

fondée en 1872

Volume 112
Numéro 1
Janvier 1983

L'Union Médicale du Canada

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

BIBLIOTHÈQUE NATIONALE
BUREAU DU DÉPÔT LÉGAL, PÉRIOD.
1700, RUE ST-DENIS
MONTREAL, QUE H2X 3K6

144 3m

Bonne année



On va plus loin

avec

 **Motrin**[®] 600mg
dans l'arthrite

Efficacité reconnue en traitement prolongé

Action analgésique et anti-inflammatoire manifeste

Soulagement rapide de la douleur et de l'inflammation

Soulagement prolongé de la douleur et de l'inflammation

Upjohn

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

Renseignements thérapeutiques page 13



8207 MARQUE DÉPOSÉE: MOTRIN CF 561



**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 112
Numéro 1
Janvier 1983**

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

André Boyer, *président*
Hugues Lavallée, *vice-président*
Lise Bisson, *secrétaire*
Pierre Doucet, *trésorier*

Conseil de rédaction

Marcel Cadotte	André Dupont
Pierre-Maxime Bélanger	Michel Dupuis
Monique Camerlain	Bernard Hazel
Michel Copti	François Laramée

Équipe de rédaction

Marcel Cadotte, *rédacteur en chef*
Marcel Rochon, *rédacteur*
Jacques Tremblay, *rédacteur*
A. Normand Pilote, *graphiste*
Louise Chabalière, *adjointe au rédacteur en chef*
Édouard Desjardins, *rédacteur en chef émérite*

Répertorié dans le Current Contents / Clinical Practice.

Collaborateurs

Paul-Marie Bernard	Jean-Gil Joly
Georges Bordage	René Lamontagne
Pierre Boulanger	Richard Leclaire
Martial Bourassa	Christiane Mascrès
Jacques Cantin	Louise A. Monday
Claude Caron	Daniel Myhal
Michel Chrétien	Pierre Rivest
Francine Décary	Léon Tétreault
Jacques-E. DesMachais	Gérard Tremblay
Camille Dufault	Maurice Verdy
Robert Duguay	Pierre Viens
Jean-Jacques Ferland	Jean Wilkins
J.-Mario Giroux	

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,
suite 510, Montréal H3G 2P9
téléphone: (514) 866-2053

membre du **ccab** **ann** **PAAB** **CCPP**

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

ISSN 0041-6959



Innovation
dans le traitement
de l'hypertension

CAPOTEN[®]

(captopril)

le premier inhibiteur
de l'enzyme de conversion
de l'angiotensine (E.C.A.)

UNE SOLUTION DE RECHANGE À LA POLYTHÉRAPIE MÉDICAMENTEUSE

Lorsque le traitement
ne donne pas les résultats
escomptés

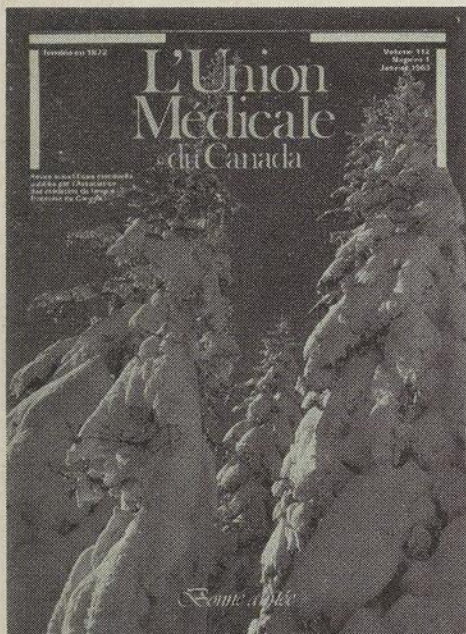
Lorsque les effets
secondaires sont
inacceptables



SQUIBB

INNOVATEURS EN MÉDECINE CARDIOVASCULAIRE

Renseignements thérapeutiques page 64

Notre page couverture


(Le parc des Laurentides. Photo de Mia et Klaus).

"... dans le silence claustral des pendants de montagnes, à travers tout ce peuple de sapins muets et prostrés sous la neige..."

Menaud, maître-draveur

Tribune éditoriale

L'industrie pharmaceutique, la recherche et la loi C-102 7
Marcel Cadotte

Les vicissitudes et les avatars du mot pathologie 58
Marcel Cadotte

Journée scientifique (1981) des médecins de l'Hôpital Saint-Sacrement de Québec

Effets de la plasmaphérèse sur la transmission neuro-musculaire dans la myasthénie grave 9
Jacques De Léan

L'indice nutritionnel pronostique et les épreuves d'hypersensibilité retardée comme moyens de prédire la morbidité et la mortalité hospitalière 18
Éric Poulin, Hélène Langevin,
Éric Vallières et Manon Boursier

Le rôle de l'hématocrite sur la viscosité sanguine 22
Pierre F. Leblond, Monique Lacasse,
Monique Morillon et Marie-Claire Huot-Petitclerc

Prévention des maladies coronariennes : rôle des lipoprotéines de haute densité (HDL) 28
Marcel Pouliot

Concepts nouveaux

Contrôle nerveux de la respiration I - Mécanismes neurophysiologiques 40
Alejandro Grassino, Jean L. Perrault,
Rita Jean-François et William Whitelaw

Étiopathogénie de l'ostéoarthrose humaine : concepts actuels 31
Johanne Martel-Pelletier, Jean-Pierre Pelletier et J. Frederic Woessner

Articles originaux

Anomalies chromosomiques et leucémie myéloïde chronique : l'expérience sherbrookoise 52
Marcel Rochon, Lise Vaillancourt,
Anne Boucher et Serge Massé

Caractéristiques de la population hémophile des Cantons-de-l'Est	60
François Milord, Mariette Lépine-Martin, Claude Paré et Raymond Losito	

Communications

Aspects radiologiques de l'oedème pulmonaire dans les maladie pulmonaire obstructive chronique	45
Guy Cousineau, Pierre Léveillé et Paul Lemire	

Infarctus du myocarde et artères coronaires normales	55
Renald Giroux	

Intérêt de l'acétate de médroxyprogestérone dans le traitement des pubertés précoces	66
Christian Hausser, Paul-Henry Schmelk et Raphaël Rappaport	

La chémonucléolyse : alternative valable à la discoïdectomie lombaire	70
Jacques Murray	

Sténose de l'aorte abdominale : dilatation percutanée par cathéter de Gruntzig	73
Guy Saint-Georges et Claude Mercier	

Feuille volante

Les anti-histaminiques de type bloqueurs H ₁ (pharmaco)	78
Yves Poulin et Jacques Bellefeuille	

Lettres au rédacteur

À propos des solutions à base d'alcool benzylique	17
A.J. Liston	

Éléments de pronostic dans les fractures de la hanche	80
Patrick Kinnard et Jean-Louis Tricoire	

Nécrologie - Hans Selye 1907-1982	49
Marc Cantin	

Revue de livre Maladies dites systémiques	44
---	----

Bulletin de l'Association des médecins de langue française du Canada	85
--	----

LE COLLÈGE ROYAL DES MÉDECINS ET CHIRURGIENS DU CANADA

EXAMENS

Les examens du Collège Royal ont lieu en septembre, chaque année. Les candidats qui désirent se présenter aux examens doivent prendre note des points suivants:

1. Tout candidat doit soumettre une demande d'évaluation préliminaire de sa formation.
2. Les candidats qui poursuivent leur formation au Canada doivent soumettre cette demande un an à l'avance de la tenue des examens auxquels ils désirent se présenter, c'est-à-dire avant le 2 septembre de l'année précédente. Les candidats qui ont poursuivi toute ou une partie de leur formation hors du Canada doivent soumettre leur demande initiale d'évaluation au moins 18 mois à l'avance de la tenue des examens auxquels ils désirent se présenter, c'est-à-dire avant le 2 mars de l'année précédente. Seuls les candidats dont l'évaluation des titres et qualités a été complétée seront acceptés à l'examen.
3. Les candidats dont la formation a été évaluée tel que décrit ci-dessus et qui désirent se présenter aux examens devront en informer le Collège, par écrit, avant le 1er février de l'année de l'examen. Sur réception de cet avis, l'évaluation de la performance du candidat en cours de formation sera ajoutée à l'évaluation des titres et qualités déjà complétée. Chaque candidat recevra par la suite un avis sur l'éligibilité de sa demande et il recevra aussi une formule d'inscription si la réponse est favorable.
4. Les documents suivants sont disponibles au bureau du Collège:
 - a) les formules de demande d'évaluation de la formation;
 - b) le livret "Renseignements généraux et règlements concernant les normes de formation et les examens";
 - c) les feuillets décrivant les règlements et normes de formation relatifs aux examens pour chaque spécialité. Les candidats doivent mentionner la ou les spécialités qui les intéressent;
 - d) le livret "Programmes de formation spécialisée agréés par le Collège Royal".
5. Toute demande doit être adressée comme suit:

Bureau de formation et de l'évaluation
LE COLLÈGE ROYAL DES MÉDECINS
ET CHIRURGIENS DU CANADA

74 Stanley
Ottawa, Canada. K1M 1P4
TEL.: (613) 746-8177

L'Union Médicale du Canada

Our front cover



Laurentian Park. Photo by Mia and Klaus.

Editorial

- The Pharmaceutical Industry,
Research and Bill C-102 7
Marcel Cadotte

- The vicissitudes and transformations
of the word "pathologie" 58
Marcel Cadotte

Medical Seminar (1981) at the Hopital Saint-Sacrement de Québec

- Effects of Plasmapheresis on Neuromuscular
Transmission in Myasthenia Gravis 9
Jacques De Léan

- Prognostic Nutritional Index and Delayed
Hypersensitivity Skin Testing as
Predictors of Hospital Morbidity and
Mortality 18
Éric Poulin, Hélène Langevin,
Éric Vallières and Manon Boursier

- The role of Hematocrit on Blood
Viscosity 22
Pierre F. Leblond, Monique Lacasse,
Monique Morillon and Marie-Claire
Huot-Petitclerc

- Prevention of Coronary Heart Disease :
Importance of High Density
Lipoproteins (HDL) 28
Marcel Pouliot

New Concepts

- Up to Date on the Physiopathology of
Human Osteoarthritis 31
Johanne Martel-Pelletier, Jean-Pierre
Pelletier and J. Frederic Woessner

- The Neural Control of Breathing
I - Mechanisms 40
Alejandro Grassino, Jean L. Perrault,
Rita Jean-François and William Whitelaw

Original Articles

- Cytogenetics of Chronic Myeloid
Leukemia : Sherbrooke's Experience 52
Marcel Rochon, Lise Vaillancourt,
Anne Boucher and Serge Massé

- Characteristics of the Hemophiliac
Population Seen in the Centre hospitalier
universitaire de Sherbrooke 60
François Milord, Mariette Lépine-
Martin, Claude Paré and Raymond Losito

Communications

- Radiological Aspects of Pulmonary Oedema
in Chronic Pulmonary Disease 45
Guy Cousineau, Pierre Léveillé
and Paul Lemire

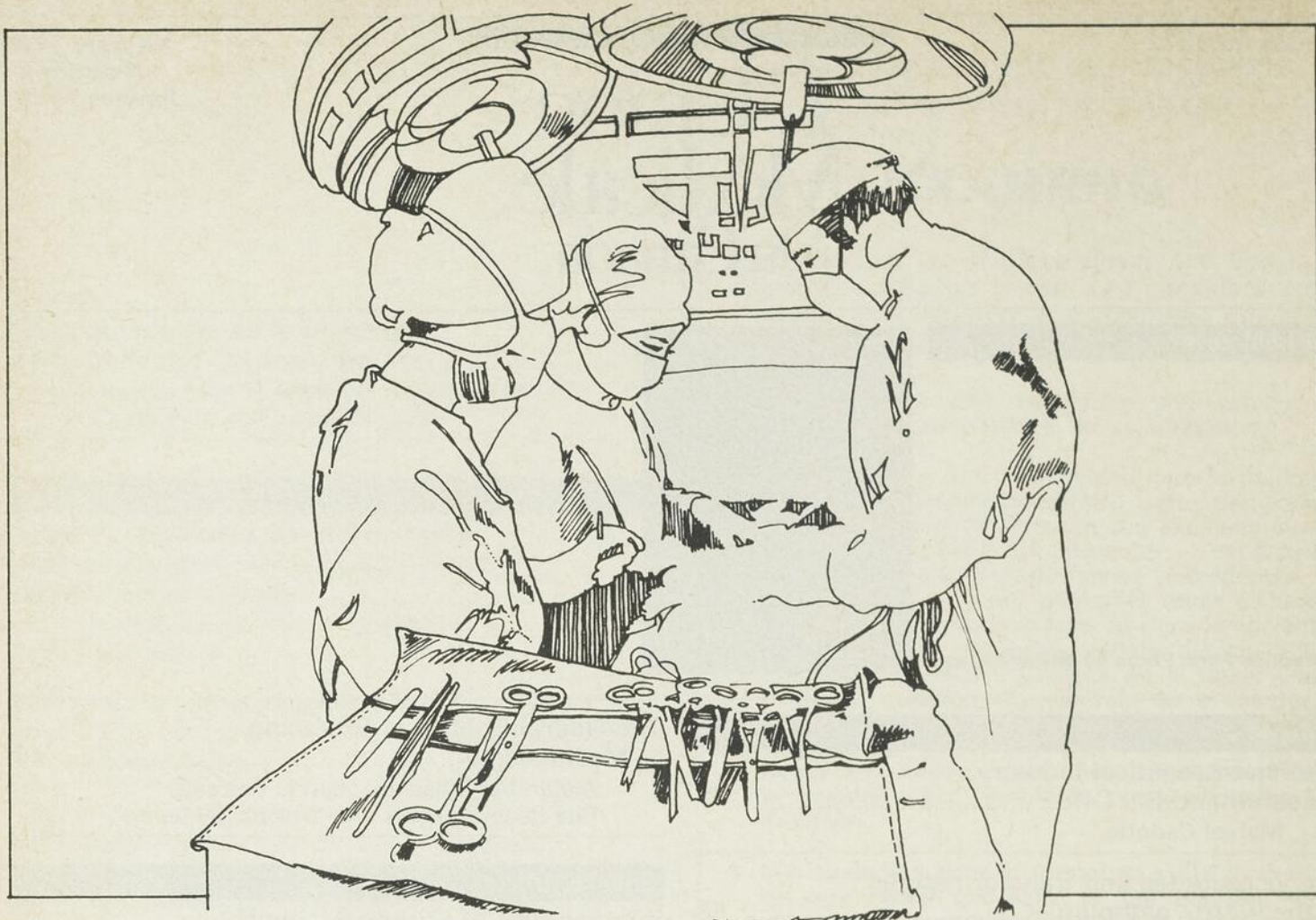
- Myocardial Infarction and Normal Coronary
Arteries 55
Renald Giroux

- Treatment of Precocious Puberty with
Medroxyprogesterone Acetate 66
Christian Hausser, Paul-Henry Schmelk
and Raphaël Rappaport

- Chemonucleolysis : A Valid Alternative
to Lumbar Discectomy 70
Jacques Murray

- Abdominal Aorta Stenosis : Percutaneous
Angioplasty by Gruntzig Catheter 73
Guy Saint-Georges and Claude Mercier

- Bulletin de l'Association des médecins
de langue française du Canada 85



Les Forces canadiennes vous offrent l'occasion d'amorcer ou de poursuivre une carrière enrichissante dans le cadre de son Service médical. En tant que médecin, vous bénéficiez du statut d'officier et profitez d'avantages marqués tels que:

- pratique établie
- équipement moderne
- personnel auxiliaire qualifié
- revenus immédiats
- avantages sociaux

**Si vous
êtes médecin,
cette offre
vous intéresse.**

Si vous décidez de faire carrière dans les Forces canadiennes, vous serez en mesure de bénéficier de plusieurs autres avantages, incluant la possibilité de poursuivre des études post universitaires.

Pour plus de renseignements, visitez le centre de recrutement le plus proche de chez vous, ou téléphonez à frais virés. Vous nous trouverez dans les pages jaunes, sous la rubrique Recrutement ou postez ce coupon.

IMBATTABLE...

la vie dans les Forces



**LES FORCES
ARMEES
CANADIENNES**

AU: Directeur du Recrutement et de la Sélection,
Quartier général de la Défense nationale,
Ottawa, Ontario K1A 0K2

Une carrière dans les Forces armées canadiennes m'intéresse, j'aimerais recevoir plus de renseignements à ce sujet.

Nom _____

Adresse _____

Téléphone _____

Université _____

Faculté _____

Spécialité _____

PT-UM-0183

Marcel Cadotte

L'industrie pharmaceutique, la recherche et la loi C-102

Durant les dernières décennies, la médecine a profité des nombreuses découvertes de l'industrie pharmaceutique comme en aucun moment de son histoire. Antibiotiques, anti-inflammatoires, anti-histaminiques, substances contre l'hypertension ou la néoplasie ont soulagé l'homme moderne dans ses états morbides, l'ont souvent guéri et même parfois arraché à une mort par trop précoce. Toujours à la conquête de la panacée, les chercheurs ont investi temps et efforts dans la découverte de ces médicaments. Au Canada et surtout au Québec, cette recherche financée par l'industrie pharmaceutique se trouve maintenant mise en péril. Certaines compagnies pharmaceutiques s'apprêtent à fermer leurs portes, si ce n'est déjà fait pour d'autres, et à émigrer vers les États-Unis. Plusieurs personnalités du monde scientifique et politique ont récemment émis l'opinion que l'industrie pharmaceutique canadienne aura bientôt atteint l'état de marasme. C'est d'autant plus regrettable que de nombreux diplômés de nos universités, chimistes, biologistes et technologues trouvaient dans les centres de recherche de ces compagnies, concentrés dans la région montréalaise, un débouché propice à leurs activités de chercheurs.

Origine et cause du marasme

Durant la dernière guerre et au cours des années subséquentes, l'industrie pharmaceutique prit son véritable envol. La découverte des antibiotiques lui avait donné cet élan. La vente des médicaments fabriqués sous licence lui permettait d'amortir les sommes engagées dans la recherche ou l'analyse des produits et aussi, but légitime, de réaliser certains profits. Pour ce faire, la compagnie responsable de la découverte d'un médicament en demeurait propriétaire, non seulement sous son nom commercial, mais également sous sa forme générique et cela durant plusieurs années. Dans la plupart des pays occidentaux, tout médicament nouveau demeure sous protection pour une période de dix-sept ans.

En 1969, le gouvernement fédéral, par sa loi des brevets C-102, abolissait virtuellement le "droit de l'inventeur" détenu par les découvreurs d'un nouvel agent thérapeutique. Le Canada devenait ainsi un des rares pays industriels à ne presque plus protéger les nouveaux produits, propriétés des laboratoires de recherche. ►

Suites et conséquences de la loi C-102

Selon cette loi, le ministre de la Consommation et des Corporations peut permettre à toute compagnie qui le lui demande, de copier un nouveau médicament découvert par les chercheurs d'une autre compagnie. Une seule restriction établie d'ailleurs par la cour : le copieur doit verser au découvreur une maigre redevance de 4% de ses profits. On laisse ainsi libre cours à la piraterie et voie de conséquences à la prolifération de compagnies-parasites désintéressées de la recherche et malheureusement à la pullulation de médicaments identiques qui compliquent l'arsenal thérapeutique.

Motifs louables au départ, effets désastreux à l'arrivée

Un gouvernement n'agit jamais par mauvaise intention lorsqu'il légifère. Il répond à certains impératifs économiques et politiques immédiats, mais demeure le plus souvent incapable de doser les conséquences et les retombées lointaines, bonnes ou mauvaises, de ces législations.

Cette loi visait la diminution du coût des médicaments en vertu du principe que la baisse des prix suit l'augmentation de l'offre ou de la concurrence. Les copies se vendent habituellement moins cher. La loi n'a toutefois que partiellement atteint son but puisque la différence entre le prix de l'original et de l'imitation n'est, dans certains cas, que de quelques cents. Les compagnies-pirates, par appât du gain, ont vite compris que la facilité se situe dans la copie. Elles renoncent à toute recherche et se contentent de calquer.

La loi sera-t-elle amendée?

À n'en point douter. Le gouvernement fédéral révisera sa loi sur les brevets et étendra à plusieurs années l'interdit de reproduire les molécules brevetées. Cet amendement avantagera vraisemblablement les compagnies intéressées à la recherche. Étrangères ou canadiennes, ces compagnies pourront poursuivre leurs recherches au Canada, sachant que leurs découvertes jouiront d'une protection. Le récent départ de certaines industries pharmaceutiques du Québec dicte l'urgence d'amender cette loi. Tout délai joue d'ailleurs contre le Québec à qui échappera le champ prometteur de la biotechnologie médicale. Nos dirigeants doivent remédier à certaines de leurs politiques pour recréer un climat scientifique propice dans un pays en voie de se ravalier au rang d'un simple comptoir colonial de l'industrie américaine, japonaise ou européenne.

En réponse à une question d'un journaliste, le président du Conseil de la recherche médicale du Canada, le docteur Pierre Bois, disait : "Il est malheureux que nous devions nous mettre dans une sorte de situation semi-coloniale chaque fois que la question de recherche et du développement se pose".¹

1 - La Presse, le jeudi 9 décembre 1982.

Effets de la plasmaphérèse sur la transmission neuro-musculaire dans la myasthénie grave

Jacques De Léan⁽¹⁾

Résumé

La plasmaphérèse peut induire une rémission transitoire des symptômes de la myasthénie grave et réduire le taux sérique des anticorps anti-récepteur d'acétylcholine. Les effets de cette nouvelle mesure thérapeutique sur la transmission neuro-musculaire ont été étudiés par des stimulations répétitives quotidiennes en cours de phérèses chez deux myasthéniques. Immédiatement après le premier échange plasmatique, aucun changement immédiat n'était détectable. Les premiers signes de diminution du blocage neuro-musculaire apparurent deux à trois jours après le début des phérèses. La transmission neuro-musculaire et la fatigue musculaire continuèrent de s'améliorer pendant plusieurs jours après la fin des échanges plasmatiques. À la lumière de ces observations et de celles d'autres études de la littérature, le mécanisme d'action de la plasmaphérèse pourrait être de permettre aux jonctions neuro-musculaires d'accroître momentanément la population de leur récepteurs fonctionnels d'acétylcholine. La plasmaphérèse est un apport majeur à la thérapeutique de la myasthénie grave.

d'ACh (AcRACH) dans le plasma de 87% des myasthéniques⁴.

À la lumière de ces observations, la faiblesse myasthénique apparaît directement associée à un désordre de l'immunité provenant d'une interaction entre des AcRACH et des récepteurs d'ACh à la jonction neuro-musculaire.

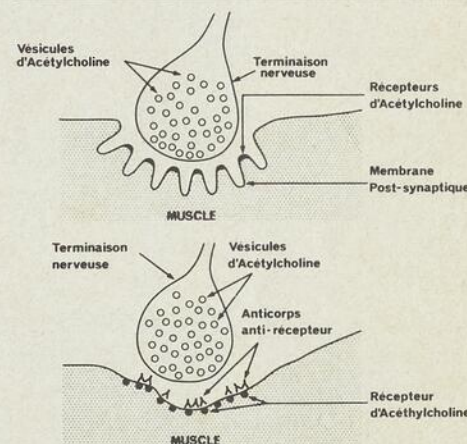


Figure 1 — Aspects morphologiques comparatifs d'une jonction neuro-musculaire d'un sujet normal (partie supérieure) et d'un sujet myasthénique (partie inférieure). Cette dernière se distingue par un élargissement de la fente synaptique, une simplification de la membrane post-synaptique et la présence d'AcRACH.

La myasthénie grave est une affection rare qui est caractérisée par une fatigue excessive plus marquée après un effort. Cette faiblesse qui peut être très sévère, voire même fatale, est causée par un déficit de la transmission neuro-musculaire (TNM).

Les anomalies suivantes sont observées à la jonction neuro-musculaire des myasthéniques (figure 1) :

(1) Élargissement de la fente synaptique et simplification de la morphologie de la membrane post-synaptique¹.

(11) Présence d'I g G et de C-3 à la plaque myo-neurale².

(111) Diminution du nombre de récepteurs fonctionnels d'acétyl-choline (ACh)³.

La thérapeutique de la myasthénie grave comprend les anticholinestérases⁵, la thymectomie⁶, la corticothérapie⁷, les immunosuppresseurs⁸ et plus récemment la plasmaphérèse^{9,10}. Ce dernier traitement, utilisé seul, induit une rémission de la faiblesse myasthénique pendant environ 3 semaines et s'accompagne d'une diminution du taux des AcRACH^{10,11}. Associée à l'administration d'immunosuppresseurs, la plasmaphérèse peut faciliter l'induction d'une rémission ou devenir un traitement à long terme chez des myasthéniques.

1) M.D., M.Sc., F.R.C.P.(C), neurologue, Laboratoire de neurophysiologie clinique, département de médecine, Hôpital du St-Sacrement, Québec.

Tirés à part

Jacques De Léan, M.D., Laboratoire de neurophysiologie clinique, Hôpital du St-Sacrement, 1050 chemin Ste-Foy, Québec, G1S 4L8.

Mots clés

ACh : Acétyl-choline
AcRACH : Anticorps anti-récepteur d'acétyl-choline
ADQ : Adductor Digiti Quinti
SR : Stimulation répétitive
TNM : Transmission neuro-musculaire

Article reçu le : 8.4.82
Avis du comité de lecture le : 7.5.82
Acceptation définitive le : 12.5.82

On démontre aussi la présence d'anticorps anti-récepteur

ques réfractaires aux autres formes de thérapie^{10,12}.

Le blocage de la transmission neuro-musculaire démontré chez les malades atteints de myasthénie grave peut s'étudier dans un contexte clinique par diverses méthodes électrophysiologiques. La stimulation répétitive (SR) est l'une d'entre elles et consiste à stimuler un nerf moteur de façon répétée et à enregistrer l'activité électrique résultante au niveau du muscle stimulé¹³ (figure 2). Pratiquement, la mesure de l'amplitude du potentiel

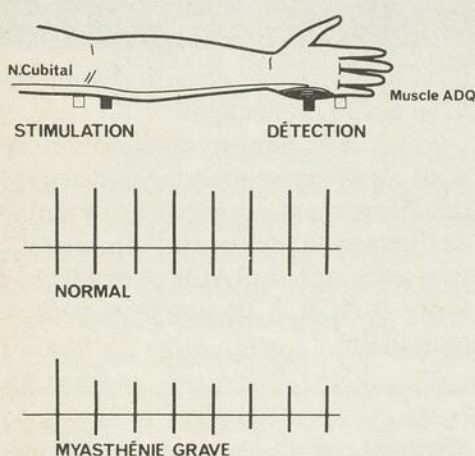


Figure 2 — La stimulation répétitive : disposition des électrodes de stimulation et d'enregistrement pour examen d'un muscle distal. Réponse motrice chez un sujet normal comparativement à un déclin chez un sujet myasthénique.

moteur évoqué suffit pour fin d'évaluation clinique¹⁴. Chez les myasthéniques, contrairement aux sujets normaux, la SR entraîne un déclin caractéristique, c'est-à-dire une chute progressive de l'amplitude des premiers potentiels évoqués moteurs (figure 2). Ce déclin signifie un blocage neuro-musculaire post-synaptique et peut se démontrer chez 95% des myasthéniques lorsque plusieurs muscles sont examinés¹⁵.

Une étude récente rapporte aucune ou peu de modification du déclin chez des myasthéniques pendant la plasmaphérèse¹⁵. Ces résultats nous ont surpris et nous avons entrepris d'étudier, à l'aide de la SR, les effets de la plasmaphérèse sur la TNM de deux malades atteints de myasthénie grave généralisée.

Matériel et méthodes

Un jeune homme de 19 ans (R.H.) consulte en mai 1978, pour une difficulté à la marche d'apparition récente. L'examen neurologique montre

une fatigabilité des muscles des paupières, de la face et des segments proximaux des membres compatible avec le stade IIA de la classification clinique modifiée d'Osserman¹⁶. La symptomatologie s'améliore modérément avec la prise de prostigmine (bromure de néostigmine). En juillet de la même année, une thymectomie transthoracique (Dr Robert Côté) révèle une discrète hyperplasie thymique. Une immunosuppression est entreprise à l'aide de prednisone, 50 mg aux 2 jours. Une rémission partielle s'ensuit pour une période de 20 mois. À l'été 1980, le malade évolue vers un stade IIB, le conduisant à cesser ses études au mois d'octobre suivant. En décembre 1980, une série de 5 échanges plasmatiques améliore considérablement la symptomatologie pour 3 semaines. Une dose de 50 mg de procytos (cyclophosphamide) trois fois par jour est ajoutée aux 50 mg de prednisone aux deux jours. Des plasmaphères consécutives au nombre de 5 sont répétées aux 5 semaines. Au début de mars 1981, la fatigabilité musculaire commence à s'améliorer et le malade réitère ses études au mois de septembre de la même année.

