l'homme, cette incidence est de 50 %[1]. Elle se définit par une excrétion calcique supérieure à 250 mg ou 300 mg, selon le sexe féminin ou masculin. Quant au poids, il s'agit d'une calciurie supérieure à 4 mg/kg corporel[2].

L'hypercalciurie se subdivise en plusieurs catégories : la première, due à une hyperabsorption intestinale de calcium, sous diète pauvre et/ou riche en calcium, parfois avec déperdition rénale en phosphore : la deuxième découle d'une fuite rénale en calcium et enfin une hyperparathyroïdie normocalcémique peut en être le facteur responsable.

Broadus[2,3] et Pak[4,5] ont déjà décrit des épreuves de tolérance au calcium afin de distinguer les divers groupes d'hypercalciurie. Le but de notre étude est de déterminer, pour une population normale, la réponse à une épreuve de tolérance au calcium.

Méthodologie

Dix hommes et dix femmes, âgés en moyenne de vingt-cinq ans, jouissant d'une bonne santé et faisant partie de la classe étudiante, ont été soumis à une diète pauvre en calcium (400 mg) pendant sept jours : les produits laitiers tels lait, crème, fromage, yogourt et crème glacée étaient strictement défendus. Le 7e jour, une collecte urinaire des 24 heures fut faite.

Le 8e jour, les sujets à jeun de solide ont absorbé chacun un gramme de calcium Sandoz, à 9h00. Sous diurèse aqueuse modérée, on a recueilli les urines de 7h00 à 9h00 (période contrôle) et de 9h00 à 13h00 (période expérimentale). On a mesuré la calcémie (PCa), la créatininémie (PCr) et la PTH à 9h00 (contrôle) et à 13h00 (expérimental).

Les paramètres urinaires déterminés furent la créatinine (UCr), l'AMP cyclique (UAMP), le calcium (UCa), le sodium (UNaV) et le volume (V). Les déterminations du calcium et de la créatinine furent effectuées sur appareil technicon. Le sodium fut analysé par spectrophotométrie à flamme. La mesure de la parathormone (fragment carboxylé et fragment aminé

Centre hospitalier universitaire, Faculté de médecine, Université de Sherbrooke, Sherbrooke (Qué) J1H 5N4

Article reçu le : *9.11.84*
Avis du comité de lecture le : *14.12.84*
Acceptation définitive le : *25.01.85*

doué de l'activité biologique), s'est faite par technique radio-immunologique. L'anticorps est un anti-PTH humain développé chez le poulet. Une analyse radio-immunologique avec un anti-IgG de lapin a aussi servi à mesurer l'AMP cyclique urinaire. Les réactifs provenaient de la compagnie Immuno Nuclear Corporation. La clearance de créatinine (CCr) fut calculée à partir de l'équation UVCr/PCr, et corrigée pour la surface corporelle. Nous avons employé le test de T de Student pour données appariées et le coefficient de corrélation comme méthodes statistiques[6].

Résultats

a) Valeurs de 24 heures chez les sujets étudiés : (tableau I)

La natriurèse est à 176 ± 18 mEq, la clearance de la créatinine à 109,5 ± 5,5 ml/minute, la calciurie à 166 ± 26 mg, l'AMP cyclique à 3,57 ± 0,23 µM pour les 24 heures. La concentration du calcium exprimée par gramme de créatinine ou pour une filtration glomérulaire de 100 ml/minute est identique à 0,11 ± 0,02 mg.

L'AMP cyclique par gr de créatinine ou par 100 ml de filtrat sont respectivement à 2,41 ± 0,22 et 3,1 ± 0,3 µM, tandis que l'excrétion de 24 heures se situe à 3,57 ± 0,23. Deux individus avaient une hypercalciurie à 330 et 354 mg.

b) Épreuve de tolérance au calcium

1) *Paramètres sanguins :* La calcémie ne s'est pas modifiée de façon significative après la charge calcique. (Valeurs de 9,61 ± 0,1 et 9,79 ± 0,1 mg/dl), il en est de même de la créatinine plasmatique (valeurs de 0,97 ± 0,04 et 0,89 ± 0,3 mg/dl). La figure 1 montre que les niveaux de parathormone n'ont pas chuté après un apport de 1 gramme de calcium per os : PTH "fragment carboxylé" 0,5 ± 0,01 ng/ml (contrôle) et 0,48 ± 0,01 ng/ml en expérimental ; PTH "fragment aminé" 0,5 ± 0,01 (contrôle) et 0,51 ± 0,01 en expérimental.

2) *Paramètres urinaires :* (tableau II). Le volume urinaire 2,27 ± 0,3 (contrôle) et 3,32 ± 0,47 (expérimental) démontre que l'épreuve s'est déroulée sous diurèse aqueuse. L'apport liquidien était de 240 ml/heure. La clearance de la créatinine est normale à 110,5 ± 6,2 et 113,5 ± 6,5 ml/minute pour la période contrôle et expérimentale respectivement.

La natriurèse, par gramme de créatinine, facteur de correction pour la masse musculaire, a augmenté significativement de 106 ± 21 à 147 ± 18,5 mEq ($p < 0,01$). La calciurie est passée de 12 ± 2,8 à 31,6 ± 3,2 ($p < 0,01$) et on a observé une hausse significative ($p < 0,01$) des indices UCa par mg Cr ou par 100 ml de filtrat glomérulaire) de 0,08 ± 0,01 à 0,14 ± 0,02, de 0,08 ± 0,01 à 0,12 ± 0,01 mg, le tout s'explique par l'absorption intestinale de calcium, après la charge calcique orale.

La figure 2 démontre que 3 valeurs individuelles de la concentration du calcium/mg Cr, à jeun, sont élevées ; supérieures à 0,12 mg/mg Cr. À trois reprises, cette concentration ne s'est pas accrue après l'ingestion d'un gramme de calcium : deux valeurs inchangées et une abaissée. La concentration urinaire d'AMP cyclique (figure 3) a chuté significativement ($p < 0,05$) qu'elle soit exprimée en nM/mg Cr de 2,5 ± 0,19 à 1,82 ± 0,18 ou en nM/100 ml de filtrat glomérulaire de 2,34 ± 0,12 à 1,58 ± 0,12. Toutefois, la concentration d'AMP cyclique s'est accrue chez trois sujets et est restée identique une fois.

Après la surcharge calcique (figure 4), il existe une corrélation linéaire directement proportionnelle, entre l'excrétion sodique par gramme de créatinine et la calciurie ($r = 0,85$, $p < 0,01$). Il en est de même (figure 5) entre l'excrétion sodique ($r = 0,65$, $p < 0,05$) et la concentration d'AMP cyclique urinaire.

Discussion

Il y a deux sujets avec hypercalciurie dans notre population étudiée. À la période expérimentale, leur calciurie est élevée et l'AMP cyclique urinaire plus basse, ce qui oriente vers une absorption intestinale accrue du calcium. Coe et coll.[1] on déjà observé une excrétion urinaire excessive de calcium, chez 10 % des individus en santé, en absence de toute histoire de lithiase rénale.

La concentration urinaire du calcium par mg/Cr, à jeun, est élevée à deux reprises ; il en est de même de

Tableau I

Collecte des 24 heures

UNaV (mEq)	176,0 ± 18,0
CCr (ml/min)	109,5 ± 5,5
UCaV (mg)	166,0 ± 26,0
UCa/g cr	0,11 ± 0,02
UCa (mg/100 ml GFR)	0,11 ± 0,02
AMP CYCL (µM die)	3,57 ± 0,23
AMP CYCL (µM/g cr)	2,41 ± 0,22
AMP CYCL (µM/100 ml GFR)	3,1 ± 0,3

Valeur des divers paramètres de 24 heures. $\bar{X} \pm S\bar{X}$, n = 12.

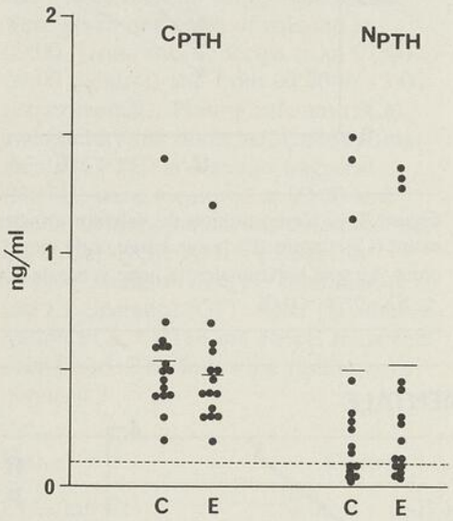


Figure 1 — Mesure des taux sériques de parathormone avant (C) et après (E) la surcharge orale en calcium. CPTH = fragment carboxylé ; NPTH = fragment aminé. La ligne pointillée indique la limite de sensibilité de ces deux essais.

Tableau II

	Contrôle (2 hres)	Expérimental (4 hres)
V (min)	2,27 ± 0,3	3,32 ± 0,47
CCr (ml/min)	110,5 ± 6,2	113,5 ± 6,5
UNaV mEq/g cr	106,0 ± 21,0	147,4 ± 18,5 **
UCaV (mg)	12,0 ± 2,8	31,6 ± 3,2
UCa/mg cr	0,08 ± 0,01	0,14 ± 0,02**
UCa (mg/100 ml FG)	0,08 ± 0,01	0,12 ± 0,01**
UAMPC		
nmoles/mg cr	2,5 ± 0,19	1,82 ± 0,18 *
nmoles/100 ml FG	2,34 ± 0,12	1,58 ± 0,12 *

Résultats de l'épreuve de surcharge calcique : $\bar{X} \pm S\bar{X}$

Comparaison statistique par test de t pairé.

* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$

FG = filtration glomérulaire.

l'AMP cyclique, comme s'il y avait activité parathyroïdienne supérieure et résorption osseuse qui accroît la perte obligatoire minimale de calcium urinaire.

Le niveau plasmatique du fragment carboxylé de la parathormone n'a pas chuté après l'ingestion d'un gramme de calcium. Il est bien connu que ces fragments en circulation ont une demi-vie lente, par suite d'une clearance prolongée et qu'ils n'ont pas d'activité biologique. Ils sont utiles pour déceler l'hyperparathyroïdie secondaire de l'insuffisance rénale chronique[7].

Cependant, on aurait pu espérer une chute du fragment aminé de la parathormone, lequel reflète l'activité biologique d'une part, et qui, d'autre part, est en corrélation avec le bio-essai cytochimique[7]. Là aussi, aucun changement : il importe de noter que 37 % des valeurs ne sont pas décelables par l'anticorps de notre essai. Sa limite de sensibilité est à 0,1 ng/ml.

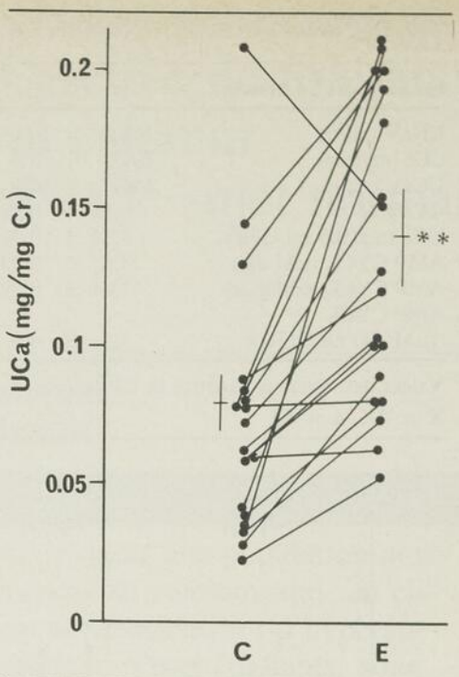


Figure 2 — Concentration du calcium urinaire avant (C) et après (E) la surcharge orale en calcium. Le trait horizontal et la ligne verticale : X ± SX, ** p <0,01.

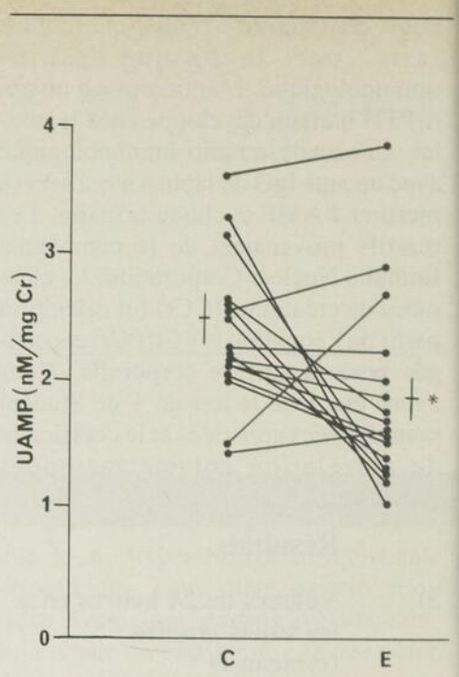


Figure 3 — Concentration de l'AMP cyclique avant (C) et après (E) la surcharge orale en calcium : Le trait horizontal et la ligne verticale : X ± SX, * p <0,05.

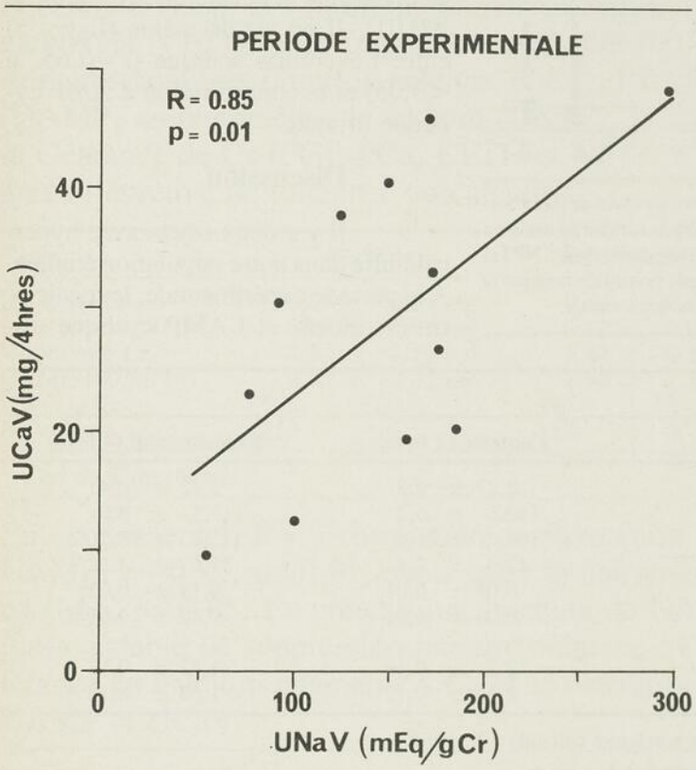


Figure 4 — Droite de régression entre la natriurèse et la calciurie, après surcharge orale en calcium.

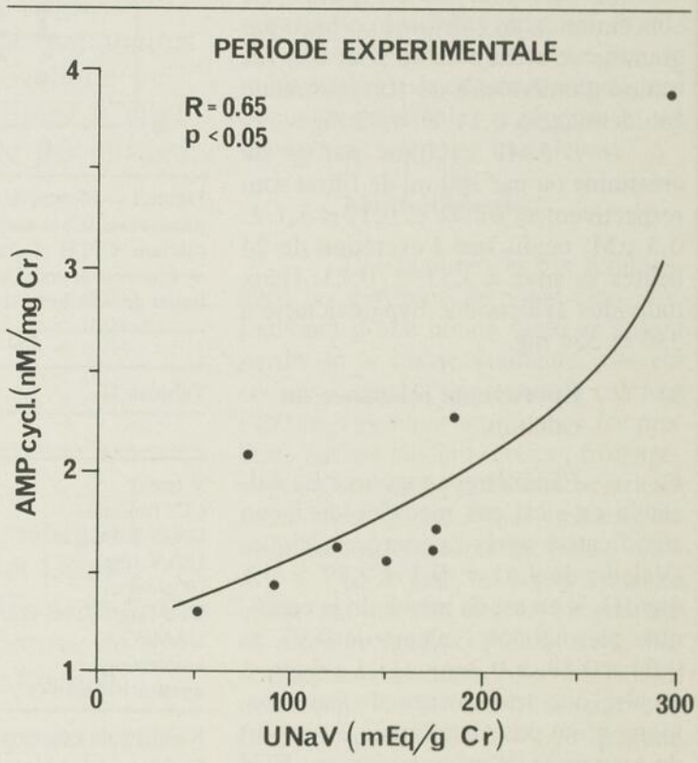


Figure 5 — Ligne de régression enre la natriurèse et la concentration d'AMP cyclique, après surcharge orale en calcium.

Il existe une interrelation entre l'excrétion sodique et celle du calcium et de l'AMP cyclique. En condition basale, après une semaine sous diète à 400 mg de calcium, la natriurèse est très variable (de 75 à 320 mEq/jour) en accord avec des apports sodés différents selon les individus. La charge calcique orale a provoqué la hausse de la natriurèse/gr Cr. En effet, la préparation de calcium Sandoz contient 25 mEq de sodium.

La corrélation significative, en période expérimentale, entre l'excrétion sodique et calcique s'explique probablement par le parallélisme des transports rénaux du sodium et du calcium. Ainsi, une charge filtrée accrue en calcium favorise la natriurèse et un excès de sodium augmente la calciurie[8,9].

La corrélation positive entre l'excrétion sodique et la concentration d'AMP cyclique, en période expérimentale, pourrait masquer une baisse d'activité biologique de la parathormone, en prévenant la chute de l'AMP

cyclique urinaire. Cette hypothèse s'est vérifiée deux fois, alors que la natriurèse par GCr était de 187 et 295 mEq.

Toutefois, en dépit de ce facteur, pour le groupe, la valeur de l'AMP cyclique exprimée par gramme de créatinine ou par 100 ml de filtration glomérulaire à chuté significativement et il semble bien que l'AMP cyclique soit le seul indice fiable de la fonction parathyroïdienne et que sa baisse dans l'urine reflète une suppression de la parathormone[10].

La concentration en calcium ou AMP cyclique peut être exprimée de façon interchangeable, soit par gramme de créatinine, facteur de correction pour la masse musculaire, soit pour une filtration glomérulaire optimale de 100 ml/minute. Ces données sont en accord avec celles de Broadus[3], de Pak[5] et de Gilbert[11].

En conclusion, l'épreuve de tolérance au calcium oral nous apparaît valable mais avec ses limites aussi. La mesure de la parathormone n'est pas utile, à moins d'avoir une technique de dosage du fragment aminé terminal très sensible. Une population normale n'est pas homogène, 15 % des sujets sont hypercalciuriques. La réponse calciurique est un indice de l'absorption intestinale de calcium, mais erratique à l'occasion. La baisse de la concentration d'AMP cyclique urinaire indique une baisse d'activité parathyroïdienne, même si la natriurèse joue en sens contraire. Les paramètres urinaires : calcium, AMP cyclique doivent être évalués en fonction de l'excrétion sodique.

Le concept actuel de la pathogénie de l'hypercalciurie idiopathique est en pleine évolution. Il est possible qu'une production excessive de 1-25 dihydroxy-vitamine D par le rein soit le facteur initial[12]. Il s'ensuivrait une hyperabsorption intestinale de calcium, avec suppression de la parathormone et comme conséquence une hypercalciurie. Une résorption osseuse due à la 1-25 dihydroxy-vitamine D pourrait aussi contribuer à la calciurie, à jeun, entre autre.

Ainsi, en plus de l'épreuve de tolérance au calcium, la détermination sanguine de la 1-25 dihydroxy-vitamine D, en clinique, au cours des prochaines années, devrait permettre de clarifier plusieurs points obscurs à ce jour[13].

Remerciements

Nous tenons à transmettre nos remerciements à madame Louise Larochelle pour son excellent travail de secrétariat.

Summary

The objective of this stydy was to determine the response to a calcium tolerance test in a normal population. In clinic, this test is useful to define the origin of hypercalciuria, hyperabsorptive, renal or from hyper-parathyroidism. Twenty male and female students (25 years old in average) were maintained on a low calcium diet for seven days ; on day 7 they took no solid breakfast and were given one gram of calcium at 09:00. Urine was collected from 07:00 to 09:00 (control) and from 09:00 to 13:00 (experimental). Plasma calcium (PCa) and parathyroid hormone, carboxy fragments (CPTH) and amino fragment (NPTH) were measured at 09:00 and 13:00. Urinary parameters measured were Ca (UCa) cyclic AMP (UAMP, in nmoles) sodium (UNaV), creatinine (Cr) and Cr clearance (GF). After Ca administration PCa, CPTH and NPTH remained unchanged. The following results were obtained :

For the experimental period a positive correlation exists between natriuresis and UAMP, $r = 0.85$, $p < 0.01$, and also between natriuresis and UCaV, $r = 0.65$, $p < 0.05$. In conclusion, the decrease of UAMP is the only valuable index of parathyroid suppression ; the calcium tolerance test provokes an increase in UCa and natriuresis influences UAMP and UCaV.

Urine	Control	Experimental	*
UCA/mg Cr	0.08 ± 0.01 mg	0.14 ± 0.02	$p < 0.01$
UCa/100 ml GF	0.08 ± 0.01 mg	0.12 ± 0.01	$p < 0.01$
UAMP/mg Cr	2.5 ± 0.19 nm	1.82 ± 0.18	$p < 0.05$
UAMP/100 ml GF	2.34 ± 0.12 nm	1.58 ± 0.12	$p < 0.05$
UNaV/g Cr	106 ± 21	147 ± 18	$p < 0.01$
GF ml/min	110 ± 6	113 ± 6	

* Student T test.

Bibliographie

1.Coe F.L. : Idiopathic hypercalciuria. Clinical Disorders of bone and mineral metabolism. Excerpta Medica, 1983 ; ICS 617 : 403.

2.Broadus A.E. et Thier S.O. : Metabolic basis of renal-stone disease. New Engl. J. Med., 1979 ; 300 : 839.

3.Broadus A.E., Dominguez M. et Bartter F.C. : Pathophysiological studies in idiopathic hypercalciuria : use of an oral calcium tolerance test to characterize distinctive hypercalciuric sub groups. J. Clin. Endocr. Metab., 1978 ; 47 : 751.

4.Pak C.Y.C., Kaplan R., Bone H., Townsend J. et Waters O. : A simple test for the diagnosis of absorptive, resorptive and renal hypercalciurias. New Engl. J. Med., 1975 ;292 : 497.

5.Pak C.Y.C., Fetner C., Townsend J., Brinkley L., Northcutt C., Barilla D.E., Kadesky M. et Peters P. : Evaluation of calcium urolithiasis in ambulatory patients. Am. J. Med., 1978 ; 64 : 979.

6.Lison L. : Statistique appliquée à la biologie expérimentale. Gauthier-Villars, Paris, 1968 ; p. 215, 315.

7.Tschopp F.A., Dambacher M.A. et Fischer J.A. : The contribution of synthetic human parathyroid hormone and of its fragments to parathyroid hormone measurements. Clinical Disorders of bone and mineral metabolism. Excerpta Medica, 1983 ; ICS 617 : 18.

8.Walser M. : Calcium clearance as a function of sodium clearance in the dog. Am. J. Physiol., 1961 ; 200 : 1099.

9.Dibona G.F. : Effect of hypercalcemia on renal tubular sodium handling in the rat. Am. J. Physiol., 1971 ; 220 : 49.

10.Caniggia A., Nuti R. et Galli M. : The 24-h urinary cyclic adenosine 3' 5' monophosphate/creatinine ratio : a useful approach to the diagnosis of parathyroid disorders and function. J. Endocr. Invest., 1981 ; 4 : 281.

11.Gilbert F., D'Amour P., Gascon-Barré M. et coll. : Valeur du test de surcharge orale en calcium pour diagnostic de l'hyperparathyroïdie primaire. Union méd. Can., 1984 ; 113 (6) : 504.

12.Pak C.Y.C. et Zerwekh J.E. : Separate pathogenetic origins for absorptive and renal hypercalciurias : different responses to treatment. Clinical disorders of bone and mineral metabolism. Excerpta Medica, 1983 ; ICS 617 : 406.

13.Broadus A.E., Insogna K.L., Lang R., Ellison A.F. et Dreyer B.E. : Evidence for disordered control of 1,25-dihydroxy vitamin D production in absorptive hypercalciuria. New Engl. J. Med., 1984 ; 311 : 73.

Importance du dépistage échographique anténatal des malformations foetales corrigibles chirurgicalement

François Teasdale[1], Pierre Sarda[2], Harry Bard[3] et Andrée Grignon[4]

Résumé

Cette étude a pour but de démontrer l'importance d'un examen échographique précoce au cours de la grossesse pour permettre le dépistage anténatal d'anomalies foetales qui pourraient être corrigées après la naissance. Il y a eu 28 cas sur une période de 18 mois. Une malformation du tube digestif a été diagnostiquée chez sept foetus entre 20 et 36 semaines de gestation ; il y a eu 16 cas d'anomalies du tractus urinaire détectés entre 19 et 38 semaines de gestation. Cinq autres cas de malformations variées ont été diagnostiqués entre 17 et 23 semaines de gestation (deux hernies diaphragmatiques, une malformation cardiaque et deux cas de tumeurs bénignes). Les résultats de cette étude suggèrent que, grâce à ce moyen de dépistage anténatal, il serait possible de diminuer la morbidité reliée aux malformations congénitales qui sont chirurgicalement corrigibles, si la naissance de ces patients avait lieu dans un centre de périnatalogie spécialisé.

Les développements technologiques récents de l'échographie permettent de visualiser avec beaucoup plus de précision les différentes composantes anatomiques du foetus in utero[1]. Il est maintenant possible de dépister des anomalies foetales suffisamment tôt au cours de la grossesse pour permettre d'opter soit pour terminer la grossesse s'il s'agit d'une malformation grave incompatible avec la vie, ou soit de prolonger la grossesse en vue d'une correction chirurgicale après la naissance[2,3]. Étant donné qu'environ 90% des femmes enceintes de la province de Québec ont maintenant une évaluation échographique de routine en cours de leur grossesse, une étude a été entreprise afin d'évaluer l'importance que pourrait avoir le diagnostic anténatal de malformations congénitales foetales dans un service d'obstétrique de grossesses à risques élevés. Seules les lésions foetales potentiellement corrigibles après la naissance ont été retenues dans cette étude, en excluant cependant les malformations du système nerveux central.

Matériel et méthode

L'hôpital Sainte-Justine comprend un service d'obstétrique où il y a environ 4000 naissances par année, dont 20% sont issues de grossesses à risques élevés. Idéalement, au cours de chaque grossesse, au moins une échographie est pratiquée entre la vingtième et la trentième semaine de gestation. Si le médecin traitant considère qu'il y a indication, des échographies répétées sont parfois requises. Tous les nouveau-nés sont examinés soigneusement en dedans de 24 heures depuis la naissance. Le service de néonatalogie travaille en collaboration étroite avec les départements d'obstétrique et de radiologie. L'unité de soins intensifs néonatals admet environ 1 300 patients par année, dont 60% proviennent du service d'obstétrique local. Lorsqu'une malformation est découverte chez le foetus in utero, l'évolution de cette malformation est suivie de près par des échographies répétées jusqu'en fin de grossesse. À la salle d'accouchement, pendant le travail, les néonatalogistes sont informés des problèmes en cours, pour qu'ils prennent en charge le nouveau-né dès la naissance.

Résultats

Au cours d'une période de 18 mois (juillet 1981 à décembre 1982), il y a eu 28 cas de diagnostic anténatal de malformations potentiellement corrigibles après la naissance (excluant les malformations du système nerveux central). Vingt et une de ces femmes enceintes faisaient partie de la clientèle régulière de l'hôpital Sainte-Justine. Les autres cas étaient des mères venant d'autres services d'obstétrique une fois le diagnostic anténatal posé, dans le but que leurs enfants naissent dans un centre spécialisé en périnatalogie. Les

1) Professeur agrégé, département de pédiatrie, faculté de médecine, Université de Montréal, et section de néonatalogie, hôpital Sainte-Justine.
2) Fellow en recherche, département de pédiatrie, section de néonatalogie, hôpital Sainte-Justine.
3) Professeur titulaire, département de pédiatrie, faculté de médecine, Université de Montréal, et section de néonatalogie, hôpital Sainte-Justine.
4) Département de radiologie, hôpital Sainte-Justine.

Tirés à part :
Docteur François Teasdale, département de pédiatrie, hôpital Sainte-Justine, 3175, chemin Sainte-Catherine, Montréal (Québec) H3T 1C5.

Article reçu le : *6.4.84*
Avis du comité de lecture le : *30.4.84*
Acceptation définitive le : *29.5.84*

cas ont été divisés en trois groupes, tel que démontré dans le tableau I. Le groupe I comprenait les malformations gastrointestinales. Les sept cas dans ce groupe ont été dépistés entre 20 et 36 semaines de gestation (29 semaines, en moyenne). Deux de ces foetus sont nés par césarienne dont les indications n'étaient cependant pas en relation avec les anomalies foetales. Leurs poids de naissance variaient entre 840 et 3 120 g (2 275 g, en moyenne). Cinq de ces enfants ont été accouchés à terme et les deux autres à 28 et 29 semaines de gestation respectivement. Deux de ces enfants étaient atteints d'anomalies congénitales multiples, dont un cas de trisomie 21. Le diagnostic échographique anténatal a été confirmé après la naissance chez tous les patients de ce groupe. Cinq de ces enfants ont été opérés en dedans de deux jours depuis la naissance, et l'enfant atteint de syndrome de Down a été opéré à 6 jours de vie. Il y a eu deux décès parmi ces patients. Un nouveau-né prématuré de 840 gm qui présentait un syndrome de détresse respiratoire et qui était atteint de malformations multiples dont une atrésie de l'oesophage est décédé à 2 jours de vie sans intervention chirurgicale. L'autre décès est survenu chez un enfant souffrant d'une omphalocèle à la suite de complications rénales post-opératoires. Les autres enfants ont eu un excellent pronostic.

Le groupe 2 consistait en 16 cas d'anomalies du tractus urinaire qui furent dépistés à l'échographie entre 19 et 38 semaines de gestation (29 semaines, en moyenne). Six de leurs mères ont présenté des complications obstétricales, alors que les autres (62%) ont eu une grossesse sans particularité. Quatre enfants dans ce groupe sont nés par césarienne mais dont les indications n'étaient pas reliées aux anomalies foetales. Tous les enfants sont nés à terme avec un poids de naissance moyen de 3 250 g (2 070 à 4 400 g). À la naissance, dix de ces enfants ont été évalués comme étant cliniquement normaux et de poids approprié quant à l'âge de la gestation. Il y avait trois enfants atteints de retard de croissance intra-utérine à cause d'une artère ombilicale unique ; de plus, un d'entre eux présentait un anus imperforé. Il est à noter que l'examen clinique de l'abdomen de 13 de ces 16 patients s'est avéré être entièrement normal à la naissance, de sorte qu'en l'absence de diagnostic échographique anténatal, leurs malformations du tractus urinaire seraient passées complètement inaperçues.

Parmi les 16 enfants présentant des anomalies du tractus urinaire, cinq ont requis une réévaluation échographique soignée qui a permis de démontrer une dilatation minime des bassinets (< 15 mm) sans calicectasie. Cette trouvaille en soi peut ne pas être pathologique[4], mais elle a été considérée comme étant suffisamment importante pour en observer l'évolution par des échographies répétées. Ainsi, chez deux de ces enfants, aucune malformation significative n'a été mise en évidence à ce jour par ces examens échographiques. Cependant, les trois autres patients avec dilatation minime des bassinet ont développé des complications rénales, telles qu'une infection urinaire chez un, un reflux vésico-urétéral chez le second et une hydronéphrose avec méga-uretère chez le troisième. Il y a eu un cas d'hydronéphrose foetale qui n'a pas été confirmé après la naissance. Tous ces patients sont encore suivis étroitement et réévalués périodiquement.

Neuf patients dans ce groupe de malformations urinaires ont nécessité une intervention chirurgicale. Les indications furent une sténose de la jonction urétéro-pyélique dans quatre cas, des reins multikystiques dans 2 cas (associés à une sténose de la jonction urétéro-vésicale dans un de ces cas), un méga-uretère dans un cas, une sténose de la jonction urétéro-vésicale dans un cas, et enfin une hydronéphrose secondaire à un hydro-métrocolpos dans un cas. Sept des neuf enfants qui ont nécessité une intervention chirurgicale ont été opérés au cours des trois premières semaines de vie. Il est important de noter qu'une évidence de détérioration de la fonction rénale n'a été démontrée jusqu'à maintenant chez aucun de ces patients opérés.

Cinq cas de malformations congénitales variées ont été inclus dans le groupe 3. Il y a eu deux cas d'hernie diaphragmatique pour lesquels le diagnostic a été posé à la première échographie à 17 et 21 semaines de gestation respectivement. Ces deux enfants ont présenté à la naissance une asphyxie néo-natale grave et sont décédés dans les jours post-opératoires. Deux des autres foetus présentaient des tumeurs bénignes (tératome sacro-coccygien et kyste ovarien droit) qui furent réséquées avec succès après la naissance. Enfin il y avait un cas de malformation cardiaque congénitale inopérable,diagnostiqué à 23 semaines de gestation, qui entraîna le décès de cet enfant.

Discussion

Une étude échographique sys-

Tableau I

Diagnostic échographique des malformations foetales et données cliniques

Anomalies foetales	Complications obstétricales	No	Diagnostic échographique foetal	No	Confirmation post-natale du diagnostique échographique	Signes cliniques à la naissance	No
Groupe 1:	Hydramnios	5	Atrésie duodénale	4	4	Normal	2
Gastro-intestinales	Toxémie	1	Atrésie oesophagienne	1	1	Retard de croissance	2
(7)	Hypertension	1	Omphalocèle	1	1	Détresse respiratoire	2
	Diabète	1	Laparoschisis	1	1	Trisomie 21	1
	Aucun	1				Laparoschisis	1
						Omphalocèle	1
Groupe 2:	Aucune	10	Hydronéphrose	9	8	Normal	10
Urinaires	Oligoamnios	4	Ectasie du bassinet	5	3	Retard de croissance	3
(16)	Diabète	1	rénal sans calicectasie			Artère ombilicale unique	3
	Hémorragie vaginale	1	Rein multikystique	2	2	Anus imperforé	1
Groupe 3:	Aucune	3	Hernie diaphragmatique	2	2	Asphyxie	3
Diverses	Hydramnios	2	Tumeur adbominale	2	2	Masse palpable	2
(5)			Malformation cardiaque	1	1	Détresse respiratoire	1

tématique de l'utérus gravide devrait donc faire partie inhérente de l'évaluation obstétricale routinière de chaque femme enceinte[5,6]. En plus de jouer un rôle important dans l'évaluation de toutes grossesses normales, l'échographie permet de dépister des malformations congénitales chez le foetus. La présence d'anomalies foetales requiert par la suite une évaluation complète dans un centre de périnatalogie spécialisé, où tous les moyens diagnostiques et thérapeutiques sont disponibles, afin de fixer la conduite à tenir la plus appropriée en fonction de la malformation découverte. Ceci permettrait d'éviter le transport après la naissance d'un nouveau-né malade de même que la séparation de la mère et de son enfant. Cette politique de transfert de la mère dans un centre de périnatalogie a été suggérée par plusieurs autres auteurs[7-9].

Dans la majorité des cas de malformations du tractus urinaire présentés dans cette étude, il n'y avait aucune indication obstétricale de procéder à une évaluation échographique foetale, et de plus dans 13 cas sur 16 il n'était pas possible d'en poser le diagnostic à partir de l'examen clinique à la naissance. Il est donc fort probable que, sans le dépistage échographique anténatal, la plupart de ces enfants auraient peut-être développé une insuffisance rénale chronique. En somme, dans ce groupe d'enfants le diagnostic anténatal et la correction chirurgicale appropriée leur ont assuré de meilleures chances d'avoir une qualité de vie qui se rapproche de la normale.

En résumé, l'échographie systématique de l'utérus gravide est indiquée dans toutes les grossesses. En plus d'évaluer le bien-être foetal, l'échographie permet de détecter des malformatins foetales et de conduire à des décisions appropriées telles que l'interruption de la grossesse ou, à l'opposé, sa prolongation avec surveillance étroite jusqu'à l'accouchement, lequel devrait avoir lieu idéalement dans un centre de périnatalogie tertiaire où il est possible d'offrir toute la gamme des soins obstétricaux et néo-natals. Ce centre doit donc comprendre en plus d'un service d'obstétrique pour grossesses à risques élevés, un département d'échographie, une unité de soins intensifs néo-natals, incluant les différentes spécialités pédiatriques autant médicales que chirurgicales et un service de génétique. Il convient de souligner l'importance du diagnostic anténatal des malformations du tractus urinaire chez le foetus, ce qui permet un suivi étroit et une correction chirurgicale précoce afin de prévenir une détérioration progressive et irréversible de la fonction rénale.

Summary

This study describes the importance of an early echographic examination during pregnancy for the antenatal diagnosis of fetal anomalies potentially correctable after birth. During a period of 18 months there were 28 cases. In seven fetuses a gastrointestinal malformation was diagnosed between 20 and 36 weeks of gestation ; there were 16 cases of urogenital anomalies detected between 19 and 38 weeks of gestation, and five other various malformations were detected between 17 and 23 weeks of gestation (two diaphragmatic hernias, one congenital heart malformation, and two cases of benign tumors). This study suggests that ultrasonic antenatal diagnosis could result in a decrease in the morbidity of congenital malformations that are correctable if the delivery is carried out in a high-risk perinatal center.

Bibliographie

1.Filly R.A. et Callen P.W. : Normal Fetal anatomy as visualized with gray scale ultrasonography. Dans Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology. Sanders R.D. et James A.F., éd. Appleton-Century-Crofts, New York, 1980, pp 91-110.

2.Santos-Ramos R. et Duenhoelter J.H. : Diagnosis of congenital fetal abnormalities by sonography. Obstet. Gynecol., 1975 ; 45 : 279-283.

3.Hobbins J.C., Grannum P.A.T., Berkowitz R.L., Silverman R. et Mahoney M.J. : Ultrasound in the diagnosis of congenital anomalies. Amer. J. Obstet. Gynec., 1973 ; 134 : 331-345.

4.Le Guern M. : Problèmes posés par le dépistage in utero d'une petite hydronéphrose. J. Echographic Méd. Ultrason., 1982 ; 3 : 37-41.

5.Ott W.J., Callaghan G.M., Ritter H.A. et Ritter P.J. : Routine realtime ultrasound in a low risk obstetric population. J. Reprod. Med., 1980 ; 24 : 203-207.