Le second malade (A.G.) a aussi 19 ans. Le diagnostic de myasthénie grave est porté à l'Hôpital de l'Enfant-Jésus en mai 1976 (Dr Jean-Pierre Bouchard). En juillet de la même année, il est thymectomisé et une corticothérapie est entreprise. L'évolution du malade va vers le stade IIC, ponctuée de multiples intubations endotrachéales et de séjours prolongés à l'unité des soins intensifs. À l'automne 1978, il est admis pendant un mois au Toronto General Hospital (Dr J.G. Humphrey) où une première série d'échanges plasmatiques améliore dramatiquement la symptomatologie. Des échanges plasmatiques au nombre de 4 sont continués à des intervalles de 4 ou 5 semaines et parviennent à réduire la fatigabilité musculaire au point de permettre au malade de reprendre ses études. Depuis septembre 1980, il est suivi à l'hôpital du St-Sacrement. Un essai d'immunosuppression au procytos (cyclophosphamide) à la dose de 50 mg trois fois par jour pendant 5 mois se révèle infructueux. Sa médication actuelle comprend de la prednisone, 50 mg aux 2 jours, et des doses variables de mestinon et de prostigmine. Son éloignement de la ville de Québec nous amène à lui faire subir 5 échanges plasmatiques aux 4 ou 5 semaines.

Durant cette étude, le protocole de phérèse est demeuré identique pour les deux malades. Des séries d'échanges plasmatiques de 3 litres en moyenne sont effectuées pendant 5 jours consécutifs au centre d'hématologie de l'Hôpital du St-Sacrement avec un appareil Haemonetics-30. Le plasma est remplacé par un volume équivalent d'une préparation d'albumine humaine concentrée à 5%.

Un total de 50 enregistrements est réalisé au laboratoire de neurophysiologie de l'Hôpital du St-Sacrement. Les enregistrements sont faits chaque matin avant aucune des 5 phérèses. Les 2 malades sont enregistrés durant 3 séries distinctes de 5 échanges. En plus, quelques enregistrements sont réalisés immédiatement après la première phérèse. Chez le deuxième malade à une reprise, la période d'enregistrement s'est poursuivie pendant 24 jours consécutifs ; à cette occasion en plus des 5 jours de phérèses, des enregistrements sont obtenus pendant les 8 jours précédents et les 11 jours suivants la période de traitement. Les enregistrements sont faits avant la prise de toute médication anticholinestérasique. Toutefois l'administration de mestinon supraspan 180 mg (bromure de pyridostigmine à désagrégation prolongée) au coucher la veille de l'enregistrement est continuée jusqu'au troisième jour de traitement, quand l'amélioration clinique permet un arrêt de cette médication.

Des trains de 5 à 10 stimuli de 200 microsecondes de durée sont programmés à la fréquence de 2, 3, 4 et 5 par seconde (DISA 15E05). L'intensité est ajustée pour une stimulation supra-maximale (DISA 15E25). Les chocs sont administrés par un stimulateur de surface (DISA 12L22) au nerf cubital à la gouttière oléocranienne et au nerf musculo-cutané à la face interne de la portion proximale du bras. Le stimulateur est immobilisé par une sangle et du ruban adhésif. Les potentiels musculaires sont recueillis par des électrodes-aiguilles unipolaires (Grass E2) immobilisées par du ruban adhésif. L'électrode active est apposée à la portion centrale du muscle adductor digiti quinti (ADQ) ou biceps brachialis et l'électrode de référence au tendon distal du muscle examiné. Après amplification (DISA 15C01), le signal est visualisé sur un écran cathodique (DISA 15H01) et enregistré sur papier métallique (DISA 15F11). L'avant-bras et les bras sont fixés à une planche à l'aide d'un

bandage velpeau. La main est enveloppée aussi d'un bandage velpeau et maintenue immobile par un système de contention. Cette méthode d'immobilisation a été éprouvée au préalable chez des sujets normaux et aucun artéfact de mouvement n'a été constaté. La température est maintenue pendant les enregistrements à $35 \pm 0,3^\circ\text{C}$ à l'aide d'une unité de chauffage (DISA 15H03) contrôlé par un thermistor (DISA 15H02 et 15L01) fixé au poignet ou au bras. Le taux de décrétement en % est obtenu par la formule suivante :

$$\text{Taux de décrétement (\%)} = \frac{\text{Amplitude du 1}^{\text{er}} \text{ potentiel} - \text{Amplitude du plus petit potentiel suivant}}{\text{Amplitude du 1}^{\text{er}} \text{ potentiel}} \times 100\%$$

Les enregistrements sont répétés trois fois pour permettre le calcul d'une moyenne pour les quatre fréquences de stimulation.

La fatigabilité musculaire est évaluée après la SR. Le temps de maintien de la flexion de la tête est mesuré en secondes alors que le malade est en décubitus dorsal. Une mesure identique est faite ensuite pour le manœuvre du serment.

Résultats

Aucun changement significatif du taux de décrétement n'a été mesuré à aucune des fréquences de stimulations immédiatement après le premier échange plasmatique (figure 3).

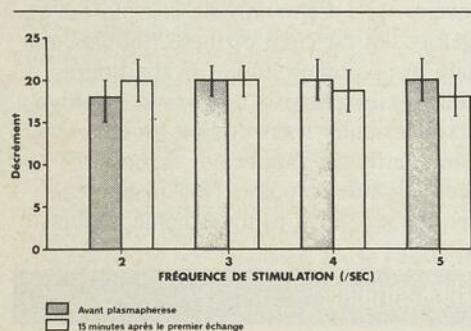


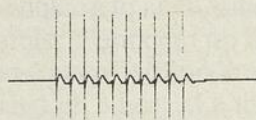
Figure 3 — Absence de changement significatif du taux de décrétement 15 minutes après un premier échange plasmatique dans le muscle adductor digiti quinti chez le premier malade.

Une amélioration significative du taux de décrétement est toujours apparue dans les jours suivant le premier échange plasmatique (figure 4). Une telle amélioration a pu être détectée le matin du 3^e et à quelques reprises du 4^e jour, soit après le 2^e et le 3^e

AVANT PLASMAPHÉRESE - 19 %



APRÈS 4^e ECHANGE = 4 %



1mV
1sec

Figure 4 — Stimulation répétitive à 5 par seconde. Muscle adductor digiti quinti chez le 1^{er} malade. Taux de décrétement initial comparativement à celui enregistré après le 4^e échange plasmatique.

échange plasmatique (figure 5). Les changements se sont révélés identiques pour les différentes fréquences de stimulation (figure 5). Le décrétement a toujours été plus important chez le premier malade aux muscles proximaux (figure 5) alors qu'aucun décrétement n'a été démontrable chez le deuxième malade à l'ADQ, même en présence d'un taux élevé de décrétement aux muscles proximaux.

Chez le deuxième malade, le taux de décrétement a continué de s'améliorer pendant la semaine suivant le 5^e échange plasmatique (figure 6). Par la suite, le taux de décrétement a commencé de s'accroître à nouveau. La fatigabilité des muscles de cou et de

la ceinture scapulaire a évolué en parallèle avec le profil du taux de décrétement (figure 6). En général, les effets cliniques ont suivi de 24 heures les signes d'amélioration de la TNM. L'amélioration clinique aussi s'est poursuivie après la dernière phérese pour atteindre un maximum au bout de 6 jours (figure 6). À ce moment, la fatigabilité a commencé de s'accroître

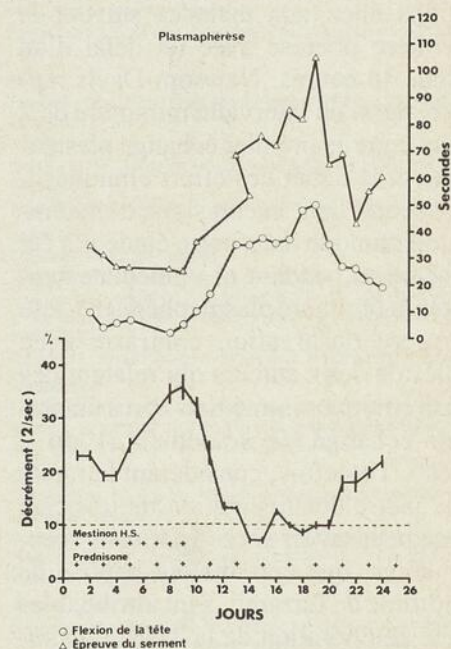


Figure 6 — Fluctuation du taux de décrétement (partie inférieure) et du degré de fatigabilité musculaire (partie supérieure) avant, pendant et après 5 échanges plasmatiques. Stimulation répétitive illustrée seulement à 2 par seconde pour fin de clarté. Muscles fléchisseurs du coude chez le 2^e malade. La ligne pointillée horizontale indique un décrétement significatif (> 10%).

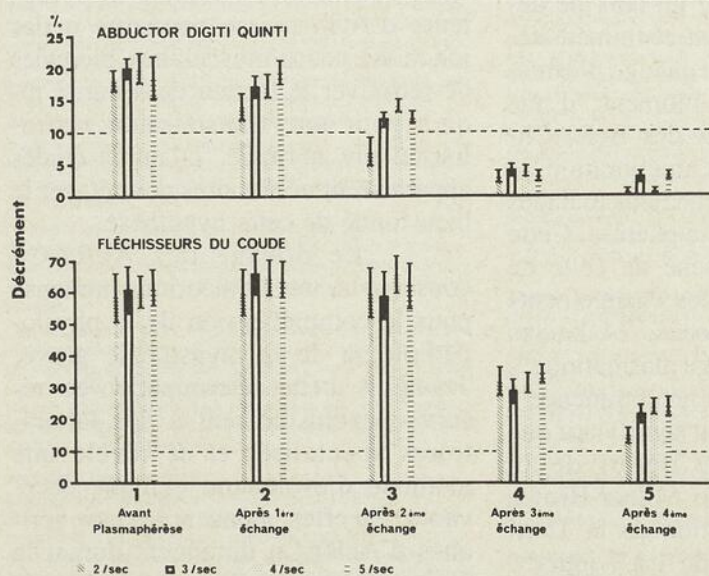


Figure 5 — Variation du taux de décrétement au cours de 4 échanges plasmatiques au niveau d'un muscle distal (partie supérieure) et de muscles proximaux (partie inférieure). À remarquer le taux de décrétement constamment plus élevé des muscles proximaux. Un taux de décrétement supérieur à 10% indique un décrétement significatif et est illustré par une ligne pointillée horizontale.

alors que le taux de décrétement commençait de s'élever.

Discussion

Notre étude révèle que l'amélioration clinique encourue par les myasthéniques pendant la plasmaphérèse s'accompagne de modifications significatives de la TNM.

Du point de vue clinique tout d'abord, les premiers signes d'améliorations chez nos malades suivent la première phérèse avec un délai d'au moins 48 heures. Newsom-Davis rapporte aussi un intervalle minimum de 2 jours entre le premier échange plasmatisque et le début des effets cliniques¹¹. En second lieu, aucun signe d'amélioration clinique dans notre étude n'a été observé ni pendant ni immédiatement après la première plasmaphérèse. Cette dernière observation contraste avec celles de deux auteurs qui relatent des effets cliniques immédiats après un premier échange de seulement 1 ou 2 litres¹⁷. Toutefois, considérant la rareté et la piètre documentation de tels cas, on ne peut savoir si ces guérisons spectaculaires, que certains ont baptisé de syndrome de Lazare¹⁵, sont attribuables à une amélioration de la TNM ou simplement à un effet placebo.

Du point de vue électrophysiologique, nous n'avons observé tout d'abord aucune modification significative du taux de décrétement immédiatement après le premier échange. Ce résultat s'accorde avec les observations de Campbell¹⁵ et de Denys¹⁸. Il est intéressant de souligner que ce dernier trouve chez un malade un taux de décrétement inchangé avant et immédiatement après le premier échange plasmatisque en dépit, à ce moment, d'une chute de 50% du taux des AcRACH. Les premiers signes d'amélioration de la TNM apparaissent chez nos malades 2 jours après la première phérèse. Cette observation se rapproche de celle de Nielsen qui constate des changements légèrement plus précoces, 24 heures après le premier échange plasmatisque¹⁹. Campbell pour sa part ne commence à mesurer un changement significatif que le 8^e jour après le début de la plasmaphérèse¹⁵. Enfin Milner-Brown observe une amélioration de la TNM avec un délai variant de 1 à 7 jours²⁰.

Chez nos malades, l'arrêt au troisième jour de phérèse du mestinon supraspan au coucher peut avoir diminué les taux de décrétement des premiers jours et atténué ainsi l'écart entre les

taux de décrétement initiaux et ceux des derniers jours de traitement.

Le mécanisme d'action de la plasmaphérèse, à la lumière des résultats de la littérature, ne semble pas être une épuration plasmatique de substances créant un blocage réversible de la TNM par simple compétition au niveau des récepteurs d'ACh. En effet, aucun effet immédiat de la plasmaphérèse sur la TNM n'est rapporté^{15,18} alors que le taux sérique d'AcRACH peut à ce moment être réduit à la moitié du taux initial¹⁸. Un mécanisme physiopathologique différent doit être élaboré pour réconcilier d'autres discordances entre l'évolution des taux sériques d'AcRACH et celle des effets thérapeutiques durant et après plasmaphérèse. Pendant la plasmaphérèse, la réponse clinique suit l'effondrement des taux sériques d'AcRACH avec un délai minimum de 48 heures¹¹. Subséquemment à la dernière phérèse, nous observons pendant 6 jours un accroissement persistant des effets thérapeutiques tant cliniques qu'électrophysiologiques. Or à ce moment, il est convenable que les taux sériques d'AcRACH ne puissent plus décroître davantage. Newsom-Davis rapporte aussi une réponse clinique croissante après le dernier échange plasmatisque¹¹. À la lumière de ces observations, on peut imaginer que l'épuration plasmatique de IgG ou d'autres substances puisse laisser libre cours à une synthèse accrue de récepteurs fonctionnels d'ACh au niveau de la membrane postsynaptique. Il est plausible alors que l'accroissement du nombre de récepteurs d'ACh puisse permettre à des jonctions neuro-musculaires bloquées de retrouver le facteur de sécurité requis pour une transmission neuromusculaire normale. D'autres études apparaissent nécessaires pour étayer le bien fondé de cette hypothèse.

Le dosage des AcRACH conserve un intérêt théorique immense pour la compréhension de la physiopathologie de la myasthénie grave. Toutefois, cette détermination est réservée exclusivement à des laboratoires spécialisés et se révèle une méthode d'évaluation clinique décevante. En effet, même si les taux sériques d'AcRACH diminuent durant la plasmaphérèse^{10,11} ils peuvent demeurer parfois stables en présence d'une amélioration clinique²¹. De plus, les valeurs absolues des taux sériques d'AcRACH, mesurées avec les méthodes actuelles, n'ont pas de corrél-

ation avec le stade clinique de la myasthénie⁴. La SR par contre est accessible à un milieu clinique et permet de mesurer objectivement les effets d'une intervention thérapeutique.

En conclusion, la plasmaphérèse apporte aux malades atteints de myasthénie grave une amélioration essentiellement transitoire du blocage de leur TNM. Elle enrichit l'arsenal thérapeutique conventionnel contre la myasthénie grave en procurant un traitement idéal lorsqu'une amélioration clinique rapide est recherchée.

Remerciements

Ma gratitude va au docteur Jean-Pierre Bouchard du Service de Neurologie de l'Hôpital de l'Enfant-Jésus qui a référé un des malades (A.G.). Je veux remercier chaleureusement l'équipe de plasmaphérèse du Centre d'Hématologie et tout particulièrement les docteurs Pierre Leblond, Jean Lyonnais et Claude Petitclerc. Enfin, je veux exprimer mon appréciation à Colombe Poulin pour son patient travail de secrétariat et à mademoiselle Danielle Baker de même qu'à messieurs Gilles Langlois et Claude Marin pour les dessins et les graphiques qu'ils ont réalisés.

Summary

Plasma exchange produces temporary clinical improvement and reduction in titer of antibody to acetylcholine receptor. The effects of this new treatment on neuromuscular transmission were studied in two patients, using daily repetitive stimulation. Following the first exchange, no immediate change was detectable. Electrophysiological improvement was delayed for 2 to 3 days from the start of plasmapheresis therapy. Further improvement in neuromuscular transmission and muscle fatigue was observed for several days following the last plasma exchange. In the light of these findings and data from similar studies in the literature, plasmapheresis appears to improve neuromuscular transmission by increasing temporarily the number of functional acetylcholine receptors. Plasmapheresis can be beneficial to myasthenic patients.

Bibliographie

1. Santa T., Engel A.G., Lambert E.H. : Histometric study of neuromuscular junction ultrastructure : I Myasthenia Gravis. *Neurology (Minneapolis)*, 1972 ; 22 : 1-82.
2. Engel A.G., Lambert E.H., Howard F.M. Jr. : Immune complexes (IgG and C3) at the motor end-plate in myasthenia gravis : ultrastructural and light microscopic localization and electrophysiologic correlations. *Mayo Clin. Proc.*, 1977 ; 52 : 267-280.
3. Fambrough D.M., Drachman D.B., Satyarm S. : Neuromuscular junction in myasthenia gravis : Decreased acetylcholine receptors. *Science*, 1973 ; 182 : 293-295.

4. Lindstrom J.M., Seybold M.E., Lennon V.A. et coll. : Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis. *Neurology* (Minneapolis), 1976 ; 26 : 1054-1059.

5. Faulkner S.L., Ehyai A., Fischer R.D. et coll. : Contemporary management of early thymectomy. *Ann. Thorac. Surg.*, 1978 ; 23 : 348-352.

6. Keesey J. : Indications for thymectomy in myasthenia gravis. In Dau, P.C. (éd) : *Plasmapheresis and the Immunobiology of Myasthenia Gravis*. 1979. Boston, Houghton Mifflin, pp. 124-136.

7. Sanders D.B., Howard J.F., Johns T.R. et coll. : High-dose Daily Prednisone in the Treatment of Myasthenia Gravis. *Idid*⁶, pp. 289-306.

8. Hertel G., Mertens H.G., Reuther P. et coll. : The Treatment of Myasthenia Gravis with Azathioprine. *Idid*⁶, pp. 315-328.

9. Pinching A.J., Peters D.K., Newsom Davis J. : Remission of myasthenia gravis following plasma-exchange. *Lancet*, 1976 ; 2 : 1373-1376.

10. Dau P.C., Lindstrom J.M., Cassel C.K. et coll. : Plasmapheresis and immunosuppressive drug therapy in myasthenia gravis. *New Engl. J. Med.*, 1977 ; 297 : 1134-1140.

11. Newsom-Davis J., Pinching A.J., Vincent A et coll. : Function of circulating antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis : Investigation by plasma exchange. *Neurology* (Minneapolis), 1978 ; 28 : 266-272.

12. Dau P.C. : Plasmapheresis therapy in myasthenia gravis. *Muscle Nerve*, 1980 ; 3 : 468-482.

13. Ozdemir C., Young R.R. : The results to be expected from electrical testing in the diagnosis of myasthenia gravis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1976 ; 274 : 203-222.

14. Stalberg E. : Clinical Electrophysiology in Myasthenia Gravis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1980 ; 43 : 622-633.

15. Campbell W.W., Leshner R.T., Swift T.R. : Plasma Exchange in Myasthenia Gravis : Electrophysiological Studies. *Ann. Neurol.*, 1980 ; 8 : 584-589.

16. Patten B.M. : Myasthenia Gravis : review of diagnosis and management. *Muscle Nerve*, 1978 ; 1 : 190-205.

17. Dau P.C., Petajan J. : Discussion of plasmapheresis. *Idid*⁶, pp. 276-277.

18. Denys E.H., Dau P.C., Lindstrom J.M. : Neuromuscular Transmission before and after Plasmapheresis in Myasthenia Gravis and the Myasthenic Syndrome. *Idid*⁶, pp. 248-257.

19. Nielsen V.K., Paulson O.B., Rosenkvist J. et coll. : Rapid Improvement of Myasthenia Gravis after Plasma Exchange. *Ann. Neurol.*, 1982 ; 11 : 160-169.

20. Milner-Brown H.S., Dau P.C., Stuart Sh et coll. : Clinico-physiological evidence of the early effects of plasma exchange in Myasthenia Gravis. *Communication libre 22 à la réunion de l'American Association of Electromyography and Electrodiagnosis*, Philadelphia, Pennsylvania, 1980, le 27 septembre.

21. Roses A.D., Olanow C.W., McAdams M.W. et coll. : No direct correlation between serum antiacetylcholine receptor antibody levels and clinical state of individual patients with myasthenia gravis. *Neurology* (Minneapolis), 1981 ; 31 : 220-224.

Motrin[®]

(ibuprofène) comprimés

Renseignements thérapeutiques

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

Chez l'homme, après une seule dose de 200 mg, on a noté des concentrations sériques efficaces en 45 minutes. Le médicament était encore présent six heures plus tard, mais à des niveaux à peine décelables. Les concentrations de pointe ont été notées environ une heure après l'ingestion et elles étaient plus faibles lorsque le médicament fut pris avec de la nourriture.

L'ibuprofène est rapidement métabolisé, et son élimination se fait dans l'urine. L'excrétion est virtuellement complète 24 heures après la dernière dose. La demi-vie sérique de l'ibuprofène est de 1.8 à 2 heures. On n'a pu déceler ni accumulation du médicament ni induction enzymatique.

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

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

Indications et usage clinique : Motrin (ibuprofène) est indiqué pour traiter la polyarthrite rhumatoïde et l'ostéo-arthrite. Il est aussi indiqué pour soulager la douleur légère à modérée accompagnée d'inflammation, dans les états tels que le trauma musculo-squelettique et la douleur consécutive à l'extraction dentaire. Motrin est également indiqué pour soulager la douleur associée à la dysménorrhée.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Interactions médicamenteuses

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

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

Réactions défavorables : Les réactions défavorables suivantes ont été constatées chez des malades traités au Motrin (ibuprofène) :

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

Tractus digestif : Les réactions défavorables les plus fréquentes avec Motrin concernent le tractus digestif.

Fréquence de 3 à 9% : nausées, douleur épigastrique, pyrosis
1 à 3% : diarrhée, troubles abdominaux, nausées et vomissement, indigestion, constipation, crampes ou douleurs abdominales, réplétion des voies gastro-intestinales (ballonnement, flatulence)
moins de 1% : ulcère gastrique ou duodénal avec saignement ou perforation, hémorragie gastro-intestinale, méléna, hépatite, ictère, anomalie de la fonction hépatique (TGOS, bilirubine sérique et phosphatase alcaline)

Système nerveux central :

Fréquence de 3 à 9% : vertige
1 à 3% : céphalée, nervosité
moins de 1% : dépression, insomnie
Rapport de causalité inconnu : parasthésie, hallucinations, anomalies oniriques

Peau :

Fréquence de 3 à 9% : éruption cutanée (y compris le type maculopapuleux)
1 à 3% : prurit
moins de 1% : éruption vésiculo-bulleuse, urticaire, érythème polymorphe
Rapport de causalité inconnu : alopecie, syndrome de Stevens-Johnson

Vue et ouïe :

Fréquence de 1 à 3% : tinnitus
moins de 1% : amblyopie (vue trouble, diminution de l'acuité visuelle, scotome, changement de la vision colorée). Tout trouble visuel durant un traitement au Motrin nécessite un examen ophtalmologique (voir PRÉCAUTIONS)
Rapport de causalité inconnu : conjonctivite, diplopie, névrite optique

Métabolisme :

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

Sang :

Fréquence de moins de 1% : leucopénie et baisse du taux de l'hémoglobine et de l'hématocrite
Rapport de causalité inconnu : anémie hémolytique, thrombocytopénie, granulocytopenie, épisodes de saignement (purpura, épistaxis, hématurie, ménorragie)

Appareil circulatoire :

Fréquence de moins de 1% : insuffisance cardiaque chez les malades avec fonction cardiaque marginale, pression sanguine élevée
Rapport de causalité inconnu : arythmie (tachycardie sinusale, bradycardie sinusale, palpitations)

Allergies :

Fréquence de moins de 1% : anaphylaxie (voir CONTRE-INDICATIONS)
Rapport de causalité inconnu : fièvre, maladie sérique, syndrome de lupus érythémateux

Système endocrinien :

Rapport de causalité inconnu : gynécomastie, réaction hypoglycémique

Reins :

Rapport de causalité inconnu : diminution de la clairance de créatinine, polyurie, urémie

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

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

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

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

Douleur légère à modérée accompagnée d'inflammation et de dysménorrhée : 400 mg à intervalles de 4 à 6 heures, selon le besoin. La posologie totale ne doit pas dépasser 2400 mg/jour.

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

Présentation : Comprimés dragéifiés de 200 mg (jaune), 300 mg (blanc), 400 mg (orange), et comprimés laqués de 600 mg (pêche) en flacons de 100 et de 1.000.

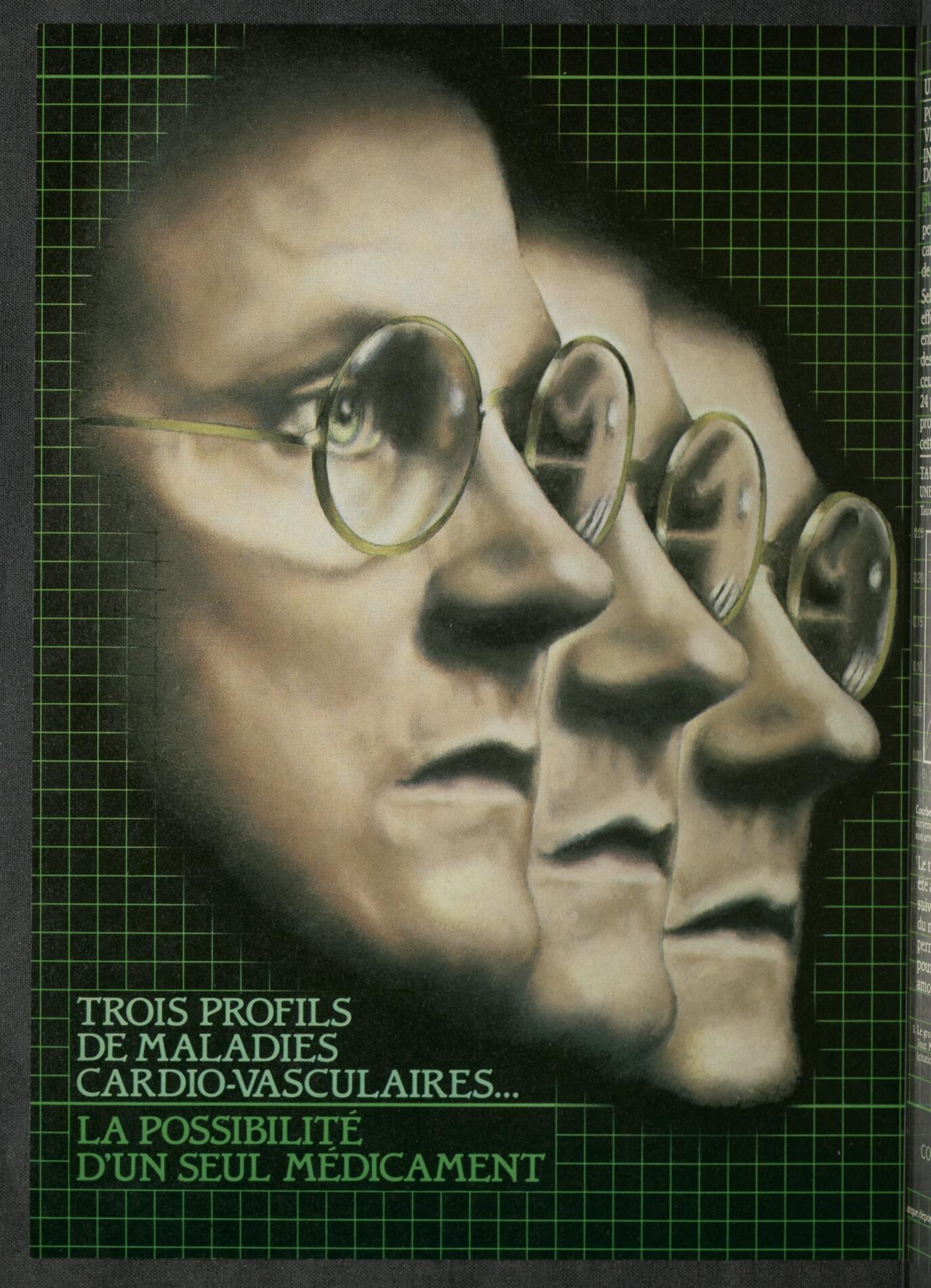
Monographie envoyée sur demande. CF 1542-1C

7910 MARQUE DÉPOSÉE MOTRIN

Upjohn

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





TROIS PROFILS
DE MALADIES
CARDIO-VASCULAIRES...

LA POSSIBILITÉ
D'UN SEUL MÉDICAMENT

UNE NOUVELLE INDICATION

POUR LES PATIENTS QUI ONT SURVÉCU À LA PHASE AIGUË D'UN INFARCTUS DU MYOCARDE ET DONT L'ÉTAT S'EST STABILISÉ.

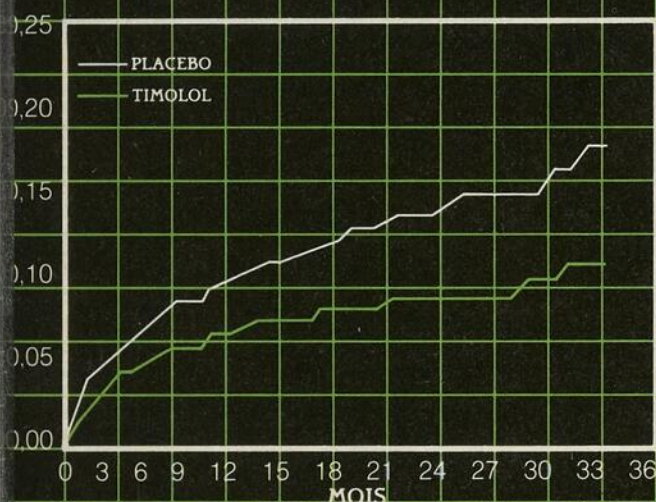
BLOCADREN[®]

peut réduire la mortalité d'origine cardio-vasculaire ainsi que les risques de récidives d'infarctus[†]

Selon l'étude de marque sur le timolol effectuée en Norvège: "L'écart croissant entre les taux cumulés de la mortalité des malades traités par le placebo et ceux traités par le timolol pendant les 24 premiers mois indique que cet effet protecteur persiste tout au long de cette période."¹

TAUX DE MORTALITÉ GLOBALE — UNE RÉDUCTION DE 39,4%

Taux cumulé de mortalité



Courbe du taux cumulé de mortalité totale. Ces décès sont survenus pendant le traitement ou dans les 28 jours suivant son arrêt¹

[†]Le traitement avec BLOCADREN[®] a été amorcé entre la 1^{re} et la 4^e semaine 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.

1. Le groupe d'étude multicentrique de Norvège. New Engl. Jour. Med., 304(14), le 2 avril 1981, pp. 801-807 (citation traduite).

DANS LES CAS D'ANGINE DE POITRINE ATTRIBUABLE À UNE CARDIOPATHIE ISCHÉMIQUE

BLOCADREN[®]

réduit la fréquence et la gravité des crises angineuses.

Dans une étude à double insu, 78% des patients traités au timolol ont bénéficié d'une réduction d'au moins la moitié de la fréquence de leurs crises d'angine, comparativement à ceux traités au placebo.²

DANS LES CAS D'HYPERTENSION LÉGÈRE OU MODÉRÉE

BLOCADREN[®]

ramène la tension artérielle élevée à la normale dans bien des cas.

Le timolol s'est révélé efficace pour ramener à la normale une hypertension légère pendant un traitement à court terme et pour exercer le même effet sur une longue période.³

2. Aronow, W.S. et coll., "The effects of timolol vs placebo on angina pectoris", Circulation, 61, janvier 1980, pp. 66-69.

3. Harris, F.J. et coll., "Short- and long-term therapy of mild essential hypertension with timolol", Clin. Pharmacol. Ther., 30(6), décembre 1981, pp. 766-772.

FAITES
CONFIANCE À

**BLOCADREN[®]*
(MALÉATE DE TIMOLOL)**

UN PRODUIT QUI
A FAIT SES PREUVES...
C'EST ÇA QUI COMPTE

BLOCADREN*

(maléate de timolol)
ANTIHYPERTENSEUR
ET ANTIANGINEUX

ACTION

BLOCADREN* est un agent inhibiteur des récepteurs bêta-adrénergiques.

On n'a pas encore établi le mécanisme d'action de l'effet anti-hypertensif 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 cœur, 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 cœur 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 sphmygmique 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 7^e et le 28^e 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; cardiomegalie importante; bradycardie sinusale; bloc auriculo-ventriculaire du 2^e et du 3^e degré; choc cardiogène; rhinite allergique; bronchospasme (y compris asthme bronchique) ou affection pulmonaire grave et chronique de nature obstructive (voir 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'arrêt 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 recommander-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 sèrtes 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 thyrotoxicose, 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 thyrotoxicose 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, emphyseme) 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 hypoglycémifiants 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. A la suite de l'administration par voie orale d'une dose de 20 mg de BLOCADREN*, on a observé de l'hypotension marquée chez 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 cœur 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 inter-

vention 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 3 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 auriculo-ventriculaire du 2^e et du 3^e degré; arrêt sinusal (si une atteinte sino-auriculaire a été décelée antérieurement); extrémités froides; phénomène de Raynaud; claudication ou pares-thésie; 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 un 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 cardiorégulateur.

Bloc cardiaque (du 2^e degré ou total)

Administrer de l'isoprotérénol ou insérer un cardiorégulateur 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 ¹⁴C 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 compli-

cations 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 7^e et le 28^e jour suivant la phase aiguë de l'infarctus.

PRÉSENTATION

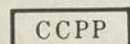
8911—Le comprimé blanc, plat, au rebord biseauté, sécable, estampillé Frosst, renferme 5 mg de maléate de timolol. Flacons de 100.

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

2-207-F



Frosst

C.P. 1005, POINTE-CLAIRE
DORVAL, QUÉBEC H9R 4P8

LETTRÉ AU RÉDACTEUR

À propos des solutions à base d'alcool benzylique

Monsieur le rédacteur,

Selon de récents rapports, il apparaît que les solutions contenant de l'alcool benzylique seraient à l'origine d'un syndrome toxique fatal chez les nourissons prématurés. Nous avons déjà contacté les hôpitaux à travers le Canada par l'entremise des ministres provinciaux de la santé. Cependant, afin de nous assurer que toutes les personnes impliquées dans le soin des nouveau-nés soient averties adéquatement, nous avons l'intention d'approcher plusieurs périodiques médicaux pour leur demander de publier l'exposé qui suit :

"De récents rapports émanant des États-Unis portent à croire que l'alcool benzylique contenu à titre de préservatif dans certains vials multi-dose de petit format de solution bactériostatique aqueuse ou saline pour injection ait été à l'origine d'un syndrome toxique fatal chez des nourissons prématurés. Le syndrome se manifeste par de l'acidose métabolique, dépression du système nerveux central, troubles respiratoires allant jusqu'à l'halètement, de l'hypotension, défaillance rénale et parfois convulsions. Des informations venant de deux centres médicaux américains veulent que 16 mortalités chez des nouveau-nés pesant moins de 2250 grammes seraient survenues à la suite de l'usage de solution physiologique contenant 0,9% d'alcool benzylique pour lavage de cathéters vasculaires. Quelques-uns avaient reçu aussi de l'alcool benzylique provenant de solution bactériostatique aqueuse utilisée comme diluant ou excipient. Dans les deux centres qui ont rapporté la plupart des cas d'intoxication à l'alcool benzylique, aucun autre syndrome toxique du genre n'est apparu après avoir abandonné les solutions à l'alcool benzylique.

L'alcool benzylique s'oxyde en acide benzoïque, lequel se conjugue avec la glycine au niveau du foie pour former de l'acide hippurique. De grandes quantités d'acide benzoïque

ont été retrouvées dans le sérum des nouveau-nés atteints, ainsi que des taux élevés d'alcool benzylique et des deux métabolites dans l'urine. Il se peut que le foie immature du prématuré ait une capacité réduite de métaboliser l'alcool benzylique, ce qui favoriserait sa toxicité. Ces effets toxiques de l'alcool benzylique n'ont pas été observés chez les nouveau-nés plus développés et chez les enfants. La toxicité chez le prématuré peut aussi être due à une dose relative plus élevée par kilogramme de poids corporel. Les prématurés en cause ont déjà des troubles requérant des soins intensifs : aide respiratoire, alimentation ou médication intraveineuses, par exemple. Ces troubles ont pu masquer le danger supplémentaire de l'alcool benzylique.

On recommande donc d'abolir l'usage de solutions contenant de l'alcool benzylique ou autre préservatif pour nettoyer les cathéters chez les nouveau-nés. Une solution saline stérile doit être utilisée pour injection, non celle dite bactériostatique. De même, les diluants ou excipients à l'usage des nourissons ne devraient pas contenir d'alcool benzylique ou tout autre préservatif.

La Direction générale aimerait recevoir un rapport de toute mortalité ou intoxication qui pourraient être reliées à l'alcool benzylique, observées au Canada. Toute communication doit être adressée à: Dr E. Napke, Division des maladies associées à un produit, Laboratoire de lutte contre la maladie, Direction générale de la protection de la santé, Parc Tunney, Ottawa, Ontario K1A 0L2".

Considérant la gravité de la situation, nous apprécierions grandement avoir votre accord pour publier l'exposé ci-dessus dans votre revue.

A.J. Liston, ph.d.
Directeur général
Direction des médicaments
Santé et Bien-être social
Canada

L'indice nutritionnel pronostique et les épreuves d'hypersensibilité retardée comme moyens de prédire la morbidité et la mortalité hospitalière

Éric Poulin⁽¹⁾, Hélène Langevin⁽²⁾
Éric Vallières⁽³⁾ et Manon Boursier⁽⁴⁾

Résumé

À l'aide de renseignements obtenus lors de l'évaluation nutritionnelle de 164 malades suspectés de malnutrition, nous avons évalué la valeur des deux mesures mentionnées pour prédire la morbidité et la mortalité des malades.

Nous démontrons qu'à une immunité cellulaire altérée et à une élévation de la valeur de l'indice pronostique correspond un risque significativement augmenté de décès et de complications en général et dans les catégories définies de complications non septiques, septiques ou septiques majeures. Malgré le manque de spécificité des épreuves, leur usage est recommandé à cause de leur coût peu élevé et de leur influence sur la thérapeutique des malades dits à risque élevé.

On reconnaît beaucoup plus facilement aujourd'hui que l'état nutritionnel du malade hospitalisé s'avère un des facteurs importants qui détermine l'évolution de sa maladie.

Par contre, il n'y a pas si longtemps, une évaluation nutritionnelle chez nos malades hospitalisés se limitait à l'estimation qualitative et quantitative des aliments ingérés à domicile et à l'hôpital, exprimés en nombre de calories et grammes de protéines, de graisses et d'hydrates de carbone. Cette méthode, plutôt primitive, nous permettait seulement d'évaluer l'ingestion du malade dans une période de temps limitée sans toutefois nous renseigner sur l'état des réserves du malade soumis à une agression pathologique quelconque.

Aujourd'hui des mesures simples et peu coûteuses, nous permettent de préciser nos diagnostics de malnutrition et d'identifier les sites de déficiences (tableau I).

Suivant les déficiences observées, la malnutrition clinique peut aujourd'hui être classifiée en trois syndromes principaux : le Kwashiorkor adulte, le marasme et la malnutrition protéino-calorique avancée¹.

À l'aide de renseignements obtenus lors de l'évaluation nutritionnelle, nous avons voulu étudier la valeur pronostique de certains éléments de celle-ci en rapport avec la morbidité et la mortalité observées chez les malades. Nous avons ainsi relevé les résultats des tests d'hypersensibilité retardée et d'une régression linéaire appelée l'indice nutritionnel pronostique (INP).

Matériel et méthodes

Nous avons retenu l'évaluation nutritionnelle de patients, hospitalisés à l'Hôpital du Saint-Sacrement à Québec, du mois d'août 1977 au mois de juin 1980, suivant la méthode d'échantillonnage probabiliste de type stratifié et figurant à titre de fraction représentative de la population hospitalière. Ainsi les patients sont choisis parmi une classe préalablement définie, c'est-à-dire, les patients suspectés de dénutrition et soumis à notre protocole d'évaluation nutritionnelle (tableau 1).

Les critères d'appréciation d'un statut nutritionnel précaire ou déficient concernent donc les malades : ayant subi une perte aiguë importante de poids ($> 10\%$ poids corporel), chez lesquels existe une atteinte chronique débilante du tractus gastro-intestinal ou toute autre condition empêchant une alimentation adéquate pendant au moins 10 jours, devant subir une intervention chirurgicale majeure intra-

1) M.D., F.R.C.S.(C), Service de chirurgie, Hôpital du Saint-Sacrement, 1050 Chemin Ste-Foy, Québec, G1S 4L8.

2) Dt.

3) M.D.

4) M.D.

Article reçu le : 8.4.82

Avis du comité de lecture le : 10.5.82

Acceptation définitive le : 13.5.82

Tableau I

Évaluation nutritionnelle

Mesures	Facteurs évalués
Poids corporel (% idéal)	État général
Pli cutané du triceps	Réserves adipeuses
Circonférence du muscle brachial	Réserves des protéines somatiques (muscles)
Index taille/créatinine	
Albumine sérique	Réserve des protéines viscérales (capacité sécrétoire du foie)
Transferrine	
TIBC	Immunité cellulaire
Nombre absolu des lymphocytes	
Tests cutanés d'hypersensibilité retardée	

thoracique ou abdominale, présentant des complications chirurgicales empêchant l'alimentation, devant subir des interventions chirurgicales séquentielles à cause de complications.

Sans s'exclure mutuellement, un seul des critères précédents est nécessaire et suffisant à la définition du patient dit "à risque".

Les tests cutanés d'hypersensibilité retardée consistent en l'injection intradermique de quatre à six antigènes dont le choix varie en fonction de la situation géographique et dont la réponse dépend de l'exposition préalable. Ils évaluent l'immunité cellulaire du malade^{2,3} (tableau II).

Tableau II

Antigènes inoculés à l'Hôpital du Saint-Sacrement, 1980

Antigènes	Inoculation	Concentration	Fabricant
PPD	0,1 ml	5 unités/0,1 ml	Connaught
Candida	0,1 ml	1:100	Omega
Varidase (SK-50)	0,1 ml	4 unités/0,1 ml	Lederle
Oreillons	0,1 ml	1:2000	Lilly
Trichophyton	0,1 ml	1:30	Omega
Staphylocoque	0,1 ml	10:0 micro-organism/ml	Omega

Une lecture des tests est effectuée 24 et 48 heures après l'inoculation. L'immunocompétence (IC) se réfère à la positivité d'au moins un des six tests pour une induration égale ou supérieure à 5mm. L'anergie relative (AR) se réfère à la positivité d'au moins un des six tests pour une induration inférieure à 5mm. L'anergie (A) se réfère à la négativité des six tests pour l'absence d'induration, et ce, dans le temps limite de 48 heures considéré comme l'intervalle de réactivité maximale.

L'importance de divers éléments de l'évaluation nutritionnelle tels les dosages de l'albumine, de la transferrine, le pli cutané du triceps (PCT) par rapport au devenir du malade a fait

l'objet de plusieurs études^{4,5} et finalement Buzby en 1980, a proposé une régression linéaire appelée l'indice nutritionnel pronostique dont l'importance des variables en tant que marqueurs nutritionnels avait été préalablement établie⁶ (tableau III).

Tableau III

L'indice nutritionnel pronostique (INP)

INP (%) = 158 - 16,6 (ALB) - 0,78 (TSF) - 0,20 (PCT) - 5,8 (HR)

ALB = Albumine sérique (mg%)

TSF = Transferrine sérique (mg%)

PCT = Pli cutané du triceps (mm)

HR = Tests d'hypersensibilité retardée

• anergie = 0

• anergie relative = 1

• ergie = 2

C'est aussi cette deuxième mesure exprimée en pourcentage que nous avons utilisée pour établir une corrélation avec la morbidité et la mortalité chez nos malades.

Finalement, pour évaluer si l'effet de prédiction des mesures étudiées ne s'applique qu'aux complications en général ou s'il est plus spécifique, nous avons ramené l'ensemble des complications recensées à quatre catégories spécifiques qui répondent aux critères définis par Buzby⁶.

— Décès

— Complications septiques majeures (SM)
• pneumonie, infection intra-abdominale, septicémie

— Complications septiques (S) =

• infection de plaie, infection du tractus urinaire

— Complications non septiques (NS) — toute complication d'étiologie autre qu'infectieuse

• insuffisance cardiaque, phlébite, embolie pulmonaire

• choc, accident cérébrovasculaire, déhiscence de plaie

• atelectasie, fistule, pneumonie d'aspiration

Résultats

Des 164 malades étudiés, 11 sont d'emblée éliminés pour l'étude des tests cutanés d'hypersensibilité retardée. Les tests cutanés, dans ces cas n'ont pu être effectués ou l'ont été, mais étaient illisibles. Ils n'ont donc pu être interprétés en regard des critères d'appréciation de l'immunité définis précédemment. Des 153 patients soumis aux THR, 91 sont immuno-

compétents (IC), 18 sont relativement anergiques (AR) et 44 sont anergiques (A).

L'incidence des complications dans toutes catégories en fonction du statut d'immunité atteint 65,93% chez les patients IC, 83,33% chez les patients AR et 77,27% chez les patients A par la méthode de distribution de fréquence. En revanche, 34,07% des malades immunocompétents, 16,67% des patients relativement anergiques et 22,73% des anergiques n'ont présenté aucune complication.

Ainsi les patients AR et A semblent, à prime abord, être davantage exposés au risque de complications, leur taux de morbidité et de mortalité, sans être éprouvé par le test de "significance", est proportionnellement supérieur et plus encore pour les patients AR que pour les patients A. La valeur pronostique du statut d'immunité (tableau IV) en fonction du type de complications, pas référence au nombre de patients sur 153 présentant l'un et/ou l'autre des quatre types définis de complications n'est pas spécifiquement tributaire du statut d'immunité. Notons seulement que l'anergie relative (33%) et l'anergie (34%) doublent les chances du malade de décéder par rapport au malade immunocompétent (15%).

Cependant, cette façon d'exprimer les données ne rend pas justice à la cohorte de malades examinés. En effet, un patient peut présenter plus d'une complication dans chacune des catégories définies et l'expression des résultats pour représenter la gravité de l'atteinte pathologique doit faire état à la fois du type de complications (tableau IV) et du nombre de complications par patient.

Dans ce cas, la valeur pronostique du statut d'immunité en fonction à la fois du type et du nombre de complications par patient peut être supportée et est hautement significative pour tous les types de complications incluant le décès (tableau V).

Une différence spécifique est notée entre les patients IC et A, attribuant à ces derniers un taux de morbidité et de mortalité significativement plus marqué. (Duncan probabilité > 0,0141).

Les patients AR, cependant, en raison d'une faible représentation au sein de l'échantillonnage, ne peuvent être nettement démasqués. Cette impossibilité de démarcation, inhérente à la méthode statistique utilisée ne per-

Tableau IV

Valeur pronostique du statut d'immunité I

Statut d'immunité	N	Incidence des complications				Sans complication
		NS	S	SM	Décès	
Immunocompétence	91	56%	35%	21%	15%	34%
Anergie relative	18	72%	44%	38%	33%	16%
Anergie	44	63%	50%	40%	34%	22%

Crosstabulations, procédure chi carré = 30,72, 28 d.i.
Significance < 0,3297

Tableau V

Valeur pronostique du statut d'immunité

Complications	N complications/patients		
	IC	AR	A
Non septiques	1,74 c/p	2,15 c/p	2,29 c/p
Septiques	1,25 c/p	1,50 c/p	1,36 c/p
Septiques majeures	1,15 c/p	1,57 c/p	1,50 c/p

Oneway méthode Duncan = 4,386. F. probability < 0,0141

met d'autre inférence que celle d'une tendance intermédiaire du taux de morbidité et de mortalité des patients AR.

Les paramètres nécessaires au calcul de l'indice nutritionnel pronostique, soit le dosage de l'albumine sérique, de la transferrine, le pli cutané du triceps et les tests cutanés d'hypersensibilité retardée, ont été disponibles chez 144 des 164 malades ayant subi une évaluation nutritionnelle. De plus, tel que décrit antérieurement, les malades ont été regroupés en trois catégories de risque (élevé - moyen - faible) suivant que l'INP est supérieur à 50, entre 40 et 50 et inférieur à 40.

Nous remarquons d'abord que plus l'INP est élevé (haut risque : > 50), moins il y a de malades qui n'ont pas présenté de complications (35%). Par ailleurs, dans la catégorie de malades présentant un INP inférieur à 40, le nombre de malades sans complication a plus que doublé (76%). Pour ce qui est des décès observés, l'on remarque un taux de 0%, 7%, et 31% selon que l'on passe de la catégorie à faible, moyen et haut risque.

Du côté des taux de complications en général, des complications septiques (S) ou septiques majeures (SM) il y a progression constante des catégories à faible risque, aux catégories à haut risque.

Le pourcentage des complications septiques passant de 12% à 44%, des complications septiques majeures de 8% à 39%, des complications en général de 24% à 65% suivant que les malades font partie des catégories d'INP à faible risque et à risque élevé.

De plus, toutes les observations sont hautement significatives de par l'analyse du chi carré (tableau VI).

Il semble donc, qu'à une immunité cellulaire altérée et à une élévation de la valeur de l'indice pronostique, correspond un risque significativement augmenté de décès et de complications en général et dans les catégories définies de complications non septiques, septiques ou septiques majeures.

Tableau VI

Valeur pronostique de l'indice nutritionnel pronostique (INP)

Catégorie	N (144)	Toutes complications	S	SM	Décès	Sans compl.
Faible risque (INP < 40)	25	24%	12%	8%	0%	76%
Moyen risque (INP 40-50)	15	53%	40%	13%	7%	47%
Haut risque (INP > 50)	104	65%	44%	39%	31%	35%
Chi carré		p = 0,008	p = 0,0112	p = 0,0028	p = 0,0013	

Discussion

Déjà en 1975, Mac Lean et Meakins attiraient notre attention sur la morbidité et la mortalité accompagnant l'altération de l'immunité cellulaire. En effet, un premier groupe de 55 malades sévèrement traumatisés et/ou infectés démontrèrent une mortalité de 100% (9/9), lorsqu'anergiques de 28% (5/18), lorsque relativement anergiques et de 7% (2/28) s'ils démontraient l'immunocompétence. Dans un deuxième groupe de 50 malades, ceux-ci examinés en période pré-opératoire d'une chirurgie élective plutôt qu'en période post-opératoire, ils démontrèrent des épisodes septiques chez tous les malades anergiques (4/4), chez 44% des malades relativement anergiques (5/9), et chez seulement 5% (2/37) des malades immunocompétents.

Dans une autre étude en 1977, ces mêmes auteurs⁸ agrandirent leur cohorte à 520 malades étudiés soit dans la période pré-opératoire ou dans la période post-opératoire (groupe I et 2)

et un groupe de malades n'ayant pas subi d'intervention (groupe 3). Chez les malades immunocompétents des 3 groupes ils rapportèrent une mortalité de 2 à 5%, chez les malades relativement anergiques de 24 à 33% et chez les malades anergiques de 33 à 47%. Le taux d'infection chez les malades immunocompétents variait de 2 à 5% suivant les groupes, de 25 à 60% chez les malades relativement anergiques et de 20 à 60% chez les malades anergiques.

De plus, ils remarquent que si les tests étaient effectués séquentiellement lors de l'hospitalisation, leur effet prédictif devenaient encore plus tranché. En effet, seulement 1,2% des malades qui demeuraient immunocompétents évoluaient vers un décès. Si d'un état d'anergie ou d'anergie relative, un malade devenait immunocompétent en cours d'hospitalisation il

améliorerait son risque de décéder à 4,3%. Par contre, le malade, dont l'état immunitaire se détériorait vers l'anergie en cours d'hospitalisation, voyait son risque de décéder passer à 75,9%.

Quoique nos résultats diffèrent un peu des résultats observés par Mac Lean et Meakins (tableau IV et V), ils dénotent tout de même une propension vers une mortalité et une morbidité plus grandes suivant l'altération de l'état immunitaire. La différence la plus importante se situe probablement pour les malades immunocompétents où les taux des diverses complications et des décès sont plus sévères dans notre population de malades. Notre cohorte de malades était sélectionnée parmi les plus atteints de la population hospitalière, c'est-à-dire chez les malades déjà suspectés de malnutrition.

Nous avons confirmé qu'il y avait une corrélation statistiquement significative et proportionnelle à l'atteinte de l'immunité cellulaire entre le risque de décès et de complications in-

Tableau VII

Indice nutritionnel pronostique (Mullen et Buzby)

Catégorie	N	Autre	S	SM	Décès
Faible risque (INP < 40)	38	8%	5%	3%	3%
Moyen risque (INP 40-50)	23	30%	22%	9%	4,3%
Haut risque (INP > 50)	39	46%	28%	26%	33%
		p < 0,005	p < 0,025	p < 0,005	p < 0,005

fectieuses. En plus, nous avons observé cette même corrélation avec toute autre complication d'origine non infectieuse (tableaux IV et V).

De façon intéressante, une étude récente démontre même que dans le cadre extra-hospitalier d'une population de personnes âgées en résidence, la mortalité à 6 mois était de 13% pour les patients immunocompétents et de 48% pour les malades anergiques⁹.

La valeur pronostique des tests cutanés d'hypersensibilité retardée s'applique donc à une variété de patients dans des circonstances de vie différente et pour divers types de complications.

Nous avons aussi voulu vérifier le nombre de malades n'ayant présenté aucune complication ou décès (tableau IV), et nous avons remarqué que malgré la sévérité de l'atteinte de l'immunité cellulaire parmi des patients anergiques, 66% ne décèdent pas et 22% ne présentent aucune complication.

Chez les malades immunocompétents, ces proportions s'élèvent à 85% et 34%. Donc, malgré leur utilité pour le dépistage du risque de morbidité et de mortalité, ceci indique le manque de spécificité de ces épreuves et les limitations des tests d'immunité cellulaire lorsque l'on veut les appliquer à la solution pratique des problèmes présentés par un malade en particulier.

Nous reproduisons dans le tableau VII les résultats de Buzby⁶ qui a évalué l'indice nutritionnel pronostique (INP) chez 100 malades. Ces résultats sont similaires aux nôtres quant aux décès, mais le taux des diverses complications est uniformément plus élevé chez nos malades, confirmant le choix d'une population de patients plus atteints. Cependant, nous confirmons qu'à un INP qui s'élève correspond une morbidité et une mortalité qui s'élèvent de façon significative.

Mais encore là, lorsque nous calculons le nombre de malades ne pré-

sentant aucune complication, même dans la catégorie à haut risque (INP > 50) 35% des malades s'y retrouvent. D'autre part, le quart (24%) des malades à faible risque (INP < 40) présentent des complications. Il y a donc, malgré son effet prédictif de mortalité et de morbidité, démonstration de la spécificité imparfaite pour la mesure de l'indice nutritionnel pronostique.

Conclusion

Il y a une corrélation statistique entre la détérioration du statut d'immunité et l'augmentation de l'indice nutritionnel pronostique d'une part et le taux de mortalité et de morbidité générale et septique des maladies étudiées d'autre part. Par contre, la spécificité des épreuves est imparfaite. Malgré ce désavantage, l'usage de ces tests peu coûteux est recommandé chez les malades suspectés de malnutrition.

En effet, la constatation d'une anergie ou d'anergie relative aux tests d'hypersensibilité retardée accompagnée d'une valeur élevée (> 50) à l'indice nutritionnel pronostique devrait nous faire réfléchir sur les modalités thérapeutiques à appliquer au malade en regard du risque encouru.

On décidera peut-être, s'il est possible, de différer une intervention chirurgicale pour corriger l'état nutritionnel. Par contre, si une opération doit être effectuée d'urgence, on optera préférentiellement pour l'opération la moins extensive qui permettra au malade de survivre même si la correction définitive du problème nécessitera une deuxième intervention après la correction des paramètres nutritionnels.

Summary

From the nutritional assessment data of 164 patients suspected of malnutrition, we have studied the ability of the above measurements to predict hospital morbidity and mortality. The risk of general morbidity, septic morbidity and mortality is found to correspond to an altered cellular immunity status and a rising nutritional index.

While the specificity of the two measurements is incomplete, their use is recommended for their low cost and their ability to influence decision making in the planning of therapy for high risk patients.