6.Wetrich D.W. : Routine ultrasound scanning in mid pregnancy. Obstet. Gynecol., 1982 ; 60 : 309-313.

7.Garett W.J. et Kossoff G. : Selection of patients by ultrasonic echography for fetal and immediate neonatal surgery. Aust. Paediatr. J., 1976 ; 12 : 313-318.

8.Touloukian R.J. et Hobbins J.C. : Maternal ultrasonography in the antenatal diagnosis of surgically correctable fetal abnormalities. J. Pediatr. Surg., 1980 ; 15 : 373-377.

9.Harrison M.R., Golbus M.S. et Filly R.A. : Management of the fetus with a correctable congenital defect. JAMA, 1981 ; 246 : 774-777.

suite de la page 473

3.Fisher B., Redmond C., Brown A., Wolmark N., Wittliff J., Fisher E.R. and other NSABP investigators : Treatment of primary breast cancer with chemotherapy and Tamoxifen, N. Eng. J. Med., 1981 ; 305 : 1-6.

4.Haagenson C.D. : A great leap backward in the treatment of carcinoma of the breasts. JAMA, 1973 ; 224 : 1181-1183.

5.Haagenson C.D. : Treatment of curable cancer of the breast. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1977 ; 2 : 975-980.

6.Mustakallio S. : Conservative treatment of breast carcinoma. Review of 25-year follow-up. Clin. Radiol., 1972 ; 23 : 110-116.

7.Amalric R., Spitalier J.M. : Radiation therapy with or without primary limited surgery for operable breast cancer : A 20-year experience at the Marseilles Cancer Institute. Cancer, 1982 ; 49 (1).

8.Calle R., Pilleron J.P., Schlienger P., Vilcoq J.R. : Conservative Management of Operable Breast Cancer. Ten years experience at the Foundation Curie. Cancer, 1978 ; 42 : 2045-2053.

9.Crile G. Jr., Esselstyn C.B. Jr., Hermann R.R. et Hoerr S.O. : Partial Mastectomy for Carcinoma of the Breast Surg. Gynecol. Obst., 1973 ; 136 : 929-933.

10.Poisson R.C. : La mammectomie radicale, opération désuète ? À propos de l'exérèse élargie dans le traitement de certains cancers du sein. Vie Médicale au Canada Français, 1973 ; 2 : 405-408.

11.Poisson R. : Preliminary report on the individualized non-mutilating treatment of operable breast cancer. Clin. Oncol. 1976 ; 2 : 55-71.

12.Fisher B. : Breast Cancer Managements : Alternatives to radical mastectomy. N. Engl. J. Med., 1979 ; 301 : 326-328.

13.Fisher B., Redmond C. et Fisher E.R. : Clinical Trials and the Surgical Treatment of Breast Cancer. Symposium on Breast Cancer. Surgical Clinics of North America, août 1978, 58 (4).

14.Peters M.D. : Wedge resection and irradiation, an effective treatment in early breast cancer. JAMA, 1967 ; 200 : 18-19.

15.Nemoto T., Vana J., Bedwani Ramex N., Baker Harvey W., McGregor F.H. et Murphy G. : Management and survival of female breast cancer : results of a national survey by the American College of surgeons. Cancer, 1980 ; 45 : 2917-2924.

16.Fisher B., Redmond C., Elias G., Evans J., Foster R., Jochimsen P., Lawrence W., Lerner H., LiCalzi N., Margolese R., Poisson R., Sachs S., Shibata H., Dutherland C., Wallack M. and other NSABP investigators : Adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer : An overview of NSABP Findings. International Advances in Surgical Oncology, 1982 ; 5 : 65-90.

17.Fisher B., Montague E., Redmond C., Deutsch M., Brown G., Zauber A., Hanson W.F., Wong A. and other NSABP investigators : Findings from NSABP protocol N° B-04 ; comparison of radical mastectomy with alternative treatments for primary breast cancer — I — Radiation compliance and its relation to treatment outcome. Cancer, 1980 ; 46 : 1-13.

18.Fisher B., Wickerham W., Bauer M., Redmond C., Fisher E., Poisson R. and other NSABP investigators : Relation of Number of Positive Axillary Nodes to the Prognosis of patients With Primary Breast Cancer : an NSABP update. Cancer, novembre 1983 ; 52.

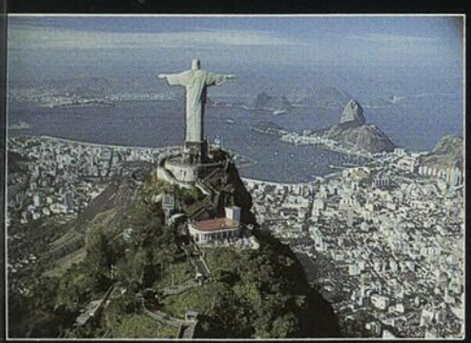
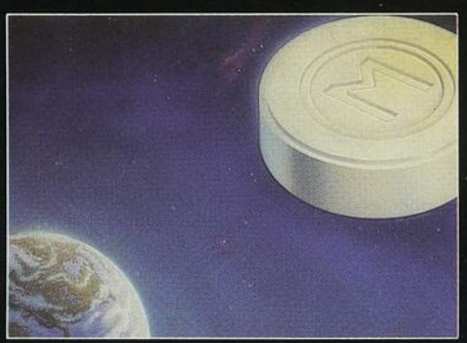
19.Poisson R., Legault-Poisson S., Mercier J.P., Côté J. et Nassif E. : Étude pilote sur le traitement individualisé et non-mutilant des cancers du sein (Expérience personnelle de Saint-Luc de 1970 à 1976). Union méd. Can., 1984 ; 113 (6) : 494-501.

20. Controlled Therapeutic Trials in Cancer : The methodology — The information office. International Union Against Cancer. UICC technical Report Series Volume 14, Genève, 1974.

Seldane®

terfénadine







L'ANTIHISTAMINIQUE NON SÉDATIF LE PLUS PRESCRIT AU MONDE!



Seldane®
terfénadine

Soulagement sans sédation des allergies.†

Efficacité prouvée à travers le monde

Des essais cliniques menés dans 10 pays à travers le monde ont montré que: "...la terfénadine exerce une action thérapeutique égale et parfois supérieure à celle des antihistaminiques thérapeutiques classiques...."[1]

Très efficace contre la rhinite allergique

La compilation de 12 importants essais cliniques à double insu regroupant 1486 patients confirme l'efficacité de Seldane contre la rhinite allergique.[2] Il a été démontré que Seldane était aussi efficace et même plus efficace que le traitement antihistaminique classique pour soulager les symptômes, les éternuements, l'irritation oculaire et l'écoulement nasal associés à la rhinite, sans provoquer plus de sédation que le placebo.[2,3]

Très efficace contre les allergies cutanées

Les études à double insu menées avec Seldane ont montré de façon constante et concluante une baisse marquée de la démangeaison ainsi que du nombre et de la taille des papules associées aux réactions allergiques cutanées.[4,5] Des doses de 60 mg de Seldane ont diminué de presque 90% les papules causées par l'histamine.[6]

Soulagement rapide des symptômes

Seldane entraîne un soulagement rapide significatif des symptômes. Les premiers signes de soulagement se manifestent 1 à 2 heures après l'administration de la dose et l'effet maximal est atteint en 4 à 6 heures. Cela lui confère un avantage marqué sur l'antihistaminique non sédatif à action prolongée qui exige un délai pouvant aller jusqu'à 5 jours avant que ne se manifeste un soulagement thérapeutique important.[7-10]

Demi-vie significativement plus courte

Une demi-vie d'élimination d'environ 20 heures seulement permet de procéder aux tests cutanés après quelques jours au lieu de devoir attendre plusieurs semaines comme c'est le cas avec les antihistaminiques non sédatifs à action prolongée.[11]

Seldane®

Soulagement des allergies sans sédation†

comprimés terfénadine 60 mg
suspension terfénadine 6 mg/mL

Inhibiteur des récepteurs H_1 de l'histamine.

Renseignements posologiques

INDICATIONS: Soulagement des symptômes de la pollinose aiguë (rhinite saisonnière, rhume des foins, rhinoconjonctivite) et des allergies cutanées.

CONTRE-INDICATIONS: Hypersensibilité connue au médicament.

PRÉCAUTIONS: Bien que les études menées sur la reproduction animale n'aient révélé aucun effet délétère, la terfénadine, comme la plupart des autres médicaments, ne doit pas être utilisée pendant la grossesse ou l'allaitement à moins que, selon l'opinion du médecin, les avantages anticipés ne l'emportent sur les risques encourus. L'administration aux enfants pendant des périodes d'une semaine ou plus ou à des enfants de moins de trois ans, doit être faite sous surveillance médicale.

EFFETS SECONDAIRES: Des maux de tête et de légers troubles gastro-intestinaux ont parfois été signalés. Une somnolence a parfois été signalée chez les enfants.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE: Aucun surdosage n'a été signalé. Des doses quotidiennes de 600 mg ont été bien tolérées et n'ont suscité que des symptômes bénins. L'arrêt du médicament, le lavage gastrique et le traitement symptomatique sont recommandés si l'on soupçonne un surdosage.

POSOLOGIE: COMPRIMÉS: Adultes et enfants de plus de 12 ans: 1 comprimé matin et soir. SUSPENSION: Adultes et enfants de plus de 12 ans: 2 cuillerées à thé (60 mg) matin et soir. Enfants de 7 à 12 ans: 1 cuillerée à thé (30 mg) matin et soir. Enfants de 3 à 6 ans: ½ cuillerée à thé (15 mg) matin et soir. L'administration aux enfants doit être limitée à des périodes d'une semaine ou moins, sauf indication contraire du médecin.

PRÉSENTATION: Chaque comprimé blanc, plat, rond, contient 60 mg de terfénadine. Flacons de verre ambré de 100 et 500 comprimés. Chaque mL de suspension blanche contient 6 mg de terfénadine. Flacons de verre ambré de 100 mL.

RÉFÉRENCES:

1. Raimondo, N.H.: Evaluation of the efficacy of and tolerance to terfenadine versus placebo and oxatomide in acute rhinites. Sem Med. **154**:394-407, 1984.
2. Woodward, J.K.: Terfenadine, a new non-sedating H_1 receptor antagonist. Alergia. **31**(1):49-50, 1984 (Abstr).
3. Backhouse, C.I. et coll: Terfenadine in allergic rhinitis. A comparative trial of new antihistamine versus chlorpheniramine and placebo. Practitioner. **226**:347-349, 1982.
4. Cerio, R., Lessof, M.H.: Treatment of chronic idiopathic urticaria with terfenadine. Clin Allergy. **14**:139-141, 1984.
5. Krause, L.B., Shuster, S.: The effect of terfenadine on dermographic wealing. Brit J Dermatol. **110**:73-79, 1984.
6. Hüther, K.J. et coll: Inhibitory activity of terfenadine on histamine-induced skin wheals in man. Europ J Clin Pharmacol. **12**: 195-199, 1977.
7. Monographie, Comprimés et Suspension Seldane, Merrell Dow Pharmaceuticals (Canada) Inc., 7777 Keele Street, Concord, Ontario, 21 mars 1984.
8. Trzeciakowski, J.P., Levi, R.: Antihistamines. Dans: Middleton, E. et coll, éds. Allergy Principles and Practice, 2e éd., pp. 579-582, 1983.
9. Richards, D.M. et coll: Astemizole. A review of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy. Drugs. **28**:38-61, 1984.
10. Howarth, P.H. et coll: Astemizole. A potent histamine H_1-receptor antagonist: effect in allergic rhinoconjunctivitis, on antigen and histamine induced skin weal responses and relationship to serum levels. Brit J Clin Pharmacol. **18**:1-8, 1984.
11. Woodward, J.K., Munro, N.L. Terfenadine, the first non-sedating antihistamine. Arzneim.-Forsch./Drug Res. 32 (II), 1982.

Monographie sur demande.

†Fréquence de sédation comparable à celle du placebo.

Merrell MERRELL, PRODUITS PHARMACEUTIQUES
Merrell Dow Pharmaceuticals (Canada) Inc.,
Concord, Ontario. L4K 1Y7

ACIM
PAAB CCPP

12-84-544F

Le sport et le coeur

Yves Morin[1]

Résumé

La pratique du sport a sur le système cardiovasculaire d'importantes répercussions : l'exercice physique entraîne une augmentation des besoins en oxygène des masses musculaires qui seront assurés par une consommation d'oxygène qui croît progressivement jusqu'à atteindre un plafond ($\dot{V}O_2$ max.). L'entraînement physique détermine des modifications du système de transport d'oxygène qui s'extériorisent par une élévation de $\dot{V}O_2$ max. Par ailleurs, l'examen cardiovasculaire du sujet entraîné révèle un ensemble de signes qu'on qualifie traditionnellement de "coeur d'athlète".

Enfin, à la suite de diverses études de populations, on peut conclure à un rôle préventif de l'exercice physique sur l'apparition de la maladie coronarienne, même si très occasionnellement il semble être responsable de morts subites.

La pratique du sport et de l'exercice physique en général, heureusement de plus en plus répandue, a sur le système cardiovasculaire d'importantes répercussions, pour la plupart bénéfiques, mais occasionnellement nuisibles. À ce sujet, il s'énonce dans le public et les médias, des opinions passionnées, autant favorables qu'hostiles, la plupart du temps sans fondement scientifique : il est donc essentiel pour le médecin de posséder l'imformation objective qui lui permet de conseiller ceux, de plus en plus nombreux, qui le consultent dans ce domaine.

Nous traiterons successivement :

1- Des effets de l'effort physique sur la circulation.
2- Du conditionnement physique.
3- Du coeur d'athlète.
4- Du rôle préventif de l'exercice physique à l'égard de la maladie coronarienne.
5- Du sport et de la mort subite.
6- De l'examen cardiovasculaire de l'athlète.
7- De l'exercice physique et de la réadaptation cardiaque.

1) M.D., département de médecine, Université Laval. Institut de cardiologie, Québec.

Article reçu le : *26.11.84*
Avis du comité de lecture le : *4.1.85*
Acceptation définitive le : *14.2.85*

Les effets de l'effort physique sur la circulation

Les besoins en oxygène des masses musculaires actives déterminent localement, par l'intermédiaire de l'accumulation de métabolites, une vasodilatation qui peut faire passer le débit sanguin musculaire de 5 ml par 100 g au repos à plus de 45 ml par 100 g à l'effort. La stimulation du système nerveux sympathique qui se produit avant même que l'effort ne débute entraîne une tachycardie proportionnelle à l'intensité de l'exercice. Cette augmentation du tonus sympathique entraîne une vaso-constriction des organes splanchniques et des muscles au repos de même qu'une vénoconstriction qui augmente le volume sanguin efficace. La circulation cutanée, d'abord réduite, s'accroît à la suite des besoins de la thermorégulation. La tension artérielle systolique s'élève au cours de l'effort tandis que la tension diastolique demeure inchangée ou s'abaisse légèrement. La circulation coronarienne augmente également proportionnellement au produit de la fréquence cardiaque et de la tension systolique.

Pour assurer le transport de l'oxygène vers les masses musculaires en fonction, le coeur doit accroître son débit qui passe chez l'athlète de 5 l/minute au repos à 25 l/minute à l'effort maximum, cette élévation se réalisant par la tachycardie et l'accroissement de la contractilité myocardique, secondaire à l'augmentation du tonus sympathique, plutôt que par un débit systolique plus considérable. Enfin, à l'autre extrémité de ces interventions en cascade, on assistera à une augmentation proportionnelle de la consommation d'oxygène ($\dot{V}O_2$) qui croît proportion-

nellement l'intensité de l'effort jusqu'à atteindre un plafond, appelé la *consommation maximale d'oxygène* ($\dot{V}O_2$ max), au-delà duquel le sujet ne tire pas de profit supplémentaire à l'oxygène mis à sa disposition. Le $\dot{V}O_2$ max est une notion fondamentale dans l'évaluation fonctionnelle du système cardiovasculaire des sujets normaux et malades. Également dénommée capacité aérobique, ou puissance maximale de travail physique, elle est chez le même sujet une valeur stable variant de moins de 2 % au cours de mesures successives. La $\dot{V}O_2$ max après avoir atteint un sommet entre 16 et 20 ans s'abaisse progressivement avec l'âge. Il est important de connaître les facteurs responsables de la variation de $\dot{V}O_2$ max.

$\dot{V}O_2$ max = (FC max X DS max)X ($\overline{CaO_2}$ max - $\overline{CVO_2}$ min)
FC max = Fréquence cardiaque maximale
DS max = Débit systolique maximal
$\overline{CaO_2}$ max = Contenu maximum en oxygène du sang artériel
$\overline{CVO_2}$ min = Contenu minimum en oxygène du sang veineux mêlé

Cette équation définit cinq paramètres qui peuvent limiter la tolérance à l'effort. 1- La consommation d'oxygène sera évidemment réduite lors de problèmes respiratoires entraînant des déficiences de ventilation ou de diffusion d'oxygène au niveau du poumon. Chez le sujet normal la ventilation maximale à l'effort n'est que de 60 % de la ventilation maximale en laboratoire. Dans l'insuffisance respiratoire, ces valeurs s'équivalent. 2- La fréquence cardiaque maximale diminue avec l'âge. On la fixe approximativement à (220 - l'âge) battements/minute. Les malades souffrant de la maladie du sinus sont incapables d'accroître adéquatement leur fréquence cardiaque et souffrent donc d'une limitation de la capacité fonctionnelle à l'effort. 3- DS max = débit systolique maximal. Il s'agit ici de la quantité de sang éjectée lors de chaque battement cardiaque. Cette valeur dépend de l'état fonctionnel du myocarde, de l'intégrité de l'appareil valvulaire et de l'état de la circulation coronarienne. 4- La $\overline{CaO_2}$ max reflète la capacité du transport artériel en oxygène : il dépend du niveau de l'hémoglobine, de la saturation et de la pression partielle en oxygène. On assistera donc à une diminution de la tolérance à l'effort lors d'anémie, d'exposition aux monoxyde de carbone comme par exemple au cours de l'exposition active ou passive à la fumée de tabac et aux hautes altitudes. 5- Le $\overline{CVO_2}$ ou contenu minimum en oxygène du sang veineux mêlé est le reflet de la capacité d'extraction de l'oxygène par le muscle et se trouve donc réduit chez les malades souffrant de myopathie.

Le conditionnement physique

L'entraînement (aérobique ou d'endurance par opposition à l'entraînement isométrique comme l'haltérophilie) détermine des modifications qui affectent l'ensemble du système de transport d'oxygène : la $\dot{V}O_2$ max peut s'accroître de 25 % chez l'athlète entraîné. On estime que la $\dot{V}O_2$ max s'élève environ alors de 1 % par semaine jusqu'à son nouveau plafond et diminue d'autant ensuite avec le déconditionnement. Cette adaptation se fait à plusieurs niveaux : en premier lieu par une plus grande extraction d'oxygène par les muscles actifs. Les mitochondries musculaires se multiplient et leurs enzymes sont plus actives. Le volume sanguin, le nombre de globules rouges s'accroissent. L'efficacité respiratoire s'améliore. On observe, à la suite d'une augmentation progressive du volume des chambres cardiaques, un accroissement du débit systolique, améliorant ainsi la performance du coeur après un effort donné. Dans nombre de cardiopathies toutefois, une atteinte notable du réseau coronaire ou de la fibre myocardique altère les caractéristiques d'adaptation du myocarde à l'activité physique. L'amélioration de la $\dot{V}O_2$ max est alors due à l'efficacité plus grande de l'extraction de l'oxygène au niveau musculaire.

Le coeur d'athlète

Le conditionnement physique entraîne des modifications réversibles qu'il importe de distinguer de signes pathologiques. Le rythme cardiaque est lent (40-60 battements/min) et la variation physiologique respiratoire est exagérée. À l'auscultation cardiaque un B3 est entendu dans la majorité des cas et on décèle un B4 chez la moitié des athlètes. Dans 40 % des cas, on entend un souffle d'éjection aortique ou pulmonaire. On n'entend jamais un souffle diastolique. L'électrocardiogramme de l'athlète a été étudié en profondeur et révèle d'importantes anomalies se situant au niveau du rythme et de la morphologie des complexes. Tel qu'indiqué plus haut, la bradycardie sinusale est habituelle. Les arythmies auriculaires et même ventriculaires sont fréquentes. L'enregistrement continu de l'électrocardiogramme chez le marathonien à l'entraînement a révélé chez 60 % d'entre eux, des extrasystoles ventriculaires parfois fréquentes et multifocales. Ces arythmies sont sans conséquences chez le sujet sain. (Il peut en être autrement chez le coronarien). On note également chez l'athlète bien entraîné, dans le quart des cas, un bloc auriculo-ventriculaire du 1er ou du 2^{e} degré. Les ondes auriculaires et ventriculaires rapides révèlent dans la moitié des cas des signes d'hypertrophie et les anomalies de la récupération ventriculaire sont également fréquentes. La radiographie pulmonaire montre une augmentation de l'ombre cardiaque confirmée par l'échocardiogramme qui révèle une augmentation des cavités auriculaires et ventriculaires de même qu'une hypertrophie ventriculaire gauche. Tout concourt en somme à élever le débit systolique, élément essentiel à l'augmentation du $\dot{V}O_2$ max.

Le rôle préventif de l'exercice physique sur l'apparition de la maladie coronarienne

L'hypercholestérolémie, l'hypertension artérielle et l'usage du tabac sont des facteurs de risque puissant dans la genèse de la maladie coronarienne : peut-on en dire autant de la sédentarité ? Plusieurs études épidémiologiques le démontrent : nous n'en retiendrons que trois. Paffenberger, qui a fait plus que tout autre dans ce domaine, a suivi pendant plus de 20 ans 6350 débardeurs californiens dont la tâche de travail sur le plan de la dépense énergétique était fixe et bien connnue. Ceux dont la tâche impliquait des périodes d'activité intense ont présenté une diminution significative de la mortalité coronarienne par rapport à ceux dont le travail était plus modéré mais continu. Le risque était indépendant des autres facteurs comme le tabac, le cholestérol sanguin, l'hypertension artérielle. Le même auteur a procédé à une étude du même type sur 16 000 anciens étudiants de l'université Harvard pendant plus de 10 ans. Encore une fois l'activité physique continue, ici constituée essentiellement par des activités sportives, entraînait une baisse de 65 % du risque de la maladie coronarienne. Une étude plus récente conduite à Puerto Rico démontrent encore l'effet nocif indépendant et signifi-

catif de la sédentarité sur la genèse de la maladie coronarienne. Une étude expérimentale cette fois, effectuée sur le singe soumis à un programme de course à pied d'une heure trois fois par semaine pendant trois ans et à une diète athérogénique pendant deux ans, a démontré que le groupe témoin sédentaire seul présentait des anomalies électrocardiographiques de type ischémique, des obstructions coronariennes à l'angiographie et comptait seul des morts subites. Les singes actifs pour leur part, à l'autopsie, présentaient des ventricules gauches plus importants, des coronaires de plus grand diamètre et moins de plaques athéromateuses que les groupes témoins. Il semble donc que pour être efficace dans son rôle préventif à l'égard de la maladie coronarienne, l'activité physique doit être importante, régulière et exécutée assez longtemps avant l'apparition de la maladie coronarienne. Cette dernière assertion semble être confirmée par deux études récentes effectuées sur des sujets ayant déjà présenté un infarctus du myocarde (prévention secondaire). En effet, une étude américaine (The National Exercise and Heart Disease Project) et une étude canadienne (The Ontario Exercise Heart Collaborative Study), toutes deux prospectives et randomisées, ont démontré que les programmes de conditionnement physique n'avaient pas d'effets significatifs sur l'apparition d'un deuxième infarctus du myocarde.

Le sport et la mort subite

En 490 av. J.-C., Pheidippides, un coureur pourtant bien entraîné, s'écroule et meurt après avoir couru de Marathon à Athènes pour y annoncer la victoire des Grecs sur les Perses. Si un tel événement est rare, il attire évidemment l'attention. Il semble qu'un adulte a environ sept fois plus de chances de mourir subitement à l'effort qu'au repos. Au Rhode Island une enquête a révélé que le risque de mort subite se situait autour de un par 400 000 hommes/heures de jogging. Même si cette incidence est très faible, il faut par contre tout mettre en oeuvre pour la prévenir. Noakes, dans une étude portant sur 21 marathoniens sud-africains décédés subitement en action depuis 1974, a noté que seulement trois d'entre eux *n'avaient pas* présenté de symptômes prémonitoires : douleurs thoraciques pour la plupart, dyspnée inaccoutumée, asthénie progressive, douleurs abdominales à l'effort, fièvre et syndrome grippal. Ce phénomène de négation des symptômes, dit de "run through", se répète dans les autres séries de décès au cours de l'effort intense. On ne peut donc pas assez exhorter les sportifs à suspendre leur programme d'entraînement s'il apparaît des malaises inhabituels quelle qu'en soit la nature. Certains facteurs de risque ont aussi été identifiés dans ces séries de mort subite à l'effort, l'hypertension, les cardiopathies reconnues, l'usage du tabac. Chez les sujets de moins de 20 ans par contre, la cause la plus fréquente de ces décès subits à l'effort est constituée par la cardiomyopathie hypertrophique, suivie de l'implantation anormale des artères coronaires et de la rupture de l'aorte dans la maladie de Marfan mais l'incidence en est ici encore plus rare. On voit donc que l'exercice physique est une arme à deux tranchants : si elle semble prévenir l'apparition de la maladie coronarienne, elle peut par contre, dans un petit nombre de cas il est vrai, précipiter chez les sujets qui y sont prédisposés une mort subite. Le rôle du médecin sera donc ici avant tout de détecter ces sujets à haut risque.

L'examen cardiovasculaire du sportif

Les athlètes quel que soit leur âge et qui s'adonnent à des compétitions sportives intenses doivent subir un examen physique annuel. Sur le plan cardiovasculaire on recherchera les maladies suivantes qui constituent des contre-indications absolues au sport compétitif : la cardiomyopathie hypertrophique, les sténoses pulmonaires ou aortiques, les anomalies coronariennes, la coarctation de l'aorte, les cardiopathies cyanogènes et le syndrome de Marfan avec dilatation de l'aorte ou souffle diastolique (recherché en particulier chez les adeptes du basket-ball). Les arythmies suivantes représentent également des contre-indications à la compétition : la tachycardie supra-ventriculaire ou ventriculaire paroxystique, la fibrillation auriculaire paroxystique ou constituée, le Wolff-Parkinson White ou le syndrome du QT allongé compliqué d'arythmie et le bloc auriculo-ventriculaire complet. Enfin les sujets souffrant de myocardite ou de péricardite ou d'insuffisance cardiaque ne peuvent participer non plus à ces activités. Les autres cardiopathies si elles sont compensées de même que l'hypertension artérielle bien contrôlée ne constituent pas de contre-indications au sport compétitif mais on voudra chez ces sujets procéder à une épreuve d'effort dans le but d'évaluer leur capacité fonctionnelle. Chez les adultes qui présentent des facteurs de risques coronariens reconnus, symptomatiques ou possédant des antécédents familiaux coronariens précoces, on procédera à une épreuve d'effort avant de les autoriser à entreprendre un programme d'exercices physiques. Enfin il n'y a pas avantage à faire subir un épreuve d'effort à un sujet asymptomatique, sans hérédité, sans facteur de risque : chez ce sujet, en effet, les faux positifs sont plus fréquents que les vrais positifs.

L'exercice physique et la réadaptation cardiaque

L'exercice physique constitue maintenant une partie intégrante du traitement des cardiaques, des coronariens en particulier. Il existe au pays un grand nombre de programmes de conditionnement physique qui s'adressent à ces sujets. On espérait, au départ, que ces programmes puissent réduire l'incidence d'un deuxième infarctus ou diminuer significativement la mortalité tardive. Ceci n'a pas été démontré jusqu'à maintenant. Toutefois, ces programmes de réadaptation améliorent indiscutablement la capacité fonctionnelle des sujets, allègent leurs symptômes, diminuent leur anxiété et leur dépression réactionnelle et les aident à conserver leur rôle dans la famille et la société. Ces programmes ont trois caractéristiques qui les distinguent des autres activités de conditionnement physique : 1. Ils reposent sur des niveaux d'activités définis par des épreuves d'effort régulièrement répétées. 2. L'effort fourni est gradué toujours en deçà d'un seuil qui se situe autour de la moitié du $\dot{V}O_2$ max pour l'âge. 3. À cause de risques encourus, ils s'effectuent sous supervision médicale. Il est donc important de bien faire la distinction entre ces programmes de conditionnement physique de type préventif qui s'adressent aux sujets bien portants et les programmes de réadaptation cardio-vasculaire qui nécessitent une évaluation plus poussée, une prescrition plus précise et une surveillance étroite des sujets qui s'y adonnent.

▶

Guide thérapeutique

Lopresor® (tartrate de métoprolol)

Comprimés à 50mg et 100mg
Comprimés à 200mg – libération lente

Classification thérapeutique
Agent antihypertenseur et agent anti-angineux.

Action
Le tartrate de métoprolol est un inhibiteur des récepteurs bêta-adrénergiques dont l'effet bloquant prédominant s'exerce sur les récepteurs $bêta_1$.

Indications
a) **Hypertension légère ou modérée:**
Habituellement utilisé en association avec d'autres médicaments, particulièrement avec un diurétique de type thiazide. Il peut toutefois être administré seul comme traitement initial chez les malades qui doivent recevoir d'abord un bêta-bloquant plutôt qu'un diurétique.
L'administration du Lopresor s'est avérée compatible avec celle d'un diurétique ou d'un vasodilatateur périphérique et généralement ces associations ont été plus efficaces que le Lopresor seul. Une expérience limitée d'association avec d'autres agents antihypertenseurs n'a pas révélé d'incompatibilité entre ces agents et le Lopresor.
N'est pas recommandé pour le traitement d'urgence des crises hypertensives.
b) **Angine de poitrine:**
Le Lopresor est indiqué chez les patients atteints d'angine de poitrine due à une cardiopathie ischémique.

Contre-indications
Bradycardie sinusale, blocs auriculo-ventriculaires des deuxième et troisième degrés, insuffisance ventriculaire droite due à l'hypertension pulmonaire, insuffisance cardiaque congestive, choc cardiogénique, anesthésie au moyen d'agents dépresseurs du myocarde, par ex. l'éther et le chloroforme.

Mises en garde
a) *Défaillance cardiaque:* faire preuve de grande circonspection lors de l'administration du Lopresor à des malades ayant des antécédents de défaillance cardiaque puisque l'inhibition par blocage des récepteurs adrénergiques bêta comporte toujours le risque de réduire davantage la contractilité du myocarde et de précipiter la défaillance cardiaque. Chez les patients dont l'histoire cardiaque est négative, une dépression soutenue du myocarde peut conduire à l'insuffisance cardiaque. Au premier signe de menace de défaillance cardiaque, digitaliser les patients et/ou leur administrer un diurétique et surveiller leur réponse étroitement.
Le Lopresor n'abolie pas l'action inotrope de la digitale sur le muscle cardiaque. Cependant l'action inotrope positive de la digitale peut être diminuée par l'effet inotrope négatif du Lopresor quand les deux médicaments sont administrés concurremment. Les effets dépresseurs des bêta-bloqueurs et de la digitale sur la conduction A-V s'additionnent. Si la défaillance cardiaque se poursuit, malgré une digitalisation adéquate et un traitement par diurétique, interrompre le traitement au Lopresor.
b) *Arrêt subit d'un traitement au Lopresor:* Il faut prévenir les malades de ne pas cesser abruptement le traitement. On rapporte l'apparition de crises aiguës d'angine, d'infarctus du myocarde ou d'arythmies ventriculaires, chez les malades angineux à la suite de l'interruption subite d'un traitement par bêta-bloquants. Les deux dernières complications peuvent apparaître avec ou sans aggravation préalable de l'angor. Donc, quand on décide de discontinuer l'administration du Lopresor chez des angineux, il faut réduire la posologie graduellement sur une période d'environ deux semaines et suivre de très près le malade. S'en tenir également à la même fréquence de prises. Dans les cas plus urgents, il faut interrompre par étapes le traitement et suivre le malade d'encore plus près. Si l'angor s'aggrave sérieusement ou si l'insuffisance coronarienne aiguë apparaît, on recommande de recommencer le traitement au Lopresor dans les plus brefs délais, au moins temporairement.
c) On a fait état de diverses éruptions cutanées et d'un xérosis conjonctival. Un syndrome grave (syndrome oculo-muco-cutané) dont les signes comprennent une conjonctivite sèche et des éruptions psoriasiformes, des otites et des sérites sclérosantes est apparu lors de l'utilisation chronique d'un seul inhibiteur bêta-adrénergique (practolol). Ce syndrome n'a pas été observé lors de l'utilisation du Lopresor ou de tout autre agent du même genre. Les médecins doivent envisager la possibilité de telles réactions et discontinuer le traitement si elles surviennent.
d) Une bradycardie sinusale grave peut se manifester. Dans ces cas réduire la posologie.
e) Le Lopresor peut masquer les signes cliniques de l'hyperthyroïdie continue ou de ses complications et donner ainsi une impression fausse d'amélioration. L'interruption subite du traitement peut donc être suivie d'une exacerbation des symptômes d'hyperthyroïdie, y compris la crise thyrotoxique.

Précautions
a) Surveiller étroitement les patients atteints d'affections pouvant provoquer un bronchospasme et leur administrer concurremment un bronchodilatateur.
b) Administrer avec prudence aux malades sujets à l'hypoglycémie spontanée ou à des diabétiques (particulièrement ceux atteints de diabète labile) qui reçoivent de l'insuline ou des hypoglycémiants oraux. Les inhibiteurs bêta-adrénergiques peuvent masquer les signes et les symptômes d'hypoglycémie aiguë.
c) La posologie du Lopresor doit être ajustée individuellement quand ce médicament est utilisé en même temps que d'autres agents antihypertenseurs.
d) Surveiller de près les malades qui reçoivent des médicaments réduisant le taux de catécholamines comme la réserpine ou la guanéthidine. Ne pas associer le Lopresor aux autres bêta-bloqueurs.
e) Les épreuves de laboratoire appropriées doivent être effectuées à intervalles réguliers pendant un traitement à long terme.
f) Le Lopresor ne doit pas être administré aux patients qui prennent le vérapamil. Dans certains cas, lorsque le médecin juge que son administration simultanée est essentielle, on peut instituer un traitement à doses progressives en milieu hospitalier et sous étroite surveillance.
g) *Chez les patients devant subir une intervention chirurgicale d'urgence ou élective:* cesser l'administration du Lopresor graduellement et suivre les recommandations données sous "Arrêt subit du traitement" (voir Mises en garde). L'évidence disponible suggère que les effets cliniques et pharmacologiques du blocage bêta produits par le Lopresor ne sont plus présents 48 heures après l'arrêt du traitement.
Dans les cas d'une intervention chirurgicale d'urgence, les effets du Lopresor peuvent au besoin être renversés par des doses d'agonistes comme l'isoprotérénol ou le lévartérénol.
h) *Utilisation durant la grossesse et l'allaitement:* Le Lopresor traverse la barrière placentaire et apparaît dans le lait maternel. Vu qu'il n'a pas été étudié au cours de la grossesse, il ne faut pas prescrire ce médicament à des femmes enceintes. S'il est essentiel de l'administrer à la mère qui allaite, la patiente doit cesser d'allaiter.
i) *Utilisation chez les enfants:* Le Lopresor n'a pas été étudié chez les enfants.

Réactions indésirables
Cardiovasculaires: Insuffisance cardiaque congestive (voir MISES EN GARDE), effets secondaires dus à la diminution du débit cardiaque, comprenant: syncope, vertiges, étourdissements et hypotension orthostatique. Bradycardie grave, allongement de l'intervalle PR, blocs A-V des deuxième et troisième degrés, arrêt sinusal, palpitations, douleurs thoraciques, extrémités froides, phénomène de Raynaud, claudication, bouffées de chaleur.
Système nerveux central: Céphalée, insomnie, dépression mentale, étourdissements, anxiété, acouphène, faiblesse, sédation, cauchemars, vertiges, paresthésie.
Gastro-intestinales: Diarrhée, constipation, flatulence, brûlures épigastriques, nausées et vomissements, douleurs abdominales, xérostomie.
Respiratoires: Dyspnée, respiration sifflante, bronchospasme, état asthmatique.
Allergiques et dermatologiques (voir MISES EN GARDE): Exanthème, diaphorèse, prurit, éruption psoriasiforme.
O.R.L. et ophtalmologiques: Vision trouble et troubles non spécifiques de la vue, prurit oculaire.
Divers: Fatigue, gain pondéral, diminution de la libido.
Analyses de laboratoire: Les paramètres de laboratoire suivants ont été rarement élevés: transaminases, BUN, phosphatase alcaline et bilirubine. Thrombocytopénie et leucopénie ont été rarement rapportées.

Symptômes et traitement du surdosage
Symptômes: bradycardie, insuffisance cardiaque congestive, hypotension, bronchospasme et hypoglycémie.
Traitement: discontinuer le traitement au Lopresor et suivre le malade de près. De plus, on recommande, le cas échéant, les mesures thérapeutiques suivantes:
1. *Bradycardie et hypotension:*
au début, administrer 1-2 mg d'atropine par voie intraveineuse. Si la réponse n'est pas satisfaisante, on peut administrer un agent presseur tel la norépinéphrine après l'injection préalable d'atropine.
2. *Bloc cardiaque: (deuxième ou troisième degré)*
Isoprotérénol ou stimulateur cardiaque transveineux.
3. *Insuffisance cardiaque congestive:*
traitement habituel.
4. *Bronchospasme:*
aminophylline ou agoniste $bêta_2$.
5. *Hypoglycémie:*
glucose intraveineux.
De fortes doses d'isoprotérénol renversent la plupart des effets de doses excessives de Lopresor. Toutefois, il ne faut pas négliger la possibilité de complications liées à la prise de doses excessives d'isoprotérénol telles que hypotension et tachycardie.

Posologie et administration
a) *Hypertension:* Dose d'attaque: 50 mg b.i.d. Si au bout d'une semaine la réponse n'est pas adéquate, porter la dose à 100 mg b.i.d. Dans certains cas, il faudra peut-être l'augmenter de 100 mg à la fois, à des intervalles d'au moins deux semaines, jusqu'à un maximum de 200 mg b.i.d. qui ne doit pas être dépassé.
Posologie d'entretien habituelle: 150 à 300 mg par jour.
Quand le Lopresor est associé à un autre antihypertenseur déjà administré, commencer le traitement à raison de 50 mg b.i.d. Au bout de 1 ou 2 semaines, la posologie quotidienne peut être augmentée de 100 mg à la fois à des intervalles d'au moins deux semaines jusqu'à maîtrise adéquate de la tension artérielle.
b) *Angine de poitrine:* Dose d'attaque: 50 mg b.i.d. pour la première semaine. S'il s'avère nécessaire d'augmenter encore plus la dose, il faudra hebdomadairement surveiller de très près le patient. La médication sera augmentée par tranche de 100 mg sans excéder au total 400 mg par jour donnés en deux ou trois doses fractionnées.
Dose d'entretien habituelle: 200 mg par jour.
Marge posologique: de 100 à 400 mg par jour en doses fractionnées. Ne pas administrer plus de 400 mg de Lopresor par jour.
c) *Lopresor SR 200 mg – comprimés à libération lente:* Lopresor SR 200 mg est destiné seulement au traitement d'entretien des patients dont l'état exige des doses de 200 mg par jour.
On doit toujours utiliser les comprimés ordinaires en début de traitement et dans l'établissement de la posologie individuelle. Les hypertendus et les angineux qui prennent un comprimé à 100 mg deux fois par jour en traitement d'entretien peuvent passer à un comprimé Lopresor SR à 200 mg le matin.
Les comprimés Lopresor SR 200 mg sont à avaler entiers.

Présentation
Lopresor
Comprimés: 50 mg:
enrobage pelliculaire, en forme de capsule, rouge pâle portant sur une face une sécante et de chaque côté de celle-ci le code d'identification 51 et le monogramme Geigy sur l'autre.
Comprimés: 100 mg:
enrobage pelliculaire, en forme de capsule, bleu pâle, portant sur une face une sécante et de chaque côté de celle-ci le code d'identification 71 et le monogramme Geigy sur l'autre.
Lopresor SR
Comprimés à 200 mg libération lente:
enrobage pelliculaire, rond, jaune pâle, monogrammé Geigy sur une face, et portant le code CDC sur l'autre.
Monographie fournie sur demande.

PAAB
CCPP
G-2070

Geigy
Mississauga, Ontario
L5N 2W5

Conclusion

On vient de le voir, le conditionnementt physique est un phénomène social de plus en plus apparent auquel le clinicien ne peut rester indifférent. Comme dans tout autre domaine, il importe au départ de connaître les répercussions morphologiques et physiologiques de l'exercice sur l'organisme sain. Par ailleurs les activités sportives, régulièrement conduites, précocément débutées et suffisamment ardues représentent un moyen de prévention réelle vis-à-vis les affections cardio-vasculaires. Dans son rôle social, le clinicien doit prôner la mise en place de facilités sportives pour la population, en particulier dans les secteurs sociaux-économiques les moins favorisés qui sont maintenant les plus sédentaires. En pratique, le clinicien questionnera les habitudes d'activités de ceux qui le consultent et recommandera un niveau d'activités appropriées à leur condition : il portera à cet égard une attention particulière aux jeunes adultes. En contrepartie, l'activité physique comporte un risque faible mais sérieux d'accidents cardiaques : il est possible de reconnaître les sujets à risque. Enfin l'exercice physique est maintenant utilisé comme agent thérapeutique de réadaptation pour les affections cardiovasculaires, coronariennes en particulier : il s'inscrit ici dans le cadre de programmes spécialisés dont les objectifs et les moyens sont tout à fait différents des activités sportives habituelles.

Summary

Several changes in the cardiovascular system are observed following the practice of sports : muscular oxygen requirements are increased during exercise and this leads to a rise of oxygen consumption which reaches a maximum : $\dot{V}O_2$ max. Changes also occur, after physical training, in the oxygen transport system and $\dot{V}O_2$ max. increases in this situation. Examination of the trained subject will show a set of signs, often labeled as "The Athletes Heart".

Finally, several population studies have demonstrated a preventive role of exercise on coronary artery disease, even if occasionally, it may be responsible for episodes of sudden death.

▶ page 526

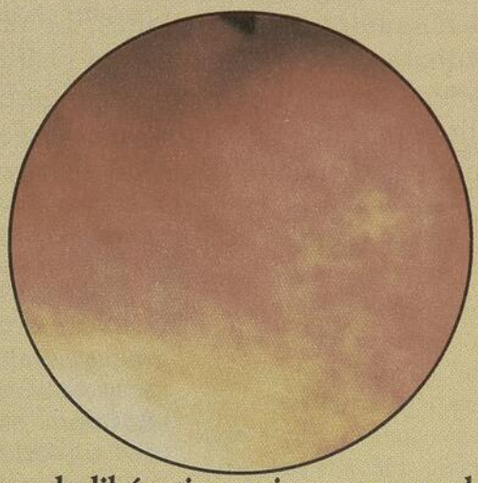
De la première étude endoscopique du KCl solide chez les humains[1]

LA PLUS FORTE ÉVIDENCE À DATE POUR MICRO-K



Avec une forme potassique à matrice de cire

'...nos résultats endoscopiques indiquent que l'atteinte aiguë à la muqueuse oesophagienne gastrique et duodenale est considérablement plus répandue que l'on croyait antérieurement.'



Avec la libération micro-encapsulée unique de Micro-K

'Apparamment, la large dispersion et la libération lente caractéristiques des cristaux de KCl micro-encapsulés minimisent le contact physique...[avec] le revêtement sensible de la muqueuse.'

'Les caractéristiques de dispersion du KCl micro-encapsulé diffèrent de celles des préparations à matrice de cire qui ne se dispersent pas. Des études cliniques ont démontré clairement la propension des préparations à matrice de cire à endommager la muqueuse gastrique, particulièrement quand la motilité gastro-intestinale est diminuée. Dans ces mêmes études cliniques, la fréquence et la gravité des lésions gastriques étaient plus faibles avec le Micro-K.

De la section d'actions de la monographie approuvée de Micro-K.

[1]*McMahon FG, Ryan JR, Akdamar K, Ertan A. Upper gastrointestinal lesions after potassium chloride supplements: a controlled clinical trial. Lancet 1982; ii:1059-61.*

MICRO-K®
(Chlorure de Potassium)

Extencaps® à libération prolongée, 600 mg (8 mEq)

A·H·ROBINS A. H. ROBINS CANADA INC.
MISSISSAUGA, ONTARIO – MONTREAL, QUEBEC

PAAB
CCPP

Renseignements thérapeutiques page 517

L'arthroplastie à double cupule : *analyse de 36 cas*

André Guimont[1], Georges-H. Laflamme[2], Bruno La Haye[3] et Michel Blanchet[3]

Résumé

L'arthroplastie à double cupule (ADC) cimentée a été suggérée ces dernières années comme une alternative à l'arthroplastie totale conventionnelle de remplacement de la hanche. Il s'agit d'une étude rétrospective de 36 cas d'ADC effectuées chez 30 patients du CHUL de juillet 1978 à septembre 1983. Le suivi moyen est de 45 mois.

Les buts de cette étude sont : 1. Examiner les résultats après une longue période. 2. Voir s'il y a corrélation entre la clinique et la radiologie. 3. Analyser le taux d'échec. On a enregistré un taux de succès de 64% et un taux d'échec de 36% dont 14% peuvent être qualifiés d'échecs potentiels. Cette étude de 36 cas après un long suivi indique une fréquence élevée de descellement des composantes fémorales et acétabulaires. Le principe de l'ADC semble inadéquat ou, pour le moins, on peut considérer cette technique comme étant à l'état expérimental et elle ne devrait plus être utilisée tant que des statistiques sérieuses à long terme ne nous auront pas démontré des résultats supérieurs.

L'arthroplastie à double cupule (ADC) cimentée a été suggérée ces dernières années comme une alternative à l'arthroplastie totale conventionnelle de remplacement de la hanche. Les principes de cette arthroplastie consistaient en une conservation de la tête et du col sans violation du canal médullaire, en un transfert plus physiologique des forces au fémur proximal et en une diminution des corps étrangers mis en place. En cas d'échec, il y avait toujours la possibilité de la modifier en prothèse totale habituelle ou même en arthrodèse[6].

Les indications de l'ADC demeurent sensiblement les mêmes que pour la prothèse totale. Les patients ont tous de la douleur, une fonction diminuée, de même qu'une articulation en voie de destruction quoiqu'aucun n'ait une destruction grave de la tête fémorale. En général, la moyenne d'âge est plus jeune pour l'ADC, l'âge demeurant un des critères de base pour la sélection des patients[11].

Malgré l'enthousiasme qui a suivi les premières études sur le sujet, l'ADC n'est pas sans complication. Plusieurs problèmes ont retenu l'attention dans les dernières séries présentées soit les fractures de stress, les descellements de cupule fémorale et les calcifications hétérotopiques.

Les buts de cette présente étude sont :

1. de revoir les résultats après une longue période (environ 4 ans) ;
2. voir s'il y a une corrélation entre la chimique et la radiologie ;
3. analyser les causes d'échec.

Matériel et méthode

Il s'agit d'une étude rétrospective de 36 cas d'arthroplastie à double cupule effectuée chez trente patients au Centre hospitalier de l'Université Laval de juillet 78 à septembre 80. Tous les dossiers et les radiographies furent revus par les auteurs et les patients ont tous été examinés récemment. Le suivi moyen est de 45 mois (3 ans et 9 mois), variant de 21 à 59 mois. Il y a 17 femmes et 13 hommes. L'âge varie de 12 à 76 ans pour une moyenne de 46 ans. Au point de vue du diagnostic, 12 patients étaient atteints d'arthrose, 11 d'arthrite rhumatoïde, 4 de spondylite ankylosante, 2 d'arthrite rhumatoïde juvénile et 1 patient de nécrose avasculaire.

Trois sortes de cupule furent utilisées : cupule de Wagner (2 cas), cupule Indiana (4 cas) et cupule de Tharies (30 cas). Lors de la technique chirurgicale, 19 patients ont eu une ostéotomie trochantérienne.

Nous avons utilisé la classification clinique de D'Aubigné et Postel qui repose sur les trois facteurs suivants : la douleur, la fonction et le mouvement, chaque élément étant gra-

1) M.D., F.R.C.S. (C). Professeur chargé d'enseignement, Université Laval. Membre actif, hôpital Notre-Dame de Charny. Membre conseil, Centre François-Charon. Orthopédiste, Centre hospitalier de l'Université Laval.

2) M.D., F.R.C.S. (C). Professeur chargé d'enseignement, Université Laval. Orthopédiste, Centre hospitalier de l'Université Laval.

3) M.D. Résident en orthopédie.

Article reçu le : *9.7.84*
Avis du comité de lecture le : *27.8.84*
Acceptation définitive le : *4.10.84*

dué de 6 à 1 ; 6 étant la normale et 1 étant la pire situation. Les critères ajoutés par Charnley (A,B,C) ont également été retenus pour compléter cette classification ; A se rapportant à un patient ayant une seule hanche touchée sans aucune autre atteinte affectant la fonction de la marche ; B signifiant un patient ayant deux hanches touchées sans autre atteinte de la fonction de la marche et C se rapportant à un patient ayant une ou deux hanches atteintes ainsi qu'une autre lésion modifiant sa fonction de marche.

La classificaton radiologique utilisée fut celle de De Lee et Charnley qui tient compte de la distribution de la zone de radio-transparence de l'acétabulum (3 zones) (type 1, 2, 3) et de l'épaisseur en mm à la partie la plus large de l'acétabulum. Les épaisseurs ont été regroupées en quatre divisions soit $< 0,5$ mm, $< 1,0$ mm, $< 1,5$ mm et $> 1,5$ mm^2.

Les résultats cliniques ont été recueillis de la façon suivante. Ayant utilisé la classification de d'Aubigné et Postel, nous avons convenu arbitrairement que les résultats devraient être divisés comme suit : pour les catégories A et B, les 3 chiffres obtenus sont additionnés et si le total est 17-18 ceci est excellent, 16-15 très bon, 14 bon, 12-13 médiocre et moins de 12 mauvais.

Pour la catégorie C, la fonction ne peut être additionnée vu que par définition, cette catégorie comprend une atteinte de la fonction de la marche par des facteurs autres que la hanche. Les deux chiffres (douleur et mouvement) sont additionnés pour le total, 11-12 étant excellent, 10 très bon, 9 bon, 8 médiocre et moins de 8 mauvais.

Résultats

Les résultats ont été divisés en deux catégories : clinique et radiologique.

Les résultats cliniques obtenus ont été les suivants, soit 17 excellents, 10 très bons, 1 bon, 3 médiocres et 5 mauvais. Pour les catégories A et B, nous avons eu 6 résultats excellents, 6 très bons, 1 bon, 1 médiocre et 3 mauvais. Pour la catégorie C, nous avons eu 11 résultats excellents, 4 très bons, aucun bon, 3 médiocres et 2 mauvais.

Les catégories, excellent, très bon et bon ont été qualifiées de succès soit 28 hanches sur 36 pour un taux de 78%. Les catégories médiocre et mauvais ont été qualifiées d'échec soit 8 hanches sur 36 pour un taux de 22%.

Parmi les succès, on remarque que la gradation moyenne de la douleur est passée de 3,0 en pré-opératoire à 5,6. La fonction est passée de 2,9 à 4,6 et le mouvement de 3,6 à 5,4.

Parmi les échecs, on s'aperçoit que la gradation moyenne de la douleur est passée de 3,1 en période pré-opératoire à 4,0. La fonction est passée de 2,9 à 3,4 et le mouvement de 2,0 à 2,8.

Nous avons obtenu du succès avec 28 hanches chez 24 patients. L'âge varie de 32 à 76 ans. Le ratio est de 13 femmes pour 12 hommes. Neuf patients souffraient d'arthrose, les autres ayant une arthropathie inflammatoire sauf un cas de nécrose avasculaire.

On a noté 8 cas d'échec chez 7 patients dont l'âge varie de 13 à 65 ans. Six de ceux-ci survinrent chez des femmes. Trois patients souffraient d'arthrose, trois de polyarthrite rhumatoïde dont un de type juvénile. Chez une patiente, il y eut un échec bilatéral. L'échec des huit hanches fut causé par un descellement de la composante fémorale. Sept patients ont été réopérés et reçurent une prothèse totale conventionnelle. Un patient sera réopéré si l'état général le permet. Deux patients ont été opérés dans un autre centre. Parmi les cinq cas révisés dans notre centre, nous avons noté en période per-opératoire un descellement de toutes les composantes fémorales et un descellement de la composante acétabulaire de trois des cinq hanches. Les complications systémiques rencontrées ont consisté en un cas d'infection superficielle à la hanche et en deux cas de thrombo-phlébite profonde. Aucun cas d'infection profonde ni d'embolie pulmonaire ni de décès ne fut observé.

Les manifestations radiologiques ont été regroupées en régions anatomiques. Il y a eu 12 descellements de la composante fémorale dont 10 avec hanche en varus et 2 avec déplacement interne et deux cas où le col est court du fait d'un alésage trop important. Deux patients avaient une encoche du col. Six cupules fémorales avaient un léger varus initial ($<10°$) et une a été placée avec un varus exagéré ($>20°$).

Au niveau du grand trochanter, on a enregistré deux cas de non-union sur 19 ostéotomies. À noter que ces deux cas ont également eu un descellement de la composante fémorale.

Au niveau de la composante acétabulaire, un cas de bascule a été noté, cette composante ayant migré en varus avec la composante fémorale. On a aussi observé trois cas d'ossification hétérotopique mineure à la radiographie sans handicap fonctionnel majeur pour le patient.

Une radio-transparence complète i.e. dans les trois zones a été notée dans vingt-sept cas soit un taux de 75%. Une radio-transparence partielle était présente dans neuf cas soit 25%.

Des 36 cas du début, on a remarqué une zone de radio-transparence dans 14 cas en période post-opératoire immédiate, soit 7 cas dans une seule zone, 5 cas dans deux zones et 2 cas dans trois zones.

Des 22 cas qui n'avaient pas de zone de radio-transparence, 15 ont évolué vers une radio-transparence touchant les trois zones et 7 cas vers une ou deux zones. Des 14 cas qui avaient une radio-transparence dès le début, 12 cas ont évolué vers trois zones, 2 cas vers une ou deux zones.

Discussion

Plusieurs auteurs ont rapporté que leurs bons résultats initiaux n'ont pas duré. Freeman rapporte un taux d'échec de 35% sur 109 hanches avec un suivi de 3 à 6 ans[4,5]. Trentavi et Vaccarivo qui avaient un taux de succès de 98% sur 50 hanches avec un suivi de moins de deux ans, rapportent un taux de succès à 57% à 4 ans. Capello et Tranck ont un taux de révision à 30% après 2 à 4 ans[7,8].

Dans notre étude, on a un taux de succès clinique de l'ordre de 78%. Par contre lorsqu'on fait une corrélation entre la clinique et la radiologie, nous avons 5 hanches qui peuvent être qualifiées d'échec potentiel car si le résultat clinique est acceptable, par contre les manifestations radiologiques ne sont pas satisfaisantes. De ces cinq hanches, quatre cas sont des succès cliniques mais la radiographie a montré une bascule de la composante fémorale en varus avec auto-stabilisation apparente. Ce taux d'échec potentiel est de 14%. Ainsi notre taux réel de succès passe à 64% et les échecs montent à 36%.

Que pouvons-nous conclure de ces résultats ? Avec un suivi allongé de deux ans, le taux d'échec clinico-radiologique a doublé, se situant autour de 36%. Ces chiffres suivent le courant de la littérature mondiale. L'âge et le

Lectopam® (bromazépam)

Renseignements posologiques

Indications :
Traitement de brève durée des manifestations d'anxiété excessive chez les malades atteints de névrose d'angoisse.

Contre-indications :
Hypersensibilité connue aux benzodiazépines ou myasthénie grave.

Mise en garde :
Déconseillé pour les troubles dépressifs, psychose ou chez les sujets de moins de 18 ans. Aviser les malades d'éviter la prise d'alcool et d'autres médicaments dépresseurs du SNC. Inciter les malades à s'abstenir de conduire un véhicule, d'utiliser des machines dangereuses ou de s'engager dans des activités exigeant une parfaite acuité mentale et de la coordination physique. Déconseillé chez la femme enceinte ou la nourrice. Aviser la patiente susceptible de concevoir de consulter son médecin si elle désire devenir enceinte ou croit l'être.

Précautions :
En gériatrie, amorcer le traitement avec la plus faible dose possible et l'augmenter graduellement afin d'éviter l'hypersédation ou une atteinte neurologique. Ne devrait pas être administré aux sujets enclins à l'abus des médicaments ; la prudence s'impose chez les sujets prédisposés à la dépendance psychologique. Retirer graduellement si administré à fortes doses pendant une période prolongée ou si l'on soupçonne de la dépendance chez le malade. Ne pas administrer aux malades psychotiques sur pied, vu la possibilité de réactions paradoxales. En présence de dysfonction hépatique ou rénale, amorcer le traitement par une dose très faible et augmenter la posologie en tenant compte du degré d'atteinte de ces organes. Surveiller étroitement le malade et effectuer périodiquement des épreuves de laboratoire. Si l'on doit répéter le traitement, effectuer périodiquement des numérations globulaires et des épreuves de la fonction hépatique.

Réactions indésirables :
Les plus fréquentes sont la somnolence, l'ataxie et des étourdissements. L'emploi des benzodiazépines peut donner lieu à des réactions paradoxales. Moins frequemment, on retrouve : troubles visuels, céphalée, convulsions, troubles de l'élocution, confusion mentale, troubles de l'humeur, nervosité, troubles du sommeil, léthargie, stupeur, xérostomie, nausées, vomissements, troubles gastro-intestinaux non spécifiques, spasmes ou faiblesses musculaires, hypotension, tachycardie, prurit, rash, incontinence, modification de la libido, variations des paramètres hématologiques et des tests de la fonction hépatique.

Posologie et administration
Adapter la posologie à chaque cas pour prévenir la dépression excessive du SNC. La cure initiale ne doit pas dépasser une semaine sans une réévaluation de l'état du malade pour justifier une courte prolongation. Au besoin, on peut ajuster la posologie après une semaine.

Posologie habituelle pour adultes :
Au début, 6 à 18 mg par jour en doses fractionnées égales, selon la gravité des symptômes et la réaction du malade. Amorcer le traitement par des doses faibles et ajuster la posologie par la suite, au besoin. La posologie optimale varie entre 6 et 30 mg par jour, en doses fractionnées. Dans des cas exceptionnels, on peut utiliser des doses allant jusqu'à 60 mg par jour.

Sujets âgés et affaiblis :
La dose initiale ne devrait pas dépasser 3 mg par jour en doses fractionnées. Ajuster soigneusement cette posologie en fonction de la tolérance et de la réaction du malade.

Présentation :
Comprimé rose, cylindrique et biplan, dosé à 3 mg de bromazépam.
Comprimé vert, cylindrique et biplan, dosé à 6 mg de bromazépam. Flacons de 100 et 500.
Monographie disponible sur demande.

Références :
1. Fontaine R, Chouinard G et coll. Efficacy and Withdrawal of Two Potent Benzodiazepines: Bromazepam and Lorazepam. Psychopharmacol Bull. Vol. 21, No. 1, 1985, p. 91-92, sous presse.
2. Heinze G, Bromazepam and Lorazepam in Anxiety Neurosis. 6e Congrès mondial de psychiatrie, Honolulu, 1977.

©Copyright 1985 Hoffmann-La Roche Limitée
® Marque déposée
5017 CCPP PAAB

ROCHE®
Hoffmann-La Roche Limitée
Etobicoke, Ontario
M9C 5J4

À l'avant-garde de la recherche en médecine et en chimie

diagnostic initial ne peuvent être retenus comme cause d'échec. Cependant nous avons plus d'échecs chez les femmes que les hommes (radio 6/1). L'approche latérale avec ostéotomie du grand trochanter peut être un facteur d'échec : dans notre étude sur les 19 cas d'ostéotomie, il y a deux cas de non-union et dans ces deux cas on a une bascule en varus de la composante fémorale.

L'ossification hétérotopique (3 cas) a été mineure et n'a pas causé de problème.

Il n'y a pas toujours de corrélation entre la clinique et la radiologie ; en effet, certains bons résultats cliniques s'accompagnent de descellement de la composante fémorale ; ce sont ces cas que l'on a appelé échec potentiel.

Toutes les cupules acétabulaires avaient un certain degré de radio-transparence. Des 27 cas qui sont touchés dans les trois zones, 15 cas ont plus de 1,5 mm d'épaisseur et 12 cas ont moins de 1,5 mm. Nous avons 5 de nos échecs parmi les premiers et deux échecs parmi ces 12 cas. Bien que la cause de l'échec soit habituellement du côté de la cupule fémorale, on a remarqué que la cupule acétabulaire était descellée dans la moitié des cas lors de révision. Des 5 hanches que nous avons révisées, 3 hanches avaient un descellement des deux composantes.

Quelles sont les causes d'échec ? Les descellements se retrouvent habituellement du côté fémoral. Plusieurs causes ont été invoquées[3,11,12].

Premièrement les erreurs de technique : Ici nous avons un cas de varus initial exagéré et une encoche au col ayant entraîné des échecs ; de plus nous n'utilisions pas la pressurisation et le lavage en jet.

Deuxièmement la défaillance vasculaire de l'os à la suite de l'ostéotomie du grand trochanter, la prise de stéroïdes, etc.

Troisièmement, une substance osseuse inadéquate comme chez les patients souffrant d'arthropathie inflammatoire avancée.

Du côté acétabulaire, on croit que le descellement est causé par un mauvais design de la cupule. Elle est trop large et trop mince et elle manque de résistance. Elle transmet mal les contraintes de force au niveau des interfaces, ce qui amène des bris ou des descellements.

Conclusion

En somme cette étude de 36 cas avec un long suivi indique une fréquence élevée de descellemnt des composantes fémorale et acétabulaire. Le principe de l'ADC semble inadéquat, ou pour le moins, on peut considérer cette technique comme étant à l'état expérimental et elle ne devrait plus être utilisée tant que des statistiques sérieuses à long terme ne nous auront pas démontré de meilleurs résultats.

Summary

This is a retrospective study of thirty-six cases of double cup arthroplasties (ADC) done in thirty patients with a mean follow-up of forty-five months.

There is a twenty-two percent rate of clinical failure, mostly caused by loosening of one or both components. There is not always correlation between clinical results and radiology. For instance, five hips have a good clinical result, even if X-Ray manifestations are not satisfactory. This is a fourteen percent of potential failure, that gives a mean over all failure of thirty-six percent, which is similar to what is found actually in literature. At the end of the study, there was a demarcation line around the acetabular component in all cases.

We conclude that double cup arthroplasty is still an experimental surgery and should be used only as such until large series with long follow-up can demonstrate better results.

Bibliographie

1.Amstutz H.C. : Surface Replacement of the Hip with the Tharies System. J.B.J.S. ; 63-A (7) : 1069-77.

2.De Lee J., Charnley J. : Radiological Demarcation of Cemented Sockets in Total Hip Replacement. C.O.R.R. ; (121) : 20-32.

3.Dutton R., Amstutz H.C., Thomas B.J., Hedley A.K. : Tharies Surface Replacement for Osteonecrosis of the Femoral Head. J.B.J.S. ; 64-A (8) : 1225-1237.

4.Freeman M.A.R., Bradley Gary W. : ICLH Surface Replacement of the Hip. J.B.J.S. ; 65-B (4) : 405-411.

5.Freeman M.A.R., Cameron H., Brown G.C. : Cemented Double Cup Arthrosplasty of the Hip. C.O.R.R., (134) : 45-52.

6.Freeman M.A.R. : Some Anatomical and Mechanical Considerations Relevant to the Surface Replacement of the femoral Head. C.O.R.R. ; (134) : 19-24.

7.Head William C. : Total Articular Re-Surfacing Arthroplasty. J.B.J.S. ; 66-A (1) : 38-34.

8.Head William C. : Wagner Surface Replacement Arthroplasty of the Hip. J.B.J.S. ; 63-A (3) : 420-437.

9.Jolley M., Salvati E., Brown G. : Early Results and Complications of Surface Replacement of the Hip. J.B.J.S. ; 64-A (3) : 366-377.

10.Lang A., Klassen R. : Cup Arthroplasties in Teen-Agers and Children. J.B.J.S., 59-A (4) : 444-450.

11.Steinberg M. : Symposium on Surface Replacement Arthroplasty of the Hip. C.O.R.R. ; 1-B (4) : Oct. 1982.

12.Wagner H. : Surface Replacement Arthroplasty of the hip. C.O.R.R. ; (134) : 102-130.

LE PROGRAMME DE SUBVENTIONS POUR L'INSTALLATION DU CHAUFFAGE BI-ÉNERGIE DANS LES INSTITUTIONS



LA SOLUTION MODERNE AUX PROBLÈMES DES COÛTS DE CHAUFFAGE DES GRANDS IMMEUBLES

Ce programme d'Hydro-Québec répond aux attentes des administrateurs qui cherchent un moyen de chauffer les écoles, hôpitaux, églises ou édifices gouvernementaux d'une façon ***économique et rationnelle.***

En plus des subventions, ce programme complet offre un prêt sans intérêt. Par ailleurs, les institutions peuvent bénéficier d'un tarif d'électricité avantageux par rapport au prix du mazout. Renseignez-vous auprès du service de la Clientèle d'Hydro-Québec.

de l'énergie et du cœur

L'électrifficacité

Utilisation rationnelle de la scintigraphie myocardique au thallium-201 basée sur l'analyse statistique : *visions pratiques*

Michel Cérino[1] et Georges Dupras[2]

Résumé

La scintigraphie du myocarde au thallium-201 trouve son application la plus rationnelle si elle est utilisée en considérant :

- la sensibilité et la spécificité du test ;
- la prévalence par groupe d'âge de la maladie coronarienne dans la population générale.

Le contexte clinique est donc un élément essentiel à une bonne interprétation de l'examen.

Introduite vers 1975 par Lebowitz[1], la scintigraphie myocardique au thallium fut la source d'innombrables publications depuis les dernières années. Plusieurs applications cliniques sont maintenant reconnues, la principale étant la recherche de la maladie coronarienne (MC)[2]. Dans un effort continu pour diminuer le nombre de tests traumatisants et pour faciliter le dépistage dans la population générale, l'ECG à l'effort, en association avec la scintigraphie au thallium-201 (T1-210), permet en outre de poser le diagnostic de MC, d'effectuer une meilleure sélection des malades qui devront subir un examen plus poussé, en l'occurrence une coronarographie, et d'assurer un suivi après un traitement chirurgical[3].

Survol physiologique et physio-pathologique

La recherche de substances radioactives qui permettrait de "voir" l'ischémie a conduit à l'utilisation du thallium (T1) qui, injecté sous forme ionisée, se comporte comme un analogue de l'ion potassium et est ainsi capté par différents organes, dont le myocarde où s'accumule environ 4% de la dose injectée[3]. La technique habituelle consiste à injecter du T1 intraveineux environ une minute avant la fin de l'effort sur tapis roulant et des images du coeur sont obtenues immédiatement et 4 heures plus tard. La distribution initiale du T1 est proportionnelle au degré de perfusion régionale des différents segments du myocarde. Les images tardives sont le reflet de ce que l'on a appelé la "redistribution" du T1[1]. Ainsi, une zone qui ne capte pas le T1 à la fois sur les images initiales et à la redistribution 4 heures plus tard, sera interprétée comme un infarctus ancien, alors qu'une autre qui se comblera complètement ou partiellement sur les images tardives, sera perçue comme une lésion ischémique. Une bonne corrélation existe entre la localisation des défauts de perfusion identifiés à la scintigraphie et la distribution des sténoses à la coronarographie. L'interprétation des images requiert, cependant, une bonne expertise de la part de l'observateur afin d'assurer une bonne valeur diagnostique[4].

Inférences statistiques

Comme il existe beaucoup de variations dans la qualité de l'examen en fonction de l'âge, du sexe, de la motivation ou de la symptomatologie du malade, ce test n'est pas parfait et sa valeur sera fluctuante selon le type de population étudié. En effet, le résultat de plusieurs tests non-traumatisants aura une signification différente selon qu'il sera appliqué à une population à risque élevé d'être atteint d'une maladie "X" ou, au contraire, à une population où la chance de trouver la même maladie sera infime[5]. On est alors amené à considérer la prévalence de la maladie recherchée, qui peut s'exprimer par le pourcentage de patients atteints d'une maladie déterminée à l'intérieur d'un groupe d'individus donnés. Ainsi, la probabilité de présence d'une MC chez une femme de 35 ans, asymptomatique, est beaucoup plus faible que chez un homme de 50 ans qui présente de l'angine atypique.

1) M.D., résident en médecine nucléaire.

2) M.D., chef du département de médecine nucléaire, Institut de cardiologie de Montréal.

Abréviations :

MC : maladie coronarienne ; FCMP : fréquence cardiaque maximale prédite.

Tirés à part :

Docteur Georges Dupras, Institut de cardiologie de Montréal, 5000, rue Bélanger Est, Montréal (Québec) H1T 1C8

Article reçu le : *28.5.84*
Avis du comité de lecture le : *27.6.84*
Acceptation définitive le : *31.7.84*

De ce fait, si une scintigraphie à l'effort est effectuée dans le premier cas et revient positive, il faut que l'observateur élimine la possibilité d'un faux positif ; de même, l'examen pratiqué dans le deuxième cas et qui s'avère négatif, a une certaine probabilité d'être un faux négatif. Le contexte clinique revêt donc une importance toute particulière.

Le tableau I[6] indique les probabilités dites pré-tests d'une population nord-américaine d'être atteinte de MC significative (>50% de sténose) selon la symptomatologie du malade. La scintigraphie au T1 étant réalisée de concert avec une épreuve d'effort adéquate (≥85% FCMP), on peut établir une table de probabilités dites post-test de MC pour l'ECG à l'effort seul et une autre dérivée de la première, selon les résultats de la scintigraphie et de l'ECG combinés.

Les tableaux II, III et IV utilisés à notre centre illustrent les probabilités de MC avec un ECG à l'effort seul ou combiné à une scintigraphie normale ou positive. Les probabilités varient selon l'âge, le sexe, la symptomatologie et le sous-décalage du segment ST durant l'effort.

L'approche qui consiste à calculer une nouvelle probabilité à partir d'une première, compte tenu d'un nouvel examen, constitue l'essence même du théorème de Baye's dont le développement dépasse le but de cet article[5]. Ces énoncés nous amènent à poser les questions pratiques suivantes :

- En effectuant une épreuve d'effort seule chez mon patient (classé selon le tableau pré-test), vais-je changer de beaucoup ses chances d'avoir une MC si son test est positif?
- Vais-je exclure avec suffisamment de certitude la même maladie avec un test négatif ?

Les mêmes questions prévalent pour la scintigraphie au T1 combinée à l'ECG à l'effort.

Ceci pré-suppose que l'on connaisse la sensibilité et la spécificité du test[7]. La sensibilité est le pourcentage de tests positifs dans une population de gens atteints de la maladie recherchée ("vrais" positifs). Le test idéal devrait détecter 100% des patients atteints. La spécificité est le pourcentage de tests négatifs dans une population exempte de la maladie recherchée ; le test idéal devrait être négatif dans 100% des cas. Donc, si un test est positif dans ce groupe, il s'agira d'un faux positif ; on comprend alors que notre test se dégrade à mesure que le nombre de faux positifs augmente.

L'ECG à l'effort seul souffre de plusieurs défauts dont une fréquence non négligeable de faux positifs (en particulier chez les femmes) et de faux négatifs. On pourrait souhaiter que la sensibilité (moyenne de 64%) et la spécificité (moyenne de 85%) de l'ECG à l'effort puissent être meilleures[8,9]. L'ajout de la scintigraphie nous permet d'augmenter, de façon appréciable, la valeur de l'examen et, très souvent, de trancher la question dans les cas de douleurs thoraciques non classiques avec ECG à l'effort antérieur négatif ou positif. Diverses études ont établi que la sensibilité de la scintigraphie au thallium varie de 75 à 95% et la spécificité de 85 à 95%. Cette variation est en grande partie due à la prévalence de la maladie dans le groupe de gens visés, donc à la qualité de l'échantillonnage. Dans notre centre, la sensibilité et la spécificité de la scintigraphie ont respectivement été évalués à 80% et 95%.

Les 4 cas donnés en exemple (voir figures 1 à 4), illustrent différentes situations cliniques et l'interprétation de la scintigraphie et de l'ECG. La corrélation radiologique fut intentionnellement omise pour insister sur le diagnostic clinique à poser et la décision de soumettre ou non le malade à un examen traumatisant.

Tableau I

Probabilité de maladie coronarienne obstructive dans la population selon l'âge, le sexe et la symptomatologie

Âge	Asymptomatique		Douleur non spécifique		Angor atypique		Angor typique	
	H	F	H	F	H	F	H	F
35	1,9	0,3	5,2	0,8	21,8	4,2	69,7	25,8
45	5,5	1,0	14,1	2,8	46,1	13,3	87,3	55,2
55	9,7	3,2	21,5	8,4	58,9	32,4	92,0	79,4
65	12,3	7,5	28,1	18,6	67,1	54,4	94,3	90,6

Adapté du New England Journal of Medicine, 300 (24) : 1352 (Diamond, Forrester).[6]
H = Homme. F = Femme

Tableau II

Probabililté de maladie coronarienne obstructive après électrocardiogramme à l'effort

Âge	Asymptomatique		Douleur non-spécifique		Sous-décalage segment ST	Angor atypique		Angor typique	
	H	F	H	F		H	F	H	F
35	43	11	68	24	>2,5 mm	92	63	99	93
45	69	28	87	53		97	86	>99	98
55	81	56	91	78		98	95	>99	99
65	85	76	94	90		99	98	>99	>99
35	18	3	38	8	2,1—2,5 mm	76	33	96	79
45	39	10	65	24		91	63	99	83
55	54	27	75	50		94	84	99	98
65	61	47	81	72		96	93	99	99
35	7	1	19	3	1,6—2,0 mm	55	15	91	59
45	20	4	41	11		78	39	97	84
55	31	12	53	28		86	67	98	94
65	37	25	62	49		89	83	99	98
35	4	1	10	2	1,1—1,5 mm	38	9	83	42
45	11	2	26	6		64	25	94	72
55	19	7	37	16		75	50	96	89
65	23	15	45	33		81	72	97	95
35	2	< 1	5	1	0,6—1,0 mm	21	4	68	24
45	5	1	13	3		44	12	86	53
55	9	3	20	8		57	31	91	78
65	11	7	26	17		65	52	94	90
35	< 1	< 1	1	< 1	0—0,5 mm	6	1	25	7
45	1	1	4	1		16	3	61	22
55	2	1	6	2		25	10	73	47
65	3	2	8	5		32	21	79	69

Adapté du NEJM, 300 (24) : 1354 (Diamond Forrester).[6]
H = Homme. F = Femme.

Graphiques et tableaux

Chacun des graphiques (figures 5 et 6) comporte 3 courbes dont 2

Tableau III

Probabilité de maladie coronarienne obstructive après ECG à l'effort et scintigraphie combinés. Scintigraphie normale.

	Asymptomatique		Douleur non-spécifique		Sous-décalage segment	Angor atypique		Angor typique	
Âge	H	F	H	F	ST	H	F	H	F
35	12	2	27	5	>2,5 mm	66	23	94	70
45	29	7	53	17		85	51	98	90
55	42	19	65	39		91	77	99	96
65	49	36	73	61		93	89	99	98
35	4	1	10	1	2,1—2,5 mm	36	8	82	40
45	10	2	24	5		63	23	93	71
55	17	6	35	15		74	48	96	88
65	21	14	43	31		80	70	97	95
35	1	< 1	4	1	1,6—2,0 mm	17	3	63	20
45	4	1	11	2		39	10	83	48
55	7	2	17	6		51	26	90	74
65	9	6	22	14		60	47	93	88
35	1	< 1	2	< 1	1,1—1,5 mm	10	2	46	11
45	2	< 1	6	1		24	5	72	31
55	4	1	9	3		35	15	81	59
65	5	3	13	8		43	31	86	78
35	< 1	< 1	1	< 1	0,6—1,0 mm	4	1	27	5
45	1	< 1	3	1		12	2	53	17
55	2	1	4	1		19	7	65	38
65	2	1	6	3		25	16	73	61
35	< 1	< 1	< 1	< 1	0—0,5 mm	1	< 1	5	1
45	< 1	< 1	1	< 1		3	1	22	5
55	< 1	< 1	1	< 1		5	2	32	13
65	1	< 1	1	1		8	5	40	28

H = Homme. F = Femme.