Bibliographie

1. Blackburn G.L., Bistrian B.R., Maini B.S., Schlamm H.I. et Smith M.F. : Nutritional and Metabolic assessment of the hospitalised patient. *J.PEN.*, 1977 ; 1 : 11-22.
2. Bates S.E., Suen J.Y., Franum B.L. : Immunological Skin Testing and Interpretation. A plea for uniformity. *Cancer*, 1979 ; 43 : 2306 - 14.
3. Pietsch J.B., Meankins J.L. et Maclean L.D. : The Delayed hypersensitivity Response : Application in clinical surgery. *Surgery*, 1977 ; 82 : (3) 349-55.
4. Kaminski M.V., Fitzgerald M.J., Murphy R.L., Pagast P., Hoppe M., Winhow A.L. : Correlation of Mortality with Serum transferin and Anergy. *J.PEN.*, 1977 ; 1 : 27.
5. Mullen J.L., Gertner M.H., Buzby G.P., Goodhart G.L., Rosato E.F. : Implications of malnutrition in the Surgical Patient. *Arch. Surg.*, 1979 ; 114 : 121-5.
6. Buzby G.P., Mullen J.L., Matthews R.C., Hobbs C.L. et Rosato E.F. : Prognostic Nutritional Index in Gastrointestinal Surgery. *Amer. J. Surg.*, 1980 ; 139 : 160-7.
7. McLean J.D., Meakins J.L., Taguchi K. et coll. : Host resistance in Sepsis and Trauma. *Amer. Surg.*, 1975 ; 182 : 207.
8. Pietsch J.B., Meakins J.L. et McLean J.L. : The Delayed Hypersensitivity Response : Application in clinical Surgery. *Surgery*, 1977 ; 82 : (3) 349-55.
9. Shaver H.S., Loper J.A., Lutes R.A. : Nutritional status of nursing Home Patients. *J.PEN.*, 1980 ; 4 : (4) 367-70.

Le rôle de l'hématocrite sur la viscosité sanguine*

Pierre F. Leblond⁽¹⁾, Monique Lacasse⁽²⁾,
Monique Morillon⁽²⁾ et Maire-Claire Huot-Petitclerc⁽²⁾

Résumé

Nous avons mesuré la viscosité du sang complet chez 61 malades dont 26 étaient atteints d'une dysprotéïnémie maligne et 35 d'une érythrocytose, primaire ou secondaire. Chez la plupart des malades du premier groupe, la viscosité sanguine à l'hématocrite *in vivo* a été trouvée normale, grâce à la présence concomitante d'une anémie. Dans le second groupe, l'hyperviscosité sanguine, au contraire, est plutôt la règle que l'exception, surtout dans les cas de polyglobulie de Vaquez. Nous concluons que la valeur de l'hématocrite est la variable qui, à elle seule, est la plus susceptible d'influencer la viscosité du sang complet *in vivo*.

Depuis la description par Waldenström en 1944¹ de la maladie qui désormais porte son nom, les principaux textes de médecine interne et d'hématologie continuent de faire presque exclusivement référence à cette entité pathologique lorsqu'on examine leur table des matières à la rubrique *hyperviscosité*^{2,3,4,5}. On y mentionne généralement que ce syndrome ne se rencontre que chez les malades dont la viscosité plasmatique atteint ou dépasse une valeur de quatre ou cinq fois la viscosité de l'eau, mesurée à la même température. Ces enseignements oublient pourtant de mentionner les progrès considérables réalisés depuis une quinzaine d'années dans l'étude fondamentale de la rhéologie sanguine. On sait, par exemple, qu'il existe depuis longtemps des méthodes permettant d'évaluer la viscosité du sang complet et non plus celle du plasma seul⁶. De même, plusieurs auteurs ont systématiquement étudié et décrit l'effet des principales variables pouvant influencer la viscosité du sang humain^{7,8}, de sorte que nous possédons aujourd'hui toutes les données nécessaires pour comprendre d'une façon beaucoup plus complète et plus satisfaisante les phénomènes décrits il y a pres-

que 40 ans par Waldenström. Comme l'a souligné Wells⁹, ces connaissances nous obligent désormais à élargir la notion classique d'hyperviscosité pour y inclure d'autres mécanismes physiopathologiques pouvant conduire à des manifestations cliniques fort variées.

Nous décrivons ici l'expérience acquise dans notre laboratoire depuis 5 ans dans la mesure de la viscosité sanguine chez des malades d'hématologie. L'analyse des résultats obtenus nous conduit à formuler l'opinion que, malgré l'influence indéniable des anomalies plasmatiques rencontrées chez certains malades, c'est surtout la valeur de l'hématocrite qui, en raison de sa relation exponentielle avec la viscosité du sang complet, exerce en pratique l'influence la plus déterminante sur la présence ou l'absence d'une hyperviscosité sanguine *in vivo*.

Matériel et méthodes

Des échantillons sanguins ont été obtenus pour cette étude chez 61 malades et chez 10 individus témoins en bonne santé (cinq hommes et cinq femmes âgés de 19 à 48 ans). Parmi les malades, 35 étaient atteints d'érythrocytose, cette condition étant définie par l'existence d'une valeur d'hématocrite *in vivo* supérieure à 50% chez la femme et à 55% chez l'homme¹⁰. Chez 13 malades de ce groupe, un diagnostic de polyglobulie essentielle de Vaquez a pu être établi alors que chez les autres, il s'agissait d'une érythrocytose secondaire à une maladie pulmonaire chronique, au tabagisme ou à une hémoglobinopathie congénitale, selon le cas. 26 autres malades étaient atteints d'une dysprotéïnémie maligne, attribuée à un myélome multiple (14), à une macroglobulinémie de Waldenström (10), à un lymphome (1) ou à une leucémie lymphoïde chronique (1).

1) Hématologue, Centre d'hématologie et d'immunologie clinique, Hôpital du Saint-Sacrement, et Professeur agrégé, département de médecine, Faculté de Médecine, Université Laval, Chercheur-Boursier du CRSQ (1978-81).

2) Technologistes médicales. Centre d'hématologie et d'immunologie clinique, Hôpital du Saint-Sacrement, Québec.

* Travail présenté lors du 36^e Congrès annuel de l'Association des Hématologistes-Oncologistes du Québec. Mont Sainte-Anne, Québec, 28-29 mai 1981.

Article reçu le : 8.4.82

Avis du comité de lecture : 21.6.82

Acceptation définitive le : 23.6.82

Tous les échantillons furent prélevés par ponction veineuse sur EDTA (1 mg/ml) ou héparine (10 U/ml) et utilisés en dedans de deux heures de conservation à 4°C. L'hématocrite, dans chaque cas, fut déterminé par centrifugation en tube capillaire à 12 000 g pendant cinq minutes, en duplicata.

Pour la mesure de viscosité, nous avons utilisé un micro-viscosimètre rotatif Wells-Brookfield (Brookfield Engineering Laboratories Inc., Stoughton, Mass.) de type cône-plan¹¹ (cône de 1,565°), maintenu à 37 ± 0,1°C par un bain à température constante et calibré périodiquement à l'aide d'huiles standard de viscosité connue (D.W. Brookfield Ltd., Mississauga, Ontario). Chaque échantillon de sang complet fut mesuré à deux vitesses de cisaillement, soit 11,5 et 115 sec.⁻¹ (cm/sec./cm) ainsi qu'à deux valeurs d'hématocrite, l'une étant celle observée artificiellement à 40% au laboratoire, en mélangeant le plasma et le culot érythrocytaire dans les proportions requises (hématocrite *in vitro*). La viscosité du plasma, en raison de son caractère linéaire, a été mesurée uniquement à la vitesse de 115 sec.⁻¹. Toutes les mesures furent effectuées en triplicata et leurs résultats exprimés par la moyenne obtenue, en centipoises (cP = 0,01 dyn. sec./cm² = 1 mPa. sec.)

Résultats

Le sang prélevé chez chacun des 10 témoins, après avoir été remélangé *in vitro* à cinq valeurs d'hématocrite s'échelonnant entre 20% et 60%, nous a permis d'établir, dans les conditions de notre laboratoire, la relation existant à l'état normal entre l'hématocrite et la viscosité du sang complet. Comme le montre la figure 1, cette relation est de type exponentiel, et se traduit par une droite de régression entre l'hématocrite et le logarithme naturel de la viscosité avec un coefficient de corrélation voisin de l'unité. La principale différence entre les droites obtenues pour chacune des deux vitesses de cisaillement choisies réside dans la valeur de la pente, significativement plus élevée à 11,5 qu'à 115 sec.⁻¹. Étant donné la plus grande sensibilité de la relation hématocrite-viscosité aux vitesses lentes, nous avons choisi de ne présenter ci-après que les valeurs mesurées à 11,5 sec.⁻¹, celles obtenues à 115 sec.⁻¹ n'apportant pas de renseignement additionnel. Nous avons également utilisé la pente de cette droite de régres-

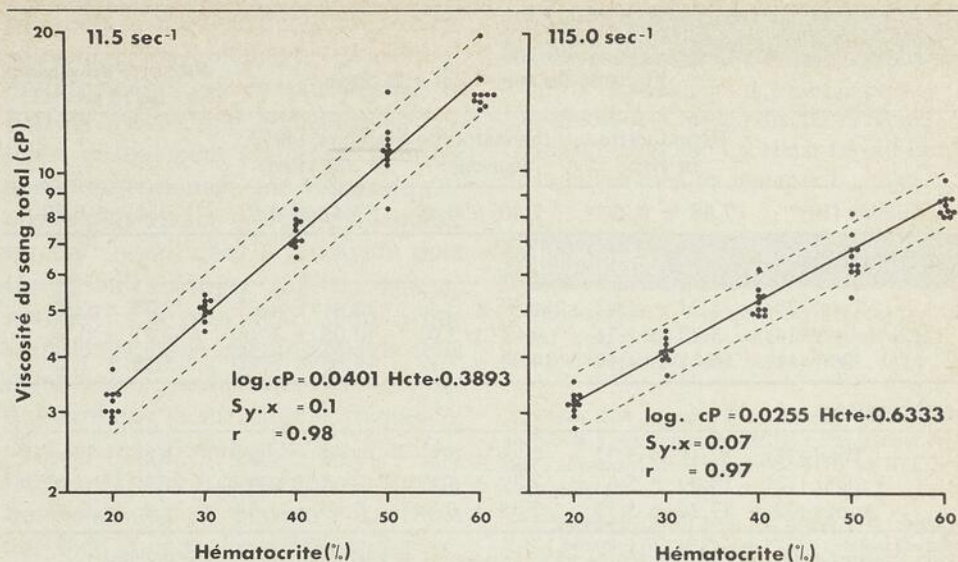


Figure 1 — Relation exponentielle entre l'hématocrite et la viscosité du sang complet établie à deux vitesses de cisaillement chez 10 individus normaux (5 hommes et 5 femmes) dont le sang a été re-mélangé *in vitro* à 5 valeurs d'hématocrite différentes. Chaque point (●) correspond à la moyenne de 3 mesures. Les lignes pointillées situées de part et d'autre de la droite de régression représentent les limites de confiance englobant 95% (2 écarts-types) des données mises en corrélation.

sion (11,5 sec.⁻¹) afin de pouvoir calculer, chez les malades, la viscosité du sang complet corrigée pour un hématocrite standard de 40% ($\log V [40\%] = \log V + 1,604 - 0,04 \text{ Hcte}$). Cette valeur calculée a été comparée (tableau I) à la valeur effectivement mesurée à l'hématocrite ajusté à 40% *in vitro* tel que décrit précédemment.

Chez les malades atteints d'une paraprotéine (tableau I), on constate en premier lieu l'existence d'un hyperviscosité plasmatique dans tous les cas. Néanmoins, la viscosité du sang total *in vivo* diffère selon le type de paraprotéine en cause. Chez les myélomateux (IgG ou IgA), la viscosité *in vivo* est légèrement inférieure à celle des témoins normaux, tandis que chez les autres malades, porteurs d'une macroglobuline (IgM), la viscosité est plus élevée. La figure 2 montre que la viscosité mesurée chez la majorité de ces malades est hors de proportion avec leur hématocrite, compte tenu de la relation exponentielle préalablement établie, mais que cette disproportion est nettement moins marquée chez les myélomateux que chez les macroglobulinémiques. On peut supposer que l'effet compensatoire de l'anémie sur la viscosité du sang complet, plus efficace dans le premier cas que dans le second, permet encore à la plupart des myélomateux, malgré leur anomalie plasmatique, de conserver une viscosité du sang total qui soit voisine de la normale. Ceci n'est pas le cas pour les malades atteints d'une macroglobuline, présumément parce que ces derniers ont une

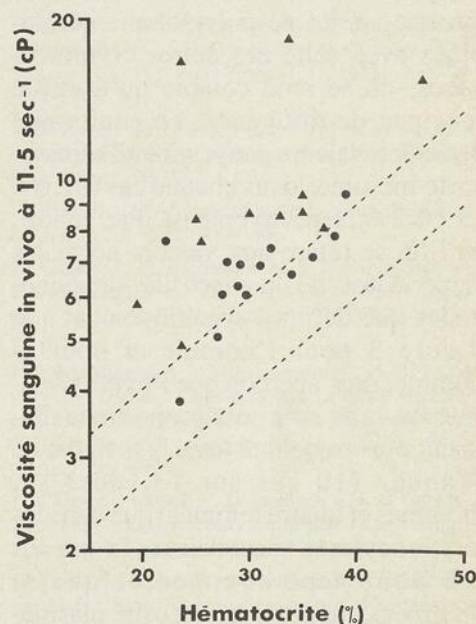


Figure 2 — Relation entre l'hématocrite et la viscosité sanguine chez 26 malades atteints de dysprotéinémie maligne. Les cercles (●) représentent les malades chez qui on a identifié une paraprotéine de type IgA ou IgG, tandis que les triangles (▲) représentent ceux chez qui la paraprotéine est de type IgM. Les lignes diagonales pointillées indiquent les limites de confiance (± 2 écarts-types) de la relation hématocrite-viscosité établie chez 10 individus normaux (voir figure 1).

viscosité plasmatique qui est considérablement plus élevée au départ. Lorsqu'on normalise les valeurs obtenues à l'hématocrite standard de 40%, en employant une méthode ou l'autre, on se rend compte que l'hyperviscosité sanguine devient la règle absolue dans tous les cas, comparativement aux valeurs observées chez les individus normaux.

Tableau I

	Viscosité du sang total à 11,5 sec. ⁻¹			Viscosité du plasma à 115 sec. ⁻¹
	Hématocrite <i>in vivo</i>	Hématocrite Standard (40% (corrigé))	(<i>in vitro</i>)	
Témoins (10)*	7,88 ± 0,79**	7,40 ± 0,95	7,42 ± 0,57	1,4 ± 0,10
Dysprotéïnémies				
Total (25)	8,34 ± 3,42	11,99 ± 5,40	12,41 ± 4,55	2,77 ± 0,99
IgG + IgA (14)	6,72 ± 1,31	9,82 ± 2,01	10,05 ± 1,38	2,37 ± 0,51
IgM (11)	10,41 ± 4,17	14,99 ± 7,17	14,68 ± 5,92	3,28 ± 1,23
Érythrocytoses				
Total (35)	17,43 ± 5,22	7,38 ± 0,9	7,58 ± 1,01	1,40 ± 0,12
Vaquez (13)	18,09 ± 5,6	7,32 ± 0,72	7,65 ± 0,93	1,39 ± 0,10
Autres (22)	17,24 ± 5,13	7,48 ± 0,94	7,49 ± 1,09	1,4 ± 0,13

* les chiffres entre parenthèses représentent le nombre de malades dans chaque catégorie

** moyenne ± écart-type

Les malades avec érythrocytose sont ceux chez qui on observe la viscosité sanguine *in vivo* la plus élevée. Si l'on compare les valeurs moyennes (tableau I) obtenues chez le groupe atteint de polyglobulie de Vaquez avec celle des autres érythrocytoses, on se rend compte qu'il existe très peu de différence, en conformité avec les valeurs moyennes d'hématocrite mesurées dans chaque cas (61,6% et 60,2% respectivement). Par contre, si l'on se réfère aux valeurs normales supérieures de la viscosité sanguine, telles que définies spécifiquement à la figure 3 pour l'homme et pour la femme, on s'aperçoit que l'hyperviscosité au sens strict est proportionnellement plus fréquente dans la maladie de Vaquez (10 cas sur 13, dont six hommes et quatre femmes) que dans les érythrocytoses secondaires (11 cas sur 22 dont sept hommes et quatre femmes), même si la viscosité plasmatique est comparable chez ces deux groupes de malades. La relation normale hématocrite-viscosité, contrairement au cas des dysprotéïnémies, est bien conservée dans l'érythrocytose de sorte qu'il n'est guère surprenant d'observer une normalisation totale de la viscosité sanguine après ajustement ou correction à l'hématocrite standard de 40%.

Discussion

La principale particularité rhéologique du sang complet, lorsqu'on le compare au plasma seul, réside dans son comportement *non-newtonien*, c'est-à-dire dans sa capacité d'être plus ou moins visqueux selon la vitesse à laquelle il est mis en mouvement^{7,8}. C'est ainsi que la viscosité du sang humain normal peut varier

de 5 à 50 cP selon qu'elle est mesurée à des vitesses de cisaillement de 200 ou de 0,5 sec.⁻¹ respectivement. Ce phénomène est surtout dû aux propriétés d'agrégabilité¹² (formation de rouleaux) et de déformabilité^{13,14} des globules rouges, dont les effets se manifestent davantage aux faibles vitesses de cisaillement, telles qu'on les rencontre *in vivo* dans la circulation veineuse, ou dans certains territoires capillaires, à la période d'amplitude minimum du flot oscillatoire. Nous avons utilisé, pour notre étude, les vitesses de 11,5 et de 115 sec.⁻¹ parce qu'elles correspondent aux extrêmes les plus fiables et les plus couramment rapportées de la gamme permise par le viscosimètre Wells-Brookfield. D'autres appareils plus sophistiqués et plus coûteux, permettent des mesures encore exactes à des vitesses beaucoup plus lentes¹¹. Les mesures que nous avons effectuées sur le sang normal témoignent de façon évidente du comportement *non-newtonien* du sang complet, d'une part, par l'observation d'une viscosité plus élevée à 11,5 qu'à 115 sec.⁻¹ et, d'autre part, par celle d'une droite de régression hématocrite-viscosité dont la pente est également plus élevée à la vitesse la plus lente. Le caractère exponentiel de la relation hématocrite-viscosité, un phénomène préalable-ment décrit^{15,16}, mérite toutefois qu'on s'y attarde de façon particulière, car il permet de mieux mesurer l'impact, positif ou négatif selon le cas, des variations d'hématocrite observées dans différentes maladies sanguines.

Chez les malades souffrant de myélome multiple, la seule présence d'une paraprotéine (IgG ou IgA) entraîne presque toujours, en fonction surtout de sa concentration, une

augmentation variable de la viscosité du plasma¹⁷. Dans les cas que nous avons observés, cette élévation peut aller jusqu'à trois fois la valeur moyenne de la normale. Comme cet effet se répercute inévitablement sur la viscosité du sang total, tous ces malades auraient probablement une hyperviscosité sanguine appréciable s'ils n'étaient pas, en fait, protégés *in vivo* par l'existence simultanée d'une anémie dont l'action compensatoire se manifeste de façon exponentielle sur la viscosité. Il en résulte, comme nous l'avons constaté, que les myélomateux ne présentent généralement pas d'hyperviscosité mesurable *in vivo*. Cependant, lorsqu'on examine les valeurs normalisées à l'hématocrite de 40%, on conçoit d'emblée l'effet potentiellement dangereux de l'administration de culots érythrocytaires à ces malades, un geste thérapeutique qui, à notre avis, ne devrait être envisagé qu'après avoir bien calculé l'augmentation permise d'hématocrite ne risquant pas d'entraîner des manifestations d'hyperviscosité, comme les hémorragies muqueuses ou les troubles de la circulation cérébrale ou rétinienne. Chez les macroglobulinémiques, les paraprotéines de type IgM, en raison de leur poids moléculaire beaucoup plus élevé¹⁸, peuvent entraîner une élévation de la viscosité plasmatique atteignant, chez certains de nos malades, plus de 5 à 6 fois la valeur normale, de sorte que la compensation due à l'anémie, comme nous l'avons aussi constaté, n'est pas toujours suffisante pour prévenir l'hyperviscosité *in vivo*. Dans cette perspective, il faut donc donner raison aux enseignements traditionnels des manuels d'hématologie. Il va sans dire que les risques d'une transfusion sanguine effectuée à l'aveugle sont encore infiniment plus grands chez ces malades et, il nous est parfois apparu nécessaire de recourir d'abord à une plasmaphérèse avant de leur administrer des concentrés érythrocytaires.

À l'opposé du rôle important de protection rhéologique qu'il peut exercer chez les malades atteints de dysprotéïnémie, l'hématocrite peut également s'avérer être un facteur extrêmement nocif du point de vue circulatoire lorsqu'il s'élève de façon anormale, comme c'est le cas dans les érythrocytoses. La relation exponentielle hématocrite-viscosité s'avère, dans ce cas-ci, encore plus déterminante car il faut bien comprendre que, dans ce type de corrélation, c'est bien

le taux d'accroissement d'une variable (viscosité), et non pas sa seule valeur absolue, qui est en relation linéaire avec l'autre (hématocrite). La viscosité absolue, elle, évolue de façon hyperbolique⁸, de sorte qu'aux valeurs d'hématocrite supérieures à 55% par exemple, son augmentation, en centipoises, par unité d'hématocrite, correspond à plus du double de ce qu'elle était à un hématocrite de 35 ou 40%¹⁹, même si cette différence dans les deux cas équivaut à un taux de croissance fixe d'environ 4,5%. Il n'est donc pas surprenant que ce soit chez ce deuxième groupe de malades que nous ayons observé les valeurs de viscosité sanguine *in vivo* les plus élevées. Il est également intéressant de constater que l'hyperviscosité, telle que définie à la figure 3, est beaucoup plus fréquente dans la polyglobulie de Vaquez, même si ce sous-groupe, parmi les 35 malades que nous avons étudiés, ne se distingue pas vraiment par l'observation d'un hématocrite moyen significativement plus élevé. Il est probable que ce phénomène provienne du fait que

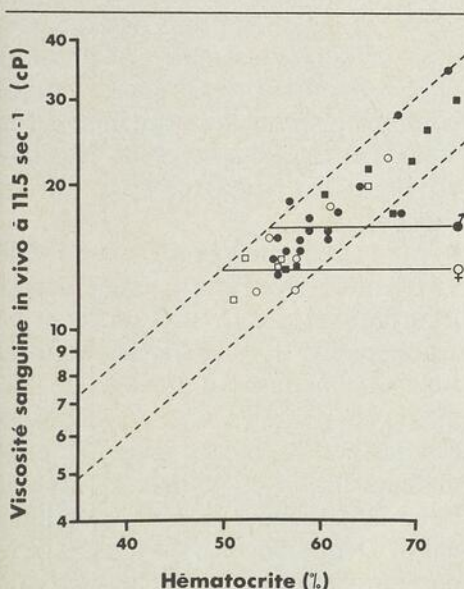


Figure 3 — Relation entre l'hématocrite et la viscosité sanguine chez 35 malades atteints d'érythrocytose. Les symboles noirs (■ ●) représentent les hommes, et les symboles clairs (□ ○) représentent les femmes. Les carrés (■ □) représentent les malades chez qui on a établi un diagnostic de polyglobulie de Vaquez, tandis que les cercles (● ○) représentent ceux chez qui on a conclu à une érythrocytose secondaire. Les lignes diagonales pointillées indiquent les limites de confiance ($\pm$ deux écarts-types) de la relation établie à la figure 1 entre les deux mêmes variables chez les individus témoins. Les lignes horizontales accompagnées des symboles (♀ ●) ont été ajoutées afin d'indiquer les limites supérieures de la viscosité sanguine normale chez la femme et chez l'homme, ces limites étant arbitrairement fixées à partir des valeurs maximum d'hématocrite, soit 50% et 55% respectivement.

plusieurs de ces malades, comme c'est souvent le cas, aient eu un volume érythrocytaire moyen plus faible, et parfois même franchement microcytaire, ce qui peut entraîner, pour un hématocrite donné, une valeur de viscosité plus élevée que celle à laquelle on s'attendrait chez un individu dont les globules rouges sont de volume normal²⁰. On peut donc déduire que c'est la résultante rhéologique de cette combinaison de facteurs défavorables qui explique la survenue si fréquente, chez les polyglobuliques, des manifestations de type ischémique ou thrombo-embolique en général²¹. L'efficacité bien connue des phlébotomies répétées chez ces malades, pour des raisons qui sont ici évidentes, n'est plus à démontrer.

Il nous faut conclure de ce travail que, si les enseignements classiques sur l'hyperviscosité sanguine sont exacts, ils sont aussi pour le moins incomplets car ils s'attachent uniquement aux élévations pathologiques de la viscosité du plasma. Nos résultats nous obligent pourtant à identifier l'hématocrite comme étant la variable qui, à elle seule, est la plus susceptible d'influencer directement la viscosité du sang total, c'est-à-dire du liquide rhéologiquement complexe qui circule dans les artères, capillaires et veines de nos malades. Cette notion devrait constituer en pratique un élément important de décision avant de recourir à la transfusion ou à la saignée, deux interventions thérapeutiques qui agissent directement sur cette variable.

Summary

Whole blood viscosity was measured in 26 individuals with malignant dysproteinemia and in 35 others with either essential or secondary erythrocytosis. In the first group of patients, blood viscosity *in vivo* was found to be normal in most cases, due to the protective effect of a decreased hematocrit value. In contrast, in the second group, blood viscosity was most often abnormally elevated, especially in patients with Polycythemia Vera. We conclude that the value of hematocrit is the single most important factor likely to determine the presence or absence of whole blood hyperviscosity *in vivo*.

Remerciements

Les auteurs désirent exprimer leur gratitude à mademoiselle Francine Cavanagh pour son excellent travail lors de la préparation du manuscrit.

Bibliographie

1. Waldenström J. : Incipient myelomatosis or "essential" hyperglobulinemia with fibrinogenopenia — a new syndrome ? *Acta Med. Scand.*, 1944 ; 117 : 216-247.
2. Thorn G.W., Adams R.D., Braunwald E., Isselbacher K.J. et Petersdorf R.G. : *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 8^e éd., McGraw-Hill, New York, 1977.
3. Wintrobe M.M., Lee G.R., Boggs D.R., Bitchell T.C., Athens J.W. et Foerster J. : *Clinical Hematology*, 7^e éd., Lea & Febiger, Philadelphie, 1974.
4. Williams J., Beutler E., Erslev A.J. et Rundles R.W. : *Hematology*, 2^e éd., McGraw-Hill, New-York, 1977.
5. Bernard J., Levy J.-P. et Varet B. : *Hématologie*. Flammarion, Paris, 1976.
6. Wells R.E., Denton R. et Merrill E. : Measurement of viscosity of biologic fluids by cone-plate viscometer. *J. Lab. Clin. Med.*, 1961 ; 57 : 646-656.
7. Chien S. : Biophysical behavior of red cells in suspensions. DANS : *The Red Blood Cell (Vol. II)*, D.M. Surgenor, éd., Academic Press, N.Y., 1975 ; chap. 26, 1031-1133.
8. LaCelle P.L. et Weed R.I. : The contribution of normal and pathologic erythrocytes to blood rheology. *Prog. Hemat.*, 1971 ; 7 : 1-31.
9. Wells R. : Syndromes of hyperviscosity. *New Eng. J. Med.*, 1970 ; 283 : 183-186.
10. Cohen J. et Lichtman M.A. : Polycythemia. DANS : *Hematology for Practitioners*. M.A. Lichtman, éd., Little-Brown, Boston, 1978, Chap. 4, pp. 87-103.
11. Dormandy J.A. : Measurement of whole blood viscosity. DANS : *Clinical aspects of blood viscosity and cell deformability*. G.D.O. Lowe ; J.C. Barnebel et C.D. Forbes, éd., Springer-Verlag, Berlin, 1981 ; Chap. 7, pp. 67-78.
12. Chien S., Usami S., Dellenback R.J. et Gregersen M.I. : Blood viscosity : influence of erythrocyte aggregation. *Science*, 1967 ; 157 : 829-831.
13. Chien S., Usami S., Dellenback R.J. et Gregersen M.I. : Blood viscosity : influence of erythrocyte deformation. *Science*, 1967 ; 157 : 827-829.
14. Chien S. : Shear dependence of effective cell volume as a determinant of blood viscosity. *Science*, 1970 ; 168 : 977-979.
15. Begg T.B. et Hearn J.B. : Components in blood viscosity. The relative contribution of haematocrit, plasma fibrinogen and other proteins. *Clin. Sci.*, 1966 ; 31 : 87-93.
16. Gregersen M.I., Chien S., Peric B. et Taylor H. : Investigations of blood viscosity at low rates of shear. *Bibl. Anat.*, 1965 ; 7 : 383-384.
17. Somer T. : The viscosity of blood, plasma and serum in dys- and para-proteinemia. *Acta Med. Scand.*, 1966 ; (Supp. 456) : 1-97.
18. Bloch K.J. et Maki D.G. : Hyperviscosity syndromes associated with immunoglobulin abnormalities. *Semin. Hematol.*, 1973 ; 10 : 113-124.
19. Leblond P.F. et Weed R.I. : The peripheral blood in Polycythemia Vera and myelofibrosis. *Clin. Haemat.*, 1975 ; 4 : 353-371.
20. Milligan D.W. : The effect of iron deficiency in polycythemia. Second European Conference on Clinical Haemorheology, London (England), 30 sept. 1981 — 2 oct. 1981, Abst. #56, p. 28.
21. Gilbert H.S. : Definition, clinical features and diagnosis of Polycythemia Vera. *Semin. Hematol.*, 1975 ; 4 : 263-290.