Tableau IV

Probabilité de maladie coronarienne obstructive après ECG à l'effort et scintigraphie combinés. Scintigraphie anormale

	Asymptomatique		Douleur non-spécifique		Sous-décalage segment	Angor atyique		Angor typique	
Âge	H	F	H	F	ST	H	F	H	F
35	90	58	96	78	>2,5 mm	99	95	>99	99
45	96	82	99	93		>99	99	>99	>99
55	98	94	99	98		>99	99	>99	>99
65	98	97	99	99		>99	>99	>99	>99
35	71	28	88	51	2,1—2,5 mm	97	85	>99	98
45	88	57	95	79		99	95	>99	99
55	93	81	97	92		99	98	>99	>99
65	95	91	98	97		>99	99	>99	>99
35	48	12	73	28	1,6—2,0 mm	93	68	99	94
45	74	33	89	58		98	88	>99	98
55	84	62	93	82		99	96	>99	99
65	87	80	95	92		99	98	>99	>99
35	32	7	57	17	1,1—1,5 mm	87	52	98	89
45	59	20	80	42		95	79	99	97
55	73	45	87	69		97	92	>99	99
65	77	67	91	85		98	97	>99	>99
35	17	3	37	8	0,6—1,0 mm	75	32	96	79
45	38	9	64	24		90	62	99	93
55	53	26	75	49		94	84	99	98
65	60	46	81	71		96	93	99	99
35	4	1	12	2	0—0,5 mm	43	11	79	48
45	13	2	30	8		69	29	95	77
55	22	9	42	20		79	56	97	91
65	27	17	51	38		84	76	98	96

H = Homme. F = Femme.

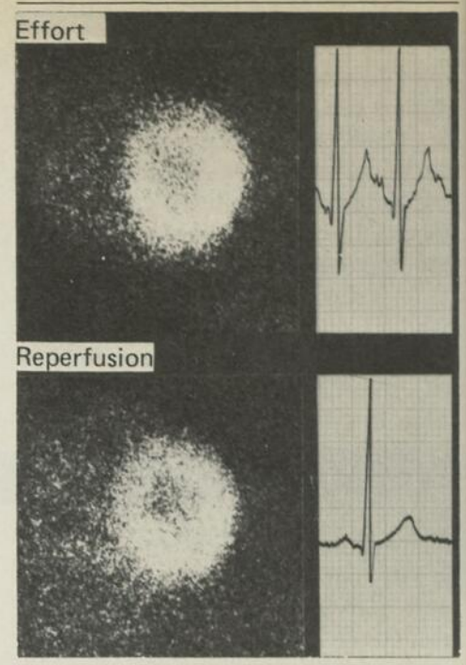


Figure 1 — Homme de 39 ans ; douleurs thoraciques aiguës ; ECG normal à 90% de la FCMP ; scintigraphie normale ; asymptomatique durant l'effort ; faible probabilité de MC (<1%).

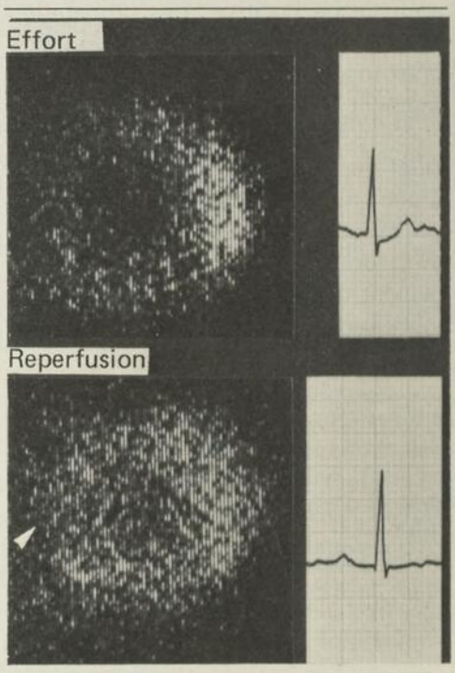


Figure 2 — Homme de 50 ans ; DRS à l'effort ; ECG à l'effort normal, (léger sous-décalage du point J avec segment ST normal 0,08 seconde plus tard) ; scintigraphie : lésion septale réversible ; faux négatif à l'ECG ; forte probabilité de MC (~97%).

illustrent en ordonnée la probabilité post-test d'être atteint de MC selon la prévalence indiquée en abscisse et le résultat du test (normal ou anormal). La troisième courbe représente la soustraction des deux premières et montre la différence de probabilités que le test nous offre entre un résultat normal et anormal. Plus grande est la différence, plus grand est le changement de proba-

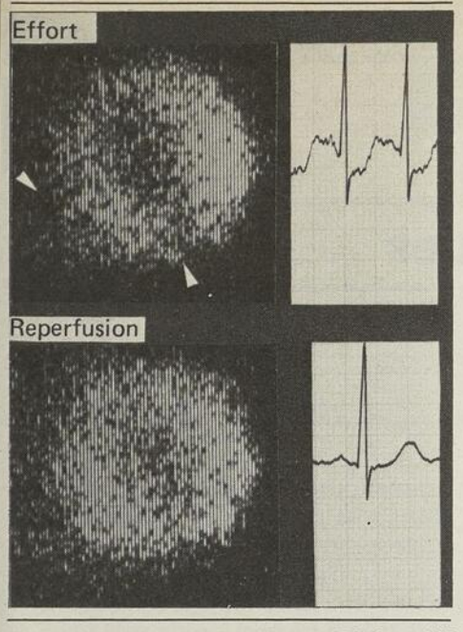


Figure 3 — Homme de 45 ans ; ECG positif (sous-décalage > 2 mm) ; scintigraphie positive à la paroi septale et apicale ; douleurs atypiques habituelles non provoquées durant l'examen ; forte probabilité de MC (>99%).

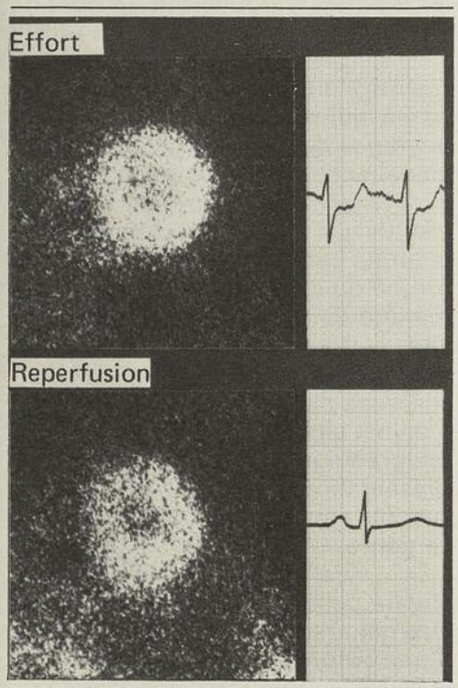


Figure 4 — Femme de 50 ans, sans renseignements cliniques préalables ; douleurs atypiques apparaissant pendant l'effort ; ECG à l'effort : positif à 85% de la FCMP (sous-décalage de 1,5 mm) ; scintigraphie normale ; probabilité de MC relativement indéterminée (variant de 15% à 59% selon que la malade présente effectivement de l'angor atypique ou typique). Coronarographie suggérée.

bilités post-tests et meilleure sera la valeur discriminante de l'examen comme le démontrent les courbes en pointillés. De même, un test diagnostic n'aurait aucune valeur si la probabilité d'avoir la maladie en question demeure la même avant et après le test.

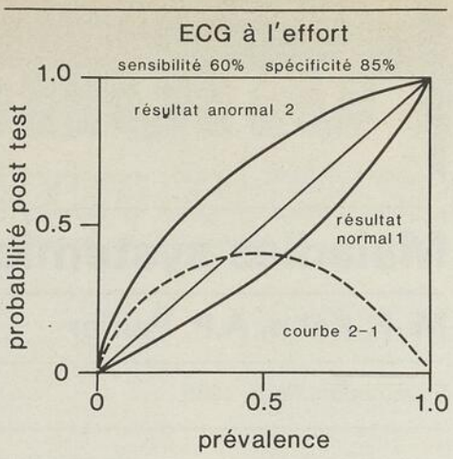


Figure 5

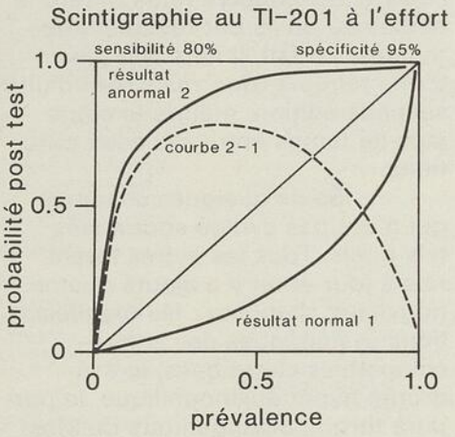


Figure 6

Tableau V

Utilisations de la scintigraphie au T1-201

Diagnostic de la maladie coronarienne
Localisation d'ischémie et prédiction du site de sténose
Localisation d'infarctus ancien si ECG ou clinique douteux
Recherche d'ischémie résiduelle post-infarctus
Angor instable : localisation du territoire ischémique pendant la douleur
Angor de Prinzmetal : localisation de l'ischémie pendant un spasme spontané ou provoqué par une injection d'ergonovine
Épreuve d'effort antérieurement positive avec une symptomatologie atypique (particulièrement jeune femme)
Épreuve d'effort antérieure normale chez un patient symptomatique
Anomalies de repos à l'ECG : BBG, HVG, sous-décalage du segment ST au repos, effets médicamenteux…
Suivi post-pontage aorto-coronarien ou post-angioplastie transluminale

La valeur de prédiction maximale d'une scintigraphie au T1 combinée à l'ECG à l'effort est atteinte si la probabilité pré-test se situe entre 20 et 50%. Il apparaît de plus en plus évident maintenant qu'il est peu utile de demander une scintigraphie dans un cas où l'on soupçonne fortement à l'avance la présence d'une MC (i.e. probabilité pré-test >85%), dans le seul but de savoir s'il y a effectivement une MC. La scintigraphie est cependant utile si on veut utiliser le test pour localiser le territoire vasculaire atteint.

Il faut observer que la scintigraphie au T1 ne nous donne pas de renseignements anatomiques, contrairement à la radiologie, mais surtout des informations physiologiques desquelles on peut déduire des lésions structurales (sténose, spasme). La scintigraphie regarde donc les répercussions fonctionnelles d'une lésion anatomique. Il arrive occasionnellement que l'on identifie une diminution de perfusion à la scintigraphie correspondant à une lésion coronarienne habituellement considérée non critique (sténose de 30 à 50%), ou encore qu'une scintigraphie soit normale en présence d'une lésion radiologiquement significative. Cette dernière situation peut s'expliquer d'une part, par le fait qu'en présence de collatérales abondantes, celles-ci peuvent se dilater à l'effort et suppléer à une coronaire déficiente, et d'autre part, par le fait qu'un territoire ischémique de petite dimension peut ne pas être vu à la scintigraphie.

Les tableaux V et VI qui ne se veulent pas nécessairement exhaustifs, énumèrent respectivement les utilisations et les faux négatifs de la scintigraphie au T1 à l'effort.

Conclusion

L'évaluation rationnelle et physiologique du malade[10] présentant une douleur thoracique probablement angineuse, comprend d'abord l'histoire et l'examen physique qui permettront souvent d'établir avec une bonne certitude s'il y a ou non une MC. Si le cas demeure douteux un ECG normal au repos pourra être suivi d'un ECG à l'effort qui établira fréquemment le diagnostic. Si l'ECG au repos présente des anomalies empêchant une bonne interprétation d'un effort (par exemple bloc

Tableau VI

Causes de faux négatifs à la scintigraphie

Épreuve d'effort insuffisante : non-motivation du patient, fatigue des membres inférieurs…
Effet bêta-bloquant (suggestion de cesser la médication 48 heures avant l'examen autant que possible)
Sténose coronarienne non critique
Trop faible dimension de la zone ischémique
Enregistrement des images précoces plus de 15 minutes après l'injection du T1

de branche gauche, hypertrophie ventriculaire gauche...) ou si l'ECG à l'effort est non concluant, une scintigraphie au thallium pourra être demandé, en gardant en tête le contexte clinique et l'utilisation des tableaux de probabilités dans l'interprétation.

Summary

Scintigraphie myocardial imaging, using Thallium-201, finds its most rational application if the sensibility and specificity of the test are used combined with the prevalence of the disease in a given age group. Clinical data remains invaluable in assuring a good interpretation in myocardial imaging.

Bibliographie

1.Pohost G., Alpert N., Ingwall J. et Strauss W. : Thallium redistribution : mechanisms and clinical utility. Sem. Nucl. Med., 1980 ; 10 : 70-93.

2.Iskandrian A. et Segal B. : Value of exercise thallium-201 imaging in patients with diagnostic and nondiagnostic exercise electrocardiograms. AJC, 1981 ; 48 : 233-238.

3.Verani M. : Thallium-201 myocardial scintigraphy : an overview. Clin. Nucl. Med., 1983 ; 8 : 276-287.

4.Botvinick E., Dunn R., Hattner R. et Massie B. : A consideration of factors affecting the diagnostic accuracy of thallium-201 myocardial perfusion scintigraphy in detecting coronary artery disease. Sem. Nucl. Med., 1980 ; 10 : 157-166.

5.Hamilton G., Tobraugh G., Ritchie J. et coll. : Myocardial imagine with thallium-201 : an analysis of clinical usefulness based on Baye's theorem. Sem. Nucl. Med., 1978 ; 8 : 358-364.

6.Diamond G. et Forrester J. : Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary artery disease. New Engl. J. Med., 1979 ; 300 : 1350-1358.

7.Patton D. : Introduction to clinical decision making. Sem. Nucl. Med., 1978 ; 8 : 273-280.

8.Ellestad M.H., Cooke B. et Greenberg P. : Stress testing : clinical application and predictive capacity. Prog. Cardiovasc. Dis., 1979 ; 21 : 431-460.

9.Okada R., Boucher C., Strauss W. et Pohost G. : Exercise radionuclide imaging approaches to coronary artery disease. AJC, 1980 ; 46 : 1188-1201.

10.Leppo J.A., Scheuer J., Pohost G., Freeman L. et Strauss H. : The evaluation of ischemic heart disease thallium-201 with comments on radionuclide angiography. Sem. Nucl. Med., 1980 ; 10 : 115-126.

REVUE DE LIVRE

Maladies systémiques

M.-F. Kahn, A.P. Peltier

Flammarion, Paris, 1985.

Moins de trois ans après la parution de la première édition de ce livre, les éditeurs nous offrent la deuxième qu'ils ont revue et augmentée. En fait, il ne s'agit pas d'une réimpression mais bien d'une seconde édition, malgré le cours laps de temps entre ces deux parutions.

Seuls quelques chapitres qui n'ont pas évolué sont restés tels quels. Tous les autres furent mis à jour et on y a ajouté quatre nouveaux chapitres : les manifestations systémiques des entérocolopathies chroniques, le syndrome hyper-éosinophilique, le purpura thrombocytopénique de Moschcowitz et la lymphadénopathie angio-immunoblastique.

L'ouvrage se divise en deux parties de longueur inégale. La première est consacrée aux données fondamentales des maladies systémiques : inflammation, éléments d'immunopathologie, immunogénétique et microbiologie et virologie. La deuxième partie comprend 32 chapitres, chacun consacré à une maladie systémique différente ou à un syndrome. Près de 700 pages forment cette seconde partie. À chaque entité traitée, on consacre un nombre inégal de pages selon l'importance du sujet. Après une description claire et précise des différents modes d'expression clinique, les auteurs revoient les grandes notions de physiopathologie, les signes biologiques, les voies d'exploration diagnostique et terminent par des notions très récentes de thérapeutique appropriée.

Ce livre s'adresse aux internistes et à tous les spécialistes intéressés à ce groupe de maladies, aussi bien qu'aux médecins oeuvrant en laboratoire et souvent engagés dans le processus du diagnostic de ces maladies systémiques. Les résidents en formation et les internes y trouveront un outil de travail et d'apprentissage fort utile.

Les coordonnateurs ont su réaliser l'uniformité entre les chapitres, qui manque si souvent aux ouvrages de cette envergure écrits en collaboration. Ils méritent de plus félicitations pour la façon dont les mises à jour sont présentées à la fin de chaque chapitre. Le lecteur pressé ou celui qui a su assimiler la matière de la première édition sait vite où trouver les données les plus récentes ainsi que les acquisitions cliniques ou biologiques nouvelles. Il en est ainsi pour les ajouts bibliographiques. C'est un mode de présentation qui devrait être imité à l'avenir pour tous les ouvrages de ce genre.

Ce volume de 850 pages, illustré de plusieurs figures excellemment reproduites, est revêtu d'une reliure forte et résistante où le rouge, le gris-bleu et le blanc le rendent fort agréable à l'oeil.

Nous recommandons ce livre à tous, sans aucune réserve.

Marcel Cadotte

MICRO-K®

(Chlorure de Potassium)

Extencaps* à libération prolongée, 600 mg (8 mEq)

…pplément potassique

…CTION: Les ions potassiques participent à un certain nombre de mécanismes physio…giques comprenant le maintien de la tonicité osmotique intracellulaire, la transmission des …lux nerveux, la contraction des muscles cardiaques, striés et lisses, et le maintien d'une …nction rénale normale. Une carence peut survenir lorsque la déperdition du potassium …r excrétion rénale et/ou par perte dans les voies digestives dépasse l'apport potassique.

Les Micro-K Extencaps sont des capsules de gélatine dures qui renferment 600 mg cha…ine de fines particules cristallines dispersables de chlorure de potassium (soit l'équivalent … 8 mEq de potassium). Chaque particule est micro-encapsulée dans un enrobage poly…érique qui permet la libération contrôlée des ions chlore et potassium. La dispersion des …icrocapsules et la libération contrôlée des ions ont pour objectif de minimiser la probabilité …e rencontrer de fortes concentrations localisées de chlorure de potassium et à réduire …lcération de la muqueuse digestive qui en résulte. L'enrobage polymérique des micro…psules agit comme une membrane perméable à l'eau. Les liquides diffusent à travers la …embrane et dissolvent progressivement le chlorure de potassium. De cette façon, une …ération lente et prolongée du chlorure de potassium s'effectue des particules enrobées …rs les voies digestives, pendant une période de 4 à 8 heures.

Les caractéristiques de dispersion du KCl micro-encapsulé diffèrent de celles des pré…arations à matrice de cire qui ne se dispersent pas. Des études cliniques ont démontré …airement la propension des préparations à matrice de cire à endommager la muqueuse …strique, particulièrement quand la motilité gastro-intestinale est diminuée. Dans ces mêmes …udes cliniques, la fréquence et la gravité des lésions gastriques étaient plus faibles avec Micro-K.

…IDICATIONS: Les Micro-K Extencaps sont indiquées dans le traitement des carences …otassiques chez les malades souffrant d'hypokaliémie et d'alcalose métabolique, ainsi que …ans le traitement de l'intoxication digitalique.

Les Micro-K Extencaps sont aussi indiquées pour la prévention des carences potassiques …uand l'apport alimentaire en potassium est insuffisant: chez les malades recevant de la …gitale et des diurétiques pour le traitement de l'insuffisance cardiaque congestive, et en …ésence d'une cirrhose ascitique du foie. Les Micro-K Extencaps peuvent être indiquées …ans des cas choisis d'hypertension sous traitement diurétique au long cours, d'hyperaldo…éronisme avec fonction rénale normale, de néphropathie avec déperdition potassique et …e certains états diarrhéiques.

…ONTRE-INDICATIONS: Les Micro-K Extencaps sont contre-indiquées:

Les suppléments potassiques sont contre-indiqués chez les patients présentant une hyperkaliémie car une augmentation supplémentaire du potassium sérique peut provoquer chez ces malades un arrêt cardiaque. L'hyperkaliémie peut aggraver l'une ou l'autre des affections suivantes: insuffisance rénale chronique, acidose générale telle que dans l'acidose diabétique, déshydratation aiguë, perte tissulaire importante telle que dans les brûlures graves, insuffisance surrénale.

Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale avec oligurie et azotémie.

Chez les malades pouvant avoir une sensibilité accrue à l'administration de potassium, cf. dans la paramyotonie congénitale, ou l'adynamie épisodique héréditaire.

Tous les suppléments potassiques sous forme solide sont contre-indiqués chez les malades ayant une affection capable de causer l'arrêt ou le ralentissement du transit du comprimé dans les voies digestives. Dans ces cas, on doit utiliser une présentation liquide.

Les préparations de chlorure de potassium à longue durée d'action ont provoqué une ulcération œsophagienne chez certains patients cardiaques ayant une compression de l'œsophage due à une dilatation de l'oreillette gauche. Les Micro-K Extencaps sont donc contre-indiquées chez ces malades, de même que chez ceux qui souffrent de dysphagie.

L'administration concomitante de Micro-K Extencaps et de diurétiques produisant un effet d'épargne sur le potassium, cf. spironolactone ou triamtérène, est contre-indiquée car une hyperkaliémie peut en résulter.

…ISES EN GARDE: Chez les patients dont les mécanismes d'excrétion du potassium sont …ltérés, l'administration de sels de potassium peut provoquer une hyperkaliémie et un arrêt …ardiaque. Ceci survient le plus souvent chez les malades recevant du potassium par voie …ntraveineuse mais peut aussi arriver chez les patients à qui on donne du potassium par …oie orale. Une hyperkaliémie possiblement fatale peut apparaître rapidement tout en étant …symptomatique. L'emploi des sels de potassium chez les malades souffrant de maladie …énale chronique, ou de toute autre affection réduisant l'excrétion du potassium, exige une …urveillance particulièrement minutieuse de la concentration sérique en potassium et les …justements posologiques appropriés.

Chez les malades ayant une acidose métabolique, l'hypokaliémie doit être traitée avec un …el de potassium alcalinisant tel que l'acétate de potassium, le bicarbonate de potassium ou …e citrate de potassium.

Les comprimés de chlorure de potassium ont provoqué des sténoses et/ou des ulcères …u petit intestin, et des décès. Ces lésions sont dues à une forte concentration locale d'ions …otassium dans la région où le comprimé se dissout rapidement, qui blesse la paroi in…estinale et qui produit de la sorte, une obstruction, une hémorragie ou une perforation. Les …icro-K Extencaps sont formulées à partir de particules cristallines micro-encapsulées de …hlorure de potassium. La libération prolongée de chlorure de potassium à partir des …icrocapsules a pour objectif de réduire la possibilité de fortes concentrations locales d'ions …otassium à proximité de la paroi intestinale. En présence de vomissements sévères, de …douleurs abdominales, de distension ou de saignements gastro-intestinaux, on doit in…errompre immédiatement l'administration des Micro-K Extencaps et envisager la possibilité d'une obstruction ou d'une perforation intestinales.

…RECAUTIONS: Le traitement des carences potassiques, surtout en présence d'une …aladie cardiaque ou rénale ou d'une acidose, nécessite une attention particulière à l'équilibre …acido-basique et une surveillance appropriée des électrolytes sériques, de l'électrocardio…gramme et de l'état clinique du patient.

Les suppléments potassiques doivent être administrés avec précaution dans les maladies …ssociées à un bloc cardiaque car l'augmentation du potassium sérique peut aggraver …intensité du bloc.

…EACTIONS INDESIRABLES: Les réactions indésirables les plus fréquentes sont la …nausée, les vomissements, la diarrhée et les malaises abdominaux. Ces symptômes sont …causés par une irritation des voies digestives et peuvent être améliorés, quand cela est …ossible, par une augmentation de l'apport liquidien, la prise du médicament au moment …des repas ou une réduction de la dose. Un des effets secondaires le plus sérieux est l'hyper…kaliémie. De rares éruptions cutanées ont été notées. Des saignements, ulcérations, perfora…ions et sténoses intestinaux ont été signalés chez des patients traités avec des préparations …sous forme solide de sels de potassium; il semble que de tels incidents risquent moins de …se produire avec les Micro-K Extencaps.

SYMPTOMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE: Chez les personnes possédant des …mécanismes d'excrétion du potassium normaux, l'administration de sels potassiques par …voie orale est rarement la cause d'une hyperkaliémie sérieuse. Toutefois, si les mécanismes …d'élimination sont altérés ou si du potassium est administré trop rapidement par voie intra…veineuse, une hyperkaliémie possiblement fatale peut survenir (voir les CONTRE-INDICATIONS …et les MISES EN GARDE). Il est important de reconnaître que l'hyperkaliémie est habituelle…ment asymptomatique et que ses seules manifestations peuvent consister en une augmentation du potassium sérique et des changements caractéristiques du tracé électrocardiographique (augmentation de l'amplitude et de la hauteur de pointe des ondes T, disparition de l'onde P, dépression du segment S-T, et prolongation de l'intervalle Q-T). Interrompre immédiatement l'administration des Micro-K Extencaps à l'apparition de l'une ou l'autre de ces manifestations. Les manifestations tardives incluent une paralysie musculaire et une collapsus cardiovasculaire consécutif à un arrêt cardiaque.

Les mesures de traitement de l'hyperkaliémie sont les suivantes:

1. Eliminer les aliments et les médicaments renfermant du potassium et arrêter les diurétiques à effet d'épargne sur le potassium.
2. Administrer par voie intraveineuse 300 à 500 mL/h d'une solution de dextrose à 10% contenant 10-20 unités d'insuline cristalline par 1000 mL.
3. Corriger l'acidose s'il y a lieu avec du bicarbonate de sodium par voie intraveineuse.
4. Utiliser les résines échangeuses d'ions, l'hémodialyse ou la dialyse péritonéale.

Lors du traitement de l'hyperkaliémie, on doit se rappeler que, chez les patients qui ont été stabilisés à la digitale, une diminution trop brutale du potassium sérique peut engendrer une intoxication digitalique.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION: Chez un adulte moyen, l'apport alimentaire habituel en potassium est de 40 à 80 mEq par jour. Une déperdition potassique suffisante pour causer une hypokaliémie nécessite habituellement la perte de 200 mEq ou plus de potassium des réserves corporelles totales.

La posologie doit être adaptée aux besoins de chaque patient.

Prévention de l'hypokaliémie: Dose type, environ 3 Extencaps (24 mEq) par jour.

Traitement des carences: Dose type, environ 5 Extencaps (40 mEq), jusqu'à un maximum de 12 Extencaps (96 mEq) par jour.

En général, une dose quotidienne supérieure à 8 Extencaps (64 mEq) ne devrait pas être requise. La dose quotidienne devrait être administrée en deux ou trois prises séparées, après les repas.

Les capsules ne doivent être ni brisées ni mâchées; elles doivent être prises intactes et avec de l'eau.

La nécessité de poursuivre l'administration d'une supplément potassique ou d'en ajuster la dose devrait être dictée par l'histoire du malade et son état clinique, complémentés par des mesures du potassium sérique.

PRESENTATION: Chaque Micro-K Extencap® renferme 600 mg de KCl (8 mEq K^+) dans une capsule de gélatine dure, ayant un corps orange pâle et opaque et une tête orange pâle et opaque, monogramée respectivement "AHR 5720" et "Micro-K" en encre noir.

DESCRIPTION CHIMIQUE: *Formule Moléculaire:* KCl *Poids Moléculaire:* 74.55
Description: Le chlorure de potassium est une poudre anhydre, blanche, inodore et de goût salé. Chaque gramme représente 13.41 mEq de potassium.

PHARMACOLOGIE: Le potassium est d'une importance fondamentale pour les échanges ioniques du métabolisme cellulaire. C'est le cation prédominant du liquide intracellulaire dans lequel il est présent à la concentration de 155 mEq/L. Le plasma renferme environ 3.8 à 5 mEq/L.

Une carence en potassium peut entraîner vomissements, distension abdominale, iléus paralytique, faiblesse musculaire aigue, paralysie, paresthésie, polydipsie et incapacité de concentrer l'urine, hypotension, arythmie cardiaque et coma. L'hypokaliémie peut aussi augmenter la toxicité de la digitale et des autres glucosides cardiotoniques.

Le chlorure de potassium est facilement absorbé par les voies gastro-intestinales. L'excrétion se fait surtout dans l'urine et elle suit de près l'apport potassique.

ETUDES CLINIQUES: Du Micro-K ou un comprimé de chlorure de potassium à matrice de cire ont été administrés à des volontaires sains de sexe masculin à une posologie de 96 mEq K par jour pendant sept jours, seuls ou associés à une anticholinergique destiné à simuler le retard de la motilité gastrique fréquemment relié à la maladie, au vieillissement ou à l'administration de divers médicaments. Des lésions oesophagiennes, gastriques et/ou duodénales, mises en évidence à l'endoscopie, se sont développées chez les six sujets qui recevaient la préparation à matrice de cire et l'anticholinergique, alors qu'aucun des six sujets qui recevaient le Micro-K et l'anticholinergique n'ont eu de telles lésions. Sans administration concomitante d'anticholinergique, sept des douze sujets qui recevaient la préparation à matrice de cire contre deux des douze sujets qui prenaient du Micro-K ont manifesté une atteinte des voies digestives supérieures. La gravité des lésions était beaucoup plus importante chez les sujets qui recevaient la préparation à matrice de cire. Un seul sujet montrait des symptômes et un seul avait du sang occulte dans les selles. Micro-K semble plus sûr que le produit à matrice de cire sous les conditions de cette expérience.

TOXICOLOGIE ANIMALE: Le pouvoir ulcérogène du KCl micro-encapsulé a été étudié chez le chat anesthésié, par application directe sur la muqueuse gastrique mise à jour. Les microcapsules se sont révélées non ulcérogènes et significativement moins irritantes que les comprimés à matrice de cire et qu'une solution de KCl à 20%.

Des groupes de singes Rhésus ont reçu une substance témoin (des capsules de gélatine vides) et l'une de quatre formules différentes de chlorure de potassium à des doses quotidiennes équivalentes (2400 mg de KCl) pendant quatre jours et demie. A la fin de l'étude, on a effectué un examen macro- et microscopique des voies digestives, évalué l'intensité de la réaction d'irritation, et calculé un "Index d'Irritation Gastro-Intestinale" tenant compte de l'intensité de l'irritation et du nombre d'animaux atteints.

Les Indices d'Irritation Gastro-Intestinale ont été les suivants:

Groupe N°	Présentation Testée	Index d'Irritation Gastro-Intestinale* Macroscopique	Microscopique
I	Capsules vides	1.50	1.75
II	Comprimés à délitement entérique	8.00	8.00
III	Comprimés à matrice de cire	5.25	5.00
IV	Solution de KCl à 10%	2.00	1.75
V	Micro-K Extencaps	2.50	2.75

*Les valeurs élevées indiquent un plus grand pouvoir irritant.

L'occlusion partielle de l'oesophage de l'opossum et l'administration subséquente d'une préparation de chlorure de potassium à matrice de cire ont mené à de l'érythème étendu et grave, des érosions, des ulcérations et des saignements chez les six animaux soumis à l'épreuve. Par contraste, dans des conditions identiques, le chlorure de potassium micro-encapsulé (Micro-K) a produit peu d'érosions, de petites zones hémorragiques et certaines petites zones d'hyperémie.

BIBLIOGRAPHIE:

1. Kassirer, J.P. et J.T. Harrington: Diuretics and potassium metabolism: a reassessment of the need, effectiveness and safety of potassium therapy. Kidney International 11:505-515, 1977.
2. Kosman, E.E.: Management of Potassium Problems During Long-Term Diuretic Therapy. JAMA 230:743-748, 1974.
3. Rowles, B. et R.P. Knott: Potassium Therapy. Pharmindex 21:7-16, 1979.
4. Jellett, L.B.: Potassium Therapy: When Is It Indicated? Drugs 16:88-94, 1979.
5. McMahon, F. Gilbert, Jerome R. Ryan, Kemal Akdamar et Atilla Ertan: Upper Gastrointestinal Lesions After Potassium Chloride Supplements; A Controlled Clinical Trial. Lancet ii, 1059-1061, November 13, 1982.

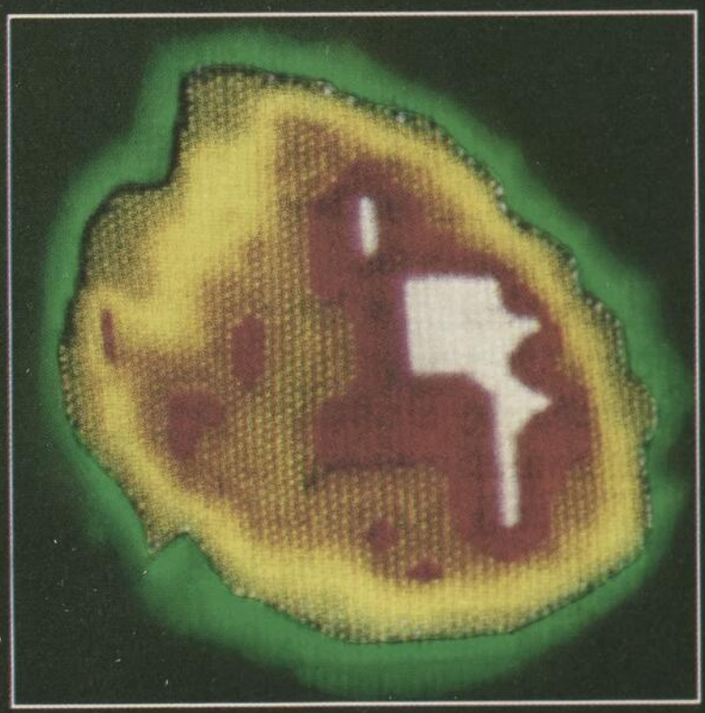
Monographie du produit fournie sur demande.

A·H·ROBINS A.H. ROBINS CANADA INC.
MISSISSAUGA, ONTARIO — MONTREAL, QUEBEC

PAAB CCPP

"Je choisis généralement un bêta-bloquant pour traiter l'**hypertension** ou l'**angine de poitrine**, en me fondant sur les résultats d'études qui ont démontré son effet pour la prévention des récidives d'infarctus du myocarde..."[1]

Si vous croyez à l'effet cardio-protecteu



La scintigraphie du myocarde au thallium: un outil diagnostique précieux qui peut révéler une lésion après une crise cardiaque asymptomatique et mettre ainsi le médecin en garde contre d'éventuels problèmes cardio-vasculaires

ensez à

BLOCADREN*

(maléate de timolol)

Il exerce un effet cardio-protecteur après un infarctus du myocarde†

Il est efficace contre l'angine de poitrine attribuable à une cardiopathie ischémique

Il est efficace contre l'hypertension légère ou modérée

EXAMINEZ LA POSOLOGIE DE βLOCADREN*

POUR L'HYPERTENSION (posologie initiale recommandée)	APRÈS UN I.M. (posologie d'entretien à titre prophylactique)
10 mg, 2 f.p.j. (administré seul)	**10 mg, 2 f.p.j.†**

†Pour réduire le taux de mortalité et de récidive chez de nombreuses victimes d'un infarctus du myocarde dont l'état s'est stabilisé. Le traitement doit être amorcé une à quatre semaines après l'infarctus. Aucune donnée ne permet d'avancer que le traitement pourrait être bénéfique s'il était amorcé plus tard.

■ angine de poitrine ■ hypertension ■ effet cardio-protecteur après un I.M.

βLOCADREN*

1. Goldstein, S. "What role for beta blockers in MI?", actes d'une conférence téléphonique parus dans *Patient Care*, le 30 juin 1983, pp. 17-55 (citation traduite).

*® Marque déposée

Frosst

Renseignements thérapeutiques page 532

Feuille volante

Patho

Ce cancer du sein était une métastase... mais où se trouvait donc la tumeur primitive ?

Roger Gareau[1]

"Travaillez, prenez de la peine,
c'est le fonds qui manque le moins."

Jean de La Fontaine

Au cours de la journée, on avait vainement cherché la résidente le docteur L.C. Presquethou, afin de lui confier la charge d'une biopsie-congélation extemporanée per-opératoire, mais elle était introuvable. On avait finalement appris que Mademoiselle était à la bibliothèque et désirait ne pas être dérangée. Force fut au pathologiste de constater qu'elle était sans contredit une virtuose du onzième commandement du bon résident :

"Indispensable tu resteras,
Par tes absences au bon moment."[1]

Une heure plus tard, elle revenait triomphalement et ce fut d'emblée la démonstration parfaite du douzième commandement :

"À ton retour, tu trouveras,
Excuses solides immanquablement."[1]

Résidente : (les bras chargés de revues de pathologie) J'arrive tout droit du pavillon Jeanne-Mance. C'est fou ce qu'on peut apprendre à la bibliothèque médicale quand on réussit à s'arracher du département de pathologie, ne fût-ce qu'une toute petite heure...

Pathologiste : Feriez-vous, par hasard, allusion à votre préoccupation de ce matin, la fameuse tumeur indifférenciée du sein qui envahit le tissu interstitiel tout en respectant les lobules mammaires et les canaux galactophores ?

Résidente : Justement, mais, contrairement à ce que je pensais, il ne s'agit pas d'un cancer primitif, mais bien plutôt d'une métastase.

Pathologiste : Pas une métastase dans le sein !... C'est rare !

Résidente : ... Et qui plus est, d'un rhabdomyosarcome alvéolaire.

Pathologiste : Alors, là, c'est très rare. Mais nous en avons quand même deux cas dans nos archives. Bravo pour le diagnostic ! Et toutes mes félicitations !... Vous progressez à pas de "géant"... si je peux m'exprimer ainsi.

Résidente : (Tout en déposant les revues sur le bureau) Pas du tout... J'ai tout simplement consulté le dossier antérieur.

Pathologiste : Ça facilite grandement les choses.

Résidente : Tout y est consigné, noir sur blanc.

Pathologiste : Vous piquez ma curiosité. Me feriez-vous l'honneur de préciser ?

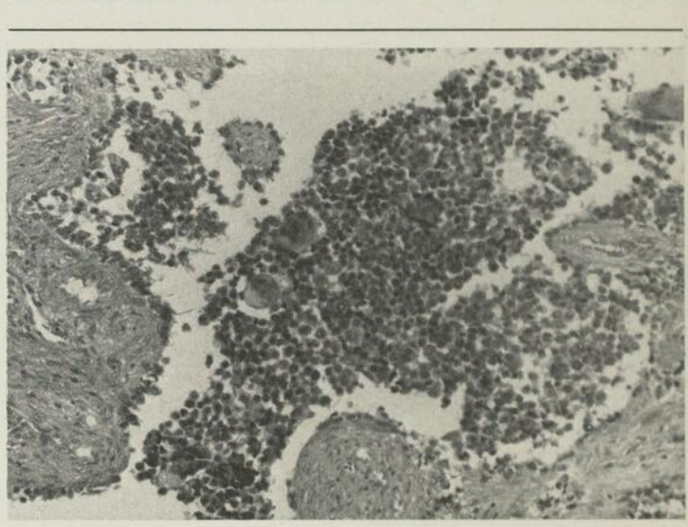


Figure 1 — Image histologique typique du rhabdomyosarcome alvéolaire. Notez la cavité alvéolaire, les petites cellules indifférenciées, les grosses cellules multinucléées qui orientent le diagnostic et le revêtement néoplasique de la paroi qui le confirme. Gross. 40X Hématoxyline-phloxine-safran.

Résidente : Cette patiente de 55 ans se plaignait de céphalée frontale et de diplopie occasionnelle. Elle s'est présentée à l'hôpital parce que depuis quelques mois, sa narine gauche était obstruée par un polype.

Pathologiste : Je me souviens de ce cas. Comment l'oublier ? On lui a fait des radiographies et...

Résidente : ... les tomographies indiquaient qu'à gauche, les deux tiers des cellules ethmoïdales antérieures et postérieures, le sinus maxillaire et son arrière-cavité jusqu'à la portion antérieure du rhinopharynx étaient envahis. Les structures osseuses adjacentes, en particulier le plancher de l'orbite, étaient envahies et détruites.

Pathologiste : Et le point de départ de cet épouvantable gâchis...

Résidente : ... était le sinus maxillaire gauche. On a d'abord fait une biopsie du polype du nez...

Pathologiste : Sur laquelle, malgré la mauvaise qualité du matériel, nous avons réussi à poser, si ma mémoire est fidèle, un diagnostic de sarcome indifférencié à petites cellules.

Résidente : (Elle acquiesce de la tête et poursuit.) Quelques jours plus tard, le chirurgien procédait à l'exérèse in toto de la lésion. Le spécimen comprenait le sinus maxillaire, le plancher de l'orbite, l'oeil gauche et le sinus frontal.

1) Professeur titulaire de clinique en pathologie, Université de Montréal. Chef du service de pathologie chirurgicale, Hôtel-Dieu de Montréal.

Pathologiste : J'espère qu'on n'a pas oublié la microscopie électronique.
Résidente : Bien sûr !... Les prélèvements ont été faits sur-le-champ.
Pathologiste : Excellente initiative !... Lorsqu'on est confronté au problème des tumeurs indifférenciées, il faut mettre toutes les chances de son côté si l'on veut établir un diagnostic clair, net, précis, définitif et absolu plutôt que de se contenter d'hypothèses vagues générales et indéfinies...
Résidente : Mais le diagnostic n'en a pas été élucidé pour autant.
Pathologiste : Je vous demande bien pardon !... Je crois me souvenir que c'est à ce moment que le diagnostic de rhabdomyosarcome alvéolaire a été posé.
Résidente : Au microscope optique seulement.
Pathologiste : Tiens, tiens... J'avais oublié ce détail.
Résidente : Au microscope électronique, le diagnostic fut celui de tumeur indifférenciée à petites cellules : neuroblastome ? sarcome d'Ewing ?
Pathologiste : Simple petite discordance découlant de procédés d'examen différents.
Résidente : Quatre mois plus tard, le chirurgien pratiquait l'exérèse d'une métastase ganglionnaire cervicale d'apparition récente et le diagnostic ferme de rhabdomyosarcome fut établi au microscope électronique.
Pathologiste : L'échantillonnage de la tumeur fut plus heureux cette fois.
Résidente : C'était pendant le dernier congrès. Je n'en ai pas eu connaissance.
Pathologiste : On dirait que les beaux cas surgissent toujours pendant nos absences !
Résidente : Un peu plus tard, on prélevait la métastase mammaire droite...
Pathologiste : ... qui vous a expédiée si précipitamment à la bibliothèque...
Résidente : ... où j'en ai découvert des choses !
Pathologiste : Des choses... Racontez, je vous prie. Je suis suspendu à vos lèvres, enfin... façon de parler.
Résidente : J'ai d'abord appris que c'est le docteur Joseph-Luc Riopelle qui a décrit cette entité pour la première fois[3].
Pathologiste : Nous sommes tous très fiers de cette contribution originale d'un des nôtres à la littérature mondiale.
Résidente : Ensuite, j'ai cru comprendre que cette tumeur possède plusieurs particularités histologiques et cytologiques dont certaines sont pathognomoniques.
Pathologiste : Vous semblez les connaître... Je me trompe ?
Résidente : Il y a d'abord le blastème myoblastique globocellulaire, - les fameuses petites cellules indifférenciées, - qui donne naissance aux myocytes striés différenciés.
Pathologiste : Rarissimes, ces cellules à doubles striations qui apparaissent parfois seulement dans les récidives ou les métastases[3]. Rarissimes... et très difficiles à mettre en évidence.
Résidente : Même en s'aidant des colorations spéciales telles que l'hématoxyline ferrique et l'hématoxyline phosphotungstique de Mallory (PTAH) ?
Pathologiste : Et oui !... Mon excellent ami Jean-Paul Thériault en sait quelque chose, lui qui en a cherché pendant des semaines pour arriver à prouver le diagnostic des six premiers cas de rhabdomyosarcomes alvéolaires publiés !...
Résidente : Ce blastème donne aussi naissance aux grosses cellules en forme de raquette et aux cellules en "araignées" multinucléées avec leur exoplasme bourré de grosses vacuoles... Il y a aussi le glycogène, les lipides et les inclusions hyalines occasionnelles dans les cytoplasmes[2].
Pathologiste : Seriez-vous en train d'oublier l'aspect alvéolaire par hasard ?
Résidente : J'y viens justement. Il s'agit de logettes qui contiennent les petites cellules rondes, rarement nécrotiques, parfois accompagnées de cellules monstrueuses. Ces logettes imitent l'aspect glandulaire, vasculaire, mésothélial ou synovial.
Pathologiste : Il va sans dire qu'elles facilitent singulièrement le diagnostic quand on les trouve soit après de longues recherches ou tout bêtement par hasard. Encore faut-il parfois une certaine dose de sagacité pour les reconnaître.
Résidente : Notre patiente est âgée de 55 ans alors que les patients de Riopelle[3] ont 10, 10, 20, 22, 23 et 25 ans.
Pathologiste : À la suite de cet article dont les patients, jeunes, évoluent rapidement vers l'exitus, (minimum 18 jours, maximum 6 mois), d'autres auteurs ont emboîté le pas. Certains patients, plus âgés, ont survécu plus longtemps.

Épilogue

La patiente reçut de la radiothérapie : 6 000 rad en six semaines, plus de la chimiothérapie (CIVADIC). Elle mourut un peu plus d'un an après la biopsie mammaire qui avait tant intéressé le docteur L.C. Presquethou. La généralisation osseuse s'était compliqué d'hypercalcémie. Il n'y eut pas d'autopsie.

Remerciements

L'auteur remercie le service d'illustration médicale de l'Hôtel-Dieu de Montréal et Mlle Pierrette Pépin, secrétaire médicale.

Bibliographie

1.Gareau R. : Communication personnelle, 1982.

2.Masson P. : Les Tumeurs Humaines. Éd. Maloine, Paris, 1956 ; 197-203.

3.Riopelle J.L. et Thériault J.P. : Sur une forme méconnue de sarcome des parties molles : Le rhabdomyosarcome alvéolaire. Ann. d'Anat. Pathol., 1956 ; 1 : 88-111.

CAPOTEN
(captopril)

COMPRIMÉS de 25, 50 et 100 mg

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

EFFETS

Le mécanisme d'action de CAPOTEN (captopril) n'a pas encore été complètement élucidé. Il semble diminuer la tension artérielle et avoir un rôle adjuvant dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, principalement par la suppression du système rénine-angiotensine-aldostérone; toutefois il ne semble pas y avoir de relation cohérente entre les niveaux de rénine et la réaction au médicament. La rénine, enzyme synthétisée par les reins, est libérée dans la circulation ou elle agit sur un substrat de globuline plasmatique, pour produire l'angiotensine I, décapeptide relativement inerte. L'angiotensine I est ensuite convertie par l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) en angiotensine II, vasoconstricteur endogène puissant. L'angiotensine II stimule également la sécrétion d'aldostérone du cortex surrénalien, contribuant ainsi à la rétention de sodium et de liquide.

CAPOTEN empêche la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II, en inhibant l'enzyme de conversion de l'angiotensine, un peptidyldipeptide de carboxyhydrolase.

L'ECA est identique à la "bradykininase" et CAPOTEN peut également intervenir dans la dégradation du peptide vasodépresseur, la bradykinine. Toutefois, l'efficacité du captopril aux doses thérapeutiques semble sans rapport avec la potentialisation des effets de la bradykinine.

L'inhibition de l'ECA entraîne une diminution de la concentration d'angiotensine II plasmatique et une augmentation de l'activité de la rénine plasmatique (ARP), cette dernière résultant d'une perte de rétro-action négative sur la libération de rénine, due à une réduction de concentration d'angiotensine II. La réduction de concentration d'angiotensine II entraîne une diminution de la sécrétion d'aldostérone et, par conséquent, de légères augmentations des niveaux de potassium sérique.

Les effets antihypertensifs persistent pendant une période plus longue que la période démontrable d'inhibition de l'ECA en circulation. On ignore si l'ECA présente dans l'endothélium vasculaire est inhibée plus longtemps que l'ECA en circulation dans le sang.

L'administration de CAPOTEN entraîne une réduction de la résistance périphérique artérielle chez les hypertendus, sans aucune modification ou avec une augmentation du débit cardiaque. On note une augmentation du flot sanguin rénal à la suite de l'administration de CAPOTEN et le taux de filtration glomérulaire est habituellement inchangé.

La diminution de la tension artérielle est souvent maximale 60 à 90 minutes après l'administration orale d'une dose unique de CAPOTEN. La durée de l'effet semble reliée à la dose. La diminution de la tension artérielle peut être progressive. Ainsi, pour obtenir le maximum d'effets thérapeutiques, il peut être nécessaire de poursuivre le traitement pendant plusieurs semaines. Les effets du captopril et des diurétiques du type thiazide sur la diminution de la tension artérielle semblent additifs. Par contre, le captopril et les bêta-bloquants provoquent ensemble des effets moindres que les effets additifs des deux produits.

La tension artérielle est diminuée presque d'autant en position debout et en supination. Les effets orthostatiques et la tachycardie sont rares, mais peuvent se produire chez les malades dont le volume sanguin est diminué. La cessation brusque de l'administration de CAPOTEN ne s'est pas accompagnée d'une augmentation rapide de la tension artérielle.

Chez les malades souffrant d'insuffisance cardiaque, CAPOTEN a diminué de façon significative la résistance vasculaire générale (post-charge), la pression pulmonaire au niveau des capillaires (précharge) et la résistance vasculaire pulmonaire; par ailleurs, il a augmenté le débit cardiaque (index de battement) et la durée de tolérance à l'effort. On a observé une amélioration clinique dans le cas de certains malades chez qui les effets hémodynamiques aigus étaient minimaux.

Chez les rats et les chats, les études indiquent que CAPOTEN ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique de façon significative.

Pharmacocinétique: Après l'administration orale de doses thérapeutiques de CAPOTEN, il se produit une absorption rapide, les pics sériques étant atteints après environ une heure. La présence d'aliments dans le tractus gastro-intestinal réduit l'absorption d'environ 30 à 40 p. cent. Après avoir marqué le produit au carbone-14, on a noté que l'absorption minimale moyenne était d'environ 75 p. cent. Au cours d'une période de 24 heures, plus de 95 p. cent de la dose absorbée est éliminée dans l'urine dont 40 à 50 p. cent sous forme inchangée. Il semblerait toutefois que ce chiffre peut être inférieur chez les malades souffrant d'insuffisance cardiaque. La majeure partie de ce qui reste est un dimère disulfide de captopril et du disulfide de captopril-cystéine.

Environ 25 à 30 p. cent du médicament en circulation est lié aux protéines plasmatiques. La demi-vie apparente d'élimination de la radioactivité totale dans le sang est probablement inférieure à 3 heures. Il n'est pas possible en ce moment de déterminer de façon précise la demi-vie du captopril sous forme inchangée; toutefois, elle est probablement inférieure à 2 heures.

Chez les malades dont la fonction rénale est normale, l'absorption et la répartition d'une dose marquée ne sont pas altérées après sept jours d'administration du captopril. Chez les malades souffrant d'insuffisance rénale toutefois, il se produit une rétention de captopril (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

INDICATIONS

Étant donné qu'on a signalé des effets secondaires graves (voir MISE EN GARDE), CAPOTEN (captopril) est indiqué pour le traitement des hypertendus qui, ayant suivi des traitements à base de polythérapie médicamenteuse, n'ont pas obtenu des résultats satisfaisants ou ont subi des effets nocifs inacceptables.

En général, les traitements à base de polythérapie médicamenteuse comportent des combinaisons d'un diurétique, d'un agent qui agit sur le système nerveux sympathique (tel qu'un bêta-bloquant) et d'un vasodilatateur.

CAPOTEN est efficace seul mais, chez les sujets décrits plus haut, il doit généralement être utilisé en combinaison avec un diurétique du type thiazide. Les effets du captopril et des thiazides sur la diminution de la tension artérielle semblent additifs.

CAPOTEN est indiqué chez les malades souffrant d'insuffisance cardiaque qui n'ont pas réagi de façon appropriée au traitement classique à base de diurétique et de digitaline ou chez ceux dont la maladie ne peut être jugulée par un tel traitement. CAPOTEN doit être utilisé en combinaison avec des diurétiques et de la digitaline.

CONTRE-INDICATIONS

CAPOTEN (captopril) est contre-indiqué chez les malades qui ont des antécédents d'hypersensibilité à ce médicament.

MISE EN GARDE

Protéinurie: Une protéinurie totale supérieure à 1 g par jour a été signalée chez 1,2 p. cent des malades recevant le captopril; un syndrome néphrotique s'est produit chez environ un quart de ceux-ci. L'existence d'une maladie rénale antérieure a augmenté la probabilité d'apparition de protéinurie. Environ 60 p. cent des malades touchés présentaient des signes de maladie rénale antérieure. Les autres n'avaient aucun trouble rénal connu. Dans la plupart des cas, la protéinurie a diminué ou disparu en six mois, indépendamment de l'interruption du traitement au captopril, mais elle a persisté chez certains malades. Les paramètres de la fonction rénale, tels que le taux d'azote uréique sanguin et de créatinine, ont rarement été altérés chez les malades atteints de protéinurie.

On a trouvé chez presque tous les malades atteints de protéinurie, qui recevaient du captopril et qui ont subi une biopsie, une glomérulopathie membraneuse, qui pourrait être reliée au médicament. Ce fait n'est toutefois pas sûr, car ces malades n'ont pas subi de biopsie avant le traitement et la glomérulopathie membraneuse pourrait être en relation avec l'hypertension en l'absence du traitement au captopril.

Comme la plupart des cas de protéinurie sont survenus au huitième mois de traitement avec captopril, les malades qui prennent ce médicament devraient se soumettre à des déterminations des protéines urinaires (détermination avec bâtonnet indicateur dans l'urine du matin ou détermination quantitative pendant une période de 24 heures) avant le traitement; environ tous les mois, pendant les neuf premiers mois et de façon périodique par après. Lorsque la protéinurie persiste ou lorsqu'elle est faible, des déterminations quantitatives, pendant une période de 24 heures, permettent d'obtenir des renseignements plus précis. Chez les malades qui présentent une protéinurie supérieure à 1 g par jour, ou une protéinurie croissante, les bénéfices et les risques du traitement au captopril devraient être évalués.

Neutropénie/Agranulocytose: La neutropénie (< 300/mm³), accompagnée d'hypoplasie myéloïde (probablement liée au médicament), a été observée chez environ 0,3 p. cent des malades traités avec le captopril. Environ la moitié des malades atteints de neutropénie ont manifesté des infections de la cavité orale ou des infections généralisées, ou encore d'autres symptômes du syndrome d'agranulocytose. La plupart des malades atteints de neutropénie présentaient une hypertension grave et une diminution de la fonction rénale. Environ la moitié d'entre eux souffraient de lupus érythémateux disséminé, ou d'une autre maladie autoimmune ou du collagène. On avait souvent utilisé un traitement à base d'une combinaison de médicaments, y compris une thérapie immunosuppressive dans certains cas. Les doses quotidiennes de captopril chez les malades souffrant de leucopénie étaient relativement élevées, surtout au regard de leur insuffisance rénale.

La neutropénie est apparue 3 à 12 semaines après le début du traitement au captopril et elle s'est développée relativement lentement, le nombre de leucocytes atteignant son point minimum en 10 à 30 jours. Le nombre de neutrophiles est redevenu normal en l'espace d'environ deux semaines (sauf chez deux malades qui sont morts d'un état septique).

Le captopril doit être utilisé avec prudence chez les malades atteints d'insuffisance rénale, d'une maladie autoimmune grave (en particulier le lupus érythémateux disséminé), ou qui prennent d'autres médicaments dont on connaît l'effet d'altération des leucocytes ou des réactions immunes.

Chez les malades particulièrement prédisposés (tel qu'indiqué ci-dessus), une numération des leucocytes et une numération différentielle devraient être faites avant le début du traitement, à intervalles d'environ deux semaines durant les trois premiers mois du traitement et, ensuite, de façon périodique.

Le risque de neutropénie chez les sujets qui sont moins gravement malades, ou qui reçoivent de plus faibles doses, semble moins important. Chez ces malades il est donc suffisant de pratiquer la numération des leucocytes toutes les deux semaines, pendant les trois premiers mois de traitement, et de façon périodique par la suite. La numération différentielle devrait être pratiquée lorsque les leucocytes sont < 4000/mm³, ou lorsque le nombre de leucocytes avant traitement est réduit de moitié.

Il faut avertir tous les malades traités avec le captopril de signaler tout signe d'infection, par exemple maux de gorge, fièvre. Si on soupçonne la présence d'une infection, il faut immédiatement procéder à une numération sanguine.

Comme l'interruption du traitement au captopril et aux autres médicaments provoque généralement un retour rapide à la normale du nombre de leucocytes, si la neutropénie est confirmée (nombre de neutrophiles < 1000/mm³) le médecin devrait cesser l'administration de captopril et surveiller étroitement l'état du malade.

Hypotension: On a signalé une hypotension excessive chez certains malades hypertendus. Cet état est la conséquence possible de l'utilisation du captopril chez les malades présentant une forte déplétion de volume ou de sodium, comme ceux traités avec des diurétiques d'une façon intensive, tels que les malades souffrant d'insuffisance cardiaque grave (voir PRÉCAUTIONS [Interactions médicamenteuses]).

Dans le cas de l'insuffisance cardiaque, lorsque la tension artérielle était normale ou faible, on a noté, chez la moitié des malades environ, une diminution transitoire de la tension artérielle moyenne supérieure à 20 p. cent. Cette hypotension passagère peut se manifester après n'importe laquelle des doses initiales. Elle ne produit aucun symptôme ou un léger étourdissement de courte durée, même si, dans de rares cas, elle a été associée avec de l'arythmie ou des troubles de conduction.

L'hypotension a nécessité l'interruption du traitement avec le médicament chez 3,6 p. cent des malades souffrant d'insuffisance cardiaque.

À CAUSE DE LA CHUTE POTENTIELLE DE LA TENSION ARTÉRIELLE CHEZ CES MALADES, IL FAUT INSTITUER LE TRAITEMENT SOUS UNE ÉTROITE SURVEILLANCE MÉDICALE. Une dose initiale faible peut minimiser l'effet hypotenseur (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Il faut suivre les malades de près pendant les deux premières semaines de traitement et chaque fois qu'on augmente la dose de CAPOTEN ou du diurétique. L'hypotension ne constitue pas en soi une raison pour interrompre le traitement au CAPOTEN. Si les symptômes associés sont gênants ou persistants, on peut habituellement les soulager en réduisant ou bien la dose de CAPOTEN ou bien celle du diurétique.

PRÉCAUTIONS

Insuffisance rénale:
Hypertension: Certains malades souffrant de maladie rénale, en particulier ceux qui sont atteints d'une sténose grave de l'artère rénale, ont accusé des augmentations du taux d'azote uréique sanguin et de créatinine sérique après la diminution de la tension artérielle provoquée par le captopril. Une diminution de la dose de captopril et/ou l'interruption de l'administration du diurétique peuvent être nécessaires. Pour certains de ces malades, il peut être impossible de rendre la tension artérielle normale et de maintenir une perfusion rénale appropriée.

Insuffisance cardiaque: Environ 20 p. cent des malades présentent des élévations stables d'azote uréique sanguin et de créatinine sérique supérieures de 20 p. cent à la normale ou à la ligne de base lors d'un traitement prolongé au captopril. L'état de moins de 5 p. cent des malades, qui souffraient en général d'une grave maladie rénale préexistante, a exigé l'interruption du traitement à cause de niveaux de créatinine qui augmentaient progressivement; l'amélioration subséquente dépend probablement de la gravité de la maladie rénale sous-jacente. (voir EFFETS, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, EFFETS NOCIFS [Résultats anormaux des épreuves de laboratoire]).

Sténose valvulaire: D'après certaines données théoriques, on se préoccupe du fait que les malades souffrant de sténose aortique peuvent présenter un risque particulier de diffusion coronarienne diminuée lors du traitement avec des vasodilatateurs, étant donné que la diminution de la post-charge est moins prononcée chez eux.

Chirurgie/Anesthésie: Chez les malades devant subir une opération majeure ou au cours d'une anesthésie à l'aide d'agents qui entraînent l'hypotension, le captopril bloquera la formation d'angiotensine II secondaire à la libération compensatrice de rénine. Si l'on pense que l'hypotension est entraînée par ce mécanisme, elle peut être corrigée par une expansion de volume.

Interactions médicamenteuses:
Malades qui prennent des diurétiques: Les malades qui prennent des diurétiques, et particulièrement ceux qui en prennent depuis peu, de même que les sujets soumis à un régime alimentaire hyposodé ou à une dialyse, pourront présenter, à l'occasion, une réduction soudaine de la tension artérielle, au cours des trois premières heures qui suivent l'administration de la dose initiale de captopril (voir MISE EN GARDE).

La possibilité de production d'effets hypotensifs peut être réduite, soit par l'interruption de l'administration de diurétiques, soit par l'augmentation de l'apport sodique, environ une semaine avant le début du traitement au CAPOTEN (captopril). Sinon, il faut assurer une surveillance médicale pendant au moins trois heures après l'administration de la dose initiale. Si l'hypotension survient, le malade doit être placé en supination et, au besoin, il doit recevoir une perfusion intraveineuse de soluté physiologique. Cette hypotension transitoire n'est pas une contre-indication à l'administration des doses suivantes, qui seront administrées sans difficulté lorsque la tension artérielle aura augmenté après l'expansion du volume.

Agents qui ont une action de vasodilatation: On ne dispose pas de données sur les effets d'une association concomitante d'autres vasodilatateurs chez les malades souffrant d'insuffisance cardiaque et qui prennent CAPOTEN. C'est pourquoi, il faudrait, dans la mesure du possible, interrompre avant le traitement par CAPOTEN, l'administration de la nitroglycérine et d'autres nitrates (comme ceux utilisés pour le traitement de l'angine) ou d'autres médicaments ayant une action vasodilatatrice. Si on reprend le traitement avec ces médicaments pendant le traitement avec CAPOTEN, cette administration doit se faire avec prudence et, éventuellement, à des doses moins élevées.

Agents qui causent la libération de rénine: Les effets du captopril seront augmentés par les agents antihypertenseurs qui entraînent la libération de rénine.

Agents qui agissent sur l'activité sympathique: Le rôle du système nerveux sympathique peut être particulièrement important pour maintenir la tension artérielle chez les malades recevant du captopril seul ou accompagné de diurétiques. Par conséquent, les substances qui agissent sur l'activité sympathique (c'est-à-dire les agents qui bloquent les neurones ganglionnaires ou adrénergiques), doivent être utilisées avec prudence. Les médicaments qui bloquent les récepteurs bêta-adrénergiques ajoutent un certain effet antihypertenseur au captopril, mais l'effet global est moindre que l'effet additif des deux produits.

Chez l'insuffisance cardiaque, il faut exercer une extrême prudence étant donné que la stimulation du système sympathique est une action vitale qui maintient la fonction circulatoire et l'inhibition par un bêta-bloquant comporte toujours le danger potentiel de diminuer davantage la contractilité du myocarde.

Agents qui augmentent le taux de potassium sérique: Comme le captopril diminue la production d'aldostérone, une élévation du taux de potassium sérique peut se produire. Les diurétiques conservateurs de potassium comme la spironolactone, le triamtérène ou l'amiloride, ou les suppléments de potassium, ne devraient être administrés qu'en cas d'hypokaliémie certaine, et dans ce cas-là avec prudence car ils peuvent entraîner une augmentation significative des niveaux de potassium sérique.

Interactions des épreuves de laboratoire avec le médicament: Le captopril peut entraîner de faux résultats positifs au test d'urine pour la détermination des niveaux d'acétone.

Grossesse: Le captopril s'est révélé embryocide chez les lapines lorsqu'il a été administré à des doses de 2 à 70 fois (en mg/kg) la dose maximale recommandée chez l'humain. Les effets embryocides marqués chez les lapines étaient probablement dus à une diminution particulièrement marquée de la tension artérielle entraînée par le médicament chez cette espèce.

Le captopril s'est également prouvé embryocide chez la brebis, à des doses similaires à celles administrées chez l'humain.

Des doses de captopril équivalant à 400 fois la dose recommandée chez l'humain, administrées à des rates enceintes au cours de la gestation et de la lactation, ont entraîné une réduction du taux de survie des nouveau-nés.

Aucun effet tératogène (malformations) n'a été observé après l'administration de fortes doses de captopril chez les hamsters, les rats et les lapines.

Aucune étude appropriée et bien contrôlée n'a été menée chez les femmes enceintes. Le captopril ne devrait donc être utilisé durant la grossesse que si les bénéfices éventuels justifient les risques pour le foetus.

Allaitement: Les concentrations de captopril dans le lait humain sont d'environ 1 p. cent de celles qu'on trouve dans le sang maternel. L'effet des faibles concentrations de captopril sur le nourrisson allaité au sein n'a pas été déterminé. Il faut administrer le captopril avec prudence aux femmes qui allaitent et, en général, dans ce cas, l'allaitement devrait être interrompu.

Utilisation chez l'enfant: L'innocuité et l'efficacité du produit chez les enfants n'ont pas été établies. Toutefois, on possède un nombre limité de données sur l'utilisation du captopril chez des enfants de 2 mois à 5 ans, atteints d'hypertension secondaire et d'insuffisance rénale de divers degrés. La posologie, basée sur le poids, était comparable à celle qui était administrée aux adultes. CAPOTEN ne devrait être utilisé chez les enfants que si d'autres mesures antihypertensives se sont révélées inefficaces.

Renseignements aux malades: Il faut avertir les malades de signaler rapidement toute indication d'infection (par exemple, maux de gorge, fièvre) qui pourrait être signe de neutropénie ou d'oedème évolutif qui, à son tour, serait relié à la protéinurie et au syndrome néphrotique.

On doit prévenir tous les malades qu'une transpiration excessive et une déshydratation peuvent entraîner une baisse excessive de la tension artérielle à cause de la réduction du volume de liquide. Les autres causes de diminution de volume, telles que les vomissements et les diarrhées, peuvent aussi entraîner une chute de tension. Dans ces cas, les malades devraient être avisés de consulter leur médecin.

Il faut avertir les malades de ne pas interrompre momentanément ou définitivement la médication antihypertensive sans l'avis de leur médecin.

Il faut prévenir les malades traités pour l'insuffisance cardiaque grave qu'ils doivent augmenter leurs activités physiques lentement.

Il faut avertir les malades qu'ils doivent prendre CAPOTEN une heure avant les repas (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Bien qu'aucun cas de surdosage n'ait été signalé jusqu'à maintenant, son traitement, le cas échéant, devrait être symptomatique.

La correction de l'hypotension doit être le premier souci. L'expansion du volume à l'aide d'une perfusion intraveineuse de soluté physiologique est le traitement de choix pour rétablir la tension artérielle.

Le captopril peut être retiré de la circulation générale par hémodialyse.

EFFETS NOCIFS

Effets rénaux: Un ou deux malades sur cent ont manifesté une protéinurie (voir MISE EN GARDE).

Aucun des symptômes suivants a été signalé chez environ 1 ou 2 malades sur 1 000; leur relation avec l'administration du médicament n'est pas certaine. Il s'agit d'insuffisance rénale, polyurie, oligurie et miction fréquente.

Effets hématologiques: La neutropénie et l'agranulocytose, étant probablement reliées à l'administration du médicament, se sont produites chez environ 0,3 p. cent des malades traités avec le captopril (voir MISE EN GARDE). Deux de ces malades sont morts à la suite d'un état septique.

Effets dermatologiques: Des éruptions souvent accompagnées de prurit, et parfois de fièvre et d'éosinophilie, se sont produites chez environ 10 sur 100 des malades, généralement au cours des quatre premières semaines du traitement. Elles étaient habituellement de type maculopapulaire, et rarement du type de l'urticaire. L'éruption est généralement légère et disparaît en quelques jours après une réduction de la dose, un traitement à court terme à l'aide d'antihistaminiques et/ou l'arrêt de la thérapie; une rémission peut survenir, même si le traitement au captopril est poursuivi. Le prurit, sans éruption, s'est produit chez environ 2 malades sur 100. Entre 7 et 10 p. cent des malades souffrant d'éruptions cutanées présentaient également une éosinophilie et/ou des concentrations significatives d'anticorps antinucléaires. On a aussi noté la présence de lésion de type pemphigoïde réversible et une photosensibilité.

L'oedème angioneurotique du visage, des membranes muqueuses de la bouche ou des extrémités a été observé chez environ 1 p. cent des malades et est réversible lors de l'arrêt du traitement au captopril. On a signalé un cas d'oedème laryngien.

Le rougissement ou la pâleur ont été signalés chez 2 à 5 malades sur 1 000.

Effets cardiovasculaires: L'hypotension est survenue chez environ 2 malades sur 100 souffrant d'hypertension et environ un malade sur 5 souffrant d'insuffisance cardiaque. Voir MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS (Interactions médicamenteuses) en ce qui a trait à l'hypotension lors du début du traitement au captopril.

La tachycardie, les douleurs sternales et les palpitations ont été observées chez environ 1 malade sur 100.

L'angine de poitrine, l'infarctus du myocarde, le syndrome de Raynaud et l'insuffisance cardiaque se sont produits chez 2 ou 3 malades sur 1 000.

Altération du goût: Environ 7 malades sur 100 ont accusé une diminution ou une perte de la gustation. L'altération du goût est réversible et disparaît généralement en 2 à 3 mois même avec la continuation de l'administration du médicament. La perte de poids pourrait être entraînée par la perte du goût.

Effets gastro-intestinaux: Irritation gastrique, douleurs abdominales, nausées, vomissement, diarrhée, anorexie et constipation. On a signalé des cas de stomatose, évoquant les ulcères aphteux.

Autres: Paresthésie des mains, maladie du sérum, toux, dyspnée, bronchospasme, sécheresse de la bouche, insomnie, fatigue, malaises, étourdissements, impuissance, perte de la libido, troubles de la vue, prurit et/ou sécheresse des yeux.

Résultats anormaux des épreuves de laboratoire: On a noté chez quelques malades des élévations du taux d'enzymes hépatiques, mais aucune relation causale n'a été établie entre ces symptômes et l'utilisation du captopril. De rares cas d'ictère cholostatique et de lésion hépatocellulaire, accompagnée de cholestase secondaire, ont été signalés en association avec l'administration de captopril.

Une élévation transitoire du taux d'azote uréique sanguin et de créatinine sérique peut se produire, surtout chez les malades dont le volume de liquide est diminué ou qui souffrent d'hypertension rénovasculaire. En cas de réduction rapide de la tension artérielle sérieusement élevée ou de longue durée, le taux de filtration glomérulaire peut diminuer de façon transitoire (voir PRÉCAUTIONS).

De légères augmentations des concentrations de potassium sérique se produisent souvent, particulièrement en cas d'insuffisance rénale (voir PRÉCAUTIONS).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

CAPOTEN (captopril) doit être administré une heure avant les repas. Les doses doivent être ajustées selon les individus.

Hypertension: Avant de commencer le traitement, il faut prendre en considération le traitement récent à l'aide de médicaments antihypertensifs, le degré d'élévation de la tension artérielle, la restriction de sel et les autres circonstances cliniques. Si c'est possible, une semaine avant le début du traitement avec CAPOTEN, il faut interrompre chez le malade le traitement antihypertensif précédent.

La dose initiale de CAPOTEN est de 25 mg, trois fois par jour. Si on n'a pas obtenu une réduction satisfaisante de la tension artérielle après une ou deux semaines, on peut augmenter la dose à 50 mg, trois fois par jour.

Si après une à deux autres semaines, on n'a pas encore obtenu une réduction satisfaisante, on peut ajouter une faible dose d'un diurétique du type thiazide (par exemple, l'hydrochlorothiazide, à 25 mg par jour). La dose de diurétique peut être augmentée à des intervalles d'une à deux semaines jusqu'à ce que l'on atteigne la dose antihypertensive maximale habituelle.

S'il faut obtenir une plus grande réduction de la tension artérielle, on peut encore augmenter la dose de CAPOTEN à 100 mg, trois fois par jour et ensuite, si c'est nécessaire, à 150 mg, trois fois par jour (en continuant d'administrer le diurétique). La dose habituelle varie entre 25 et 150 mg, trois fois par jour. Il ne faut pas dépasser une dose maximale quotidienne de 450 mg de CAPOTEN.

Chez le malade atteint d'hypertension d'évolution rapide ou maligne, lorsqu'on ne peut interrompre le traitement courant aux antihypertenseurs ou lorsque l'on doit ramener la tension artérielle rapidement à des niveaux normaux, on peut cesser la médication antihypertensive déjà commencée et initier rapidement le traitement au CAPOTEN à raison de 25 mg trois fois par jour, sous une étroite surveillance médicale. La dose quotidienne de CAPOTEN peut être augmentée toutes les 24 heures jusqu'à ce que l'on obtienne une diminution satisfaisante de la tension artérielle ou jusqu'à ce que l'on atteigne la dose maximale de CAPOTEN. Dans ce type de traitement, on peut ajouter un diurétique puissant, comme par exemple, le furosémide.

On peut également utiliser les bêta-bloquants de façon concomitante au traitement avec CAPOTEN (voir PRÉCAUTIONS [Interactions médicamenteuses]), mais les effets des deux médicaments sont moindres que les effets additifs des deux produits.

Insuffisance cardiaque: Avant de commencer le traitement, il faut prendre en considération le traitement récent à l'aide de diurétiques et la possibilité d'une forte déplétion sel/volume. Chez les malades ayant une tension artérielle normale ou faible qui ont subi un traitement énergique avec des diurétiques et qui peuvent présenter une hyponatrémie et/ou une hypovolémie, l'administration d'une dose minimale de 6,25 ou de 12,5 mg, trois fois par jour, peut minimiser l'ampleur ou la durée de l'effet hypotenseur (voir MISE EN GARDE, [Hypotension]). Chez ces malades, on peut augmenter la posologie jusqu'à l'obtention de la dose quotidienne habituelle dans les quelques jours qui suivent.

Pour la plupart des malades, la dose quotidienne initiale, est habituellement de 25 mg, trois fois par jour. Après avoir atteint une dose de 50 mg, trois fois par jour, il faudrait retarder, si possible, de nouvelles augmentations pendant au moins deux semaines, afin de pouvoir déterminer si une réaction satisfaisante se produit. La plupart des malades à l'étude ont présenté une amélioration clinique satisfaisante à des doses de 50 ou de 100 mg, trois fois par jour. Il ne faut pas excéder une dose maximale quotidienne de 450 mg de CAPOTEN (captopril).

CAPOTEN doit être utilisé en combinaison avec un diurétique et de la digitale. Il faut instituer le traitement au CAPOTEN sous une étroite surveillance médicale.

Ajustement de la dose en cas de trouble rénal: Comme CAPOTEN est excrété principalement par les reins, les taux d'excrétion sont réduits chez les malades qui souffrent de troubles rénaux. Chez ceux-ci, les niveaux de captopril se stabiliseront plus tard et s'élèveront davantage pour une certaine dose quotidienne que chez les malades dont la fonction rénale est normale. Par conséquent, ces malades peuvent réagir à des doses plus petites ou moins fréquentes.

De la même façon, chez les malades atteints de troubles rénaux importants, la dose initiale quotidienne de CAPOTEN doit être réduite et, pour les ajustements, les augmentations de doses doivent être plus petites et faites lentement (à des intervalles d'une à deux semaines). Après l'obtention de l'effet thérapeutique désiré, il faut diminuer lentement la dose pour déterminer la dose minimale efficace. Lorsque le traitement concomitant au diurétique est nécessaire, un diurétique de l'anse (par exemple le furosémide), plutôt qu'un diurétique du type thiazide, sera préférable chez les malades souffrant de troubles rénaux graves.

Le tableau ci-contre, basé sur des considérations théoriques, peut être utile en tant que guide pour minimiser l'accumulation de médicament.

Clearance de la créatinine (mL/min/1,73 m^2)	*Intervalle posologique (heures)*
75	8
75-35	12-24
34-20	24-48
19-8	48-72
7-5	72-108 (3 à 4,5 jours)

Le captopril est hémodialysable.

PRÉSENTATION

CAPOTEN (captopril) est présenté en comprimés dont les teneurs sont les suivantes:

25 mg de captopril — blanc, carré, d'un côté sécable en quatre, et de l'autre, portant l'inscription CAPOTEN 25.

50 mg de captopril — blanc, ovale, biconvexe, sécable avec une rainure interrompue, portant l'inscription SQUIBB d'un côté et CAPOTEN 50 de l'autre.

100 mg de captopril — blanc, ovale, biconvexe, sécable avec une rainure interrompue, portant l'inscription SQUIBB d'un côté et CAPOTEN 100 de l'autre.

Entreposage: Conserver à la température ambiante et à l'abri de l'humidité. Garder le flacon hermétiquement clos.

Monographie du produit disponible sur demande

Squibb Canada Inc., 2365, Côte-de-Liesse, Montréal (Québec) H4N 2M7

SQUIBB

Le nourrisson qui pleure, ou les coliques infantiles

Michel L. Weber[1]

Résumé

Les coliques infantiles, bien que souvent rencontrées en pratique, n'ont fait l'objet que de peu de recherches et de publications. Une approche rationnelle, fondée sur la revue de la littérature, est proposée.