Xanax[®] comprimés (alprazolam)

Renseignements thérapeutiques

Mode d'action: Xanax (alprazolam) est une benzodiazépine dotée de propriétés anxiolytiques. Chez l'homme, les doses orales sont bien absorbées, et les concentrations de pointe sont atteintes 1 à 2 heures plus tard. La demi-vie d'une seule dose se situe entre 6 et 20 heures. Après des doses multiples, t.i.d., l'équilibre dynamique est atteint en 7 jours ou moins. L'urine est la principale voie d'excrétion du produit et de ses métabolites. Alprazolam se dégrade principalement par oxydation, entraînant la formation des métabolites primaires: alpha-hydroxyalprazolam et un dérivé benzophénonique. Le métabolite alpha-hydroxy est ensuite transformé en déméthylalprazolam. Les métabolites alpha-hydroxy et déméthylalprazolam sont actifs, et leur demi-vie semble être similaire à celle du produit, mais ils ne se retrouvent qu'en faibles quantités dans le plasma. Le taux de liaison aux protéines est de 80 p. cent.

Lors des études en laboratoire de sommeil effectuées chez l'homme, alprazolam a réduit la latence de sommeil, prolongé la durée et diminué le nombre de réveils nocturnes. Il a légèrement écourté les stades 3 et 4 et le sommeil MOR. L'augmentation de la latence du sommeil MOR est proportionnelle à la dose.

Trois doses de 0,5 mg d'alprazolam par jour, pendant 14 jours, n'ont pas affecté le temps de prothrombine ni les taux plasmatiques de warfarine chez des volontaires mâles ayant reçu de la warfarine sodique per os.

Indication: Xanax (alprazolam) est indiqué, comme traitement de courte durée, pour soulager les symptômes d'une anxiété excessive chez les patients souffrant de névrose d'angoisse.

Contre-indications: Xanax (alprazolam) est contre-indiqué chez les personnes hypersensibles à ce composé ou aux autres benzodiazépines. Il l'est aussi chez la femme enceinte, le nourrisson, le myasthénique et ceux atteints de glaucome à angle étroit.

Mise en garde: Il est déconseillé d'utiliser Xanax (alprazolam) lors d'un diagnostic primaire de psychose ou de dépression.

Conduite d'un véhicule et occupations hasardeuses: Avertir les patients qu'avec Xanax, comme d'ailleurs avec tout médicament agissant sur le SNC, il ne faut pas s'engager dans des activités exigeant une parfaite acuité mentale et de la coordination physique, comme la conduite d'un véhicule ou l'utilisation de machines, particulièrement au cours de la période d'ajustement posologique, et jusqu'à ce qu'il ait été déterminé que le médicament ne cause pas, chez eux, somnolence ou vertiges. Ne jamais prendre d'alcool avec les benzodiazépines, surtout s'il faut conduire un véhicule, car on ne peut prévoir l'effet déprimant de cette combinaison sur le SNC.

Grossesse: L'innocuité du Xanax n'ayant pas été établie chez la femme enceinte, ce produit ne peut donc pas être utilisé durant la grossesse. Des études ont suggéré que l'emploi des benzodiazépines chloridazépoxide, diazépam, ou du méprobamate, pendant les trois premiers mois de la grossesse augmente le risque de malformations congénitales. Alprazolam étant aussi un dérivé de la benzodiazépine, son emploi est rarement justifié chez la femme susceptible de concevoir, mais s'il faut y recourir, il importe d'avertir la patiente de consulter son médecin, si elle désire devenir enceinte ou croit l'être en vue de terminer le traitement.

Allaitement: Chez le rat, Xanax et ses métabolites sont retrouvés dans le lait. Il faut donc s'abstenir d'allaiter durant un traitement au Xanax.

Enfants et adolescents: L'innocuité et l'efficacité de ce produit n'ont pas été établies chez ceux de moins de 18 ans.

Précautions: Personnes âgées: Même après de faibles doses, les personnes âgées, débilisées ou atteintes de psychose organique restent susceptibles aux effets déprimants des benzodiazépines sur le SNC, effets qui se manifestent par de l'ataxie, une sédation excessive et de l'hypotension. La prudence est donc de rigueur, particulièrement si une baisse de la tension artérielle risque de causer des complications cardiaques. Pour éviter une hypersédation, une atteinte neurologique et d'autres réactions adverses, les doses initiales seront faibles et les augmentations faites par paliers et adaptées à la tolérance individuelle.

Dépendance: Ne pas administrer Xanax (alprazolam) aux personnes ayant des antécédents d'usage abusif de médicaments. La prudence est de rigueur pour les patients à potentiel de dépendance psychologique. Une brusque interruption du traitement aux benzodiazépines entraîne des symptômes de sevrage comme: irritabilité, nervosité, insomnie, agitation, tremblement, convulsions, diarrhée, crampes abdominales, vomissements et altérations mentales. Ces symptômes pouvant ressembler à ceux pour lesquels le patient est traité, il peut sembler y avoir une rechute. Si on soupçonne une dépendance, ou si le médicament a été administré à fortes doses et pendant une période prolongée, discontinuer le traitement de façon progressive.

Troubles mentaux et émotionnels: Tenir compte du risque de suicide chez les personnes souffrant de troubles émotionnels, surtout si elles sont déprimées, et prévoir les mesures d'urgence appropriées.

Ne pas traiter au Xanax si on soupçonne des tendances psychotiques, étant donné que l'emploi de sédatifs anxiolytiques peut causer, chez les psychotiques, une excitation et d'autres réactions paradoxales. Les benzodiazépines, et donc Xanax, ne doivent pas être employées pour traiter l'anxiété résultant du stress normal des activités journalières, sauf s'il y a des signes invalidants d'une anxiété pathologique.

Ces médicaments ne sont pas efficaces pour les troubles de la personnalité et les troubles obsessionnels compulsifs. Xanax n'est pas indiqué dans les dépressions et les psychoses.

Insuffisance rénale ou hépatique: En présence d'une insuffisance rénale ou hépatique, commencer le traitement avec des doses très faibles, et augmenter la posologie en tenant compte de la capacité

résiduelle de l'organe impliqué. Une étroite surveillance et des contrôles périodiques de laboratoire sont nécessaires.

Analyses de laboratoire: Des hémogrammes et contrôles périodiques de la fonction hépatique sont recommandés lors de traitements répétés.

Epilepsie: Les benzodiazépines pouvant aggraver les crises comitiales, il convient de faire preuve de prudence chez les épileptiques et de devoir ajuster la posologie des anticonvulsifs; éviter aussi une terminaison brusque du traitement au Xanax.

Interactions médicamenteuses: Les benzodiazépines risquent de potentialiser ou d'intervenir dans les effets d'autres médicaments agissant sur le SNC comme: alcool, narcotiques, barbituriques, hypnotiques non barbituriques, antihistaminiques, phénothiazine, butyrophénones, inhibiteurs de la monoamine oxydase, anti-dépresseurs tricycliques et anticonvulsifs.

Avant d'associer Xanax à un autre médicament agissant sur le SNC il importe donc d'étudier soigneusement l'action pharmacologique de ce dernier, pour éviter le risque d'effets additifs ou de potentialisation. Prévenir les malades à ce sujet et leur déconseiller l'usage de l'alcool durant le traitement au Xanax.

Réactions défavorables: Les réactions les plus fréquentes sont la somnolence, les troubles de la coordination et les vertiges. La décharge d'hostilité et d'autres effets paradoxaux comme l'irritabilité, l'excitabilité et les hallucinations peuvent survenir avec les benzodiazépines.

Réactions défavorables moins souvent rapportées, et données ci-bas, par catégorie:

Neurologiques: Vision brouillée, céphalée, crises comitiales, troubles de l'élocution, difficulté de vision du relief.

Psychiatriques: Agitation, confusion mentale, dépression, irritabilité, nervosité, troubles du sommeil, euphorie, léthargie, stupeur.

Gastro-intestinales: Sécheresse buccale, nausées, désordres gastro-intestinaux non spécifiques, vomissements.

Musculo-squelettiques: Spasmes musculaires, faiblesse musculaire.

Cardio-vasculaires: Hypotension, palpitations, tachycardie.

Dermatologiques: Prurit, rash.

Génito-urinaires: Incontinence, changement de la libido.

Hématologiques: Baisse du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite, leucocytose augmentée ou abaissée.

Hépatiques: Élévation de la phosphatase alcaline, bilirubine, SGOT, SGPT.

Divers: Glycémie augmentée ou abaissée.

Symptômes et traitement du surdosage: *Symptômes:* Comme pour n'importe quel autre surdosage, il faut tenir compte du fait que plusieurs agents peuvent être impliqués. Un surdosage de Xanax (alprazolam) accroît son activité pharmacologique, soit les effets dépressifs sur le SNC qui se manifestent, à différentes intensités, par de la somnolence et une hypnose. Autres manifestations: Faiblesse musculaire, ataxie, dysarthrie et, particulièrement chez l'enfant, excitation paradoxale. Cas plus sévères: Diminution des réflexes, confusion et coma.

Si d'autres médicaments, l'alcool ou d'autres facteurs ne sont pas impliqués, le surdosage aux benzodiazépines est rarement fatal.

Traitement: Si la personne est pleinement consciente, la faire vomir. Surveiller les signes vitaux et appliquer les mesures générales de soutien. Effectuer un lavage gastrique dès que possible. Administration éventuelle de liquides intraveineux et maintien des voies aériennes.

Les expériences animales indiquent que des doses intraveineuses massives d'alprazolam peuvent causer un collapsus cardiopulmonaire. Ceci a pu être inversé par le respirateur à pression positive et une perfusion intraveineuse de lévoréténol.

Ces expériences ont également révélé que l'hémodialyse et la diurèse forcée sont probablement de peu d'utilité.

Posologie et mode d'administration: La posologie de Xanax (alprazolam) doit être soigneusement individualisée, pour éviter le risque d'hypersédation ou d'altération des fonctions mentales et motrices. Pour soulager les symptômes d'une anxiété excessive le traitement au Xanax, comme pour tout sédatif anxiolytique, doit généralement être de courte durée. La thérapie ne dépassera pas une semaine mais, s'il faut la prolonger, le cas doit être réévalué après cette période et la posologie ajustée selon la nécessité. L'ordonnance initiale ne doit pas dépasser les besoins posologiques pour sept jours et ne peut pas être automatiquement renouvelable. Toute prescription ultérieure ne couvrira que de brefs traitements.

Posologie adulte: La posologie initiale est de 0,25 mg, deux ou trois fois par jour. Si nécessaire, augmenter par paliers de 0,25 mg, selon la sévérité des symptômes et la réaction du patient au traitement. On recommande d'augmenter la dose du coucher plutôt que celle du matin. Les symptômes d'une anxiété très sévère peuvent nécessiter de plus fortes doses de départ. La posologie optimale est celle qui permet de soulager les symptômes anxieux excessifs, sans altérer les fonctions mentales et motrices. Dans les cas exceptionnels, elle peut être portée au maximum de 3 mg par jour, en prises fractionnées.

Personnes âgées ou affaiblies: La posologie initiale est de 0,125 mg, deux ou trois fois par jour. Elle peut graduellement être augmentée, au besoin, selon la tolérance et la réaction au traitement.

Présentation: Xanax (alprazolam) est présenté sous forme de comprimé ovoidé sécable: 0,25 mg (blanc) et 0,5 mg (pêche), en flacons de 100 et de 1000.

Monographie envoyée sur demande. CF 1756/2B



MARQUE DÉPOSÉE: XANAX
824 CF 175/2

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



Nouvelles médicales

Union Méd. Canada, 1873 ; 2 : 382.

Textes choisis par Gabrielle Faucher.

● Dernièrement, l'Hon. Commissaire des Terres, le Dr P. Fortin, a fait don à L'Université Laval de son musée zoologique. C'est une des collections les plus complètes du continent américain pour les oiseaux du Golfe. Il y a aussi un bon nombre de quadrupèdes et de poissons.

● Une autre canadienne vient de prendre ses diplômes au "Female Medical Institute" de Boston. C'est une dame Lydia Marquette, soeur de MM. Kertson dont l'un est curé à Manteno, Ill., et l'autre médecin à St. George, Ill. Cette dame est partie pour Paris où elle a été admise interne à l'Hospice de la Maternité et où elle se propose de suivre pendant deux ans les cours de l'École de Médecine.

● Le 20 mai dernier, Sir Wm. Gull a reçu comme témoignage de gratitude de la part de l'Impératrice Eugénie, par l'entremise du Dr Conneau et du Dr Baron Corvisart, une superbe boîte en or portant le chiffre impérial en diamants. La boîte contenait un bijou en or ayant appartenu au défunt Empereur.

● Deux dentistes de cette ville viennent de vider leur querelle devant les tribunaux. Le Dr Bowker, dans un article publié dans le Canada Medical Journal, condamnait l'usage de l'amalgame pour plomber les dents et accusait ses confrères d'ignorance et de malhonnêteté à ce propos. Le docteur Beers lui répond dans le Canada Journal of Dental Science qu'il est un imposteur parce qu'il se sert lui-même du composé dont il condamne l'usage par les autres. Le Dr Bowker poursuit son confrère pour libelle, et la Cour condamne le Dr Beers à 50 shellings d'amende et les frais.

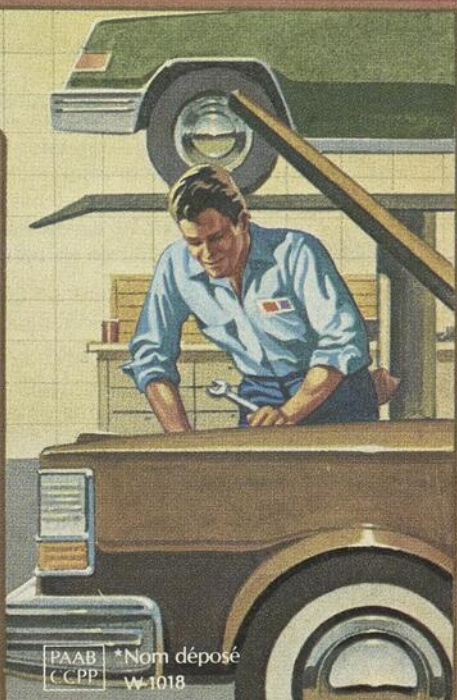
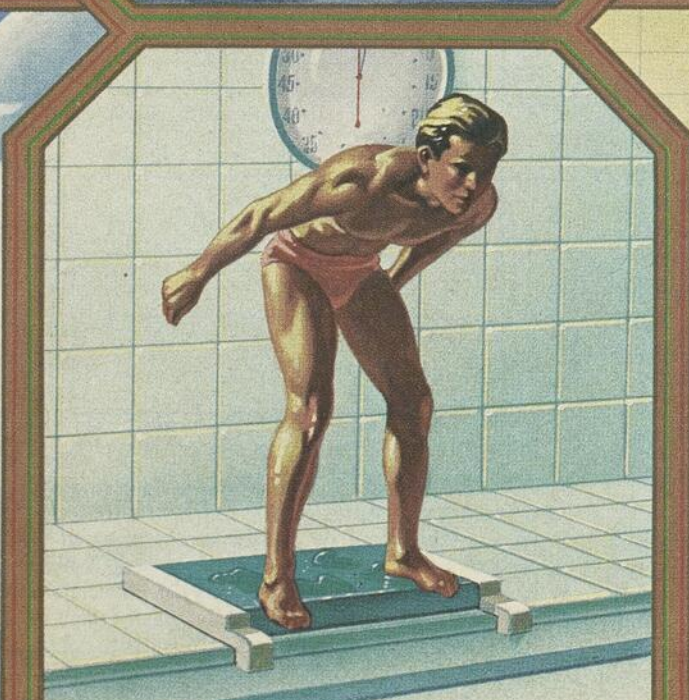
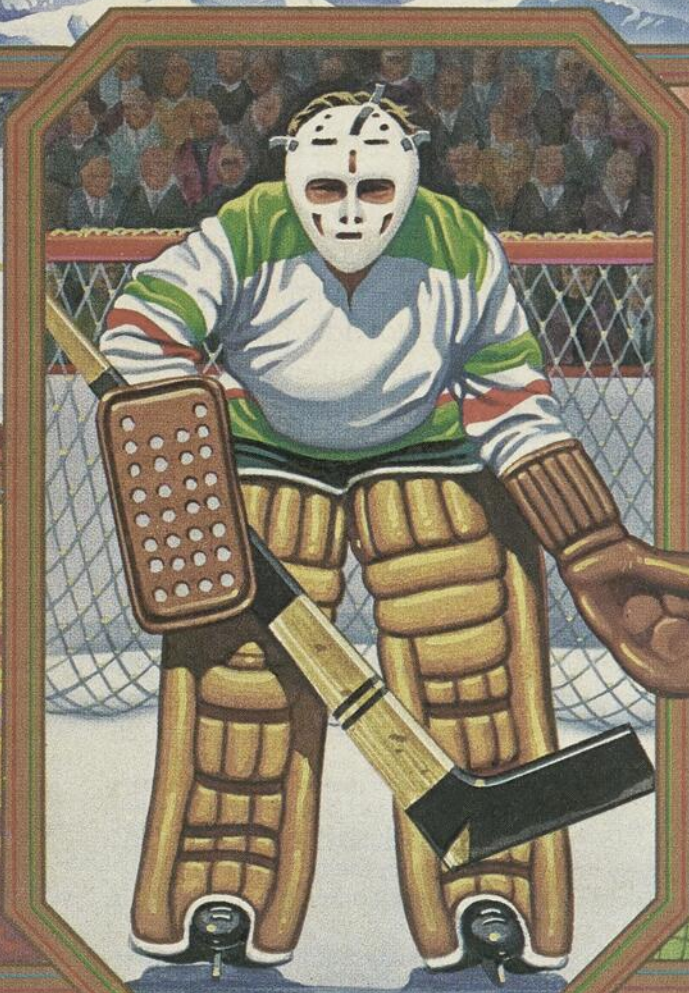
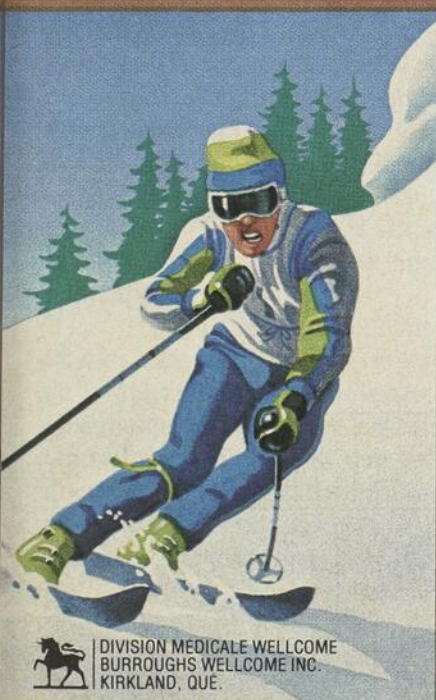
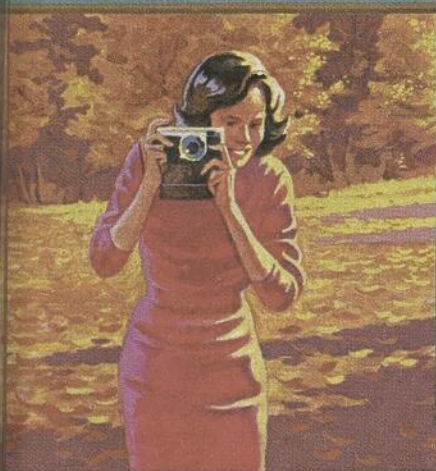
● Le choléra augmente en Europe et diminue en Amérique. Apporté à la Nouvelle-Orléans, vers la fin de mai dernier, par un navire allemand, il a continué depuis à remonter le cours du Mississippi et à attaquer les villes situées sur les bords de ce fleuve et de ses tributaires. Le fléau semble attaquer la population en moindre proportion et être moins fatal généralement que dans les épidémies antérieures.

Pour respirer librement en tout temps

SUDAFED*

(Chlorhydrate de pseudoéphédrine)

**décongestion
sans somnolence**



 DIVISION MEDICALE WELLCOME
BURROUGHS WELLCOME INC.
KIRKLAND, QUE.

PAAB
CCPP *Nom déposé
W-1018

Prévention des maladies coronariennes : rôle des lipoprotéines de haute densité (H D L)

Marcel Pouliot⁽¹⁾

Résumé

Les données les plus récentes des études épidémiologiques sur les facteurs de risque associés à la maladie coronarienne identifient les lipoprotéines à haute densité (H D L) comme étant le facteur individuel le plus étroitement relié aux maladies coronariennes. L'association de ce facteur aux autres facteurs de risque (lipoprotéines de basse densité [L D L], triglycérides) permet de dériver un indice de risque utile pour dépister le sujet dont le risque de maladie coronarienne est supérieur à la normale.

Il est maintenant bien établi qu'il y a une relation significative entre l'hyperlipidémie et l'athérosclérose, plus particulièrement l'athérosclérose coronarienne^{1,17}. Ce phénomène a été démontré par plusieurs études épidémiologiques importantes :

The Honolulu Heart Study²
The Tecumseh Study³
The Framingham Study⁴
The Stockholm-Edinburgh Comparison Study⁵
The Evans County Cardiovascular Study⁶

On peut conclure, de façon générale, de ces études qu'il y a une corrélation positive entre le taux de cholestérol plasmatique et l'incidence plus grande d'athérosclérose coronarienne (figure 1).

Cependant, même si depuis déjà plusieurs années les médecins savent que l'incidence des maladies coronariennes est augmentée en présence d'hypercholestérolémie, le problème majeur demeure le dépistage des sujets qui risquent de faire une maladie coronarienne. En effet, 95% des individus atteints de maladies coronariennes ont un taux de cholestérol sanguin qui ne diffère pas de celui d'une population saine^{12,14}. Il est alors impossible pour le médecin de faire la discrimination entre un sujet normal et un sujet qui risque de faire une maladie coronarienne (figure 2).

La situation a changé depuis 1977 alors qu'on a démontré que les lipoprotéines à haute densité (HDL) exercent un rôle protecteur vis-à-vis

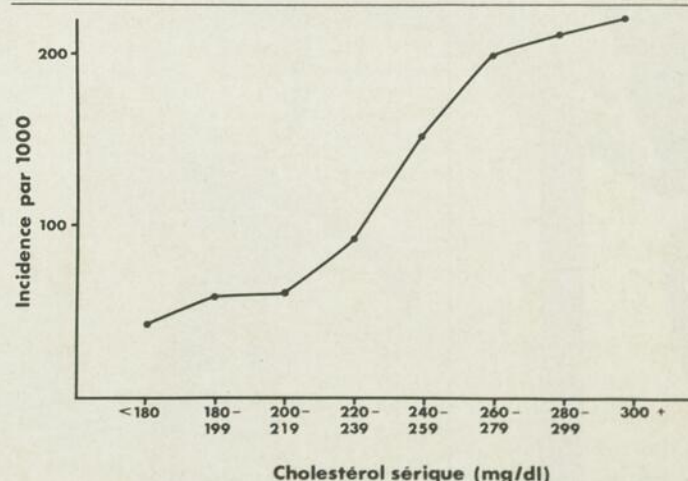


Figure 1 — Incidence de maladie coronarienne en fonction du taux de cholestérol sérique chez les hommes âgés de 30 à 49 ans. D'après Kannel W.B. et coll. : Contributors to coronary risk implications for prevention and public health. The Framingham Study. Heart Lung, 1972 ; 1 : 797.

1) M.D., chef du service de biochimie, Hôpital du Saint-Sacrement, 1050, Chemin Ste-Foy, Québec, Qué. G1S 4L8.

Abréviations :

HDL : lipoprotéines de haute densité (α -cholestérol)

LDL : lipoprotéines de basse densité (B -cholestérol)

VLDL : lipoprotéines de très basse densité (lipoprotéines pré-B)

Article reçu le : 8.4.82

Avis du comité de lecture le : 10.5.82

Acceptation définitive le : 12.5.82

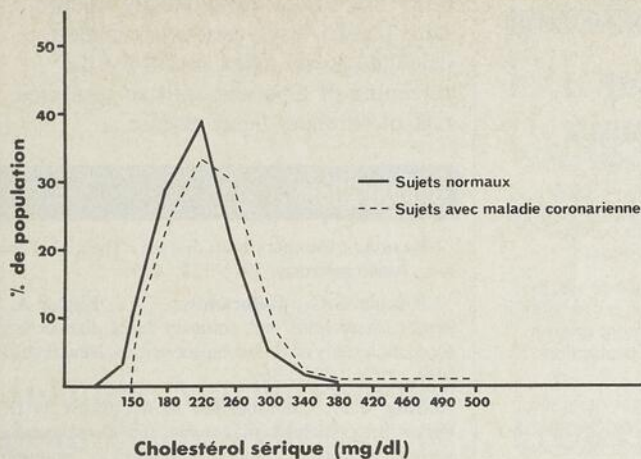


Figure 2 — Distribution des niveaux de cholestérolémie chez les sujets sains et chez les sujets atteints de maladie coronarienne après 16 ans (hommes âgés de 30-49 ans au début de l'étude de Framingham). (D'après Castelli W.P. : Framingham Heart Institute, Framingham, Mass.).

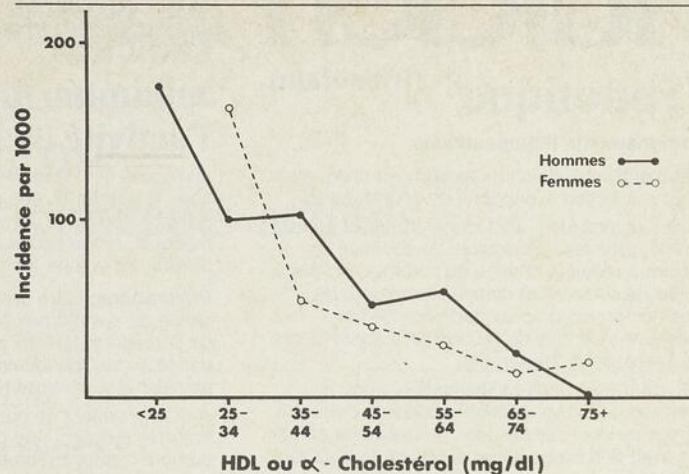


Figure 3 — Incidence de maladie coronarienne en fonction du taux de HDL ou α-cholestérol. D'après Gordon T. et coll. : Amer. J. Med., mai 1977 ; 62 : 707.

l'athérosclérose coronarienne. L'étude de Framingham⁷ révèle qu'il existe une corrélation inverse très significative entre le taux des HDL et l'incidence de maladies coronariennes (figure 3). Plusieurs autres enquêtes aboutissent aux mêmes conclusions^{8,9,10,16}. Ceci explique aussi pourquoi, à partir du seul cholestérol total, il est impossible de dépister une population saine ou d'une autre susceptible à la maladie coronarienne.

On doit noter que dans les rapports de probabilité de maladie coronarienne en fonction des différents profils lipidiques, les HDL prises individuellement ont la plus forte corrélation négative avec les maladies coronariennes. Cependant l'addition du cholestérol total et des triglycérides permet de dériver un profil lipidique dont la valeur statistique est supérieure (tableau I).

Il est alors possible de calculer un indice de risque en fonction du rapport du cholestérol total sur le cholestérol des HDL (α-cholestérol)¹⁵. Cet indice a l'avantage de tenir compte à la fois du rôle morbide des lipoprotéines de basse densité (LDL) et du rôle protecteur des lipoprotéines de haute densité (HDL). Le tableau II illustre cet indice qui se situe autour de 5 pour une population à risque moyen.

Il faut noter cependant qu'un tel indice est relatif et qu'il ne sert à rien de le déterminer si le cholestérol total plasmatique est inférieur à 220 mg/dl. On sait, de toute façon, que les sujets dont le taux de cholestérol est inférieur à cette valeur n'ont pas plus de risques qu'une population normale (figure 1).

Tableau I

Rapports de probabilité de maladie coronarienne en fonction des différents profils lipidiques. (D'après Gordon T. et coll. : Amer. J. Med., May 1977 ; 62 : 707.