À la naissance, le premier cri joue un rôle important dans le processus d'adaptation des systèmes cardio-vasculaire et respiratoire à l'arrivée dans le monde extra-utérin. Pendant les mois suivants, le nourrisson va manifester par des pleurs différentes sensations et émotions, comme la faim, la soif, la douleur, les changements de température, l'inconfort causé par une couche souillée, et, peut-être aussi, certains besoins de nature affective. Dans ces circonstances, une réponse appropriée de la part des parents fait cesser les pleurs.

Un autre type de pleurs, bien connu de tous les parents, ne semble pas correspondre à une cause connue. La plupart des bébés pleurent ainsi sans raison apparente. On en vient donc naturellement à se demander où est la limite du pleur normal. Cet aspect a été peu étudié ; cependant Brazelton (1962), avec la collaboration de mères très motivées, a tenté de quantifier les pleurs ne correspondant pas à une cause connue chez 80 bébés considérés comme normaux[1]. Il a montré que la durée des pleurs augmente progressivement de la naissance à l'âge de 6 semaines, atteignant alors un maximum moyen de 2 heures 45 par jour, les 25e et 75e percentiles correspondant respectivement à 1 heure 30 et 3 heures 30 par jour. Par la suite, la durée de ces pleurs diminue, pour atteindre, à l'âge de 12 semaines, une moyenne d'environ 1 heure par jour. On peut naturellement se demander si, dans ce groupe, les bébés qui pleurent le plus sont vraiment normaux, et s'ils ne seraient pas étiquetés par d'autres médecins comme souffrant de coliques. Il demeure que cette étude garde le grand mérite d'être une des seules à avoir tenté de quantifier les pleurs normaux.

Certains bébés pleurent plus, et parfois beaucoup plus que la normale. On a donné toute une série de noms à cette situation, mais c'est finalement le terme "coliques" qui a semblé s'imposer.

D'après les dictionnaires, le terme "colique" est applicable à une douleur vive, à début brusque, dont le gros intestin est responsable. Par la suite, le terme a dépassé ses limites étymologiques pour inclure toute douleur abdominale d'origine viscérale : on parle en effet de "colique hépatique" et de "colique néphrétique".

Il est important de noter dès maintenant que la plupart des mères croient que leur bébé souffre au moment des coliques, et que cette douleur siège dans l'abdomen. Cette croyance ne repose sur aucune évidence objective, et il est probable qu'on ne pourra jamais la confirmer ou l'infirmer. Nous ne savons pas, en particulier, si les gaz intestinaux sont la cause ou la conséquence des coliques. Le tableau clinique est bien connu : le bébé présente des pleurs incoercibles qui ne semblent pas résulter d'un stimulus connu, qui tendent à se produire de façon cyclique, surtout en fin d'après-midi et au début de la soirée, alors que le stress et la tension à l'intérieur de la famille sont habituellement à leur apogée. Le bébé devient rouge, il est inconsolable, il fléchit ses cuisses sur son bassin, et émet beaucoup de gaz intestinaux. Ces épisodes surviennent surtout après les repas.

L'incidence exacte des coliques est mal connue, parce qu'elles échappent jusqu'à présent à toute défi-

1) M.D., C.S.P.Q., F.R.C.P.(c), F.A.A.P. Professeur agrégé de pédiatrie, Université de Montréal et hôpital Sainte-Justine, 3175, côte Sainte-Catherine, Montréal (Québec) H3T 1C5

Article reçu le : *7.9.84*
Avis du comité de lecture le : *4.10.84*
Acceptation définitive le : *7.11.84*

nition précise. Selon les études, on trouve des chiffres allant de 7 à 40%.

L'évolution des coliques est bien connue : elles tendent en effet à s'atténuer spontanément, et à disparaître en moyenne vers l'âge de 3 ou 4 mois, parfois bien plus tard. Ce problème n'entraîne en apparence ni mortalité, ni morbidité, mais il peut entraîner des conséquences sérieuses : fatigue extrême chez les parents, culpabilité, aggressivité, auto-dévalorisation, et peut même jouer un rôle déclenchant dans le syndrome de l'enfant maltraité. C'est donc un problème qu'il faut prendre au sérieux. Plusieurs cliniciens ont de bonnes raisons de croire que les coliques entraînent un cercle vicieux : elles provoquent de l'anxiété dans la famille, et cette anxiété contagieuse aggrave les coliques. Cette croyance est souvent confirmée de façon anecdotique par des bébés qui présentent des coliques particulièrement graves, qu'on finit par hospitaliser temporairement parce que toute la famille est sur les genoux, et qui cessent de pleurer aussitôt qu'ils entrent dans l'hôpital !

Les théories psysiopathologiques abondent. On ne peut en citer ici que quelques-unes :

1. Selon certains, les bébés qui ont des coliques n'ont pas mal au ventre, mais ont tout simplement un "tempérament difficile". Selon eux, il s'agit donc d'une variante de la normale.

2. Selon d'autres, les coliques résultent d'une insuffisance de stimulation par le mouvement. On a en effet observé que dans certaines populations dites primitives, chez qui le bébé est porté par sa mère la plupart du temps, les coliques sont inconnues. Récemment, une étude expérimentale a semblé confirmer cette théorie[2]. Il s'agit d'une hypothèse plaisante, qui demeure à confirmer, et qui justifie la vogue croissante du porte-bébé.

3. Certains croient que les coliques sont fréquemment causées par une allergie aux protéines bovines, ce qui était suspecté depuis toujours ; en effet, plusieurs auteurs ont montré que les coliques étaient plus fréquentes dans les familles allergiques. Cette théorie a connu récemment un regain de popularité, et semble actuellement de plus en plus solidement établie. En 1978, Irène Jacobsson et Tor Lindberg[3] ont montré que la majorité des bébés allaités présentant des coliques cessaient de pleurer lorsque leur mère arrêtait de boire du lait de vache. Ils recommençaient à pleurer lors de "challenges" ultérieurs. Il faudrait donc admettre, si cette théorie se confirme, que certains constituants du lait de vache passent dans le lait maternel.

Le même groupe scandinave a publié deux autres travaux :

● Dans une étude à double insu, publiée en 1982, ils ont montré chez 60 enfants que les coliques disparaissent chez 18% des enfants qui recevaient une formule à base de soya. Chez les 32 enfants qui ne s'amélioraient pas spontanément, ou qui ne répondaient pas au soya, les coliques ont disparu lorsqu'on leur a donné un hydrolysat de caséine (Nutramigen), pour réapparaître dans 36% des cas lors d'un "challenge" au lait de vache, effectué un mois plus tard. Cette étude suggère fortement que l'intolérance aux protéines bovines joue fréquemment un rôle causal dans les coliques, et qu'il existe des réactions croisées entre les protéines de soya et les protéines bovines. On aimerait cependant que ces constatations soient confirmées par d'autres groupes.

● Dans une autre étude à double insu publiée en 1983[5], ces mêmes auteurs ont confirmé que, chez les bébés allaités, les coliques disparaissent dans plus de la moitié des cas lorsque leurs mères cessaient de boire du lait de vache, et réapparaissent fréquemment lors de "challenges" ultérieurs.

---

4. Certaines erreurs de technique alimentaire sont parfois incriminées : sous-alimentation, sur-alimentation, problèmes d'éructations, etc.

5. Les parents craignent souvent que les pleurs soient causés par une maladie organique occulte et douloureuse. La plupart des textes citent en effet les causes suivantes : infection urinaire, glaucome, otite, hernie étranglée, torsion du testicule, etc. Cependant, il demeure que dans l'immense majorité des cas, aucune cause organique n'est présente.

6. Plusieurs cliniciens ont attribué les coliques à des spasmes ou à une autre vague dysfonction de la musculature lisse de l'intestin.

7. Enfin, il a été question d'"immaturité intestinale". Selon cette théorie, le nourrisson aurait une déficience physiologique et transitoire en lactase. Le lactase non hydrolysé fermenterait dans l'intestin, ce qui provoquerait la formation de quantités exagérées de gaz intestinaux, et une distension douloureuse. Cette théorie trouve un certain appui dans le fait que les nouveaunés normaux excrètent d'importantes quantités d'hydrogène dans les gaz expirés[6], et que les coliques surviennent surtout après les repas. Cette hypothèse demeure cependant à préciser.

En conclusion, il est probable que les coliques peuvent résulter de plusieurs causes, et que, si les travaux scandinaves se confirment, l'intolérance aux protéines bovines en serait une des principales.

D'innombrables modalités thérapeutiques ont été utilisées :

● On a soumis l'enfant à des mouvements : on lui a fait faire un tour en automobile (la crise de l'énergie ne favorise pas ce traitement), on l'a couché sur la sécheuse à linge en mouvement, ou, tout simplement, on l'a bercé.

● On l'a soumis à des manipulations diététiques, souvent multiples et illogiques.

● On lui a caressé ou réchauffé le ventre, on lui a parlé doucement, on lui a donné une tétine ou le biberon.

● On lui a donné diverses médications, et particulièrement des antispamodiques. Parmi les médicaments utilisés, citons l'alcool éthylique, l'atropine, l'homatropine, le phénobarbital, les opiacés (élixir parégorique), et la dicyclomine (Bentylol). Habituellement, la méthodologie des études portant sur l'emploi des médications a été inadéquate, et leurs résultats ont été soit non concluants soit négatifs. Cependant, une étude récente à double insu a indiqué que la dicyclomine est plus efficace qu'un placebo[7]. Ceci demeure à confirmer. Cette étude a proposé une définition des coliques : le bébé pleure plus de 3 heures par jour, plus de 3 jours par semaine et pendant plus de 3 semaines.

Quoi qu'il en soit, étant donné l'évolution spontanément favorable de ce problème et l'omniprésence de l'effet placebo, toute mesure thérapeutique est susceptible de donner de façon anecdotique de bons résultats.

L'approche médicale raisonnable du problème peut dont être résumée ainsi :

● L'anamnèse est importante ; elle doit particulièrement s'intéresser à la quantification du problème, aux différents aspects de la technique alimentaire, aux interactions parents-enfants et aux réactions de l'entourage aux pleurs. Certains conseils touchant à ces aspects de la puériculture peuvent être utiles.

● L'examen physique ne révélera qu'exceptionnellement un problème organique occulte, mais pourra aider à rassurer les parents.

- Les examens de laboratoire sont habituellement inutiles. Une culture d'urine est cependant justifiée dans les cas graves.
- Dans les cas légers, il suffit souvent de rassurer les parents, et de suggérer la thérapie par le mouvement, et notamment l'emploi du porte-bébé.
- Dans les cas graves, une courte hospitalisation est parfois nécessaire, lorsque les parents sont épuisés, ou lorsqu'il existe un risque de syndrome de l'enfant maltraité. Un test thérapeutique d'élimination des protéines bovines semble actuellement justifié, du moins en attendant d'autres données. Compte tenu du coût élevé de l'hydrolysat de caséine, certains préféreront commencer par une formule à base de soya tout en gardant en mémoire l'incidence élevée d'intolérance croisée. En cas d'échec, il faut alors se tourner vers le Nutramigen pour quelques jours. Le "meat base" est une alternative moins coûteuse. Si cette épreuve thérapeutique se solde par un résultat douteux ou négatif, il faut retourner au lait et s'abstenir de toute autre manipulation diététique. Si le bébé est allaité, sa mère devrait cesser de boire du lait de vache pendant une période d'essai d'une semaine environ.

Si ces moyens échouent, le recours à la dicyclomine (Bentylol) semble justifiable en attendant d'autres études. La dose recommandée est de 2,5 à 5 mg 3 à 4 fois par jour. L'effet secondaire principal de cette médication est la somnolence.

L'avenir à long terme de ces enfants, et en particulier les caractéristiques éventuelles de leur tempérament, n'est pas encore connu de façon précise.

Summary

Infantile colics, altough frequently encountered in pediatric practice, have been the focus of little research and few publications. A rational approach to the management of this condition, inspired from the review of the available litterature, is presented.

Bibliographie

1.Brazelton T.B. : Crying in infancy. Pediatrics, 1962 ; 29 : 579-588.

2.Hunziker U. : Communication à la Société canadienne de pédiatrie, Toronto, juin 1984, rapportée par le Medical Post du 24 juillet 1984, p.5.

3.Jakobsson I. et Lindberg T. : Cow's milk as a cause of infantile colic in breast-fed infants. Lancet, 1978 ; 2 : 437-439.

4.Lothe L., Lindberg T. et Jakobsson I. : Cow's milk formula as a cause of infantile colic : a double blind study. Pediatrics, 1982 ; 70 : 7-10.

5.Jakobsson I. et Lindberg T. : Cow's milk proteins cause infantile colic in breast-fed infants : a double-blind crossover study. Pediatrics, 1983 ; 71 : 268-271.

6.Chiles C., Watkins J.B., Barr R. et coll. : Lactose Utilisation in the Newborn : Role of Colonic Flora. Pediatric Res., 1979 ; 13 : 365.

7.Weissbluth M., Chrissofel K.K. et Davis A.T. : Treatment of infantile colic with dicyclomine hydrochloride. J. Pediatr., 1984 ; 104 : 951-955.

LETTRE AU RÉDACTEUR

À propos de la néphromégalie chez l'enfant

Monsieur le rédacteur,

Je tiens à féliciter les Drs Robitaille et Grignon pour leur excellent article sur "La néphromégalie chez l'enfant" : L'Union médicale du Canada, 1985 ; 114 (4) : 272-278. En marge de cet article je voudrais mentionner que depuis 1978, je traite un patient atteint d'un syndrome de Klippel et Trenaunay (hypertrophie-angiomatose des membres inférieurs). Ce jeune homme qui est maintenant âgé de 19 ans, a une énorme *néphromégalie unilatérale droite.* Les deux reins ont un contour régulier. La néphromégalie est bien visible sur les clichés de l'urographie endoveineuse initiale ainsi que sur les études échographiques de contrôle et il n'y a pas de tumeur visible. La tumeur de Wilm peut survenir (rarement) chez les enfants avec une hémihypertrophie, tel que mentionné dans l'article des Drs Robitaille et Grignon, mais ce patient n'a qu'un gros rein unilatéral, sans néoplasie. À part sa grosseur, le rein paraît être tout à fait normal.

E. Michel Azouz, M.D.
Radiologiste
L'Hôpital de Montréal pour enfant
2300, Tupper
Montréal (Québec) H3H 1P3

suite de la page 506

Bibliographie

1.Froelicher V.F. : Exercise testing and training. Le Jacq Publishing, New York, 1983.

2.Franklin B.A. et Rubenfire M. : Clinics in Sports Medicine : Cardiac Rehabilitation. Saunders, Philadelphia, 1984.

3.Clausen J.P. : Circulatory Adjustments to Exercise in Exercise Electrocardiography. Practical approach 315-337. Little Brown, New York, 1982.

4.Erichner E.R. : Exercise and Heart Disease. Am. J. Med., 1983 ; 75 : 1008-1023.

5.Paffenbarger R.S. et Hale W.E. : Work Activity and Coronary Heart Mortality. New Engl. J. Med., 1975 ; 292 : 545-550.

6.Kramseh D.M. et coll. : Reduction of Coronary Atherosclorses by Moderate Conditioning exercise in Monkeys on an atherogenic diet. New Engl. J. Med., 1981 ; 305 : 1483-9.

7.Bruce R.A. : Primary intervention against Coronary atherosclerosis by exercise conditioning. New Engl. J. Med., 1981 ; 305 : 1525-6.

8.Goepfert P.C. et Chignon J.C. : Rééducation et réadaptation cardiovasculaire. Masson, Paris, 1984.

9.Northcote R.S. et Ballantyne : Sudden Cardiac death in Sport : BMJ, 1983 ; 287 : 1357-9.

ENORMIN (aténolol) comprimés, 50 mg et de 100 mg

ICI Pharma

TION: TENORMIN (aténolol) est un inhibiteur sélectif des bêta-récepteurs adrénergiques agissant principalement sur les récepteurs β_1. Il n'a ni action stabilisatrice de membrane ni action mpathicomimétique intrinsèque (propriétés agonistes partielles). Le mécanisme de l'action antihypertensive n'a pas été établi. Parmi les facteurs pouvant expliquer ce mécanisme, on compte: a) la priété qu'a l'aténolol d'inhiber la tachycardie provoquée par la catécholamine en se liant aux points de fixation des bêta-récepteurs du coeur, ce qui réduit le débit cardiaque; b) l'inhibition de la duction de rénine par le rein; c) l'inhibition des centres vasomoteurs. Le mécanisme de l'action antiangineuse n'a pas lui non plus été établi avec certitude. Un facteur important de son action réside ut-être dans la propriété qu'a l'aténolol de réduire les besoins d'oxygène du myocarde en inhibant l'effet d'accélération de la catécholamine sur la fréquence cardiaque, la pression artérielle stolique, ainsi que sur la vitesse et l'ampleur de la contraction myocardique. **Pharmacocinétique:** Environ 50 pour cent d'une dose de TENORMIN administrée par voie buccale est absorbée dans le ctus gastro-intestinal et le reste est excrété, sans changement, dans les selles. Six à seize pour cent de l'aténolol forme une liaison avec les protéines plasmatiques. Les concentrations plasmatiques eignent leur niveau maximal de deux à quatre heures après l'administration. Les moyennes des concentrations plasmatiques maximales d'aténolol sont de 300 et de 700 nanogrammes/mL pour des ses de 50 et de 100 mg respectivement. La demi-vie plasmatique du produit est de 6 ou 7 heures. L'aténolol se répartit largement dans les tissus extravasculaires, mais on ne le retrouve qu'en petite antité dans le système nerveux central. Chez l'homme, l'aténolol se métabolise dans une proportion de 10 pour cent environ. Quelque 3 pour cent du produit retrouvé dans l'urine se présentait sous me de métabolite hydroxylé qui, selon les résultats d'expérimentations animales, a une activité pharmacologique se situant à 10 pour cent de celle de l'aténolol. Environ 47 et 53 pour cent de la dose ministrée par voie buccale sont éliminées respectivement dans l'urine et les selles. L'élimination du produit est totale après 72 heures. **INDICATIONS:** Hypertension: TENORMIN est indiqué chez les alades souffrant d'hypertension bénigne ou modérée. TENORMIN est habituellement utilisé en association avec d'autres médicaments, particulièrement avec un diurétique thiazique. Il peut toutefois e administré seul comme traitement initial chez les malades qui, de l'avis du médecin, doivent d'abord prendre un bêta-bloquant plutôt qu'un diurétique. TENORMIN peut être administré en sociation avec des diurétiques ou des vasodilatateurs ou avec ces deux médicaments pour traiter les cas d'hypertension grave. L'association de TENORMIN avec des diurétiques ou des sodilateurs périphériques s'est révélée compatible. L'expérience limitée dans l'emploi de TENORMIN avec d'autres antihypertenseurs n'a pas permis de conclure à une compatibilité. TENORMIN n'est s recommandé pour le traitement d'urgence des crises hypertensives. **Angine de poitrine:** TENORMIN est indiqué pour le traitement des patients souffrant d'angine de poitrine due à l'ischémie ronarienne. **CONTRE-INDICATIONS:** TENORMIN est contre-indiqué dans les cas suivants: 1. bradycardie sinusale; 2. blocs auriculo-ventriculaires du deuxième et du troisième degré; 3. insuffisance ntriculaire droite attribuable à l'hypertension pulmonaire; 4. insuffisance cardiaque globale; 5. choc cardiogène; 6. anesthésie au moyen d'agents dépressifs du myocarde, par exemple, l'éther. **MISE GARDE: a) Insuffisance cardiaque.** Il faut être prudent lorsqu'on administre TENORMIN à des malades ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque. En présence d'insuffisance cardiaque globale, la mulation sympathique est d'une grande importance dans le maintien de la fonction circulatoire et l'inhibition engendrée par l'administration d'un bêta-bloquant comporte toujours le risque de réduire vantage la contractilité du myocarde, augmentant ainsi les risques d'insuffisance cardiaque. TENORMIN agit de façon sélective sans bloquer l'action inotrope de la digitaline sur le muscle cardiaque. pendant, lorsque les deux médicaments sont administrés concurremment, l'action inotrope négative de l'aténolol peut réduire l'action inotrope positive de la digitaline. Les effets dépressifs des ta-bloquants et de la digitaline sur la conduction auriculo-ventriculaire s'additionnent. Chez les malades sans antécédents d'insuffisance cardiaque, la dépression continue du myocarde pendant un rtain temps peut quelquefois mener à l'insuffisance cardiaque. Il faut donc, dès le premier signe ou symptôme d'insuffisance cardiaque, effectuer une digitalisation complète du malade ou lui lministrer un diurétique, ou encore employer les deux traitements, puis surveiller attentivement la réponse. Si l'insuffisance cardiaque persiste malgré une digitalisation adéquate et l'administration un diurétique, il faut immédiatement cesser le traitement au TENORMIN. **b) Interruption brusque du traitement au TENORMIN.** Les hypertendus souffrant d'angine de poitrine doivent être mis en garde ntre toute interruption brusque du traitement au TENORMIN (aténolol). En effet, on a observé une importante exacerbation de l'angine ainsi que des infarctus du myocarde et des arythmies ntriculaires chez des angineux après que ceux-ci aient brusquement interrompu leur traitement aux bêta-bloquants. Les deux dernières complications peuvent se produire avec ou sans exacerbation éalable de l'angine de poitrine. Ainsi, lorsqu'on décide de cesser d'administrer TENORMIN à des hypertendus souffrant d'angine, il faut progressivement diminuer la dose sur une période d'environ eux semaines, suivre ces malades de près et leur recommander de réduire l'activité physique au minimum. Il faut maintenir la même fréquence d'administration. Dans les cas plus urgents, il faut esser graduellement l'administration de TENORMIN sur une période plus courte et suivre les malades d'encore plus près. Si l'angine s'aggrave considérablement ou qu'apparaît une insuffisance ronarienne aiguë, on recommande de reprendre rapidement le traitement au TENORMIN, tout au moins pour quelque temps. **c) Syndrome oculo-muco-cutané.** On a observé diverses formes d'éruptions tanées et de xérophtalmies attribuables à l'administration de bêta-bloquants, y compris TENORMIN. Un syndrome grave (le syndrome oculo-muco-cutané), dont les signes consistent en conjonctivite èche, éruptions psoriasiformes, otites et sérites sclérosantes, est apparu lors de l'utilisation répétée d'un bêta-bloquant adrénergique (le practolol). On n'a pas observé ce syndrome avec TENORMIN ni vec les autres agents du même type. Toutefois, les médecins doivent être prévenus de la possibilité de voir apparaître ces réactions et, le cas échéant, ils doivent arrêter le traitement. **d) Bradycardie nusale.** Par suite de l'administration de TENORMIN, une bradycardie sinusale grave attribuable à une activité vagale non entravée peut survenir après l'inhibition des récepteurs adrénergiques β_1. ans ce cas, il faut diminuer la posologie. **e) Malades atteints de thyrotoxicose.** On n'a pas encore évalué de manière précise les effets délétères possibles d'un traitement de longue durée au TENORMIN chez s malades souffrant de thyrotoxicose. Il est possible que les bêta-bloquants masquent les signes cliniques d'une hyperthyroïdie ou de ses séquelles et donnent la fausse impression d'une mélioration. Aussi est-il possible qu'une interruption brusque d'un traitement à l'aténolol soit suivie d'une exacerbation des symptômes de l'hyperthyroïdie, y compris la crise thyroïdienne aiguë. **RÉCAUTIONS: a)** Étant donné qu'il agit surtout au niveau des récepteurs adrénergiques β_1, TENORMIN peut être mis à l'essai chez des malades souffrant d'affections associées à des bronchospasmes écessitant une thérapie aux bêta-bloquants. Cependant, il faut absolument surveiller ces malades étroitement et leur administrer en même temps un bronchodilatateur. Si ce dernier est administré omme traitement initial, on peut alors opter pour un bronchodilatateur sympathicomimétique. Chez les malades qui suivent déjà un traitement aux bronchodilatateurs, il peut être nécessaire 'augmenter la posologie au besoin. Malgré ces précautions, l'état des voies respiratoires des malades peut empirer et, dans ces cas, il faut arrêter le traitement au TENORMIN. **b)** TENORMIN doit être dministré avec prudence aux malades sujets à l'hypoglycémie ou aux diabétiques (surtout ceux dont l'état est instable) qui suivent un traitement à l'insuline ou à d'autres agents hypoglycémiques dministrés par voie buccale. En effet, les bêta-bloquants adrénergiques peuvent masquer les signes prémonitoires et les symptômes d'une hypoglycémie aiguë. **c) Expérimentation animale:** des études de ongue durée ont révélé une vacuolisation des cellules épithéliales des glandes de Brunner (glandes duodénales) chez le chien, mâle ou femelle, pour toutes les concentrations d'aténolol mises à l'essai dose initiale fixée à 15 mg/kg/j, soit 7,5 fois la dose maximum recommandée pour l'homme) et un accroissement du nombre des dégénérescences auriculaires du coeur chez le rat mâle à des doses de 00 mg/kg/j et non de 150 (respectivement 150 et 75 fois la dose maximum recommandée pour l'homme). **d)** Lorsque le médicament est administré pendant une période prolongée, il faut effectuer des ests de la fonction rénale, hépatique et hématopoïétique à intervalles réguliers. **e)** TENORMIN doit être administré avec prudence chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, (voir POSOLOGIE ET DMINISTRATION). Chez ces malades, on a constaté un rapport étroit entre la clearance de l'aténolol et le taux de filtration glomérulaire; toutefois, on ne constate pas d'accumulation significative à oins que le niveau de clearance de la créatinine ne baisse en deçà de 35 mL/mn/1,73 m^2. **f)** Il y a encore controverse sur ce qu'il convient de faire dans le cas des malades suivant un traitement aux êta-bloquants et qui doivent subir une intervention chirurgicale facultative ou urgente. Le blocage des récepteurs bêta-adrénergiques entrave la réponse du coeur au stimulus réflexe d'origine êta-adrénergique. Néanmoins, de graves complications peuvent survenir suite à l'interruption brusque d'un traitement au TENORMIN (voir MISE EN GARDE). Certains sujets traités avec des êta-bloquants adrénergiques ont souffert, sous anesthésie, d'hypotension grave prolongée. On a, de plus, éprouvé des difficultés à rétablir et à maintenir les battements cardiaques. Pour ces raisons, hez les angineux qui doivent subir une chirurgie non urgente, il faut interrompre prudemment le traitement au TENORMIN en suivant les recommandations données au paragraphe "Interruption rusque du traitement au TENORMIN" (voir MISE EN GARDE). Selon les données disponibles, tous les effets cliniques et physiologiques des bêta-bloquants sont dissipés 72 heures après la cessation de administration du médicament. En cas d'intervention chirurgicale d'urgence, comme TENORMIN est un inhibiteur compétitif des agonistes des récepteurs bêta-adrénergiques, ses effets peuvent, au esoin, être renversés par l'utilisation en doses suffisantes d'agonistes comme l'isoprotérénol ou le lévartérénol. **g) Utilisation pendant la grossesse:** il a été démontré que l'aténolol entraîne chez le rat, à es doses égales ou supérieures à 50 mg/kg, soit 25 fois ou plus la dose maximum recommandée pour l'homme, un accroissement relié à la dose administrée du nombre de résorptions embryonnaires t foetales. Il n'existe pas d'étude valable scientifiquement sur la femme enceinte. Des études ont démontré le passage transplacentaire d'aténolol chez les femmes enceintes; la concentration sérique du médicament chez le foetus est égale à celle de la mère. Une accumulation du produit dans le foetus est peu probable. Les renseignements sur l'utilisation d'aténolol chez la femme enceinte se limitent à quelques personnes à qui l'on a administré le produit au cours des trois derniers mois de la grossesse. L'administration de TENORMIN à une femme enceinte exige que l'on soupèse les avantages de la thérapeutique en regard des risques éventuels pour le foetus. **h) Utilisation chez les femmes qui allaitent:** on a décelé la présence d'aténolol dans le lait de femmes qui allaitent. Si le traitement au TENORMIN est jugé essentiel, il est recommandé de cesser l'allaitement. **i) Utilisation chez les enfants:** on ne dispose d'aucune donnée sur les effets de TENORMIN dans le traitement des enfants. **j) Interaction médicamenteuse:** S'il s'avérait nécessaire d'interrompre le traitement chez les malades à qui on administre en même temps des bêta-bloquants et de la clonidine, il faut cesser de donner des bêta-bloquants plusieurs jours avant le retrait graduel de la clonidine. Il a été avancé que le retrait de la clonidine lorsque le malade est encore sous l'effet d'un bêta-bloquant peut accentuer le symptôme de sevrage de la clonidine (consulter également le posologie recommandée pour la clonidine). Il faut suivre de très près les malades qui prennent des médicaments réduisant le taux des catécholamines, comme la réserpine ou la guanéthidine, car l'action bêta-bloquante adrénergique de TENORMIN s'ajoute à l'effet de ces médicaments et peut provoquer une baisse excessive de l'activité sympathique. TENORMIN ne doit pas être administré en association avec d'autres bêta-bloquants. **EFFETS SECONDAIRES:** Les effets secondaires les plus graves signalés sont l'insuffisance cardiaque globale, le bloc auriculo-ventriculaire et le bronchospasme. Les effets secondaires les plus fréquents qui se sont manifestés lors des essais cliniques de TENORMIN sont les suivants: bradycardie (3 pour cent), étourdissements (3 pour cent), vertiges (2 pour cent), fatigue (3 pour cent), diarrhée (2 pour cent) et nausées (3 pour cent). Effets secondaires groupés selon les systèmes organiques: **Système cardiovasculaire:** Insuffisance cardiaque globale (voir MISE EN GARDE); Bradycardie grave; Bloc auriculo-ventriculaire; Palpitations; Allongement de l'intervalle P-R; Douleurs thoraciques; Sensation d'ébriété et hypotension orthostatique; Phénomène de Raynaud; Claudication; Douleurs aux jambes et froideur des extrémités; Oedème. **Système respiratoire:** Dyspnée, respiration sifflante, Toux; Bronchospasmes. **Système nerveux central:** Étourdissements; Vertige; Faiblesse; Ataxie; Épuisement; Fatigue; Léthargie; Nervosité; Dépression; Somnolence; Rêves marquants; Insomnie; Paresthésie; Céphalées; Bourdonnements d'oreille. **Système gastro-intestinal:** Malaises abdominaux, indigestion; Diarrhée; Nausées; Anorexie. **Divers:** Éruptions cutanées; Sécheresse des yeux et démangeaisons; Diminution de la tolérance à l'effort; Épistaxis; Bouffées de chaleur; Impuissance, baisse de la libido; Sudation; Douleurs musculaires diffuses. Les effets secondaires suivants se sont manifestés avec d'autres bêta-bloquants, mais n'ont pas été observés avec TENORMIN: *Cardiovasculaires:* oedème pulmonaire, agrandissement du coeur, bouffées de chaleur, syncope et arrêt sinusal. *Système nerveux central:* agressivité, confusion, anxiété et hallucinations. *Respiratoires:* laryngospasmes et état de mal asthmatique. *Dermatologiques:* dermatite exfoliatrice. *Ophtalmiques:* vue brouillée, sensation de brûlure, sensation de grains de sable et troubles visuels divers. *Hématologiques:* purpura thrombocytopénique. **SURDOSAGE - SYMPTÔMES ET TRAITEMENT.** Les signes les plus courants d'un surdosage aux bêta-bloquants adrénergiques sont la bradycardie, l'insuffisance cardiaque globale, l'hypotension, le bronchospasme et l'hypoglycémie. En cas de surdosage, il faut toujours cesser le traitement au TENORMIN et suivre le malade de très près. Au besoin, on recommande aussi les mesures thérapeutiques suivantes: **1.** Bradycardie: atropine ou autre médicament anticholinergique. **2.** Bloc cardiaque (deuxième ou troisième degré): isoprotérénol ou stimulateur cardiaque transveineux. **3.** Insuffisance cardiaque globale: traitement habituel. **4.** Hypotension: (selon les facteurs associés) l'épinéphrine, de préférence à l'isoprotérénol ou à la norépinéphrine, peut être utile en association avec l'atropine ou la digitaline. **5.** Bronchospasme: aminophylline ou isoprotérénol. **6.** Hypoglycémie: glucose par voie intraveineuse. On doit se rappeler que TENORMIN est un antagoniste compétitif de l'isoprotérénol et que, de ce fait, de fortes doses d'isoprotérénol peuvent renverser de nombreux effets attribuables à l'administration de doses excessives de TENORMIN. Toutefois, il faut prendre garde aux complications qui pourraient résulter d'un excès d'isoprotérénol. **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION: Hypertension:** TENORMIN (aténolol) est habituellement administré en association avec d'autres agents antihypertenseurs, notamment un diurétique thiazidique, mais il peut être administré seul (voir INDICATIONS). La dose de TENORMIN doit être adaptée aux besoins particuliers de chaque malade. On recommande de suivre les directives suivantes: La dose d'attaque de TENORMIN est de 50 mg administrée à raison de un comprimé par jour, seul ou en association avec un diurétique. L'effet optimal de la dose se manifeste habituellement en moins de 1 ou 2 semaines. Si l'on n'obtient pas une réponse satisfaisante, il faut augmenter la dose de TENORMIN à 100 mg une fois par jour. Il est peu probable que l'augmentation de la dose quotidienne à plus de 100 mg donne de meilleurs résultats. S'il faut abaisser davantage la tension artérielle, ajouter un autre agent antihypertenseur. **Angine de poitrine:** La dose d'attaque de TENORMIN est de un comprimé à 50 mg par jour. L'effet optimal de la dose se manifeste habituellement en moins de une ou deux semaines. Si l'on n'obtient pas l'effet optimal dans la semaine, augmenter la dose à 100 mg par jour. Chez certains patients, l'obtention de l'effet optimal peut nécessiter l'administration de 200 mg par jour. Patients souffrant d'insuffisance rénale. Étant donné que l'élimination de TENORMIN se fait surtout par voie rénale, il faut adapter la posologie pour les malades souffrant d'insuffisance rénale grave. Il se produit une accumulation significative de TENORMIN lorsque la clearance de la créatinine chute à moins de 35 mL/mn/1,73 m^2 (taux normal: entre 100 et 150 mL/mn/1,73 m^2). Chez les malades souffrant d'insuffisance rénale, on recommande les doses maximales suivantes:

Clearance de la créatinine (mL/min/1,73 m^2)	Aténolol - demi-vie (heures)	Dose maximale
15 à 35	16 à 27	50 mg par jour
< 15	> 27	50 mg tous les deux jours

Les malades soumis à l'hémodialyse doivent recevoir 50 mg de TENORMIN après chaque dialyse; cette administration doit être faite sous surveillance médicale à l'hôpital, car il peut s'ensuivre une chute marquée de la tension artérielle.

Abrégés de communications

Association des spécialistes en médecine nucléaire du Québec

Colloque annuel tenu le 11 mai 1985 à l'Hôtel-Dieu de Montréal

1 ASPECT DE LA STEATOSE HEPATIQUE A LA SCINTIGRAPHIE HEPATIQUE AU 99m Tc SOUFRE COLLOIDAL. Robert Lisbona, Vilma Derbekyan, Javier Novales, Raymond Lambert. Hôpital Royal-Victoria.

Nous avons évalué l'aspect de la scintigraphie hépatique au Tc-99m soufre colloïdal chez 60 malades souffrant d'un stéatose hépatique. Le diagnostic fut établi par la démonstration d'une centration hépatique diffuse du 133 Xénon.

Aucun de ces malades ne démontra de lésion hépatique focale au Tc-99m soufre colloidal; 43% des patients avaient une scintigraphie normale, 35% démontraient une hépatomégalie, 23% une splénomégalie 25% une redistribution de l'activité au niveau de la rate, et 3% un aspect hépatique non-homogène associé à une visualisation de la moelle osseuse.

La stéatose hépatique n'interfère pas dans l'interprétation de la scintigraphie au Tc-99m soufre colloïdal pour la présence des métastases ou d'autres lésions focales comme c'est le cas parfois avec la tomodensitométrie et avec l'échographie hépatique. Egalement, toute lésion localisée démontrée à la scintigraphie hépatique au Tc-99m soufre colloïdal suggère la présence d'une pathologie autre que la stéatose.

2 THE ROLE OF CHOLECYSTOKININ-HIDA CHOLESCINTIGRAPHY IN THE DIAGNOSIS OF ACALCULOUS CHOLECYSTITIS. Artin Arzoumanian, M.D. Division of Nuclear Medicine. Montreal General Hospital.

The availability of synthetic C8-Terminal cholecystokinin (CCK) promoted its utilization in studies of gallbladder contraction in radiology and Nuclear Medicine. A review of the literature suggests that CCK stimulated Tc HIDA cholescintigraphy augments detection of gallbladder disease to a sensitivity of 91% ans specificity of 93%.

The advantages of C8-CCK over the natural CCK extract are presented and the optimum recommended procedure for a CCK-HIDA study is discussed. The limited experience at the Montreal General Hospital is compared to the reports in the literature.

3 APPLICATIONS SPECIFIQUES DE L'OESOPHAGOGRAMME RADIOISOTOPIQUE EN CHIRURGIE DE L'OESOPHAGE. R. Taillefer, G. Beauchamp, E. Lafontaine, A. Duranceau, B. Lefebvre. Hôpital Hôtel-Dieu de Montréal.

L'oesophagogramme radioisotopique (ORI) est principalement utilisé dans l'investigation des douleurs thoraciques atypiques ou concomittamment à une étude de recherche de reflux gastro-oesophagien. L'application de plus en plus fréquente de cet examen aide à en préciser les indications cliniques. L'aspect non traumatique, simple et rapide pour le patient de même que l'obtention de plusieurs paramètres objectifs font de l'ORI une technique intéressante particulièrement en chirurgie où la compliance du patient et le suivi du traitement sont importants.

L'évaluation de la vidange oesophagienne segmentaire et totale d'un bolus liquide (10-20 cc d'eau contenant du 99mTc-Soufre colloidal) ou solide (oeuf marqué au 99mTc-Soufre colloidal) permet d'objectiver les résultats d'une myotomie chez les patients atteints d'achalasie. Il en est de même dans les cas de dystrophie oculo-pharyngée où l'ORI peut évaluer la vidange oro-pharyngée et visualiser un reflux pharyngo-nasal ou oral ainsi qu'une aspiration bronchique. L'utilisation conjointe d'une scintigraphie thoraco-abdominale au 99mTc-pertechnétate (injection i.v.) et d'un ORI peut aider à vérifier la position d'une fundoplicature ou déterminer la présence et l'extension d'une métaplasie oesophagienne de Barrett. Une modification de l'ORI standard permet l'étude des transplants gastrique ou colique en remplacement de l'oesophage en évaluant la vidange du transplant, l'aspiration pulmonaire et des reflux oesophagiens. L'ORI est également une technique très sensible pour mettre en évidence une fistule ou une aspiration bronchique.

4 "L'UTILITE DE LA SCINTIGRAPHIE OSSEUSE DANS LE CANCER DE LA PROSTATE METASTATIQUE TRAITE A L'AIDE D'UNE ASSOCIATION LHRH-FLUTAMIDE." Yves Lacourcière, André Dupont et Fernant Labrie. Départements de médecine nucléaire et d'endocrinologie moléculaire, C.H. de l'Université de Laval, Ste-Foy.

84 patients porteurs d'un cancer de la prostate stade D2 furent évalués à l'aide de la clinique, la phosphatase acide prostatique (P.A.P.) et la scintigraphie osseuse avant et pendant le traitement (moyenne 17 mois) combiné de LHRH-Flutamide.

Malgré une scintigraphie osseuse positive, 40% des patients n'avaient pas de douleurs alors que 17% avaient une P.A.P. normale et 7% une clinique et P.A.P. normales.

Le succès thérapeutique fut caractérisé par une réponse complète chez 28% des cas, une réponse partielle chez 41%, une stabilité chez 30% et une progression chez 1.3% des cas. Une récidive notée chez 14% des patients ayant toujours été associée à des changements sur la scintigraphie, cette technique s'imposa comme la seule méthode objective valable en présence d'une P.A.P. demeurée normale.

La scintigraphie osseuse est donc très sensible pour détecter la présence de métastases d'un cancer de la prostate et pour évaluer l'amélioration ou la récidive de l'atteinte osseuse.

5 ROLE COMPLEMENTAIRE DE L'INDEX DE PERFUSION DANS L'EVALUATION ISOTOPIQUE DE LA GREFFE RENALE. Juan Friede, m.d., FRCP (C) L'Hôtel-Dieu de Québec.

Parmi les examens permettant le suivi des malades porteurs de greffe rénale, l'ANGIOGRAPHIE ISOTOPIQUE constitue un test simple, largement accepté pour évaluer la vascularisation rénale. L'interprétation de l'examen, soit l'évaluation subjective des clichés sériés rapides lors de l'injection I.V. du bolus radioactif, n'est pas suffisante cependant pour détecter des changements subtils de la résistance capillaire du greffon produits lors du phénomène de rejet.

Grâce à l'emploi de l'ordinateur, il est possible d'obtenir des paramètres objectifs, tel l'INDEX DE PERFUSION (IP), examen qui s'est avéré de grande utilité dans le suivi régulier de ces patients. Suite à l'enregistrement, l'ordinateur génère des courbes d'activité en fonction du temps pour l'artère iliaque sur laquelle le rein est greffé et le cortex rénal. L'IP est un rapport des deux surfaces délimitées par les courbes entre l'origine et le pic de la courbe iliaque, cette dernière étant considérée comme 100%. Ce rapport est théoriquement indépendant de la technique d'injection (qui affecles deux courbes) et tient compte aussi bien du retard que de l'intensité d'opacification du greffon.

La valeur de l'IP se manifeste surtout lors de l'évaluation dans le temps d'un même patient, étant donné les variation anatomiques inhérentes à chaque greffe. Le calcul de l'IP constitue une technique standard et qui n'implique aucun inconvénient pour le malade.

6 LA SCINTIGRAPHIE PARATHYROIDIENNE AU THALLIUM-201 DANS L'HYPERPARATHYROIDIE: UN OUTIL EFFICACE. D. Picard, P. D'Amour, R. Chartrand, L. Carrier, R. Poisson. Service de Médecine Nucléaire, Hôpital St-Luc, Montréal.

Le Thallium-201 se concentre dans des organes richement vascularisés telles que la thyroïde et les parathyroïdes. Une image scintigraphique des parathyroïdes est obtenue en soustrayant d'une scintigraphie thyroparathyroïdienne au Thallium-201 une scintigraphie thyroïdienne à l'Iode-123. Une étude prospective a été réalisée chez 16 patients porteurs d'une hyperparathyroïdie primaire biologique dans le but de déterminer la sensibilité de la scintigraphie dans la localisation des adénomes. Les résultats obtenus ont été comparés à ceux de l'échographie et de la tomographie axiale faite sur un appareil de quatrième génération. 16 patients ont eu une étude scintigraphique, 14 une échographie cervicale et 9, une tomographie axiale. La localisation présumée des adénomes a été codifiée en 6 régions (lobes droit et gauche, segments supérieur, moyen, inférieur). Tous ces patients ont été opérés.

L'exploration chirurgicale a démontré un adénome chez 14 de ces patients. La sensibilité respective de la scintigraphie, de l'échographie et de la tomographie est de 86%, 33% et 38% respectivement. Un des deux examens scintigraphiques faussement positifs a été correctement interprété en rétrospective. Le second démontrait 2 zones d'hypercaptation dont une correspondait à un adénome et la deuxième à un artéfact. L'exploration chirurgicale s'avéra infructueuse chez 2 patients.

L'étude scintigraphique s'avère donc un examen sensible dans la localisation des adénomes parathyroïdiens et est probablement l'examen de choix.

7 SCINTIGRAPHIE MYOCARDIQUE AU 201-THALLIUM SOUS VASODILATATION CORONARIENNE PHARMACOLOGIQUE: COMPARAISON ENTRE L'ADMINISTRATION ORALE ET INTRAVEINEUSE DE DIPYRIDAMOLE. R. Taillefer, J. Lette, J. Léveillé, D.C. Phaneuf. Hôpital Hôtel-Dieu de Montréal.

L'utilité diagnostique de la scintigraphie myocardique au 201-Thallium après injection i.v. de dipyridamole (DIP) est bien établir. La forme intraveineuse du médicament n'est cependant pas disponible commercialement. Nous avons évalué prospectivement 38 patients référés pour coronarographie. Dans un intervalle de 2 semaines, chaque patient a eu un cathétérisme cardiaque et 2 scintigraphies au 201-Tl après administration orale (p.o.) et i.v. de DIP. Le DIP est injecté à un rythme de 0.56mg/kg pendant 4 minutes. Le 201-Tl est injecté 3 minutes après la fin de l'infusion de DIP. La scintigraphie myocardique est obtenue sous 3 incidences à 3 minutes et 4 heures après l'injection de 201-Tl. Tous les patients ont été randomisés pour recevoir soit 200 ou 400 mg de DIP p.o. Le protocole d'acquisition des données est semblable à celui par injection, sauf pour un délai de 45-60 minutes avant l'injection du 201-Tl. La perfusion myocardique régionale a été évaluée à l'aide des images analogues et digitales.

Pour les patients qui ont reçu le DIP 200 mg, la sensibilité de détection d'une maladie coronarienne significative est de 86% (12/14) avec le DIP i.v. et 64% (9/14) avec la dose orale. Pour les 19 patients ayant reçu le DIP 400 mg, la sensibilité est de 77% (10/13) avec l'administration i.v. et 85% (11/13) avec la dose p.o. Les effets secondaires sont mineurs et moins fréquents avec le DIP p.o.

La scintigraphie myocardique au 201-Tl sous DIP p.o. 400 mg offre une alternative valable à la vasodilatation coronarienne provoquée par le DIP i.v.

8 LA SCINTIGRAPHIE CEREBRALE DANS LES ACCIDENTS CEREBROVASCULAIRES DES NOYAUX GRIS CENTRAUX. R. Leblond, J. Léveillé, J. Vézina, B. Lefebvre, L. Marchand, M. Botez. Centre hospitalier Hôtel-Dieu de Montréal.

Avec l'arrivée de la tomodensitométrie par transmission, des opinions contracdictoires ont été émises sur la valeur du dépistage des accidents cérébrovasculaires par la scintigraphie cérébrale. L'étude actuelle vise à vérifier cet aspect au niveau d'une zone particulièrement difficile, celle des noyaux gris centraux. Lors de la dernière année, 13 patients ont répondu aux critères de sélection. Les études scintigraphiques comprenaient: 1)Etude de la dynamique cérébrale avec quantification régionale au niveau sylvien, cérébral antérieur et cortical. 2)Des scintiphotos à la phase immédiate en 3 projections. 3)Des scintigraphies en 4 ou 5 incidences (vertex) à des périodes variant de 2 à 7 heures après l'injection. Un total de 21 études ont été pratiquées chez les 13 patients et toutes ces études ont été positives à la phase tardive. Le diagnostic a été confirmé par des modifications de la dynamique cérébrale chez 12 patients. La phase immédiate, cependant, a été peu contributive. Tous ont eu une corrélation soit clinique (10/13) soit avec la tomodensitométrie (11/13) pour un résultat global de corrélation de 100%. Le diagnostic scintigraphique a pu être établi dans des délais de 24 à 48 heures après la symptomatologie clinique alors que chez 4 patients des délais diagnostiques de 4 à 5 jours ont été observés à la tomodensitométrie. La sensibilité élevée de la scintigraphie cérébrale dans le diagnostic précoce des pathologies de type vasculaire demeure donc un excellent instrument de dépistage.

9 EVALUATION RADIOISOTOPIQUE QUANTITATIVE DU DEBIT DE LCR AU NIVEAU DES CIRCUITS DE DERIVATION. J. Lette, J.M. Douesnard, J. Léveillé, R. Taillefer G. Ouaknine, L. Marchand. Centre hospitalier Hôtel-Dieu de Montréal.

De nombreux circuits de dérivation ventriculo-auriculaires ou ventriculo-péritonéaux sont installés afin de traiter les hydrocéphalies de type hypertensif ou normotensif. Dans cette dernière condition, on observe des résultats spectaculaires et des échecs pour lesquels peu d'explications existent. L'efficacité des circuits de dérivation est difficile à évaluer en raison de l'imprécision des méthodes de vérification. Les techniques radioisotopiques apparaissent les plus fiables mais sont souvent de nature qualitative ou semi-quantitative en évaluant la clearance.

Notre étude vise à établir des standards du débit réel à partir de modèles expérimentaux. Elle a porté sur l'évaluation des valves à basse et moyenne pression de type Holter reliées à un réservoir d'injection de type Rickham. Des courbes standards ont été élaborées selon un modèle expérimental qui simule les conditions cliniques où chaque paramètre est contrôlé de façon précise.

Dans un deuxième temps, nous avons établi à partir des courbes standards, le débit in vivo chez des patients. Nous présentons les valeurs théoriques obtenues et nous tentons de catégoriser les patients en fonction du débit en rapport avec les paramètres cliniques, neurologiques et neuropsychologiques connus.

10 OSTEODENSITOMETRIE: UNE METHODE PROMETTEUSE POUR LA MESURE DU CONTENU MINERAL OSSEUX. J. Guimond, D. Picard, R. Chartrand, L. Carrier. Service de Médecine Nucléaire, Hôpital St-Luc, Montréal.

L'impact économique des maladies déminéralisantes augmente en importance avec la population vieillissante. Comme il n'existe pas de traitement curatif efficace de l'ostéoporose, les efforts actuels visent à prévenir ou à ralentir la résorbtion osseuse. Ces efforts ont suscité le développement de méthodes non invasives de mesure de la masse osseuse. L'absorbtiométrie par simple (single photon) ou double énergie (dual photon) se compare avantageusement aux autres méthodes en raison d'un faible coût, d'une haute précision et d'un taux d'irradiation minime. L'absorbtiométrie par énergie simple (I-125, 27.4 keV) permet l'évaluation de la masse osseuse des os périphériques, constitués surtout d'os cortical. Par ailleurs l'absorbtiométrie par double énergie (Gd-153, 44 keV et 100 keV) permet d'étudier le squelette axial (constitué surtout d'os trabéculaire), en éliminant l'effet des tissus mous sur les mesures de transmission, grâce au faisceau biénergétique du Gd-153. Cette dernière méthode est plus sensible dans la détection des maladies déminéralisantes car celles-ci affectent surtout l'os trabéculaire. La corrélation entre les valeurs obtenues par ces deux méthodes et le contenu minéral osseux réel est excellente ($r > 0.95$). Elles permettent donc une évaluation quantitative de la déminéralisation dans diverses maladies endocriniennes, l'ostéoporose, le vieillissement et l'immobilisation prolongée. Elles ne nécessitent aucune préparation spéciale du patient. Des exemples de ces deux types d'examen sont présentés.

11 LOCALISATION DES PHEOCHROMOCYTOMES A L'AIDE DE LA SCINTIGRAPHIE AU 131-I-MIBG (METAIODOBENZYLGUANIDINE). J. Lette, R. Taillefer, M.C. Eybalin, C. Pison. Centre hospitalier Hôtel-Dieu de Montréal.

Le diagnostic d'un phéochromocytome est généralement basé sur le tableau clinique et le dosage sérique et urinaire des catécholamines et de leurs métabolites. Une fois le diagnostic établi, la localisation de la tumeur devient le problème principal. L'échographie et la tomodensitométrie peuvent identifier la présence d'une masse mais elles peuvent difficilement caractériser l'origine et la fonction. Leur sensibilité est fortement réduite chez 20% des patients qui ont des tumeurs extra-surrénaliennes, multiples ou malignes. La scintigraphie au 131-I-MIBG, analogue de la guanethidine qui se concentre dans les tissus qui métabolisent activement les catécholamines, est particulièrement utile pour déterminer la localisation du ou des phéochromocytomes.

Des 25 patients qui nous ont été référés afin d'éliminer un phéochromocytome, 6 ont été opérés. Chez 5 de ces patients, la scintigraphie a démontré la présence d'une lésion active dont l'histologie s'est avérée être un phéochromocytome. Chez le dernier patient, malgré un bilan radiologique favorable à un phéochromocytome, la scintigraphie s'avéra négative. Il s'agissait d'une métastase surrénalienne d'un cancer du sein.

De par sa simplicité, sa précision et son innocuité, la scintigraphie au 131-I-MIBG s'est avérée une méthode de choix pour identifier et localiser les phéochromocytomes. Ces données rejoignent les conclusions des publications les plus récentes.

12 SENSIBILITE ET SPECIFICITE DE LA SCINTIGRAPHIE RENALE QUANTITATIVE BILATERALE DANS LE DIAGNOSTIC DE L'HYPERTENSION RENO-VASCULAIRE. M. Kerouac, B. Lefebvre, J.M. Douesnard et C. Pison. Centre hospitalier Hôtel-Dieu de Montréal.

Une étude comparative des résultats diagnostiques obtenus avec la scintigraphie rénale quantitative, la pyélographie endoveineuse, l'artériographie rénale conventionnelle et digitale, le dosage périphérique de la rénine plasmatique, les rapports des concentrations veineuses rénales de rénine et le test à la Saralasine ont été effectués sur 15 malades hypertendus où l'étiologie réno-vasculaire a été prouvée par normalisation de la TA après, pontage où angioplastie transluminale percutanée.

Les paramètres scintigraphiques plus significatifs dans le diagnostic de l'hypertension réno-vasculaire ont été 1) Une atrophie d'au moins 30% du parenchyme rénal 2) Un temps de transit aorte-rénal (glomérulaire) plus long que 8". 3) Un débit sanguin rénal par gramme de parenchyme fonctionnel plus faible que 1,85 ml/min g. 4) Une diminution d'au moins 25% de la fraction de filtration glomérulaire et 5) Une réabsortion tubulaire d'eau de 99% malgré une hydratation supplémentaire.

13 MALADIE PLEURALE & SCINTIGRAPHIE PULMONAIRE QUANTITATIVE AU GA-67 CHEZ LES TRAVAILLEURS DE L'AMIANTE. Lambert R., Bisson G., Lamoureux G., Bégin R. Département de Médecine Nucléaire & Pneumologie, CHUS

Nous avons déjà rapporté que la scintigraphie pulmonaire quantitative au GA-67 pouvait être un outil utile dans le diagnostic précoce de l'alvéolite amiantosique. Cependant, à cette époque, nous ne pouvions exclure définitivement une relation entre l'accumulation excessive de GA-67 et le degré d'atteinte pleurale étant donné le faible nombre de patients. Afin d'évaluer cette hypothèse, nous avons analysé l'indice quantitatif pulmonaire du GA-67 en relation avec l'indice de profusion de la maladie pleurale obtenu avec les radiographies pulmonaires à 4 incidences (PA, latéral & obliques) et la tomodensitométrie chez 171 travailleurs de l'amiante. Les résultats sont les suivants:

Groupe	Amiantose	Indice au GA-67	Indice des plaques		Prévalence des plaques
			films	CT scan	
A	—	2.18+/-0.21	1.49+/-0.38	1.15+/-0.42	A+B
B	—	4.65+/-0.14	1.69+/-0.36	0.93+/-0.29	43%
C	+	5.44+/-0.16	4.91+/-0.65	2.89+/-0.71	C+D
D	+	2.82+/-0.36	4.91+/-1.39	2.09+/-0.81	83%

L'analyse statistique montre une absence de corrélation entre l'indice quantitatif du GA-67 et l'indice de profusion radiologique (radiographie & tomodensitométrie). EN CONCLUSION: l'accumulation pulmonaire excessive du GA-67 chez les travailleurs de l'amiante témoigne d'une atteinte inflammatoire pulmonaire sans relation avec la présence ou l'absence de plaques pleurales.

14 EVALUATION DE LA FONCTION HEPATIQUE AVEC LE PHYTATE Tc 99m: ETUDE FONCTIONNELLE ET INDEX PRONOSTIC. R. Perrault, D. Picard, J-P Villeneuve, R. Chartrand, L. Carrier. Service de Médecine Nucléaire, Hôpital St-Luc, Montréal,

La scintigraphie à l'aide du phytate marqué au Tc 99m puis complexée au calcium in vivo est une méthode reconnue de visualisation du parenchyme hépatique. Le but de cette étude est de déterminer l'utilité du phytate-Tc 99m dans l'évaluation de la fonction hépatique. La captation extra-hépatique du radio-traceur est échelonnée de grade 0 (absence de captation extra-hépatique) à grade V (captation extra-hépatique importante) selon la distribution relative du radio-traceur entre le foie, la rate et la moëlle osseuse.

Nous avons étudié 94 patients porteurs d'une cirrhose prouvée à l'histologie. Ils ont été classifiés selon les critères de Child et Turcotte (index clinique de sévérité de l'atteinte hépatique) et ont eu simultanément une scintigraphie au phytate-Tc 99m et un breath test à l'aminopyrine-^{14}C. Le follow-up clinique s'étendait sur une période de 2 ans.

Nous avons pu mettre en évidence une corrélation entre le degré de captation extra-hépatique du phytate-Tc 99m et l'index de Child Turcotte (r:.74) ainsi que le breath test (r: .64). De plus, la survie des patients était en relation avec le résultat de la scintigraphie. La survie à 2 ans est de 96% pour un indice de captation inférieur ou égal à 2.5, de 57% pour un indice de 3 à 4.5 et de 29% pour un indice égal à 5.

En conclusion, la scintigraphie au phytate-Tc 99m s'avère donc un outil diagnostique sensible ainsi qu'un indice pronostique précis chez les patients porteurs de cirrhose.

15 SYNDROME DE BUDD-CHIARI: PRESENTATIONS SCINTIGRAPHIQUES CLASSIQUES ET ATYPIQUES. M. Picard, R. Chartrand, P. Franchebois, L. Carrier, D. Picard. Service de Médecine Nucléaire, Hôpital St-Luc, Montréal.

Quoique d'étiologies multiples, l'occlusion symptomatique des veines sus-hépatiques est désignée sous le vocable commun de syndrome de Budd-Chiari. Cette entité clinique s'avère souvent d'un diagnostic ardu en raison du peu de spécificité de la symptomatologie évoquée. Depuis 1960 environ, l'arsenal diagnostic s'est enrichi d'un outil auxiliaire fiable et non invasif, la scintigraphie hépato-splénique aux radiocolloïdes qui nous permet d'étayer le diagnostic et d'en suivre l'évolution clinique. Classiquement, l'obstruction veineuse hépatique et la congestion qui en résulte se traduisent à la scintigraphie par une hépatomégalie diffuse ainsi qu'une hypoconcentration relative et inhomogène du radiocolloïde avec redistribution préférentielle de ce dernier vers la rate et le SRE médullaire. Toutefois, l'on observe fréquemment une hypertrophie compensatrice du lobe caudé, attribuable au drainage veineux individuel de ce dernier au niveau de la veine cave inférieure.

Des travaux anatomo-pathologiques récents ont par ailleurs démontré l'existence de multiples autres sites de drainage veineux hépatique autonome au niveau de la VCI. Ces travaux permettent d'expliquer l'aspect scintigraphique atypique parfois rencontré lors d'un syndrome de Budd-Chiari, tel que la présence de zones d'hyperfixation relative du radiocolloïde non seulement au niveau du lobe caudé (segment I) mais également au niveau d'autres segments hépatiques dont le segment VI particulièrement. Divers aspects scintigraphiques caractéristiques seront présentés.

BLOCADREN*

(maléate de timolol)

ANTIHYPERTENSEUR ET ANTIANGINEUX

Comme dans le cas de tous les bêta-bloquants, d'importantes contre-indications régissent l'emploi de BLOCADREN*, soit l'insuffisance cardiaque, le bronchospasme, l'asthme et la rhinite allergique. Avant de prescrire ce produit, veuillez consulter la MONOGRAPHIE pour obtenir de plus amples renseignements sur les contre-indications, la mise en garde, les précautions et les effets secondaires.

ACTION

BLOCADREN* est un agent inhibiteur des récepteurs bêta-adrénergiques.

On n'a pas encore établi le mécanisme d'action de l'effet antihypertensif des inhibiteurs des récepteurs bêta-adrénergiques. Parmi les facteurs qui pourraient y contribuer, on trouve:

1) la capacité d'agir comme antagoniste compétitif sur la tachycardie provoquée par les catécholamines au niveau des récepteurs bêta du coeur, ce qui réduit le débit cardiaque;
2) l'inhibition de la libération de la rénine par les reins;
3) l'inhibition des centres vasomoteurs.

Le mécanisme exact par lequel le maléate de timolol produit son effet antiangineux demeure incertain. Toutefois, il peut réduire les besoins du coeur en oxygène en inhibant les effets stimulants des catécholamines sur la fréquence cardiaque, la tension artérielle systolique, la vitesse et la force de contraction du myocarde. Cependant, les besoins en oxygène peuvent augmenter en fonction de certains effets tels que l'allongement des fibres du ventricule gauche, l'élévation de la tension artérielle télédiastolique et la prolongation de la période sphygmique de la systole. L'effet physiologique net lorsqu'il aide l'angineux se constate à un retard dans l'apparition de la douleur et à une réduction de la fréquence et de la gravité des crises angineuses pendant un stress ou un effort. Ainsi, BLOCADREN* peut augmenter la capacité de travail et d'effort chez ces malades. Au cours d'une étude multicentrique, l'état des deux tiers des malades traités au maléate de timolol a montré une certaine amélioration.

BLOCADREN* s'est révélé efficace à titre prophylactique pour prévenir une deuxième crise chez les sujets atteints d'une cardiopathie ischémique qui ont survécu à la phase aiguë d'un infarctus du myocarde. Le mécanisme par lequel BLOCADREN* produit cet effet protecteur n'est pas connu.

INDICATIONS

BLOCADREN* est indiqué:

- chez les patients atteints d'hypertension légère ou modérée. Le maléate de timolol est administré habituellement en association avec d'autres médicaments, notamment avec un diurétique thiazidique. Toutefois, le maléate de timolol peut être administré seul comme traitement de base lorsque, de l'avis du médecin, il est préférable d'amorcer le traitement avec un bêta-bloquant plutôt qu'avec un diurétique. On a trouvé que l'association du maléate de timolol avec un diurétique ou avec un vasodilatateur périphérique était compatible et, en règle générale, plus efficace que BLOCADREN* administré seul. Le peu de données qui existent sur son emploi avec d'autres antihypertenseurs n'indiquent pas qu'il puisse y avoir d'incompatibilité avec BLOCADREN*.
  BLOCADREN* n'est pas indiqué dans le traitement des crises hypertensives
- chez les patients atteints d'angine de poitrine attribuable à une cardiopathie ischémique;
- chez les patients qui ont survécu à la phase aiguë d'un infarctus du myocarde et dont l'état s'est stabilisé, pour réduire la mortalité d'origine cardio-vasculaire et les risques de récidives d'infarctus. Dans l'étude qui a démontré ces effets bénéfiques du médicament, le traitement au moyen de BLOCADREN* a été amorcé entre le 7e et le 28e jour suivant la phase aiguë d'un infarctus du myocarde. Aucune donnée ne permet d'avancer que le traitement pourrait être bénéfique s'il était amorcé plus tard.

CONTRE-INDICATIONS

Insuffisance cardiaque (voir MISE EN GARDE); insuffisance ventriculaire droite attribuable à une hypertension pulmonaire; cardiomégalie importante; bradycardie sinusale; bloc auriculo-ventriculaire du 2e et du 3e degré; choc cardiogène; rhinite allergique, bronchospasme (y compris asthme bronchique) ou affection pulmonaire grave et chronique de nature obstructive (voir PRÉCAUTIONS).

Utilisation d'anesthésiques, tels que l'éther, produisant une action dépressive sur le myocarde; hypersensibilité au maléate de timolol.

MISE EN GARDE

Insuffisance cardiaque: User de prudence en administrant BLOCADREN* à des malades ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque. La stimulation sympathique est essentielle au maintien de la fonction circulatoire dans les cas d'insuffisance cardiaque et l'action inhibitrice du bêta-bloquant risque de diminuer davantage la contractilité du myocarde et de provoquer une insuffisance cardiaque.

Chez les malades n'ayant pas d'antécédents d'insuffisance cardiaque, une dépression myocardique soutenue pendant un certain temps peut dans certains cas entraîner une insuffisance cardiaque. On a rarement observé ces manifestations au cours d'un traitement avec BLOCADREN*.

Ainsi, au premier signe ou symptôme d'une insuffisance cardiaque imminente survenant au cours d'un traitement avec BLOCADREN*, on doit procéder à la digitalisation ou donner un diurétique, ou les deux à la fois, puis surveiller de près la réaction du malade. BLOCADREN* agit d'une manière sélective sans inhiber l'effet inotrope d'un dérivé digitalique sur le muscle cardiaque. Toutefois, l'effet inotrope négatif du maléate de timolol peut atténuer l'effet inotrope positif d'un dérivé digitalique lorsque ces deux médicaments sont administrés de pair. Les effets dépressifs de BLOCADREN* et d'un dérivé digitalique sur la conduction auriculo-ventriculaire sont additifs. Si l'insuffisance cardiaque persiste, il faut cesser l'administration de BLOCADREN* (voir ci-dessous.)

Arrêt brusque du traitement avec BLOCADREN*

On doit prévenir les sujets atteints de cardiopathie ischémique de ne pas interrompre brusquement leur traitement avec BLOCADREN*. On a en effet rapporté des cas d'infarctus du myocarde, d'arythmies ventriculaires et de mort subite après l'interruption brusque d'un traitement au moyen de bêta-bloquants sans qu'il y ait eu nécessairement une exacerbation prodromique de la douleur angineuse. Aussi, dans les cas d'angine de poitrine ou après un infarctus du myocarde, faut-il réduire graduellement la posologie de BLOCADREN* sur une période d'environ deux semaines (en maintenant le même nombre de prises quotidiennes) et observer le malade avec attention. En présence d'angine de poitrine, si la douleur angineuse s'intensifie indûment ou qu'une insuffisance coronarienne aiguë survient, reprendre l'administration de BLOCADREN*, du moins temporairement.

Une cardiopathie ischémique peut passer inaperçue; aussi recommande-t-on la même ligne de conduite chez les sujets susceptibles d'être atteints d'une cardiopathie ischémique asymptomatique.

On a rapporté diverses éruptions cutanées et des xéroses conjonctivales avec les bêta-bloquants y compris le maléate de timolol. Un syndrome grave (syndrome oculo-muco-cutané) comprenant des conjonctivites sèches et des éruptions cutanées psoriasiformes, ainsi que des otites et des sérites sclérosantes, s'est manifesté avec l'administration prolongée d'un seul agent inhibiteur des récepteurs bêta-adrénergiques. Ce syndrome ne s'est pas manifesté avec BLOCADREN*. Toutefois, les médecins doivent être conscients que de telles réactions peuvent se manifester et le cas échéant, qu'il faut cesser le traitement.

L'administration de BLOCADREN* peut provoquer une bradycardie sinusale grave causée par l'activité vagale non compensée; dans de tels cas, il faut envisager d'abord l'administration d'atropine par voie intraveineuse et, en l'absence d'amélioration, celle de l'isoprotérénol par la même voie.

Chez les malades souffrant de thyréotoxicose, le maléate de timolol peut donner une fausse impression d'amélioration en diminuant les manifestations périphériques d'hyperthyroïdie sans pour autant améliorer la fonction thyroïdienne. Il faut prendre en considération que les effets du maléate de timolol peuvent aggraver une insuffisance cardiaque.

Le maléate de timolol ne modifie pas les tests de la fonction thyroïdienne. Aussi, les sujets chez qui une thyréotoxicose peut se développer doivent-ils faire l'objet d'une attention particulière afin que la prise du médicament ne soit pas interrompue brusquement, ce qui pourrait déclencher une crise thyroïdienne.

PRÉCAUTIONS

On doit administrer BLOCADREN* avec circonspection aux malades prédisposés au bronchospasme d'origine non allergique (ex. bronchite chronique, emphysème) car il peut inhiber la bronchodilatation produite par une stimulation endogène et exogène des catécholamines sur les récepteurs bêta.

On doit administrer BLOCADREN* avec prudence aux malades qui peuvent développer une hypoglycémie spontanée ou aux diabétiques (surtout ceux qui ont un diabète labile) qui reçoivent de l'insuline ou des hypoglycémiants oraux. Les inhibiteurs des récepteurs bêta-adrénergiques peuvent masquer les signes et les symptômes avant-coureurs d'une hypoglycémie aiguë.

Lorsqu'on administre BLOCADREN* avec d'autres antihypertenseurs, il faut en régler la posologie selon les besoins de chaque patient (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Les malades recevant des médicaments qui produisent une déplétion en catécholamines, tels que la réserpine ou la guanéthidine, en même temps que BLOCADREN* seront surveillés de près. L'action inhibitrice additionnelle de ce médicament sur les catécholamines peut produire une réduction importante de l'activité du système nerveux sympathique au repos.

Il faut effectuer régulièrement des examens biologiques pertinents et se montrer prudent en cas d'insuffisance de la fonction rénale ou hépatique. Puisque l'élimination de BLOCADREN* se fait principalement par les reins, il peut être nécessaire de réduire la posologie en présence d'insuffisance rénale. À la suite de l'administration par voie orale d'une dose de 20 mg de BLOCADREN*, on a observé de l'hypotension marquée chez les malades atteints d'insuffisance rénale grave lors d'une hémodialyse.

Malades devant subir une intervention chirurgicale urgente ou non urgente

Le traitement des malades angineux recevant des bêta-bloquants et devant subir une intervention chirurgicale urgente ou non urgente fait l'objet d'une certaine controverse parce que, d'une part, le blocage des récepteurs bêta-adrénergiques gêne la réponse du coeur aux stimulations réflexes transmises par la voie bêta-adrénergique et que, d'autre part, un arrêt brusque du traitement avec BLOCADREN* peut être suivi de graves complications (voir MISE EN GARDE). Pendant l'anesthésie, certains malades soumis aux bêta-bloquants ont fait une hypotension grave et prolongée. On a aussi rapporté une difficulté à établir et à maintenir la reprise des contractions cardiaques.

En conséquence, chez les angineux qui doivent subir une intervention chirurgicale non urgente, il faut cesser graduellement l'administration de BLOCADREN* suivant les recommandations formulées dans la rubrique **Arrêt brusque du traitement** (voir MISE EN GARDE). D'après les données recueillies, on a établi que tous les effets cliniques et physiologiques des bêta-bloquants cessent 48 heures après l'arrêt du traitement.

Parce que BLOCADREN* est un antagoniste compétitif des agonistes des récepteurs bêta-adrénergiques, ses effets peuvent être inversés, si nécessaire, lors d'une intervention chirurgicale urgente, en administrant des doses suffisantes d'agonistes tels que l'isoprotérénol ou le lévartérénol.

Emploi durant la grossesse

On ne doit pas administrer BLOCADREN* à des femmes enceintes, faute d'expérience clinique durant la grossesse. L'administration de tout médicament en cas de grossesse éventuelle requiert que l'on soupèse les avantages espérés du médicament en regard des risques possibles.

Allaitement

Bien que le maléate de timolol soit excrété dans le lait de la rate, on ne sait pas s'il l'est également dans le lait maternel. Si l'administration de ce médicament est jugée nécessaire, la malade devrait cesser l'allaitement.

Emploi en pédiatrie

L'innocuité et l'efficacité du produit chez l'enfant n'ont pas encore été établies.

RÉACTIONS DÉFAVORABLES

Réactions cardio-vasculaires: Insuffisance cardiaque chez 4% ou 4% des malades (voir MISE EN GARDE); effets secondaires attribuables à une diminution du débit cardiaque, chez environ 4% des malades, comprenant syncope, vertige, faiblesse, hypotension orthostatique, réduction de l'irrigation rénale, bradycardie importante chez environ 1% des malades. Réactions moins fréquentes: allongement de l'intervalle P-R; bloc auriculoventriculaire du 2e et du 3e degré; arrêt sinusal (si une atteinte sino-auriculaire a été décelée antérieurement); extrémités froides; phénomène de Raynaud; claudication ou paresthésie; hypotension. **Réactions respiratoires:** Dyspnée chez environ 10% des malades; bronchospasme chez environ 1% des malades; laryngospasme, rarement. **Réactions du système nerveux central:** Fréquemment: céphalées. Moins fréquemment: faiblesse; somnolence; anxiété; vertiges; tinnitus; étourdissements; asthénie; insomnie; torpeur; dépression mentale. Rarement: rêves mémorisés. **Réactions allergiques et dermatologiques (voir MISE EN GARDE):** Occasionnellement: éruptions cutanées, y compris un cas d'éruption cutanée psoriasiforme, et prurit. Rarement: dermatite exfoliative. **Réactions gastro-intestinales:** Vomissements chez environ 4% des malades; diarrhée chez environ 5% des malades. Réactions moins fréquentes: constipation; épigastralgie; nausées. **Réactions oculaires:** Sécheresse des yeux. **Examens en laboratoire:** Élévation de l'azote uréique du sang ou de la SGPT (transaminase glutamopyruvique sérique) chez certains malades.

SYMPTÔMES DU SURDOSAGE ET TRAITEMENT

Les symptômes les plus couramment observés sont la bradycardie, l'hypotension, le bronchospasme ou l'insuffisance cardiaque aiguë.

Dans tous les cas où il y a surdosage, il faut interrompre le traitement au maléate de timolol et surveiller de près le malade. De plus, l'on conseille de prendre les mesures thérapeutiques suivantes:

TRAITEMENT

Faire un lavage gastrique.

Bradycardie

Administrer de 0,25 à 2 mg de sulfate d'atropine par voie intraveineuse afin de produire un blocage vagal. Si la bradycardie persiste, administrer avec prudence du chlorhydrate d'isoprotérénol par voie intraveineuse. En dernier recours, il faut envisager l'utilisation d'un cardiostimulateur.

Bloc cardiaque (du 2e degré ou total)

Administrer de l'isoprotérénol ou insérer un cardiostimulateur par voie intraveineuse.

Insuffisance cardiaque aiguë

Instituer sur-le-champ le traitement habituel: dérivé digitalique, diurétiques et oxygène. Dans les cas réfractaires, on conseille l'administration intraveineuse d'aminophylline. Au besoin, on peut aussi administrer du chlorhydrate de glucagon qui, selon certains rapports, aurait son utilité.

Hypotension

Administrer des vasopresseurs sympathicomimétiques tels que le lévartérénol ou l'épinéphrine. Dans les cas réfractaires, le chlorhydrate de glucagon a produit un bon effet, selon certains rapports.

Bronchospasme

Administrer du chlorhydrate d'isoprotérénol. On peut aussi envisager la possibilité d'administrer en plus de l'aminophylline.

Hypoglycémie
Administrer du glucose par voie intraveineuse ou du glucagon par voie intramusculaire ou les deux ensemble.
Il a été démontré par une étude in vitro que du sang ou du plasma humains additionnés de timolol marqué au ^{14}C pouvaient être épurés par dialyse.

On doit se rappeler que BLOCADREN* est un antagoniste compétitif de l'isoprotérénol et, partant, que de fortes doses d'isoprotérénol sont susceptibles de contrecarrer plusieurs des effets attribuables à l'administration de doses excessives de BLOCADREN*. Toutefois, il ne faut pas oublier que des complications attribuables à un excès d'isoprotérénol peuvent se manifester, telles que: tachycardie, céphalée, rougeurs de la peau, arythmies, nausée, asthénie, tremblements et sudation.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

HYPERTENSION
BLOCADREN* est habituellement administré en association avec d'autres antihypertenseurs, notamment un diurétique thiazidique. On peut toutefois l'administrer seul (voir INDICATIONS).
On doit toujours en régler la posologie selon les besoins de chaque patient et suivre les directives que voici:

Lorsqu'on administre BLOCADREN* à des sujets qui prennent déjà d'autres antihypertenseurs, la dose initiale doit être de 5 à 10 mg, deux fois par jour. Si après une ou deux semaines, la tension n'est pas abaissée suffisamment, on peut augmenter la dose de 5 mg deux fois par jour, à intervalles de deux semaines. La dose quotidienne ne doit pas excéder 60 mg.

Lorsqu'on administre BLOCADREN* seul, la dose initiale doit être de 10 mg, deux fois par jour et on peut augmenter la posologie, si nécessaire, suivant le régime posologique décrit plus haut.

Chez les patients dont la tension est suffisamment abaissée avec des doses quotidiennes de 20 mg ou moins, on peut essayer d'administrer la dose totale en une seule fois le matin. En effet, des études ont montré que la réponse thérapeutique à cette posologie était bonne.