Paramètres étudiés	Hommes	Femmes
HDL ou α-cholestérol	14,03 *	21,21 *
LDL ou B-cholestérol	4,39 +	4,53 +
Triglycéride	0,51	9,52
Cholestérol total	1,98	2,26
HDL cholestérol : cholestérol total	17,11 *	20,41 *
LDL cholestérol, cholest. total, triglycéride	8,26 +	19,69 *
HDL cholestérol, cholest. total, triglycéride	19,19 *	24,21 *
HDL cholestérol, LDL chol., triglycéride	18,90 *	24,73 *
HDL cholestérol, LDL chol., HDL cholestérol : total cholest. LDL cholest.	18,66 *	23,70 *
	17,16 *	20,77 *

* p < 0,001

+ p < 0,005

= p < 0,01

Tableau II

Indice de risque en fonction du rapport cholestérol total/α-cholestérol.

Risque	Rapport C.T./α-cholest.	
	(H)	(F)
1/2 X	3,4	3,3
1 X (Moyen)	5,0	4,4
2 X	9,5	7,0
3 X	23	11

D'autre part, l'hypertriglycéridémie est associée à une diminution des lipoprotéines HDL⁷ et on devrait normaliser le taux des triglycérides plasmatiques avant d'établir un indice de risque.

Du point de vue clinique, le calcul du rapport cholestérol total/α

-cholestérol est un test utile. On ne s'en sert pas pour diagnostiquer une maladie spécifique mais plutôt pour identifier les individus dont le risque de développer une maladie coronarienne est supérieur à la normale.

C'est important de le reconnaître puisqu'avec la diète, l'exercice et les médicaments¹¹ (tableau III), on peut à la fois abaisser les lipoprotéines LDL et augmenter les lipoprotéines HDL, amenant ainsi une diminution du rapport C.T./α-cholestérol et une di-

Tableau III

Facteurs	Lipoprotéines HDL (α-cholestérol)
Sexe masculin (hormones mâles)	↗
Contraceptifs oraux (avec progestérone)	↗
Obésité	↗
Diète riche en hydrate de carbone	↗
Diabète incontrôlé	↗
Hypertriglycéridémie	↗
Cigarette	↘ ↘
Sexe féminin (oestrogènes)*	↗
Exercice	↗
Alcool (consommation modérée)	↗

* Il est à noter que les oestrogènes, même s'ils élèvent le taux de cholestérol-HDL, ont cependant des effets négatifs (ils augmentent les lipoprotéines VLDL [pré-Beta] et la concentration de certains facteurs de coagulation).

minution éventuelle du risque de maladie coronarienne.

Summary

Recent data from different epidemiologic studies involving risk factors associated with coronary heart disease have identified the high density lipoproteins as the major potent risk factor. The association of this factor with

Halcion®

Hypnotique (triazolam)

Renseignements thérapeutiques

Mode d'action: Halcion (triazolam) est une benzodiazépine à action hypnogène de courte durée.

Lors des études (de 1 à 21 jours) effectuées chez l'homme, dans les laboratoires du sommeil, le triazolam a réduit la latence du sommeil, prolongé la durée du sommeil et diminué le nombre de réveils nocturnes. D'après certaines de ces études, une insomnie de rebond peut survenir lors de la cessation du traitement.

Aucun effet respiratoire significatif ni aucune dépression cardio-vasculaire importante ne furent observés au cours des études de tolérance effectuées avec des doses thérapeutiques de triazolam.

Chez l'homme, les doses orales de triazolam sont bien absorbées. La demi-vie du produit est courte, soit d'environ trois heures, et après des doses multiples il n'y avait, dans le sang, aucune accumulation de triazolam ni de ses métabolites. La principale voie d'excrétion des doses orales est l'urine; l'excrétion fécale est d'environ 8%.

Dans deux études distinctes, des doses de 0.5 mg de triazolam n'ont pas affecté le temps de prothrombine ni les taux plasmatiques de warfarine chez des volontaires mâles ayant reçu de la warfarine sodique per os.

Indication et usage clinique: Halcion (triazolam) est un agent hypnotique utile pour le traitement de courte durée de l'insomnie. Il ne doit pas être utilisé pendant plus de 21 jours consécutifs.

Contre-indications: Halcion (triazolam) est contre-indiqué chez les sujets hypersensibles à ce composé ainsi que chez les personnes souffrant de myasthénie grave et celles avec antécédents de glaucome. L'innocuité et l'efficacité de ce produit n'ont pas été établies pour les sujets de moins de dix-huit ans.

Au cours des études expérimentales, le triazolam et ses métabolites furent sécrétés dans le lait des rates. Ces études n'ayant pas été effectuées chez l'humain, il s'ensuit que ce médicament ne doit pas être pris durant la période de lactation.

Mise en garde: Il importe d'avertir les personnes prenant le Halcion (triazolam) que l'emploi simultané d'alcool et de neurodépresseurs risque de produire un effet additif. L'association alcool/doses thérapeutiques de triazolam a causé une sévère dépression du système nerveux central.

Des cas d'amnésie antérograde, de sévérité variable, ont été signalés suivant l'emploi de doses thérapeutiques d'Halcion. D'autres benzodiazépines ayant également causé cet effet, des études sont actuellement en cours pour en déterminer la signification clinique.

On n'a pas pu démontrer de dépendance physique ni psychique chez des patients ayant reçu 0.5 mg/jour de triazolam pendant 90 jours, ni chez des volontaires normaux ayant pris des doses de 1 mg par jour pendant 42 jours. Il importe toutefois de surveiller de près les personnes ayant une tendance à abuser de médicaments.

Chez les patients âgés ou débiles, et chez ceux avec troubles cérébraux de nature organique, on recommande d'amorcer le traitement au Halcion avec la plus petite dose possible, pour l'augmenter graduellement, si besoin est, afin d'éviter le risque de sédation excessive, d'étourdissement et de troubles de la coordination.

Emploi durant la grossesse: L'innocuité du Halcion n'a pas été établie chez la femme enceinte. Ce composé n'est donc pas recommandé au cours de la grossesse ni durant la période de lactation. Des études ont révélé que l'emploi de benzodiazépines (chloridazépoxide et diazépam) et de méprobamate, au cours du premier trimestre de la grossesse, risque de causer des malformations congénitales. Le triazolam étant un dérivé de la benzo-

Pour l'insomniaque une meilleure nuit de sommeil... minimum d'effet sur l'activité du lendemain

diazépine, son usage est donc rarement justifié chez la femme en âge de concevoir. S'il est prescrit, il importe d'avertir la patiente de voir son médecin, si elle pense être enceinte ou voudrait le devenir, en vue de terminer le traitement.

Précautions: Faire preuve de prudence en présence de symptômes de dépression ou de signes de dépression latente, particulièrement une tendance au suicide; des mesures de protection peuvent être nécessaires.

Avertir le patient de ne pas s'engager dans des activités exigeant une parfaite acuité mentale comme l'utilisation de machines ou la conduite d'un véhicule, peu de temps après la prise du médicament.

Se montrer vigilant face à un dysfonctionnement rénal ou hépatique.

Réactions défavorables: La fréquence et la sévérité des réactions défavorables du Halcion (triazolam) sont reliées à la dose. Les réactions les plus fréquentes sont: somnolence matinale, abrutissement, vertiges, étourdissement, troubles de la coordination, céphalée et nausées. Une somnolence grave et des troubles de la coordination signalent une intolérance au médicament ou le surdosage. Les réactions moins fréquentes sont: agitation, altérations gustatives, dépression, vue trouble, irritabilité, amnésie antérograde (voir MISE EN GARDE), constipation, éruption cutanée, diarrhée, malaises épigastriques, nervosité, faiblesse, confusion, yeux brûlants, sécheresse de la bouche, tinnitus, palpitations, fatigue, hoquet, hallucinations, troubles visuels, élévation des taux des SGOT, bilirubine totale et directe et phosphatase alcaline. Des réactions paradoxales (stimulation, excitation, hyperactivité ou autre réaction adverse du comportement) ont été rapportées. Leur fréquence est plus grande s'il y a des antécédents de troubles émotionnels et/ou de maladie mentale.

Symptômes et traitement du surdosage: Le surdosage d'Halcion (triazolam) se manifeste par une extension de l'activité pharmacologique, soit les effets de somnolence et d'hypnose. Il importe de surveiller la respiration, le pouls et la pression sanguine, et de prendre les mesures qui s'imposent. Effectuer immédiatement un lavage gastrique. Administrer des liquides i.v. et maintenir les voies aériennes libres.

Les études expérimentales sur les animaux indiquent que de massives doses intraveineuses de triazolam peuvent causer un collapsus cardiopulmonaire et que ce processus peut être inversé par la respiration mécanique positive et la perfusion i.v. de lévarténol. De plus, l'hémodialyse et la diurèse forcée ne semblent pas être fort utiles. Comme pour tout surdosage intentionnel, le médecin doit considérer la possibilité que le sujet ait également avalé d'autres médicaments.

Posologie et mode d'administration: Il importe d'individualiser la posologie pour obtenir l'effet hypnotique recherché et pour éviter une hyper-sédation et d'autres effets indésirables.

Posologie adulte: La dose initiale recommandée est de 0.25 mg, à ajuster selon la réaction du patient, avec un maximum de 0.5 mg.

Posologie gériatrique: Vu la sensibilité accrue des personnes âgées, la dose initiale doit être de 0.125 mg. Elle peut, au besoin, être portée au maximum de 0.5 mg.

Présentation: Halcion (triazolam) est présenté sous forme de comprimés sécables: 0.125 mg (mauve), 0.25 mg (bleu clair) et 0.5 mg (blanc) en flacons de 100 et de 500.

Monographie envoyée sur demande.

other risk factors (low-density lipoproteins [LDL], triglycerides) is made to calculate a risk index useful for the screening of a patient with an increased risk of coronary heart disease.

Bibliographie

1. Keys A. : Coronary heart disease : The global picture. *Atherosclerosis*, 1975 ; 22 : 149.

2. Rhoads G.G., Gulbrandsen C.L., Kagan A. : Serum lipoproteins and coronary heart disease in a population study of Hawaii Japanese men. *New Engl. J. Med.*, 1976 ; 295 : 369.

3. Sing C.F., Chamberlain M.A., Block W.D., Feiler S. : Analysis of genetic and environmental sources of variation in serum cholesterol in Tecumseh, Michigan. *Amer. J. Hum. Genet.*, 1977 ; 27 : 333.

4. Kannel W.B., Castelli W.P., Gordon T., McNamara P.M. : Serum cholestérol, lipoproteins and the risk of coronary heart disease. *Ann. Intern. Med.*, 1971 ; 74 : 1.

5. Oliver M.F., Nimmo I.A., Cooke M., Carlson L.A., Olsson A.G. : Ischaemic heart disease and associated risk factors in 40 years old men in Edinburgh and Stockholm. *Eur. J. Clin. Invest.*, 1975 ; 5 : 507.

6. Tyroler H.A., Hames C.G., Krishan I., Heyden S., Cooper G., Cassel J.C. : Black-white differences in serum lipids and lipoproteins in Evans County. *Prev. Med.*, 1975 ; 4 : 541.

7. Gordon T., Castelli W.P., Hjortland M.C., Kannel W.B., Dawber T.R. : High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. *Amer. J. Med.*, 1977 ; 62 : 707.

8. Miller N.E., Thelle D.S., Forde O.H., Mjos O.D. : High density lipoprotein and coronary heart disease : a prospective case control study. *Lancet*, 7 mai, 1977.

9. Albers J.J., Cheung M.C., Hazzard W.R. : High density lipoproteins in myocardial infarction survivors. *Metabolism*, 1978 ; 27 : 479.

10. Berg K., Borresen A.L., Dahlen G. : Serum high density lipoprotein and atherosclerotic heart disease. *Lancet*, 1976 ; 1 : 499.

11. Bates H.M. : The Laboratory in prevention : HDL-cholesterol and coronary heart disease. *Lab. Management*, 1980 ; 18 : 17.

12. Castelli W.P., Doyle J.T., Gordon T. et coll. : HDL cholesterol and other lipids in coronary heart disease Cooperative lipoprotein phenotyping study. *Circulation*, 1977, 55 : 767.

13. Gofman J.W., Young W., Tandy R. : Ischemic heart disease, atherosclerosis and longevity. *Circulation*, 1966, 34 : 679.

14. Castelli W.P. : Communication personnelle. Colloque "Les maladies lipidiques en 1980 : Quoi de neuf ?" Université Laval, Québec, octobre 1980.

15. Castelli W.P., Levitas J.M. : Current Prescribing, p. 39, juin 1977.

16. Miller N.E., Forde O.H., Thelle D.S., Mjos O.D. : The Tromso heart study. High density lipoprotein and coronary heart disease : A prospective case control study. *Lancet*, 1977 ; 1 : 965.

17. Levy R.I. : Cholesterol, lipoproteins, apoproteins, and heart disease : present status and future prospects. *Clin. Chem.*, 1981 ; 27 : (7) 653.



7811 MARQUE DÉPOSÉE HALCION CF 1037.20

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



Étiopathogénie de l'ostéoarthrose humaine : concepts actuels

Johanne Martel-Pelletier⁽¹⁾,
Jean-Pierre Pelletier⁽²⁾ et J. Frederic Woessner⁽³⁾

Résumé

L'arthrose est caractérisée par une dégénérescence et une érosion progressives du cartilage articulaire. Après avoir rappelé brièvement la structure du cartilage normal, l'histologie et la biochimie de l'ostéoarthrose, les auteurs décrivent les théories actuellement retenues, relatives aux mécanismes responsables de cette maladie, et discutent de leur pertinence.

Cette maladie fait appel à deux hypothèses dont l'une incrimine des modifications primaires mécaniques : rupture de la trame collagène par fracture de fatigue des fibres et, l'autre biochimique, impliquant une atteinte chondrocytaire et une altération enzymatique.

Rien n'est certain, mais il semble de plus en plus vraisemblable que le mécanisme responsable des manifestations dégénératives soit le résultat d'une augmentation de certaines enzymes protéolytiques. Nous croyons qu'une thérapeutique nouvelle pourrait être amorcée, fondée sur le contrôle de l'activité de ces enzymes.

ticipent à la dégénérescence du cartilage arthrosique suscite un intérêt particulier depuis quelques années. Une meilleure définition de ces mécanismes nous permettrait non seulement de mieux comprendre ce processus pathologique mais aussi, peut-être, d'élucider d'autres phénomènes de dégradation tels ceux observés au niveau des plaques de croissance, dans la polycondrite récidivante, dans l'ostéoporose, dans les remaniements osseux et dans la guérison des fractures.

La présente publication a pour but de réviser les notions classiques et les acquisitions récentes dans ce domaine. Nous nous proposons de faire successivement un bref rappel des modifications histologiques et biologiques du cartilage arthrosique puis une synthèse des mécanismes pathogéniques de l'arthrose.

Histologie

Le cartilage normal est composé essentiellement de cellules nommées chondrocytes et d'une matière extra-cellulaire constituée en grande majorité de fibres de collagène et d'agrégats de protéoglycanes.

Le cartilage articulaire contient un collagène particulier, dit de type II. Très riche en résidus hydroxylamines et en groupes glucidiques, ce collagène est formé d'une triple spirale constituée de trois chaînes identiques α_1 II, jointes entre elles par des liaisons transversales. Le monomère de protéoglycane est composé d'une chaîne polypeptidique linéaire, à laquelle sont attachés, à angle droit, une centaine de polysides. Ces monomères sont réunis, par l'intermédiaire de glycoprotéines, à une molécule d'acide hyaluronique. Les complexes d'acide hyaluronique et de protéoglycanes forment des agrégats (schéma I).

De toutes les maladies rhumatismales, l'ostéoarthrose est celle que l'on observe le plus fréquemment en pratique clinique. Elle entraîne des pertes économiques considérables dans tous les pays industrialisés.

L'atteinte la plus fréquente est celle des articulations portantes telles que les genoux et les hanches. Les symptômes sont classiquement exprimés sous forme de douleur et de raideur articulaire pouvant progresser jusqu'à l'invalidité totale.

Les lésions anatomiques sont multiples. Elles associent des lésions dégénératives du cartilage, des lésions de l'os sous-chondral qui se condense avec formation de géodes, une légère réaction inflammatoire de la membrane synoviale et une prolifération de tissus ostéophytiques.

L'étude des mécanismes physiopathologiques qui président ou par-

1) Ph.D., attaché de recherche, Université de Montréal, Unité des maladies rhumatismales, Hôpital Notre-Dame, Montréal, Québec, Canada.

2) M.D., F.R.C.P.(C), F.A.C.P., professeur adjoint à la recherche, Université de Montréal, Unité des maladies rhumatismales, Hôpital Notre-Dame, Montréal, Québec, Canada.

3) Ph.D., professeur de biochimie, département de biochimie, Faculté de médecine, Université de Miami, Miami, Floride, U.S.A.

Tirés à part :

Docteur Johanne Martel-Pelletier, Unité des maladies rhumatismales, Hôpital Notre-Dame, 1560 rue Sherbrooke est, Montréal, P.Q. H2L 4K8.

Article reçu le : 16.4.82

Avis du comité de lecture le : 4.6.82

Acceptation définitive le : 16.6.82

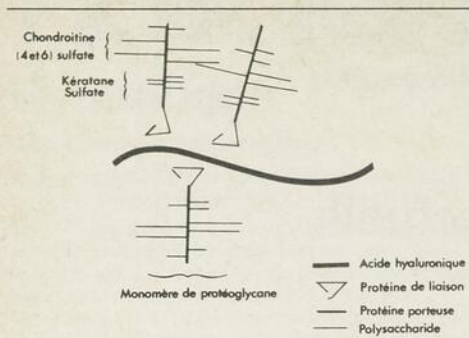


Schéma 1 — Protéoglycaire.

Une analyse du cartilage en microscopie électronique nous permet de distinguer trois couches¹ : 1) une première, dite superficielle, est formée d'une zone micro-fibrillaire acellulaire d'une hauteur de quelques angströms et d'une zone de fibres parallèles à la surface de quelques microns d'épaisseur ; 2) la seconde, intermédiaire, est composée de fibres d'orientation diverse dont le diamètre croît vers la profondeur. À ce niveau, on note la présence de cellules arrondies ou ovalaires ; 3) une dernière couche, dite profonde, est caractérisée par ses fibres orientées perpendiculairement à la surface et sa zone basale calcifiée. Les deux zones, calcifiée et non calcifiée, sont séparées par une ligne basophile (tidemark) représentant une condensation fibrillaire.

Les lésions histologiques du cartilage arthrosique demeurent controversées. Les lésions évoluées sont complexes ; les lésions initiales sont difficiles à observer et demeurent en grande partie hypothétiques. Nous limiterons notre revue aux connaissances actuelles sur les lésions précoces de l'ostéoarthrose primaire et secondaire.

Le site de la lésion initiale semble se localiser à la jonction des couches superficielles et intermédiaire, où l'on note une atteinte des trois constituants¹ : - les chondrocytes montrent des signes d'hyperactivité cellulaire se traduisant par une augmentation du nombre de villosités cytoplasmiques et des granulations ribosomiales, un développement de l'appareil de Golgi ainsi qu'une multiplication cellulaire avec formation de clones ; - les fibres de collagène présentent de nombreuses anomalies : angulations, diamètre variable, perte de l'orientation, fragmentation et désintégration des fibres ; - la substance fondamentale subit une diminution de la métachromasie indiquant un appauvrissement en protéoglycanes. Le tissu prend de plus un aspect flou et

ouaté secondaire à l'hyperhydratation du cartilage.

Biochimie

Les modifications biochimiques du cartilage arthrosique portent à la fois sur les protéoglycanes et sur le collagène.

L'étude du collagène a révélé les particularités suivantes² : l'absence de modifications des liaisons transversales ; un abaissement de la température de dénaturation du collagène, abaissement qui irait de pair avec l'appauvrissement de la matrice en protéoglycanes, l'apparition en quantité infime de collagène de type I³.

Les protéoglycanes, pour leur part, présentent des changements à la fois quantitatifs et qualitatifs^{2,4,5}. La teneur du cartilage arthrosique en glycosaminoglycanes est inférieure à celle du cartilage normal ; cette diminution affecterait plus le kératane-sulfate que le chondroïtine-sulfate. Qualitativement, on note une diminution de la longueur des chaînes de chondroïtine et de kératane-sulfate, une augmentation des monomères, une diminution du nombre des agrégats et une extraction plus facile des protéoglycanes.

Étiopathogénie

Les mécanismes clés responsables des lésions d'ostéoarthrose semblent être ceux qui causent la dégradation des protéoglycanes et du collagène. Parmi les nombreuses théories proposées, nous en retenons deux, l'une impliquant des modifications mécaniques, l'autre des modifications biochimiques.

Selon l'hypothèse mécanique⁶, la rupture de la trame fibreuse serait la lésion initiale de l'arthrose. Cette rupture débiterait par une fracture de fatigue des fibres collagènes. Les fibres rompues ne s'opposeraient plus à l'attraction d'eau exercée par la pression osmotique des molécules de protéoglycanes, provoquant ainsi l'œdème cartilagineux du début de l'arthrose. À une phase plus avancée de la maladie, on observe des fissures profondes susceptibles d'expliquer, d'une part, la fuite des protéoglycanes et d'autre part, la prolifération puis la nécrose des chondrocytes.

Selon cette hypothèse, la fragmentation mécanique des fibres de collagène serait primaire et les modifications biochimiques et enzymatiques observées seraient des phénomènes secondaires d'apparition tardive.

Bien que séduisante, cette hypothèse n'explique pas tout. Ainsi, cette théorie n'explique pas que dans des conditions d'âge, de morphologie et de fonctionnement articulaire comparables, certains sujets présentent une arthrose et d'autres pas. De plus, selon cette dernière, tous les gens âgés devraient présenter une arthropathie au niveau du cartilage articulaire. Enfin, comment expliquer l'asymétrie de l'atteinte articulaire observée dans l'arthrose.

L'hypothèse biochimique⁷ suppose que la lésion causale de l'arthrose réside dans une modification quantitative de la synthèse des enzymes protéolytiques. Plusieurs facteurs étiologiques variés seraient responsables de lésions cellulaires au niveau des chondrocytes. Ces lésions entraîneraient une sécrétion enzymatique accrue altérant les protéoglycanes et le collagène, diminuant ainsi la résistance du cartilage. Ce dernier se fissurerait secondairement sous l'influence des pressions. À l'inverse de l'hypothèse mécanique, cette théorie suppose que les modifications des éléments de la matrice seraient primaires et la segmentation traumatique des fibres de collagène secondaire.

Cette hypothèse est d'autant plus attrayante que déjà plusieurs catégories d'enzymes protéolytiques, capables de dégrader les protéoglycanes et le collagène, ont été identifiées dans le cartilage articulaire humain. Ces enzymes sont réparties en quatre groupes, selon le mécanisme catabolique de leur groupe actif : thiol-dépendantes, carboxyl-dépendantes, protéases de type sérine et métallo-protéases.

Thiol-dépendantes : cathepsine B et cathepsine collagénolytique (cathepsine N)

Ces enzymes de faible poids moléculaire (environ 25 000) ont un comportement analogue à celui de la papaïne⁸. Leurs groupes actifs sont situés au niveau de la cystéine et de l'histidine. Actives à pH acide, ces protéases sont détruites par les agents inhibiteurs des thiols. L'inhibition par le mercure et le 4-chloro-mercuribenzoate est réversible. L'alkylation par l'iodoacétate et les chlorométhylcétone entraîne, par contre, une inhibition irréversible⁹. Récemment, il a été démontré que certains aldéhydes exercent une action inhibitrice sur ces pro-

On ne peut
pas toujours
faire admettre
des promesses;

toutefois,
une monographie
de produit
peut être admise,
car il s'agit
de faits.



piroxicam/pfizer
Feldene

La monographie du
FELDENE acceptée
par la DGPS
comprend les faits
suivants:

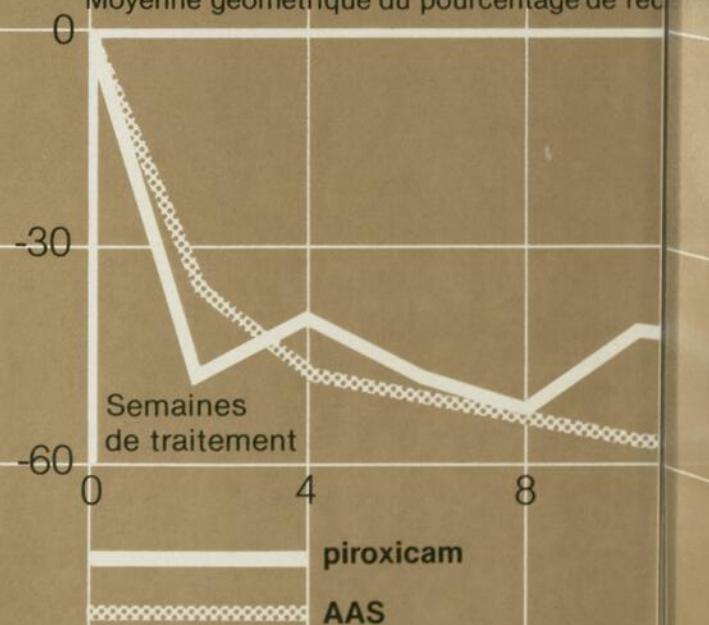
**L'efficacité,
la tolérance et la
posologie d'une
seule prise par jour
satisfont les critères
d'admissibilité.**

fait:

**Dans la polyarthrite
rhumatoïde,
20 mg/jour de
FELDENE se sont
révélés aussi
efficaces que
4,5 g/jour d'AAS.**

Moyenne du pourcentage de réduction du
nombre d'articulations douloureuses.

Moyenne géométrique du pourcentage de réduction



fait:

**Seulement
3,9 p.100 d'abandons
à cause d'effets
secondaires
gastro-intestinaux.**

n = 1025

Pourcentage de patients
présentant des effets
secondaires gastro-
intestinaux.

Pourcentage d'abandons à
cause d'effets secondaires
gastro-intestinaux.

17,3%

3,9%

fait:

**Le FELDENE est le
seul antiarthritique
offrant une
posologie d'une
seule prise
quotidienne tout au
long du traitement.**

Et voici
un autre

fait.

CLASSIFICATION PHARMACOLOGIQUE
Antiinflammatoire doté de propriétés analgésiques.

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le FELDENE (piroxicam) est un antiinflammatoire non stéroïdien doté de propriétés analgésiques et antipyrétiques. Son mode d'action n'est pas entièrement connu. Le FELDENE (piroxicam) inhibe l'activité de la prostaglandine-synthétase. La réduction de la biosynthèse des prostaglandines qui en résulte peut expliquer en partie son action antiinflammatoire. Le FELDENE (piroxicam) n'agit pas par stimulation de l'axe hypothalamo-surrénalien. Dans la polyarthrite rhumatoïde, l'efficacité de 20 mg de FELDENE (piroxicam) par jour s'est avérée semblable à celle de 4,5 g d'acide acétylsalicylique par jour. Le FELDENE (piroxicam) est bien résorbé après son administration orale. La rapidité et le taux de résorption ne sont pas influencés par l'administration de nourriture ni d'antiacides. L'administration d'une seule dose orale de 20 mg a produit des concentrations plasmatiques maximales en 4 heures environ. Chez l'homme, la demi-vie plasmatique est d'environ 45 heures. Lorsque le médicament est administré chaque jour, les concentrations plasmatiques augmentent pendant cinq à sept jours au cours desquels elles atteignent un état d'équilibre. Ces concentrations ne sont pas dépassées suite à l'ingestion quotidienne continue du médicament. Le FELDENE (piroxicam) est largement métabolisé. Moins de 5% de la dose quotidienne est excrété sous forme inchangée dans l'urine et les selles. L'hydroxylation du cycle pyridinique de la chaîne latérale avec glycoconjuguaison et élimination urinaire constitue le principal processus métabolique. Environ 5% de la dose est métabolisé et excrété sous forme de saccharine.

Au cours d'une période d'observation de quatre jours, vingt hommes en santé ont reçu 20 mg par jour de FELDENE (piroxicam) en une ou plusieurs prises; ils ont présenté beaucoup moins de pertes de sang dans les selles que dix témoins en santé qui recevaient 3,9 g d'acide acétylsalicylique par jour.

INDICATIONS

Le FELDENE (piroxicam) est indiqué dans le traitement symptomatique de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrose (affection dégénérative des articulations) et de la spondylarthrite ankylosante.