ANGINE DE POITRINE
La posologie recommandée pour BLOCADREN* varie entre 15 mg et 45 mg par jour. La majorité des malades réagissent à une posologie quotidienne de 35 à 45 mg. La dose d'attaque devrait être de 5 mg, 2 ou 3 f.p.j. Selon la réponse du malade, il peut être nécessaire d'augmenter la posologie. La première augmentation ne devrait pas dépasser 10 mg par jour, en doses fractionnées et les augmentations subséquentes doivent se limiter à 15 mg par jour en doses fractionnées. La posologie quotidienne globale maximale ne doit pas dépasser 45 mg. Il est recommandé de laisser un intervalle d'au moins 3 jours entre chaque augmentation posologique.

Après la période de réglage, le traitement d'entretien chez certains malades peut se faire au moyen de deux prises par jour.

USAGE PROPHYLACTIQUE DE BLOCADREN* DANS LES CAS DE CARDIOPATHIE ISCHÉMIQUE
À titre de mesure prophylactique à long terme chez les sujets qui ont survécu à la phase aiguë d'un infarctus du myocarde, le traitement d'entretien est de 10 mg, 2 f.p.j. Le traitement d'attaque, par contre, est de 5 mg, 2 f.p.j., et le patient doit être observé attentivement. Si aucune réaction défavorable ne survient après deux jours, augmenter la posologie à 10 mg 2 f.p.j. Dans les études portant sur l'efficacité de BLOCADREN* après un infarctus du myocarde, le traitement a été amorcé entre le 7e et le 28e jour suivant la phase aiguë de l'infarctus.

PRÉSENTATION

8911—Le comprimé blanc, plat, au rebord biseauté, sécable, estampillé Frosst, renferme 5 mg de maléate de timolol. Flacons de 100.

8866—Le comprimé bleu pâle, plat, au rebord biseauté, sécable, estampillé Frosst, renferme 10 mg de maléate de timolol. Flacons de 100 et 500.

8945—Le comprimé bleu pâle en forme de gélule, sécable, estampillé Frosst, renferme 20 mg de maléate de timolol. Flacons de 100.

MONOGRAPHIE COMPLÈTE SUR DEMANDE

MEMBRE
ACIM
CCPP

5-804 F

Frosst
C.P. 1005, POINTE-CLAIRE
DORVAL, QUÉBEC H9R 4P8

*® Marque déposée

Pr Ativan* (lorazépam)

Une benzodiazépine compatible

PRÉSENTATION: Ativan—comprimés oraux: Blancs, ronds et plats, renfermant 0.5 mg de lorazépam. Blancs, oblongs, sécables, renfermant 1 mg de lorazépam. Blancs, ovoïdes, sécables, renfermant 2 mg de lorazépam. Ativan—Comprimés sublingaux: Blancs, ronds et plats (marqués W sur une face et 1 sur l'autre), renfermant 1 mg de lorazépam. Bleus, ronds et plats (marqués W sur une face et 2 sur l'autre), renfermant 2 mg de lorazépam. Ativan injectable: Ativan injectable est présenté en ampoules de 1 mL renfermant 4 mg par mL. Les ampoules doivent être réfrigérées et protégées de la lumière. Ne pas utiliser si la solution est décolorée ou contient un précipité.

INDICATIONS: Ativan est utile pour le soulagement à court terme des manifestations d'anxiété excessive chez les patients souffrant de névrose d'angoisse.

CONTRE-INDICATIONS: Ativan est contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité confirmée aux benzodiazépines ainsi que chez les patients souffrant de myasthénie grave ou de glaucome à angle fermé aigu.

POSOLOGIE: La posologie d'Ativan doit être individualisée et soigneusement titrée afin d'éviter une sédation excessive ou un affaiblissement mental ou moteur. Comme avec tout autre anxiolytique sédatif, il n'est pas recommandé de prescrire ou d'administrer Ativan pendant des périodes dépassant six semaines. Il faut maintenir le patient sous observation dans les cas où une prolongation du traitement s'avère nécessaire.

Posologie habituelle pour adultes: On recommande une posologie adulte quotidienne de début de 2 mg administrée en doses divisées de 0.5 mg, 0.5 mg et 1.0 mg ou 1 mg et 1 mg. La posologie quotidienne doit être soigneusement augmentée ou diminuée, 0.5 mg à la fois, selon la réaction du patient et sa tolérance au produit. La posologie quotidienne habituelle est de 2 à 3 mg. Cependant la posologie optimale peut varier de 1 à 4 mg par jour chez certains patients. Il n'est pas ordinairement nécessaire d'excéder une posologie quotidienne de 6 mg.

Patients âgés et débilités: Chez ces patients, la dose initiale quotidienne ne devrait pas dépasser 0.5 mg et devrait être soigneusement et graduellement adaptée aux besoins de chaque patient, selon sa tolérance et sa réaction.

PRÉCAUTIONS: ***Administration aux personnes âgées:*** Les malades âgés ou débiles ou bien ceux souffrant de syndrome organique cérébral sont sujets à la dépression du SNC même lorsque les benzodiazépines sont prescrites à de faibles posologies. Par conséquent, on devrait administrer au début de très faibles doses en ne les augmentant que progressivement d'après la réaction du malade afin d'éviter les risques d'excès de sédation ou de troubles neurologiques.

Risques d'accoutumance: Ativan ne devrait pas être administré aux individus enclins à l'abus de médicaments. Il convient de l'administrer avec prudence aux malades enclins à la dépendance psychologique. Après l'administration de fortes doses, il est conseillé de ne réduire la posologie que graduellement.

Troubles mentaux et émotionnels: Ativan n'est pas recommandé dans le traitement de patients psychotiques ou déprimés.

Étant donné que ce type de médication peut provoquer de l'excitation et d'autres réactions paradoxales chez les patients psychotiques, il faut par conséquent veiller à ne pas l'administrer à des patients ambulatoires soupçonnés d'avoir des tendances psychotiques.

RÉACTIONS ADVERSES: La somnolence est l'effet secondaire rapporté le plus fréquemment. Les réactions adverses suivantes ont été également relevées: étourdissements, faiblesse, fatigue et léthargie, désorientation, ataxie, amnésie antérograde, nausée, modification de l'appétit, modification du poids, dépression, vision brouillée et diplopie, agitation psychomotrice, troubles du sommeil, vomissements, troubles sexuels, céphalées, éruptions cutanées, troubles gastro-intestinaux, troubles othorhinolaryngologiques, troubles musculo-squelettiques, et respiratoires.

Renseignements complets sur demande

Wyeth
Wyeth Ltée, Downsview, Ontario M3M 3A8

PAAB
CCPP
ACIM

*Marque déposée

INDEX DES ANNONCEURS

Association des médecins de langue française du Canada 445

Ayerst, Laboratoires
Atromide-S 534

Burroughs Wellcome Inc. Division médicale Calmic
Cortisporin 489-448

Burroughs Wellcome Inc. Division médicale Wellcome
Polysporin ..... 3e couv.

Frosst
Blocadren 518-519-532-533

Geigy
Lopresor SR 4e couv.-506

Hoffmann-La Roche Ltée
Lectopam 474-475-510

Hydro-Québec 511

ICI Pharma
Tenormin 454-455-527

Merrell, produits pharmaceutiques
Seldane 501-502

Nordic Inc., Laboratoires
Cardizem 461-462-463-464

Rhône-Poulenc Pharma Inc.
Nitrong SR 493-467

Robins Canada Inc., A.H.
Micro-K 507-517

Squibb Canada Inc.
Capoten 446-522-523

Upjohn du Canada
Ansaid 481-482-483-484

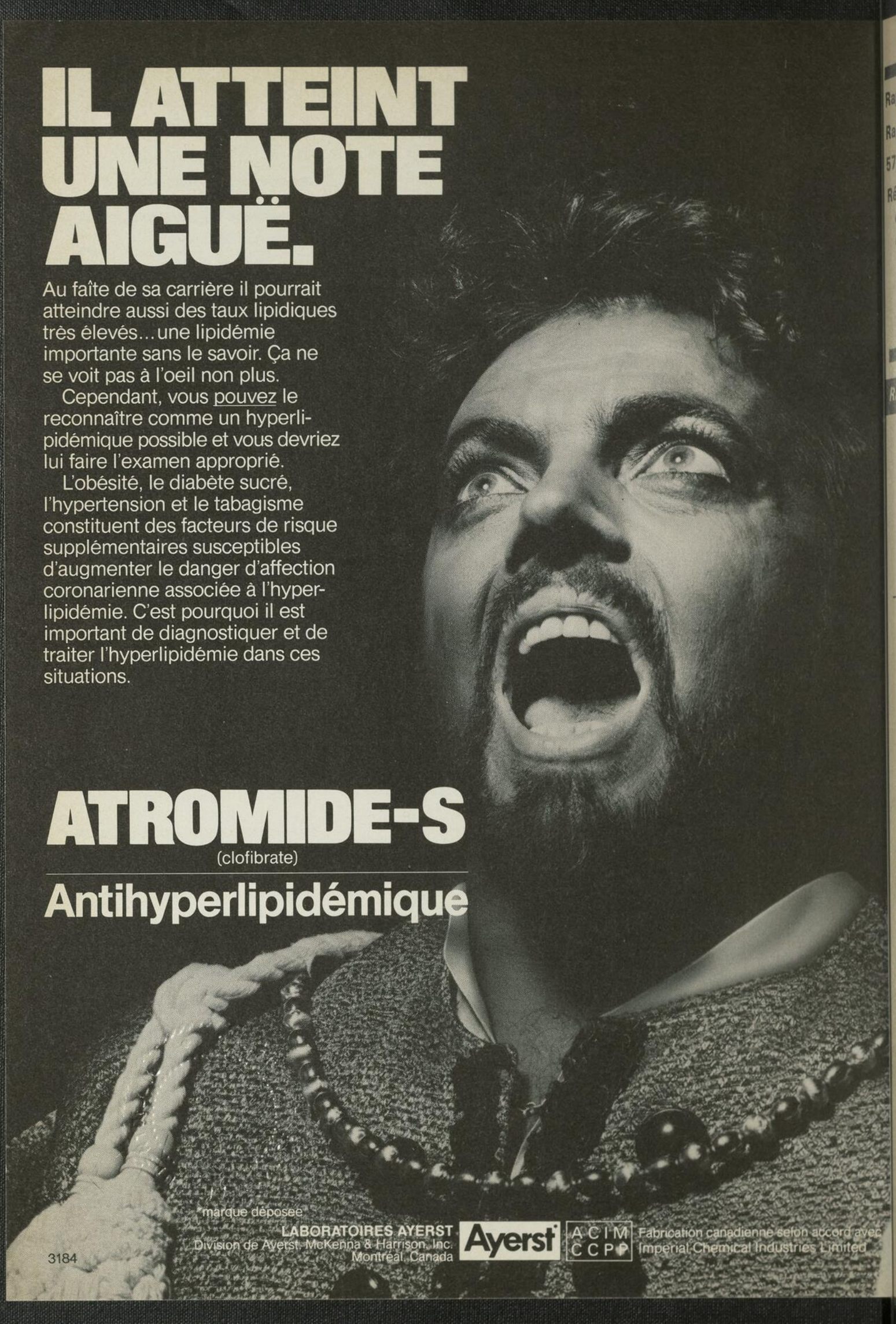
Wyeth
Ativan 2e couv.-533

IL ATTEINT UNE NOTE AIGUË.

Au faîte de sa carrière il pourrait atteindre aussi des taux lipidiques très élevés... une lipidémie importante sans le savoir. Ça ne se voit pas à l'oeil non plus.

Cependant, vous pouvez le reconnaître comme un hyperlipidémique possible et vous devriez lui faire l'examen approprié.

L'obésité, le diabète sucré, l'hypertension et le tabagisme constituent des facteurs de risque supplémentaires susceptibles d'augmenter le danger d'affection coronarienne associée à l'hyperlipidémie. C'est pourquoi il est important de diagnostiquer et de traiter l'hyperlipidémie dans ces situations.



ATROMIDE-S*

(clofibrate)

Antihyperlipidémique

*marque déposée

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

Ayerst

A C I M
C C P P

Fabrication canadienne selon accord avec Imperial Chemical Industries Limited

3184

Rapport du président

Rapport des comités

57e Congrès

Réunion des doyens du Maghreb, du Liban et d'Haïti

Juin 1985
Vol. XVIII, No 6

Rédaction:
Désirée Szucsany
(514) 866-2053

A.M.L.F.C., 1440, rue Ste-Catherine Ouest
bureau 510, Montréal (Québec) H3G 2P9

BULLETIN

Rapport du président

L'A.M.L.F.C.: vitalité interne et rayonnement international



Le Dr François Lamoureux, président de l'A.M.L.F.C.

''Redonner aux comités et au conseil d'administration les rôles consultatifs qu'ils avaient à jouer était un des objectifs que l'Association s'était fixé lors de la dernière assemblée annuelle. Les activités qui se sont déroulées dans les différents comités réunis aujourd'hui témoignent de la vitalité interne de l'Association.''

C'est en ces termes que le Dr François Lamoureux, président de L'A.M.L.F.C., a présenté son rapport aux membres de l'assemblée, du C.A. et du Conseil général, le 25 mai dernier, au cours des assises semi-annuelles de l'Association.

Le Dr Lamoureux a présenté un bilan qui comportait plusieurs points, résumés comme suit:

- L'A.M.L.F.C. s'est non seulement donné comme but de maintenir la survie de l'Union médicale du Canada mais également d'accroître sa diffusion.
- Accroissement constant du nombre de nouveaux membres.
- L'organisation du 57e Congrès-exposition va permettre la venue au Canada des gens les plus impliqués dans tous les sujets soulevés par le thème **Transplantation-Implantation.** Les retombées de cet événement permettront également la création de nouvelles orientations relatives à l'Union médicale.
- L'A.M.L.F.C. est désormais l'interlocutrice privilégiée de la médecine d'expression française à travers le monde, comme en témoignent les multiples échanges passés et à venir (rencontre à Montréal avec les doyens et directeurs d'Instituts de sciences médicales du Maghreb, du Liban et d'Haïti, participation au Congrès d'éditologie scientifique, à Paris, etc.).
- Programme d'assurance prévoyant une police pour les jeunes médecins, résidents ou internes, sans preuve et une assurance salaire pour grossesse.
- Le *Bulletin* voit son nombre de pages porté à 8, afin de fournir plus d'informations, une chronique-assurances, etc.

Entrevue avec le Dr Monique Boivin-Lesage, présidente du Conseil général

Vous souvenez-vous de votre premier stéthoscope?



Dr Monique Boivin-Lesage, présidente du Conseil général.

''Être le porte-parole des membres auprès du C.A. et s'assurer du progrès et du bon fonctionnement des activités de l'Association, tels sont les rôles du Conseil général.''

C'est ce qu'a expliqué le Dr Monique Boivin-Lesage, présidente du Conseil général de l'A.M.L.F.C., au cours d'une entrevue accordée au *Bulletin.*

Reconnue comme représentant les intérêts des membres, le président ou la présidente du C.G. s'implique au cours des débats qui gravitent autour des multiples sujets abordés au sein de l'Association: aspects financiers, services offerts, soumission de projets, etc.

''La présidence générale est une fonction élue'', rappelle le Dr Boivin-Lesage. ''Le C.G. propose la personne désignée. Cette dernière doit être membre du C.A. Elle n'a pas le droit de vote. Son rôle, qui en est un d'observateur, est de dresser un bilan des activités de l'Association, à l'occasion des deux assemblées, semi-annuelle et annuelle. Cette dernière a toujours lieu 4 mois après la fin des exercices financiers.''

Les conseillers généraux: 75 porte-parole des membres

À l'assemblée générale, le C.G. met sur pied un comité des candidatures, lequel comité remplace les conseillers généraux, au nombre de 75, soit 2 groupes de 37, nommés en alternance pour deux ans. Ce comité reçoit aussi les candidatures des gens qui désirent être officiers au sein du C.A. Actuellement, ce comité, formé en mai, au cours des dernières assises semi-annuelles, se compose des Drs V. Bardagi, J.-N. Toupin, M. Girard, D. Myhal et M. Gagnon.

Premier stéthoscope

Ex-présidente de l'A.M.L.F.C., le Dr Boivin-Lesage a, entre autres, travaillé au sein de divers comités (activités scientifiques, congrès et voyages, etc.). Elle a également été présidente du Congrès 1978 de l'Association.

''Impliquer davantage la cohorte difficilement rejoignable des étudiants en médecine est un défi qui me semble intéressant'', souligne le Dr Boivin-Lesage, qui a adhéré à l'A.M.L.F.C. au cours de ses études en médecine.

''L'A.M.L.F.C. remettait alors un stéthoscope à chaque étudiant nouvellement membre, en plus d'organiser des conférences-midi au cours desquelles les étudiants interrogeaient des médecins sur leur pratique et leur vie de médecin. Peut-être serait-il intéressant de relancer une telle formule?'' de conclure le Dr Boivin-Lesage.

300 étudiants en médecine au 57e Congrès-exposition international de L'A.M.L.F.C., *TRANSPLANTATION / IMPLANTATION*

300 étudiants en médecine des universités de Montréal, Laval, Sherbrooke, McGill et Ottawa assisteront au 57e Congrès-exposition international de l'A.M.L.F.C., qui se déroulera les 7, 8 et 9 novembre prochains.

En collaboration avec les facultés précitées, l'A.M.L.F.C. a mis sur pied le projet de faciliter la venue d'étudiants en médecine au Congrès. Ces derniers auront, entre autres, l'occasion de s'entretenir avec les conférenciers nationaux et internationaux au cours de déjeuners-causerie, organisés par l'A.M.L.F.C.

''300 étudiants en médecine assisteront au 57e Congrès de l'A.M.L.F.C. qui réunira 26 conférenciers nationaux et internationaux'', a indiqué le Dr Bernard Leduc.



La francophonie: dossiers de l'actualité

Le comité francophonie compte amorcer au cours de sa prochaine réunion, l'ouverture des dossiers portant sur l'actualité francophone nationale et internationale. C'est ce qu'a indiqué le Dr Hugues Lavallée, président du comité.

Formé au mois de février dernier, le comité s'est depuis doté de moyens d'aborder les divers aspects de la francophonie. Il doit, après la conceptualisation des variantes de sa réflexion, présenter les résultats de ses études ainsi que ses recommandations au C.A.

À l'occasion de sa deuxième réunion, le comité a décidé de terminer l'historique du comité et de ses réalisations depuis les dernières années.



Le comité francophonie se compose des Drs Anthony Alcindor, Michel Copti, Jean Dupuis, Hugues Lavallée (Président) et Jean Mathieu que l'on aperçoit ici en compagnie du Dr François Lamoureux.

Un service-voyage à l'avantage des membres

''Dorénavant, les membres de l'A.M.L.F.C. bénéficient d'un service-voyage des plus avantageux,'' a indiqué le Dr Lorraine Trempe, présidente du comité Congrès/Voyages. En effet, le comité organise plusieurs voyages à l'étranger, répertorie les congrès internationaux et en facilite l'accès et l'organisation comme service aux membres de l'A.M.L.F.C.

Projets de congrès et voyages (1986)

GUADELOUPE, Congrès de la SMAG, 15 au 19 avril 1986
CHINE, avril-mai 1986
FRANCE (Lyon) Médecine d'urgence-réanimation, 1er septembre 1986
FRANCE (Paris) Pneumologie, 3 au 6 septembre 1986
FRANCE (Paris) Entretiens de Bichat, fin septembre-début octobre 1986

Le Comité a noté les congrès suivants:

ISRAËL (Tel-Aviv) Psychiatrie/Droit, 16 au 21 février 1986



Le comité Congrès et voyages se compose des Drs Monique Boivin-Lesage (qui n'apparaît pas sur la photo), Jean-Jacques Légaré, Lise Bisson, Gilles Lamoureux, Lorraine Trempe (présidente), Jean E. Dupuis et Mme Marielle Rinfret.



''Dorénavant, les membres de l'A.M.L.F.C. bénéficient d'un véritable service-voyage'', a indiqué le Dr Lorraine Trempe, présidente du comité Congrès et voyages. Elle a également souligné le rôle important que jouent les membres de l'Association en diffusant la publicité relative à ces voyages dans leur milieu de travail.

Suite à la page 4

Suite de la page 3

MONACO (Monte-Carlo) Cardiologie, 19 au 21 juin 1986
AUSTRALIE (Sydney) Soins de santé/Lois et éthique, 17 au 21 août 1986
BRÉSIL (Sao Paulo) Gastroentérologie, 7 au 12 septembre 1986
ITALIE (Rome) Diabétologie, 10 au 14 septembre 1986
USA (Washington D.C.) Cardiologie, 13 au 20 septembre 1986
USA (San Francisco) Psychiatrie, 14 au 19 septembre 1986
FRANCE (Tours) Gynécologie/Obstétrique, 17 au 20 septembre 1986
USA (Washington D.C.) Informatique médicale, 23 au 31 octobre 1986
ITALIE (Sorrente) Femmes médecins, 26 avril au 2 mai 1986

Constitution et règlements: Avis de motion sur trois points

Au cours des assises semi-annuelles de l'Association, un avis de motion a été proposé sur les trois points suivants:

- La fonction d'adjoint-administratif pourrait être remplie par une personne qui n'est pas docteur en médecine.
- La personne élue à la vice-présidence devrait être membre du Conseil général.
- Que le président de l'Association puisse solliciter un deuxième mandat.

Le Conseil général votera sur ces trois points au cours de l'assemblée générale annuelle de l'A.M.L.F.C. 1985.



Le Dr Grégoire Bégin, président du Comité Constitution et règlements. Les autres membres du comité sont les Drs Monique Boivin-Lesage, Omer Gagnon et Hugues Lavallée.

La formation en bioéthique des étudiants en médecine

Le comité Bioéthique est mandaté par le C.A. Il naît de l'ancien comité de déontologie qui a toujours existé au sein de l'A.M.L.F.C. Le comité s'est réuni à deux reprises et a proposé de formuler un dossier pour le C.A. et les membres de l'Association, qui portera sur deux principaux volets:

Le premier volet, suite à l'étude des retombées de l'éditorial de M. David Roy dans le numéro de mai de l'Union médicale, consiste à formuler des propositions pour assurer le rôle de l'A.M.L.F.C. au sein des discussions importantes visant à corriger l'absence de formation en bioéthique des étudiants en médecine.

En seconde partie, le comité propose de former et organiser des colloques régionaux sur les grands sujets dont un des premiers thèmes abordera les formules de consentement éclairé, et la qualité et le contenu des dossiers médicaux.

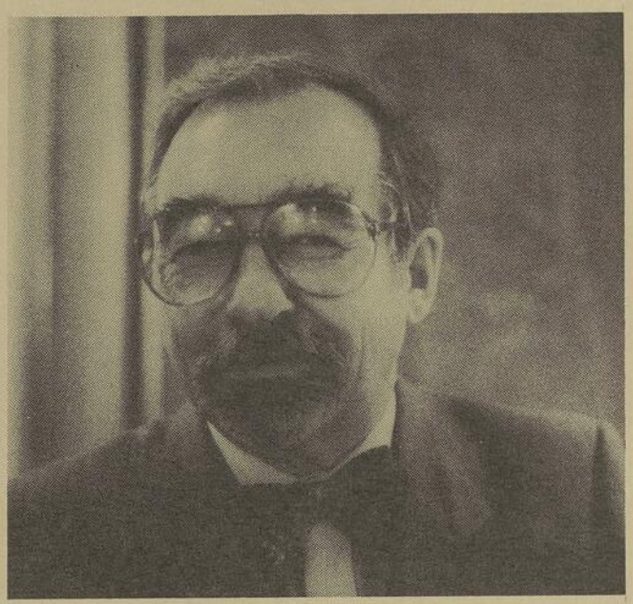


Le comité bioéthique se compose des Drs Marcel Boulanger, Hubert Wallot, Louise Charbonneau, Bernard Leduc (président) et Monique Gratton-Amyot, et des consultants suivants: Me Jean-Louis Beaudouin, de la Faculté de droit de l'U.D.M., Me Edith Deleury, du groupe de recherche de l'Université Laval et professeure en droit, Mme Marguerite Somerville, Droit familial et médecine, à l'Université McGill, et de M. David Roy, directeur du Centre de bioéthique de Montréal.

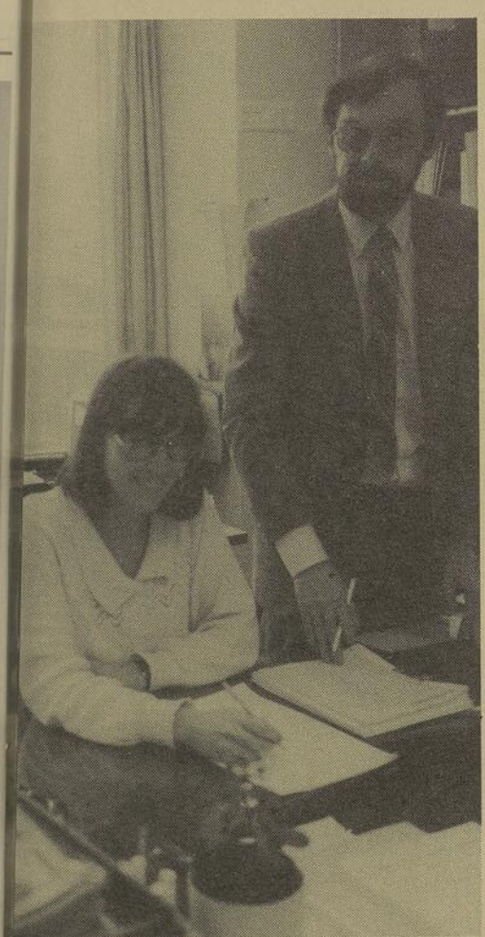
Les membres de l'A.M.L.F.C. appuient une recommandation adressée au gouvernement du Québec

''Le comité scientifique a connu et connaît à l'heure actuelle des difficultés d'un ordre exceptionnel dont vous êtes tous conscients'', a souligné le Dr Étienne LeBel, président du comité des activités scientifiques, faisant allusion à l'absence de développement du programme de consolidation de la recherche médicale au Québec, ''alors que le gouvernement du Québec s'était engagé, de concert avec le gouvernement fédéral, à mener à bien ce programme, et ce dès 1978'', a-t-il rappelé.

Aussi le Dr LeBel a-t-il sollicité et reçu l'appui, unanime, des membres et du C.A. de l'A.M.L.F.C., relativement à l'envoi respectif d'une lettre, qui se veut une recommandation, au Premier ministre, au ministre de l'enseignement supérieur de la science et de la technologie, et au ministre de la santé, principaux intervenants dans le budget alloué au Fonds de recherche en santé du Québec.



Dr Étienne LeBel, président du comité des activités scientifiques, composé également des Drs Aurèle Beaulnes et Charles Hilaire Rivard.



Dr Marcel Cadotte, rédacteur en chef de l'UMC, et Mme Louise Chabalier, adjointe au rédacteur en chef.

L'Union médicale du Canada

Diffusion et qualité accrues de l'expression médicale francophone

L'Union médicale du Canada poursuit, de façon accrue, son rôle d'organe de formation à l'écriture et à l'expression médicale. Diffusée à travers la francophonie internationale, l'UMC voit sa demande de tirés à part augmentée de 100 pour cent.

''L'attente des auteurs d'articles est de 12 mois'', a souligné le Dr Marcel Cadotte, rédacteur en chef de l'UMC, qui est la seule revue canadienne de langue française répertoriée, entre autres, dans l'Index Medicus et le Current Contents.

Dans un avenir rapproché, l'UMC prévoit une collaboration avec les membres du Congrès d'éditologie scientifique qui se tiendra à Paris le 10 juin 1985, auquel assisteront le Dr Marcel Cadotte, rédacteur en chef de l'UMC, le Dr Bernard Leduc, président du Conseil de rédaction et le Dr François Lamoureux, président de l'A.M.L.F.C.

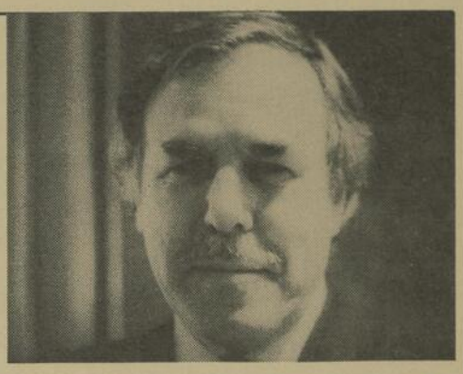
L'équipe de l'UMC se compose du Dr Marcel Cadotte, rédacteur en chef, de Madame Louise Chabalier, adjointe au rédacteur en chef, de M. Normand Pilotte, graphiste, qui a également créé l'affiche du 57e Congrès, et de M. Gerald Long, directeur de la publicité.

Les états financiers s'équilibrent après plusieurs années de déficit

C'est ce qui ressort du rapport du Comité des finances, tel que l'a indiqué le Dr André Boyer, trésorier de l'A.M.L.F.C. Le comité a présenté un rapport écrit des états financiers au Conseil général.

''Le nombre de membres continue de s'accroître: actuellement, l'A.M.L.F.C. compte plus de 3,500 membres''.

''En septembre, le comité prévoit effectuer une étude de la rentabilité des locaux utilisés par l'A.M.L.F.C., et susciter également plus de publicité relative à l'Union médicale du Canada.''



Dr Luc Larivée, président du comité des finances. Les autres membres du comité sont les Drs André Boyer, trésorier de l'A.M.L.F.C., Jean-Noël Toupin, et André de Sève, adjoint administratif.

L'A.M.L.F.C. immortalise 250 médecins d'expression française

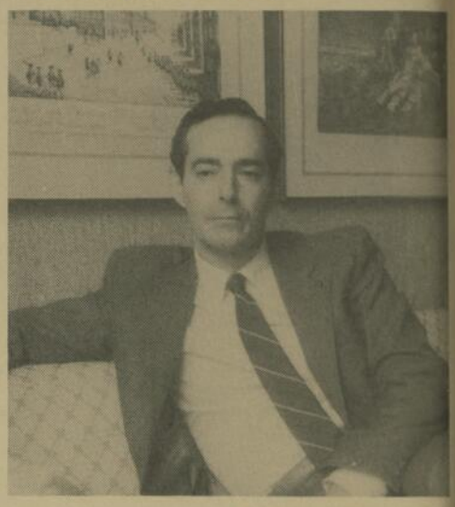


Les directeurs des instituts des sciences médicales de l'Algérie, de la Tunisie, du Liban et d'Haïti se sont rendus en mission d'observation et d'information dans les facultés de médecine du Québec, du 20 au 31 mai derniers. Au cours de leur séjour, les onze directeurs et doyens ont visité les facultés de médecine des universités de Sherbrooke, Laval et Montréal.

À l'occasion de leur passage à Montréal, l'A.M.L.F.C. a remis à chacun d'entre eux une série de 60 cassettes portant sur les principaux thèmes médicaux abordés par les médecins d'expression française.

Cette visite des responsables de l'enseignement et de la recherche médicale du Maghreb, du Liban et d'Haïti au Québec fait suite à une série de missions d'observation et d'échanges organisée entre l'Afrique, l'Amérique et l'Europe par l'Association des universités partiellement ou entièrement de langue française (AUPELF) sur les recommandations de la Conférence internationale des facultés de médecine d'expression française avec le concours de diverses instances gouvernementales.

M. André de Sève, nouvel adjoint administratif au sein de l'A.M.L.F.C.



L'A.M.L.F.C. souligne l'arrivée de Monsieur André de Sève, au poste d'adjoint administratif au sein de l'Association.

Avant son entrée à l'A.M.L.F.C., le 25 mars 1985, M. de Sève a oeuvré dans les domaines de la communication et de l'administration. Il a occupé, entre autres, les postes de directeur de l'information et de lecteur de nouvelles à CHLT-Radio et Télévision, à Sherbrooke, et de directeur de l'information et de la programmation à CFCM-TV, à Québec. Par ailleurs, son implication au sein de plusieurs organismes et associations professionnelles n'a d'égale que son expérience dans les mondes de la communication et de l'administration.

Le 27 mai dernier, l'A.M.L.F.C. recevait les directeurs des différentes facultés de médecine du Maghreb, du Liban et d'Haïti, à la galerie La Folie des Arts, à Montréal. Au premier plan: les Drs F. Lamoureux, président de l'A.M.L.F.C., et T. Chkili, de l'Uni. Mohammed V. (Rabat). Au second plan: Les Drs A. Ghachem, de l'Uni. de Tunis (Tunis), A. Srairi, de l'Uni. Hassan II (Casablanca), B. Leduc (vice-président de l'A.M.L.F.C.), Z. Mentouri, de l'Uni. d'Annaba (Annaba), Y. Gauthier doyen de la fac. de médecine de l'Uni. de Montréal, J. Naffah, Uni, de Saint-Joseph (Beyrouth), M. Zitouni, de l'Uni. d'El Djezair (El Djezair) J. Mathieu dir. du dép. de médecine de l'Uni. de Montréal. et M. Jeddi, de l'Uni. de Tunis (Sousse).

ASSURANCES SAINTE-MARIE INC.

1782 EST, RUE FLEURY, MONTRÉAL, QUÉ. H2C 1T4

Régime d'Assurance collective d'invalidité de longue durée

Le mieux adapté aux besoins des médecins du Québec

Communiquer avec Claudette Lachance
à Montréal 382-3360
pour les indicatifs régionaux
(418-819-613) 1-800-361-3840

Élections au conseil général de l'A.M.L.F.C. 1985-1987

En vertu des nouveaux règlements de l'A.M.L.F.C., le conseil général, exerçant les droits, pouvoirs et prérogatives que les membres de la corporation pourraient faire valoir en assemblée générale ou spéciale, est composé de soixante-quinze (75) membres en règle avec l'Association

Le conseil d'administration de l'A.M.L.F.C. a résolu de combler les postes au conseil général de la façon suivante: 70 représentants des membres actifs et 5 représentants des membres étudiants.

Le conseil d'administration, conformément au chapitre VIII desdits règlements, a délimité les sections et fixé le nombre de représentants pour chacune de ces sections: Montréal — 42 postes, Québec — 26 postes et Hors-Québec — 7 postes.

Tout membre intéressé à se présenter au conseil général de l'A.M.L.F.C. doit soumettre sa candidature en complétant le bulletin de mise en candidature ci-dessous. Les bulletins de mise en candidature, dûment complétés, doivent être retournés au directeur général de l'A.M.L.F.C. *au plus tard le 27 septembre 1985.*

Le conseil général est renouvelable annuellement et ce, en alternance.
(chapitre III, article 3.3.1).

42 postes devront être comblés pour l'année 1985-1987, répartis comme suit:

Montréal:	20 postes (membres actifs) 3 postes (membres étudiants)
Québec:	13 postes (membres actifs) 1 poste (membre étudiant)
Hors-Québec:	4 postes (membres actifs) 1 poste (membre étudiant)

Le mandat des conseillers généraux élus entrera en vigueur lors de l'assemblée générale annuelle du conseil général, en novembre 1985.

Monique Boivin-Lesage m.d.

Monique Boivin-Lesage, m.d.
Présidente du conseil général

Bulletin de mise en candidature au conseil général de l'A.M.L.F.C.

Je soussigné, membre actif en règle avec l'Association des médecins de langue française du Canada, consens à être proposé comme candidat au conseil général:

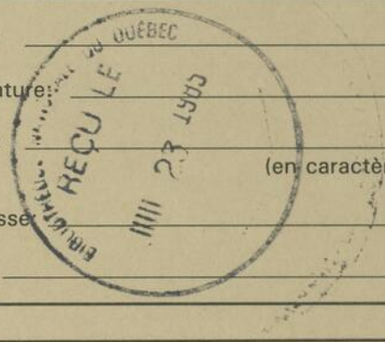
Date: _____

Signature: _____

Nom: _____ (en caractère d'imprimerie)

Adresse: _____

Tél.: _____ No. d'exercice: _____



Les hôpitaux sont encouragés à promouvoir l'allaitement au sein

OTTAWA — Le ministre de la santé nationale et du Bien-être social, M. Jake Epp, a envoyé aux hôpitaux obstétriques une trousse d'information pour les inciter à favoriser l'allaitement au sein et à passer en revue les facteurs qui pourraient avoir un effet défavorable sur l'allaitement au sein dans leur milieu.

Dans la lettre qui accompagne l'envoi aux administrateurs d'hôpitaux et aux directrices de soins infirmiers, le Ministre note que la collaboration au niveau national a été la pierre angulaire des efforts déployés au pays pour promouvoir l'allaitement au sein. Les gouvernements nationaux ont été une fois de plus poussés à promouvoir l'allaitement maternel en 1981 lorsque 117 pays, dont le Canada, se sont prononcé en faveur de l'adoption du Code international de commercialisation des substituts du lait maternel.

Le Code souligne le rôle primordial que les hôpitaux et les professionnels de la santé peuvent jouer pour encourager l'allaitement maternel. La trousse est la suite que le Canada donne à son engagement de mettre le Code en pratique. La trousse a été endossée par de nombreuses organisations, dont l'Institut canadien de la santé infantile, la Société canadienne de pédiatrie, l'Association des hôpitaux du Canada, l'Association canadienne d'hygiène publique, l'Association des infirmières et infirmiers du Canada, l'Association médicale canadienne et la Ligue La Lèche du Canada.

"Le Canada a fait des progrès remarquables dans la promotion ainsi que la durée de l'allaitement maternel, ces dernières années" a dit M. Epp. "J'espère que cette trousse d'information appuiera les efforts des professionnels de la santé dans la promotion de l'allaitement maternel."

Les personnes souffrant de
Brûlures,
Coupures,
Dermatite,
Contusions,
Égratignures,
Conjonctivite,
Otite externe
ou de toute infection dermatologique†
ont besoin que vous leur recommandiez
ou prescriviez les préparations Polysporin



A titre prophylactique ou thérapeutique

Onguent Polysporin

(polymyxine B–bacitracine)

La préparation antibiotique topique N° 1

Également offerts:

Crème Polysporin
(polymyxine B–gramicidine)

Onguent Ophtalmique Polysporin*
(polymyxine B–bacitracine)

Gouttes Oto-Ophtalmiques Polysporin
(polymyxine B–gramicidine)

PAAB CCPP W-3031

*Nom déposé

†Causée par un organisme sensible

DIVISION MÉDICALE WELLCOME
BURROUGHS WELLCOME INC.
KIRKLAND, QUÉ.



De plus en plus d'hypertendus bénéficient des avantages du comprimé LOPRESOR SR 200mg (tartrate de métoprolol) à prise quotidienne unique en traitement d'entretien.

Moins de risques de sauter une dose et moins de risques d'effets indésirables parce qu'il est cardiosélectif.

PAAB
CCPP
G-4099F

Lopresor SR® Geigy
Mississauga, Ontario
L5N 2W5

Renseignements thérapeutiques page 506