CONTRE-INDICATIONS

Le FELDENE (piroxicam) ne devrait pas être administré aux patients atteints d'un ulcère gastro-duodénal ou d'une inflammation active du tractus gastro-intestinal ni à ceux qui ont récemment été atteints de telles affections. Le FELDENE (piroxicam) est contre-indiqué chez les patients qui ont manifesté une hypersensibilité au médicament. Puisqu'une sensibilité croisée a été démontrée, le FELDENE (piroxicam) ne devrait pas être administré aux patients chez qui l'acide acétylsalicylique ou les autres antiinflammatoires non stéroïdiens ont provoqué l'asthme, la rhinite ou l'urticaire.

MISE EN GARDE

Usage durant la grossesse et la lactation

L'innocuité du FELDENE (piroxicam) n'a pas été établie durant la grossesse et l'allaitement; par conséquent, son usage n'est pas recommandé dans ces états. Nous ne savons pas si le FELDENE (piroxicam) traverse la barrière placentaire ni s'il est excrété dans le lait maternel.

Aucun effet tératogène n'a été observé au cours des études sur la reproduction chez les animaux. Chez les rates et les lapines qui ont reçu du FELDENE (piroxicam) durant la gestation, on a constaté une augmentation de la fréquence de dystocie, et la parturition a été retardée; chez la rate, il s'est aussi produit une inhibition de la lactation.

Usage chez les enfants

Le FELDENE (piroxicam) n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 16 ans parce que la posologie et les indications n'ont pas été établies.

PRÉCAUTIONS

On a signalé des cas d'ulcères gastro-duodénaux et des saignements gastro-intestinaux à la suite de l'administration de FELDENE (piroxicam). L'administration du médicament doit être surveillée attentivement chez les patients dont les antécédents révèlent une affection au niveau de la partie supérieure du tractus gastro-intestinal. Les effets secondaires gastro-intestinaux étant fonction de la dose, il ne faut pas administrer plus de 20 mg par jour. Il faut user de prudence lorsqu'on administre le FELDENE (piroxicam) aux patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique. Comme les autres antiinflammatoires, le FELDENE (piroxicam) peut masquer les signes habituels d'une infection. Le FELDENE (piroxicam) diminue l'agrégation plaquettaire et prolonge le temps de saignement. Il faut tenir compte de ces effets chez les patients qui reçoivent des anticoagulants et tenir ces patients sous une stricte surveillance.

Interactions médicamenteuses

Les études chez l'homme ont révélé que l'administration concomitante de FELDENE (piroxicam) et d'acide acétylsalicylique n'a aucun effet d'importance clinique sur les concentrations plasmatiques de ces deux médicaments. Le FELDENE (piroxicam) se lie fortement aux protéines; on peut donc s'attendre à ce qu'il déloge les autres médicaments qui se lient aux protéines. Le médecin doit suivre de près les besoins posologiques pour les anticoagulants coumariniques et les autres médicaments qui se lient fortement aux protéines lorsque ces médicaments sont administrés en même temps que le FELDENE (piroxicam).

EFFETS SECONDAIRES

Chez 1025 patients traités par le FELDENE (piroxicam), les effets secondaires gastro-intestinaux sont ceux qui ont été observés le plus souvent (17,3% des patients). Le traitement a dû être interrompu chez 3,9% des patients. Les effets secondaires les plus graves comprenaient les ulcères gastro-duodénaux (1,8%) et les saignements gastro-intestinaux (0,1%). Voici, en résumé, l'incidence des autres effets secondaires:

Gastro-intestinaux

Malaises abdominaux, 5,7%; flatulence, 5,2%; nausées, 4,8%; douleurs abdominales, 4,7%; malaises épigastriques, 4,1%; constipation, 3,8%; diarrhée, 3,2%; anorexie, 2,0%; vomissements, 1,0%; indigestion, 0,7%.

Système nerveux central

Étourdissements, 4,1%; céphalées, 4,1%; somnolence/sédation, 2,1%; autres (tous inférieurs à 1,0%): amnésie, anxiété, dépression, hallucinations, insomnie, nervosité, paresthésie, modification de la personnalité, tremblements et vertige.

Dermatologiques

Eruptions cutanées, 2,4%; prurit, 1,1%; autres (tous inférieurs à 1,0%): alopecie.

Génito-urinaires

Oedème, 2,7%; autres (tous inférieurs à 1,0%): dysurie, fréquence urinaire, hématurie, oligurie et ménorragie.

Oto-rhino-laryngologiques et ophtalmiques

Stomatite, 1,0%; autres (tous inférieurs à 1,0%): vision brouillée, irritation et gonflement des yeux, surdité, tinnitus, épistaxis et glossite.

Divers (tous inférieurs à 1,0%)

Difficultés respiratoires, douleurs thoraciques, hypertension, palpitations, tachycardie, hypoglycémie, sueurs, soif, frissons, rougeurs, augmentation de l'appétit.

Les modifications des paramètres de laboratoire observées au cours du traitement par le FELDENE (piroxicam) comprenaient une diminution de l'hémoglobine, de l'hématocrite, des plaquettes et de la numération des leucocytes; elles comprenaient aussi une élévation de l'azote uréique sanguin, de la créatinine, de l'acide urique et des enzymes hépatiques (LDH, ATGO, ATGP et phosphatase alcaline).

En juin 1982, on a exécuté plus d'ordonnances de FELDENE que de tout autre antiinflammatoire.¹
Un produit qui tient ses promesses

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été signalé. Aucun antidote spécifique n'étant connu, nous recommandons un traitement d'appoint et symptomatique.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Dans la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite ankylosante, il est recommandé de commencer le traitement par le FELDENE (piroxicam) à raison de 20 mg en une seule prise quotidienne. Cette dose peut aussi être administrée en deux prises quotidiennes de 10 mg. La dose d'entretien chez la plupart des patients est de 20 mg par jour. Un nombre relativement petit de patients peuvent être maintenus à la posologie de 10 mg par jour. Dans l'arthrose, la dose d'attaque recommandée est de 20 mg de FELDENE (piroxicam) en une seule prise quotidienne. Cette dose peut aussi être administrée en deux prises quotidiennes de 10 mg. La dose d'entretien habituelle est de 10 à 20 mg par jour. La posologie du FELDENE (piroxicam) ne doit pas dépasser 20 mg par jour vu l'incidence accrue d'effets secondaires gastro-intestinaux.

PRÉSENTATION

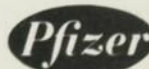
Les capsules de FELDENE (piroxicam) sont présentées en flacons de 100: 10 mg, capsules n° 2 de gélatine dure et opaque de couleur marron et bleu; 20 mg, capsules n° 2 de gélatine dure et opaque de couleur marron.

Monographie du produit fournie sur demande.

Référence:

1. IMS Canada.

Feldene*
une seule prise
quotidienne procure
un soulagement de
la douleur, de
l'inflammation et de
la raideur 24 heures
sur 24.



Pfizer Canada Inc.
KIRKLAND (Québec)
H9J 2M5

*Préparé par Pfizer Canada (U.I.) F/JA/D2F
Pfizer Inc., propriétaire de la marque de commerce

PAAB
CCPP

téases, la leupeptine et la chymostatine, aldéhydes de provenance bactérienne, produisent une inhibition complète de la cathepsine B humaine¹⁰. Au niveau protéinique, l' α_2 -macroglobuline, se lie au site actif et diminue le pouvoir catalytique des thiol-protéases.

Présente au niveau du cartilage articulaire normal, la cathepsine B s'élève de façon significative (jusqu'à 12 fois) dans les lésions arthrosiques¹¹. L'action enzymatique de ces protéases au niveau du cartilage s'exerce sur le collagène, et les protéoglycanes. Les cathepsines B et N altèrent le collagène, à pH variant de 3,5 à 4,5, par rupture des peptides N-terminaux, éliminant ainsi presque toutes les liaisons transversales de la molécule. Par contre, seule la cathepsine B exercerait une action sur le collagène natif au niveau de la région hélicoïdale^{12,13}. De plus, seule la cathepsine B hydrolyse les protéoglycanes en chaîne unique de chondroïtine sulfate¹⁴; le pH compatible avec l'activité maximale se situe entre 5 et 6.

Carboxyl-dépendantes : cathepsine D

La cathepsine D retrouvée au niveau du cartilage articulaire normal s'élève de 2 à 3 fois la valeur normale dans les lésions précoces de l'arthrose¹⁵. Les protéases, dont le poids moléculaire est d'environ 42 000, ont pour sites actifs, les groupes β -carboxyl de l'acide aspartique. Elles proviennent des lysosomes chondrocytaires, ont une activité maximale à pH 4,5-5,0 et sont inhibées par la pepstatine et des anticorps anti-cathepsine D¹⁶.

L'intégrité structurale du collagène type II ne semble pas affectée par la cathepsine D⁸. Les protéoglycanes, par contre, sont touchés et la dégradation se produit en deux temps : d'abord, la scission de la molécule au niveau de la jonction de l'acide hyaluronique et du monomère, puis l'hydrolyse de ce dernier en fragments de 5 à 12 chaînes de chondroïtine-sulfate¹⁴.

Protéases de type sérine : élastase et cathepsine G

La présence de cette famille d'endopeptidase a récemment été démontrée dans le cartilage articulaire humain normal et arthrosique¹⁷. Ces enzymes de faible poids moléculaire (environ 28,000), dont le site actif est situé sur les sérines, sont actives à pH

physiologique, ne requièrent aucun cofacteur, dégradent les protéoglycanes et solubilisent le collagène. Les inhibiteurs spécifiques sont des agents alkylants tels le diisopropylfluorophosphate, le phénylméthylsulphonylfluorure et les chlorométhylcétone, de même que certaines globulines plasmatiques⁸.

Chez les mammifères, plusieurs protéines telles celles impliquées dans le processus de la coagulation, de la fibrinolyse, du complément, des kinines, etc., peuvent être classifiées comme des protéases de type sérine. Mais seules l'élastase et la cathepsine G ont été observées dans le cartilage articulaire¹⁸. Ces dernières se retrouvent dans les granules azurophiles des leucocytes polymorphonucléaires.

Localisées dans la membrane et le liquide synovial, les protéases de type sébine diffuseraient à l'intérieur de la matrice cartilagineuse où, à l'état normal, elles seraient inactivées par des inhibiteurs endogènes. Récemment, ces inhibiteurs ont été mis en évidence dans le cartilage articulaire humain, il s'agirait de dimères de poids moléculaire bas (environ 14,000)¹⁹. Dans des conditions pathologiques telle que l'ostéoarthrose, il y aurait une diminution de ces inhibiteurs permettant la dégradation des éléments matriciels¹⁷.

Élastase

Cette enzyme présente une affinité environ 5 fois plus grande pour le collagène articulaire de type II que pour le collagène de type I²⁰. L'action de cette enzyme ressemble à celle de la cathepsine B : rupture des peptides à la région N-terminal, élimination des liaisons transversales et libération des chaînes α . Les fragments libérés serviraient de substrat, d'abord à l'action de la collagénase (voir métallo-dépendantes), puis à celle des protéases lysosomiales.

L'effet destructeur de cette enzyme sur les protéoglycanes consiste en la scission de cette molécule au niveau de la jonction de l'acide hyaluronique et des glycosaminoglycanes. Cette enzyme hydrolyse en outre les protéines de liaison. Les produits de digestion retrouvés sont constitués de 1 à 5 chaînes de chondroïtine-sulfate²¹.

Cathepsine G

Sur les protéoglycanes, l'activité protéolytique de cette enzyme semble être plus restrictive que celle

exercée par l'élastase. Après dégradation, les fragments retrouvés sont constitués de 5 à 12 chaînes de chondroïtine-sulfate¹⁴. La dégradation du collagène articulaire pour sa part se fait selon la même séquence que dans le cas de l'élastase.

Métallo-dépendantes : protéases acides, protéoglycanases et collagénase

Découvert récemment dans le cartilage articulaire, ce groupe de protéases se subdivise en deux catégories : la première active à pH acide, la deuxième à pH neutre.

pH acide

Protéases acides

En 1976, Sapolsky et coll.²² ont mis en évidence dans le cartilage articulaire humain normal un groupe de métallo-protéases actives à pH acide (4,5 à 5,5). Ces enzymes exercent une action sur les protéoglycanes et sont inhibées par l'O-phénanthroline. L'activité réduite par l'inhibiteur est rétablie en présence des ions cobalt, zinc et fer. Jusqu'à présent, aucune étude n'a permis d'évaluer le rôle des métallo-protéases acides dans le cartilage pathologique.

pH neutre

Selon le substrat matriciel utilisé, on identifie deux types de métallo-protéases actives à pH physiologique, les protéoglycanases et la collagénase.

Protéoglycanases

Les protéoglycanases, récemment mises en évidence dans le cartilage articulaire humain normal^{22,23}, scindent les protéoglycanes en sous-unités de 5 à 12 chaînes de chondroïtine-sulfate, sans toutefois hydrolyser les protéines de liaison. Ces enzymes activées par le cobalt, le zinc et les ions fer, sont inhibées par l'EDTA, l'O-phénanthroline et la pénicillamine. La faculté de ces protéases d'agir à pH physiologique permet de penser qu'elles joueraient un rôle important dans la pathophysiologie de l'ostéoarthrose. L'étude du processus de dégradation des protéoglycanes matricielles par les protéases neutres, dans le cadre des lésions dégénératives, n'a jamais été entreprise chez l'humain.

Collagénase

La collagénase de mammifères sécrétée sous forme latente, peut être activée par la trypsine ou par un composé mercuriel, l'acétate d'aminophényl de mercure. Le mode d'action de ces derniers composés n'est pas complètement établi ; il s'agit soit de la libération de l'enzyme par inactivation de l'inhibiteur lié à cette dernière, soit de l'activation d'une proenzyme par scission d'un lien peptidique libérant ainsi le fragment terminal responsable de l'inactivation catalytique. Cette enzyme renferme un atome de zinc, requiert l'élément calcium comme coenzyme et est inhibée par l'agent chélateur EDTA. D'autre part, l' α_2 -macroglobuline, présente dans le milieu naturel, serait un inhibiteur des collagénases.

Quant au collagène, la collagénase scinde sa molécule en un seul point situé à la jonction $\frac{3}{4}$ N-terminal (TCA) et $\frac{1}{4}$ C-terminal (TCB). Cette rupture semble se situer entre la glycine et l'isoleucine ou la leucine. Les fragments libérés se dénaturent pour être ensuite soumis à l'action des protéases dites non spécifiques.

Décrite pour la première fois dans le cartilage articulaire arthrosique humain à l'aide de la culture de tissus²⁴, la collagénase semble être l'élément essentiel à la dégradation spécifique du collagène. Woessner et coll.²⁵ et Pelletier et coll.²⁶ démontraient récemment, par mesure directe, une nette augmentation de cette dernière dans le cartilage arthrosique. L'étude comparative entre le contenu en collagénase et la classification histologique des spécimens de cartilage selon l'échelle décrite par Mankin et coll.²⁷ démontre une élévation significative du contenu enzymatique dans les spécimens arthrosiques. Cette augmentation est aussi en corrélation directe avec le degré de sévérité des lésions. Les spécimens prélevés en zone ulcérée et au pourtour de l'ulcère présentent une augmentation significative comparativement à ceux situés à la périphérie du cartilage (figure 1).

En résumé, il existerait à l'origine des lésions du cartilage arthrosique des altérations mécaniques et des perturbations biochimiques, dont l'ordre chronologique ou pathologique et l'importance relative ne sont pas encore déterminés. Cependant, à partir de l'intégration de l'ensemble des connaissances actuelles sur le cartilage articulaire et sur son métabolisme, certains auteurs^{28,29,30} ont proposé une

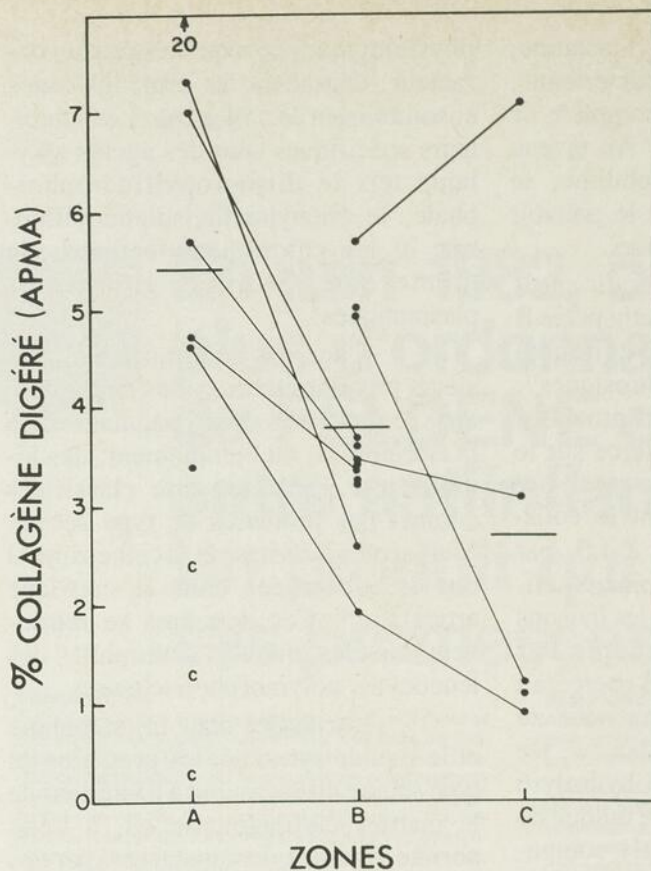


Figure 1 — Distribution de l'activité totale de la collagénase dans le cartilage humain arthrosique.

Les spécimens sont obtenus lors d'arthroplastie du genou. Des zones provenant des plateaux tibiaux, représentant des atteintes variables, sont sélectionnées : A) zone ulcérée ; B) proximité de l'ulcère ; C) cartilage situé à la périphérie.

L'activité enzymatique, exprimée en pourcentage de digestion du collagène, est mesurée à partir de la quantification de l'hydroxyproline libérée dans le surnageant au cours de l'autodigestion d'un homogénat de cartilage. L'enzyme est au préalable activée par l'acétate d'aminophényl de mercure (APMA).

Les échantillons provenant d'un même genou sont reliés entre eux. Les barres horizontales indiquent la moyenne de chacune des zones. Les points indiqués par c dans la colonne A représentent les spécimens contrôles provenant de cartilage humain normal. (Reproduite avec la permission de Seminars in Arthritis Rheumatism, 1981 ; 11 : 58-59).

théorie enzymatique de la pathogénie de l'ostéoarthrose. Le facteur déclenchant principal serait de nature variée (traumatismes, affection synoviale, troubles vasculaires, facteurs mécaniques, anomalies métaboliques, génétiques ou toxiques, etc.) et le résultat final serait une atteinte des chondrocytes se traduisant par une augmentation de la synthèse des enzymes protéolytiques. Certaines d'entre elles, actives à pH physiologique, seraient libérées dans le milieu extra-cellulaire provoquant une dégradation excessive de la matrice cartilagineuse. Ces enzymes sont actuellement considérées comme les agents principaux de la destruction du cartilage. D'autres, dont l'activité maximale s'exerce à pH acide, sont contenues dans les lysosomes chondrocytaires et seraient responsables de la digestion intra et pericellulaire des produits de dégradation de la matrice. Ces dernières ne peuvent pas être considérées comme l'agent initiateur du processus mais joueraient, néanmoins, un

rôle essentiel dans son déroulement (schéma 2).

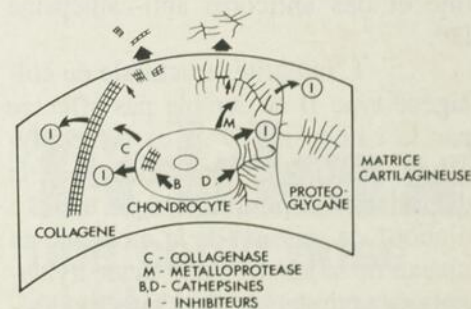


Schéma 2 — Mécanismes postulés par lesquels les enzymes chondrocytaires dégraderaient les éléments de la matrice cartilagineuse. (Reproduit et modifié avec la permission d'Arthritis Rheum., 1977 ; 20 (suppl.) : 116-121.

Conclusion

Le processus fondamental de l'ostéoartrrose consiste en la dégénérescence du cartilage articulaire. Il est encore difficile, de nos jours, d'énoncer une hypothèse simple de l'étiopathogénie de la maladie. Les études sur ce sujet se multiplient ; certaines invoquent une origine mécanique, d'autres des perturbations biochimiques. Cependant, il semble de plus en plus vraisemblable, à partir des notions nouvelles, que cette dégénérescence soit le résultat de changements biochimiques, eux-mêmes produits par une augmentation de certaines enzymes protéolytiques.

Il nous faut définir le rôle et l'origine de ces enzymes, en particulier celles qui exercent leur action à pH physiologique, si nous voulons un jour élucider les mécanismes responsables des manifestations dégénératives. Par exemple, la détection quantitative de ces protéases dans des spécimens de cartilage, au moment de leur prélèvement *in vivo*, nous renseignerait sur le rôle de ces dernières dans l'évolution de la maladie et permettrait d'établir s'il s'agit d'un phénomène précoce ou tardif. Par ailleurs, la portée éventuelle de ces études sur les enzymes protéolytiques dans le cartilage arthrosique ne se limite pas à l'explication de la dégradation excessive des éléments matriciels, mais permet aussi d'entrevoir une thérapeutique nouvelle fondée sur le contrôle de l'activité de ces protéases et s'adressant, par conséquent, aux causes plutôt qu'aux effets de cette maladie.

Summary

The fundamental process in osteoarthritis is a progressive degeneration and erosion of articular cartilage. After a brief description of the histology and the biochemistry of normal and osteoarthritic cartilage, the authors describe and discuss the updated theories of the etiopathogenic mechanisms responsible for the appearance of the disease.

On the basis of recent studies, two major theories have been proposed to explain osteoarthritic changes. The first one postulates mechanical factors damaging the collagen network. The second suggests a primarily chondrocytic injury causing an alteration in the synthesis and secretion of proteolytic enzymes.

In the current view, it seems that the mechanism responsible for cartilage degradation stems from increased proteolytic enzymes activity. It is the authors' belief that the latter theory might lead to new therapeutic approaches, based on the control of the activity of these enzymes.

Bibliographie

1. Ficat P. : Le début de l'arthrose. Perspectives physiopathologiques, nosologiques et thérapeutiques. *Rev. Chir. Orthop.*, 1977 ; 63 : 323-343.
2. Muir H. : Molecular approach to the understanding of osteoarthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 1977 ; 36 : 199-208.
3. Gay S., Müller P.K., Lemmen C., Remberger K., Matzer K., Hühn K. : Immunohistological study on collagen in cartilage - bone metamorphosis and degenerative osteoarthritis. *Klinische Wochenschrift*, 1976 ; 54 : 969-976.
4. Mankin H.J., Lipiello L. : The glycosaminoglycans of normal and arthritic cartilage. *J. Clin. Invest.*, 1971 ; 50 : 1712-1719.
5. McDevitt C.A., Muir H. : Biochemical changes in the cartilage of the knee in experimental and natural osteoarthritis in the dog. *J. Bone Jt. Surg.*, 1976 ; 58B : 94-102.
6. Freeman M.A.R. : The fatigue of cartilage in the pathogenesis of osteoarthritis. *Acta Orthop. Scand.*, 1975 ; 46 : 323-328.
7. Mankin H.J. : The reaction of articular cartilage to injury and osteoarthritis. *New Engl. J. Med.* 1974 ; 291 : 1285-1292, 1335-1340.
8. Barret A.J., Saklatvala J. : Proteinases in joint disease. Dans : *Textbook of Rheumatology*. éd. W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, Ontario, p. 195-209, 1981.
9. Whitaker J.R., Perez-Villasenor J. : Chemical modification of papain. I. Reaction with the chloromethyl ketones of phenylalanine and lysine and with phenylmethylsulfonyl fluoride. *Arch. Biochem. Biophys.*, 1968 ; 124 : 70-78.
10. Umezawa H., Aoyagi T. : Activities of proteinase inhibitors of microbial origin. Dans : *Proteinases in mammalian cells and tissues*. éd. A.J. Barret. North-Holland Publishing Co., p. 637-662, 1979.
11. Bayliss M.T., Ali Y. : Studies on cathepsin B in human articular cartilage. *Biochem. J.*, 1978 ; 171 : 149-154.
12. Burleigh M.C., Barret A.J., Lazarus G.S. : Cathepsin B₁ A lysosomal enzyme that degrades native collagen. *Biochem. J.* 1974 ; 137 : 387-398.
13. Etherington D.J. : Bovine spleen cathepsin B₁ and collagenolytic cathepsin. A comparative study of the properties of the two enzymes in the degradation of native collagen. *Biochem. J.*, 1976 ; 153 : 199-209.
14. Roughley P.J., Barret A.S. : The degradation of cartilage proteoglycans by tissue proteinases. Proteoglycan structure and its susceptibility to proteolysis. *Biochem. J.*, 1977 ; 167 : 629-637.
15. Sapolsky A.I., Altman R.D., Woessner J.F., Howell D.S. : The action of cathepsin D in human articular cartilage on proteoglycans. *J. Clin. Invest.*, 1973 ; 52 : 624-633.
16. Dingle J.T., Barret A.J., Weston P.D. : Cathepsin D. Characteristics of immunoinhibition and the confirmation of a role in cartilage breakdown. *Biochem. J.*, 1971 ; 123 : 1-13.
17. Walton E.A., Upjold L.I., Stephens R.W., Ghosh P., Taylor T.K.F. : The role of serine protease inhibitors in normal and osteoarthritic human articular cartilage. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 1981 ; 11 : 73-75.
18. Malemud C.J., Janoff A. : Identification of neutral proteases in human neutrophil granules that degrade articular cartilage proteoglycan. *Arthritis Rheum.*, 1975 ; 18 : 361-368.
19. Knight J.A., Stephens R.W., Bushell G.R., Ghosh P., Taylor T.K.F. : Neutral protease inhibitors from human intervertebral disc and femoral head articular cartilage. *Biochem. Biophys. Acta*, 1979 ; 584 : 304-310.
20. Burleigh M.C. : Degradation of collagen by non specific proteinases. Dans : *Proteinases in mammalian cells and tissues*. éd. A.J. Barret. North-Holland Publishing Co., p. 285-310, 1979.
21. Keiser H., Greenwald R.A., Feinstein G., Janoff A. : Degradation of cartilage proteoglycan by human leukocyte granule neutral proteases : A model of joint injury. *J. Clin. Invest.*, 1976 ; 57 : 625-632.
22. Sapolsky A.I., Howell D.S., Woessner J.F. : Metalloproteinases of human articular cartilage that digest cartilage proteoglycan at neutral and acid pH. *J. Clin. Invest.*, 1976 ; 58 : 1030-1041.
23. Sapolsky A.I., Howell D.S., Woessner J.F. : Neutral proteases and cathepsin D in human articular cartilage. *J. Clin. Invest.*, 1974 ; 53 : 1044-1053.
24. Ehrlich M.G., Mankin H.J., Jones M., Wright R., Crispin C., Vigliani G. : Collagenase and collagenase inhibitors in osteoarthritic and normal human cartilage. *J. Clin. Invest.*, 1977 ; 59 : 226-233.
25. Woessner J.F., Pelletier J.P., Martel-Pelletier J., Enis J., Howell D.S. : Direct measurement of cartilage collagenolytic activity in human osteoarthritis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 1981 ; 11 : 58-59.
26. Pelletier J.P., Martel-Pelletier J., Howell D.S., GhandurMnaymneh L., Enis J., Woessner J.F. : Collagenase and collagenolytic activity in human osteoarthritic cartilage. *Arthritis Rheum.* 1982 ; (sous presse).
27. Mankin H.J., Dorfman H., Lipiello L., Zarins A. : Biochemical and metabolic abnormalities in articular cartilage from osteoarthritic human hips. *J. Bone Jt. Surg.* 1971 ; 53B : 523-537.
28. Bollet A.J. : An assay on the biology of osteoarthritis. *Arthritis Rheum.*, 1969 ; 12 : 152-163.
29. Howell D.S. : Degradation enzymes in osteoarthritic human articular cartilage. *Arthritis Rheum.*, 1975 ; 18 : 167-177.
30. Woessner J.F., Sapolsky A.I., Nagase H., Howell D.S. : Role of proteolytic enzymes in cartilage matrix breakdown in osteoarthritis. *Arthritis Rheum.*, 1977 ; 20 : (suppl) 116-121.

Contrôle nerveux de la respiration

I- Mécanismes neurophysiologiques

Alejandro Grassino⁽¹⁾, Jean L. Perrault⁽²⁾,
Rita Jean-François⁽³⁾ et William Whitelaw⁽⁴⁾

Résumé

Cet article traite du servomécanisme respiratoire illustré dans la figure 1 et s'intéresse d'une façon toute particulière aux structures nerveuses qui constituent le "centre respiratoire". Jusqu'à tout récemment, on s'en était tenu à la description de plusieurs amas de neurones dans le bulbe et la protubérance et à la notion que l'excitation de ces structures modifiait la respiration normale : l'atteinte pathologique de ces régions entraînait ainsi des anomalies telles que l'apnée, la respiration ataxique, le sort d'Ondine...

Depuis quelques années, on voit les centres respiratoires comme un filet de neurones qui intègrent les influx en provenance des récepteurs et relancent des stimuli bien coordonnés à un ensemble de muscles respiratoires : toutefois, l'essentiel des mécanismes qui gèrent l'excitation ou l'inhibition des neurones est encore mal connu et la plupart des travaux dans ce domaine ne se sont intéressés qu'à quelques servomécanismes particuliers comme l'effet de l'hypoxie, du dioxyde de carbone, ou des réflexes intéressant le nerf vague ou les faisceaux des muscles respiratoires.

Informations provenant du cortex cérébral, dont les émotions et les intentions de parler ou d'initier un exercice physique, et sont finalement transformées par un mécanisme mal connu en différents signaux efférents. Les signaux efférents sont dirigés vers les différents muscles respiratoires qui, dans une dernière étape, mobilisent l'appareil respiratoire et, ce faisant, génèrent la plus grande partie des stimuli afférents. Il est probable que l'inspiration et l'expiration peuvent toutes deux être réajustées en cours de route, et ce, plusieurs fois par seconde.

En dépit de la complexité de ce système aux multiples entrées et sorties, la majorité des études techniques, ont consisté dans l'introduction d'une seule variable dans le système (exemple CO_2) et dans la mesure d'un seul paramètre de sortie, à savoir, règle générale, la ventilation-minute. Tout ce qui se trouve entre, par exemple, un stimulus d'entrée et la ventilation-minute, était considéré comme une "boîte noire". Au cours des dix dernières années toutefois, beaucoup de données expérimentales ont été accumulées : elles soulignent l'importance des récepteurs des signaux afférents autres que ceux qui ont trait à l'oxygène et au dioxyde de carbone et qui illustrent la nécessité d'étudier les signaux efférents de façon beaucoup plus précise. La figure 1 montre de façon schématique certaines des étapes entre le système nerveux central et la ventilation qui doit être considérée comme l'aboutissement du signal efférent. Cependant, tous les servomécanismes et tous les stimuli non chimiques ne sont pas représentés. Le signal efférent est distribué à de nombreux groupes musculaires qui peuvent agir à différentes phases de la respiration et avoir différentes contributions relatives dans des

Le système de contrôle de la respiration est un servomécanisme complexe qui comporte de nombreuses boucles de rétroaction (fig. 1). Il comprend, comme récepteurs, les corpuscules carotidiens et aortiques, les récepteurs centraux des ions H^+ , les récepteurs pulmonaires à l'élongation et à l'irritation, les récepteurs pulmonaires "J", les récepteurs centraux et périphériques de température, les faisceaux musculaires des muscles respiratoires et des muscles des membres, les organes de Golgi des tendons et, enfin, les fibres afférentes de la douleur. Les informations obtenues concernant la tension des gaz du sang, les volumes pulmonaires, les mouvements de l'appareil respiratoire, les mouvements des membres, la température et les stimuli nociceptifs sont transmises à différents groupes de neurones où elles se combinent avec les

1) Professeur agrégé de médecine, Université de Montréal, pneumologue à l'Hôpital Notre-Dame et directeur adjoint, Meakins Christie Laboratory, McGill University, Montréal.

2) Professeur agrégé de médecine, Université de Montréal et pneumologue à l'Hôpital Notre-Dame.

3) Professeur adjoint de clinique, Université de Montréal et pneumologue à l'Hôpital Notre-Dame.

4) Associate Professor of Medicine and Head pulmonary division, Faculty of Medicine, The University of Calgary, Calgary, Canada.

Tirés à part

Alejandro Grassino, M.D., Hôpital Notre-Dame, 1560, rue Sherbrooke est, Montréal, Québec, Canada, H2L 4K8.

Article reçu le : 17.6.82

Avis du comité de lecture le : 25.8.82

Acceptation définitive le : 30.8.82

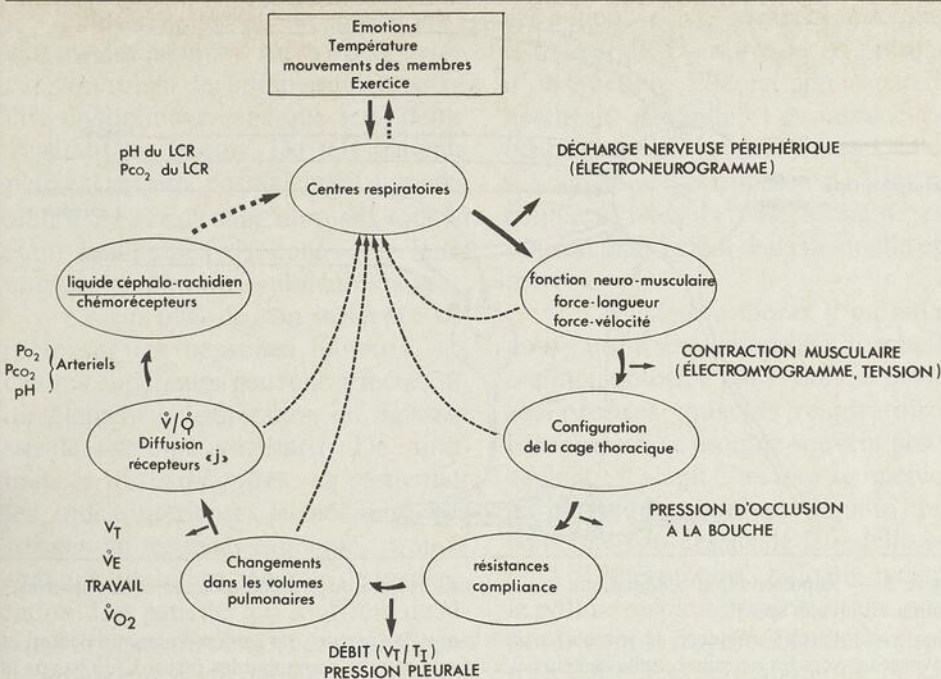


Figure 1 — Représentation schématique des servomécanismes de la respiration. La décharge des centres respiratoires subit diverses transformations avant de devenir un stimulus des chémo-récepteurs. Les principales étapes sont indiquées par un ovale. Entre ces étapes, nous avons indiqué les mesures qui peuvent être faites pour évaluer cette décharge. Les lignes pointillées indiquent l'origine des informations retournant par un mécanisme de feed-back au centre respiratoire.

circonstances diverses : ces variables ne sont pas représentées non plus.

Les centres respiratoires

Les centres respiratoires ont beaucoup intéressé les physiologistes depuis les expériences de Legallois (1812) qui a démontré que la respiration pouvait être maintenue par la seule action du bulbe¹. Il existe de nombreuses revues récentes des dernières données expérimentales sur la régulation nerveuse de la respiration chez le mammifère auquel nous référons nos lecteurs²⁻¹¹. Nous retiendrons, à titre d'exemple, le modèle des centres respiratoires du chat qui reproduit théoriquement assez fidèlement celui de l'être humain.

Les centres bulbaires

Les neurones respiratoires bulbaires sont concentrés dans les noyaux ambigus et rétroambigus (le groupe respiratoire ventral) et dans le noyau du tractus solitaire (le groupe respiratoire dorsal), tel qu'indiqué dans la figure 2. Dans le groupe respiratoire ventral, les neurones expiratoires sont concentrés à l'extrémité Postérieure tandis que les neurones inspiratoires sont regroupés à l'extrémité antérieure. Leurs axones croisent dans le bulbe et descendent dans le cordon ventrolatéral jusqu'aux niveaux segmen-

taires, intercostaux, phréniques et abdominaux, où ils forment des synapses avec les neurones spinaux. Les données récemment rassemblées ne semblent pas confirmer l'hypothèse selon laquelle deux groupes de neurones génèrent le rythme respiratoire en s'inhibant réciproquement l'un et l'autre. Le mécanisme véritable par lequel le rythme respiratoire est généré demeure obscur. Des neurones dont le comportement pourrait expliquer le réflexe de Hering-Breuer ont été trouvés dans le noyau du tractus solitaire où de nombreux neurones montrent une augmentation de leur activité pendant l'inspiration : cette augmentation d'activité proviendrait de l'augmentation du volume pulmonaire dont l'information est transmise par les récepteurs pulmonaires à l'élongation. L'atteinte d'un certain seuil d'activité de ces neurones entraînerait la mise en jeu d'un interrupteur qui inhiberait très fortement tous les neurones inspiratoires et arrêterait ainsi toute activité inspiratoire⁶⁻¹³.

Le centre pneumotaxique

Le centre pneumotaxique de Lunsden¹⁴ est situé dans la partie antérieure de la protubérance. Une stimulation électrique de cette région provoque

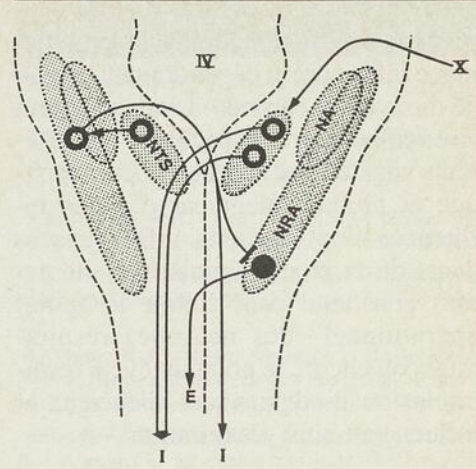


Figure 2 — Schéma des centres bulbaires. NTS = Noyau du tractus solitaire NA = Noyau ambigu NRA = Noyau rétro-ambigu I = Neurones inspiratoires E = Neurones expiratoires IV = Quatrième ventricule X = Nerfs vagues

l'arrêt de l'inspiration et le début de l'expiration. Une décharge de ces noyaux semble interférer avec les signaux vagues provenant des récepteurs de volume pulmonaire pour limiter la durée de l'inspiration et, en conséquence, déterminer la fréquence respiratoire. Le rôle de ce centre chez les chats éveillés n'est pas évident puisque des animaux avec des lésions chroniques de cette zone présentent des cycles respiratoires à peu près normaux.

L'apneuse

Un animal dont les nerfs vagues sont sectionnés et le centre pneumotaxique est détruit présente une apneuse : il inspire et continue à contracter ses muscles inspiratoires pendant une longue période avant de permettre à l'expiration de commencer. Pour expliquer ce phénomène, les premiers expérimentateurs supposaient l'existence d'un ensemble de neurones inspiratoires dans la protubérance inférieure qui nécessitait, pour produire une respiration continue, une inhibition rythmique du centre pneumotaxique. Ils supposaient que le centre inspiratoire apneustique avait plus d'importance que le centre bulbaire dans la respiration normale. Cependant, aucune décharge respiratoire rythmique n'a pu être mise en évidence dans la région du soi-disant centre apneustique.

Les interprétations modernes de l'apneuse supposent qu'une action constante est exercée sur les muscles inspiratoires et expiratoires et que cette action constante est assez forte pour vaincre d'autres influx nerveux affé-

rents. Cette action naît dans les neurones d'action tonique de la protubérance inférieure et dépendrait du niveau de dioxyde de carbone. L'apnée peut être inhibée par une décharge des afférents vagues, par le centre pneumotaxique et probablement par d'autres influences dont certains influx ascendants de la moelle épinière. Cette action constante peut établir le "point opérationnel" des neurones respiratoires ou encore le point du cycle respiratoire où ils deviennent silencieux et influencent ainsi l'expiration⁹.

Le contrôle au niveau spinal

Bien que les rythmes respiratoires principaux semblent être générés dans le bulbe chez les animaux anesthésiés, une quantité considérable d'intégration de signaux naissant à différents niveaux du névraxe peut survenir au niveau spinal segmentaire avant que le signal final ne soit transmis le long des neurones moteurs alpha. Ce sujet a été revu en détail par Davis⁷. La figure 3 illustre un diagramme de certaines des connexions principales. Il est probable que les mêmes neurones moteurs alpha puissent être influencés séparément par des influx descendant dans le faisceau cortico-spinal. La toux est probablement sous le contrôle d'une autre voie.

Le contrôle nerveux de la respiration chez l'homme

Chez l'homme, et tout particulièrement chez l'homme conscient, il est improbable que les circuits de contrôle étudiés dans les préparations animales soient responsables des types respiratoires observés. Les études de patients sont difficiles à interpréter car l'étendue exacte de la lésion est rarement connue et, si elle l'est, elle est rarement assez petite pour permettre une analyse précise des centres et faisceaux atteints. Le réflexe de Hering-Breuer qui est le mécanisme le mieux compris chez les chats est très faible chez l'homme anesthésié et n'a pas été mis en évidence chez l'homme éveillé. Les patients qui souffrent de lésions du tronc cérébral montrent parfois une respiration apneustique ou ataxique, mais ces types respiratoires se retrouvent rarement. Dans de tels cas, la lésion atteint de nombreux noyaux et faisceaux, et la comparaison avec les modèles animaux est difficile¹¹⁻¹⁶.

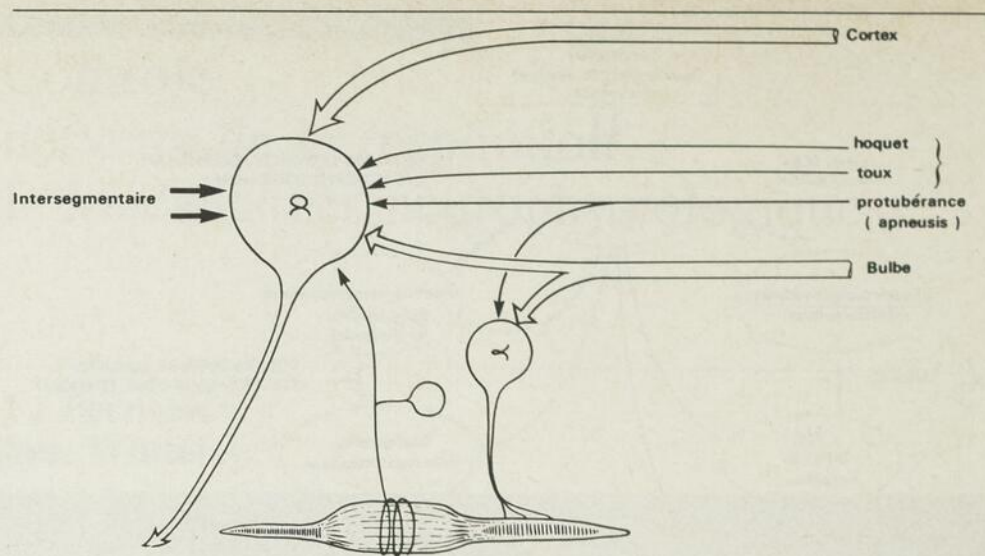


Figure 3 — Représentation schématique des neurones respiratoires alpha-moteurs et des neurones gamma au niveau spinal. Vous remarquerez l'influence de stimuli naissant à tous les niveaux du système nerveux central et convergeant vers les neurones alpha-moteurs. La boucle gamma comprend les fuseaux (en bas de la figure) qui sont situés principalement dans les muscles intercostaux.

L'analyse de nombreuses observations cliniques conduit à un diagramme du système de contrôle chez l'homme tel qu'il est représenté dans la figure 4. La respiration est sous un contrôle à la fois volontaire et automatique. Les influx des centres respiratoires bulbaires sont conduits au niveau segmentaire par le secteur ventrolatéral de la moelle et c'est probablement par cette voie que les stimuli métaboliques tels que l'oxygène, le dioxyde de carbone et la température atteignent les neurones inférieurs. Il est prouvé que, chez l'homme éveillé, la respiration est en grande partie sous le contrôle direct du cortex cérébral qui envoie ses influx à la moelle par le faisceau cortico-spinal. Une lésion du système végétatif secondaire à une atteinte de la moelle dans sa région ventro-latérale peut parfois donner naissance à un syndrome appelé "sort d'Ondine" au cours duquel on observe une respiration quasi normale lorsque le malade est éveillé, mais l'apparition d'une apnée lorsqu'il s'endort. Le sujet endormi dépend probablement davantage du système végétatif ou métabolique, alors qu'éveillé il semble capable de respirer spontanément. Des sujets à qui l'on demande de lire à haute voix tandis qu'ils respirent du dioxyde de carbone par une méthode de réinspiration ont une très faible réponse ventilatoire car le système cortical qui règle la ventilation pour l'adapter à la parole négligerait le stimulus métabolique¹⁷. Des patients paralysés, hyperventilés artificiellement pendant une longue période, tentent de mainte-

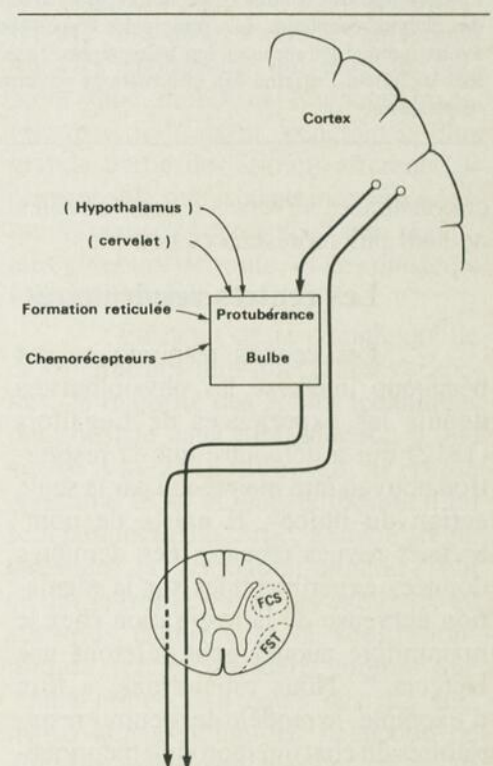


Figure 4 — Voies métabolique et corticale de l'innervation motrice des muscles inspiratoires. FCS = Faisceau cortico-spinal (cortical) FST = Faisceau spino-thalamique (métabolique)

nir leur ventilation lorsqu'ils sont débranchés, indépendamment des gaz du sang, mais, lorsqu'ils s'endorment, leur ventilation diminue et les gaz du sang retournent à la normale¹⁸. Après une période d'hyperventilation volontaire, les sujets normaux voient leur ventilation retourner très lentement à la normale et leur PCO₂ reste basse pendant plusieurs minutes¹⁹. Il semble donc y avoir un système, relativement indépendant des facteurs chimiques

qui tente de maintenir la ventilation à son niveau habituel. Le système cortical contrôlant le comportement peut être endommagé sans que le système végétatif ne le soit. De tels patients peuvent respirer normalement et maintenir leurs gaz du sang normaux tout en étant incapables de contracter leurs muscles respiratoires volontairement.

En plus de son influence directe sur les neurones moteurs, les centres supérieurs peuvent affecter indirectement la respiration en agissant sur le système végétatif. De nombreuses zones du cortex, en particulier les zones inférieures et médianes, associées au système limbique, produisent une inhibition générale de la respiration. Les patients qui souffrent de lésions diffuses du cortex cérébral répondent plus que normalement aux stimuli métaboliques²⁰.

Il est difficile de déterminer l'importance du contrôle spinal chez l'homme parce que les enregistrements nécessaires ne peuvent être faits. Récemment cependant, il est devenu évident que les muscles respiratoires peuvent s'adapter à de nombreuses résistances à leurs mouvements et il est raisonnable de penser qu'une partie de cette adaptation prend place au niveau spinal.

Lorsqu'on applique une charge mécanique au système respiratoire d'un sujet éveillé, par exemple, une résistance inspiratoire externe, la diminution du volume courant est beaucoup moins importante que celle prévue par de simples considérations de pression, de débit et d'impédance. Une bonne partie de la compensation pour les charges mécaniques est explicable par les propriétés intrinsèques du muscle : si la charge oblige les muscles à se contracter lentement, ils développent une force plus importante à cause de leurs propriétés force-longueur et force-vélocité²¹. Cette compensation est immédiate et observée au cours de la première respiration qui suit l'application de la force. Si la charge reste en place pendant plusieurs respirations, on observe une compensation supplémentaire progressive, indépendante des stimuli chimiques²². Cette forme de compensation a été démontrée chez le sujet éveillé par la mesure de la pression d'occlusion lors d'addition de résistances externes²³ et dans l'asthme²⁴. Elle n'est observée que chez certains patients souffrant de maladie pulmonaire obstructive chronique²⁵ et son absence pourrait expliquer que certains de

ces patients soient incapables de maintenir leur PCO₂ normale en présence d'obstruction. Elle est abolie par l'anesthésie générale²⁶. Les connections centrales et les voies afférentes de ces mécanismes d'adaptation ne sont pas connues, mais la voie afférente est vraisemblablement dans la moelle épinière.

Quand le thorax d'un enfant nouveau-né est comprimé manuellement ou déformé par la contraction de ses propres muscles respiratoires, l'inspiration se termine souvent précocement : il s'agit d'un réflexe intercostal phrénique spinal qui "monte" probablement au-dessus de la moelle jusqu'à "l'interrupteur" bulbaire puisque le rythme respiratoire de base est modifié. Il semble responsable des irrégularités dans le type respiratoire de certains nouveau-nés et pourrait être présent pendant le sommeil chez les adultes²⁷⁻³⁰.

Note :

Cet article est le premier d'une série de quatre sur le Contrôle nerveux de la respiration. Les trois prochains articles traiteront successivement des "Méthodes d'évaluation clinique", des "Modifications au cours de certaines maladies" et de "La dyspnée".

Summary

The article refers to the respiratory servo loop shown in Fig. 1 and places particular emphasis on the nervous structures which constitute the "Respiratory centers". In the past, it has been described several clusters of neurons in the bulb and protuberance, the excitation of which brought about peculiar alterations in normal breathing.

Pathological lesions in those regions resulted in particular abnormalities in the breathing patterns such as apneustic breathing, ataxic breathing, lack of automatic breathing (Ondine curse) etc. Presently the respiratory centers are functionally conceptualized as a net of neurons which integrate inputs from receptors and deliver a well coordinated neural output to a variety of respiratory muscles. Most of the mechanisms by which the excitation or inhibition of the neurons occurs remain unknown. Most of the studies on this topic have been concentrated in a few servo loops such as the effect of hypoxia, CO₂, vagally mediated reflexes or muscle spindle reflex.

Note :

This is the first of a series of four review articles on The Neural Control of Breathing. This article is going to be followed by "Methods for clinical evaluation of the neural control", "Modifications during various clinical conditions" and "Dyspnea".

Bibliographie

1. Legallois C.J.J. : Expériences sur le principe de la vie. D'Hantel Paris, p328, 1812.
2. Berger A.J., Mitchell R.A. et Severinghaus J.W. : Regulation of respiration. 2. New Engl. J. Med., 1977 ; 297 : 138-143.
3. Karcewski W.A. : Dans : Respiratory Physiology. Ed. J.G. Widdicombe, Butterworths, London, 1974.
4. Mitchell R.A. et Berger A.J. : Neural regulation of respiration. Amer. Rev. Resp. Dis., 1975 ; 111 : 206-224.
5. Wyman R.J. : Neural regulation of the breathing rhythm. Dans : Annual Review of Physiology. E. Knobil, ed., Annual Review Inc. Palo Alto, 417-448, 1977.
6. Bradley G.W., Von Euler C., Martilla I. et Roos B. : A model of the central and reflex inhibition of inspiration in the cat. Biol. Cybernetics, 1975 ; 19 : 105-116.
7. Newson-Davis, J. : Control of the muscles of breathing. Dans : Resp. Physiology. Ed. J.G. Widdicombe, Butterworths, London, 1974.
8. Hugelin A. : Anatomical organization of bulbopontine respiratory oscillators. Fed. Proc., 1977 ; 36 : 2390-2394.
9. Sears T.A. : The respiratory motoneuron and apneusis. Fed. Proc., 1977 ; 36 : 2412-2420.
10. Von Euler C. : The functional organization of the respiratory phase-switching mechanisms. Fed. Proc., 1977 ; 36 : 2375-2380.
11. Richter D.W. : Studies on the synaptic interconnection between bulbar respiratory neurons of cats. Physiol. Teach. 1979 ; 380 : 245-257.
12. Baumgarten R.V. et Kanzow E. : The interaction of two types of inspiratory neurons in the region of the tractus solitarius of the cat. Arch. Ital. Biol., 1958 ; 96 : 361-362.
13. Remmers J.E., Younes M.K., Baker J.P. : Termination of inspiration through graded inhibition of inspiratory activity. Aspen Lung Conference, Chest, 1977.
14. Lunsden T.L. : Observations on the respiratory centres in the cat. J. Physiol. (London) 1923 ; 57 : 153-160.
15. Critchlow L. et Von Euler C. : Intercostal muscle spindle activity and its motor control. J. Physiol. (London), 1968 ; 820-847.
16. Remmers J.E. : Inhibition of inspiratory activity by intercostal muscle afferents. Respir. Physiol., 1970 ; 10 : 358-383.
17. Phillipson E.A., McLean P.A. et Zamel N. : Interaction of the automatic and behavioral respiratory control systems. Clin. Res., 1977 ; 25 : 714a.
18. Smith A.C., Spalding J.H.K., Watson W.E. : CO₂ as a stimulus to spontaneous ventilation after prolonged artificial ventilation. J. Physiol., 1962 ; 160 : 32-39.
19. Fink B.R. : Influence of cerebral activity in wakefulness and regulation of breathing. J. Applied Physiol., 1961 ; 15-24.
20. Plum F. : Dans : Breathing. Ed. R. Porter, J. & A. Churchill, London, 1970.
21. Milic-Emili J. et Pengelly L.D. : Ventilatory effects of mechanical loading. Dans : The Respiratory Muscles. Ed. E.J.M. Campbell, E. Agostini et J. Newson-Davis. Lloyd-Luke, London, 271-290, 1970.
22. Campbell E.J.M., Dinnick O.P. et Howell J.B.L. : The immediate effects of elastic loads on the breathing of man. J. Physiol., 1961 ; 156 : 260-273.
23. Lopata M., La Fata J., Evanich M.J., Lourenço R.V. : Effects of flow resistive loading on mouth occlusion pressure during CO₂ rebreathing. Amer. Rev. Resp. Dis., 1977 ; 115 : 73-81.
24. Zackan H., Despas P.J. et Anthonisen N.R. : Occlusion pressure responses in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Amer. Rev. Resp. Dis., 1976 ; 114, 917-927.

25. Altose M.D., McCauley W.C., Kelsen S.G. et Cherniack N.S. : Effects of hypercapnia and inspiratory flow-resistive loading on respiratory activity in chronic airways obstruction. *J. Clin. Invest.*, 1977 ; 59 : 500-507.

26. Whitelaw W.A., Derenne J.Ph., Couture J. et Milic-Emili J. : Adaptation of anesthetized men to breathing through an inspiratory resistor. *J. Appl. Physiol.*, 1976 ; 41 : 285-291.

27. Hagan R., Bryan A.C., Bryan M.H. et Gulston G. : Neonatal chest wall afferents and regulation of respiration. *J. Appl. Physiol.*, 1977 ; 42 : 62-67.

28. Lederer D.H., Altose M.D., Kelsen S.G. et Cherniack N.S. : Comparison of occlusion pressure and ventilatory responses. *Thorax*, 1977 ; 32 : 212-220.

29. Grassino A.E., Derenne J.P., Almirall J., Milic-Emili J. et Whitelaw W. : Configuration of the chest wall and occlusion pressures in awake humans. *J. Appl. Physiol. R.E.E.P.* 1981 ; (1) : 134-142, 1981.

30. Green M., Mead J. et Sears T.A. : Effects of loading on respiratory muscle control in man. Dans : *Loaded Breathing*. Ed. L.D. Pengelly, A.S. Rebeck et E.J.M. Campbell, Longman, Canada, 1974.

suite de la bibliographie de la page 54

14. Olah E., Rak K. : Prognostic value of chromosomal findings in the blast phase of PHi positive chronic myeloid leukemia. *Int. J. Cancer*, 1981 ; 27 : 287.

15. Berger R., Bernheim A., Bussel A. : Chromosome Philadelphia par t(9:22) et t(1:9:22) en mosaïque. *Nouv. Rev. Fr. Hématol.*, 1981 ; 23 : 209.

16. Sokal J.E. : Significance of Phi-negative marrow cells in Phi positive chronic granulocytic leukemia. *Blood*, 1980 ; 56 : 1072.

17. Fialkow P.J., Martin P.J., Najfeld V., Penfold G.K., Jacobson D.J., Hansen J.A. : Evidence for a multistep pathogenesis of chronic myelogenous leukemia. *Blood*, 1981 ; 58 : 158.

18. Geurts Van Kessel A.H.M., Brinke Ten H, Boere Wam, Boer den, W.C., Grootde P.G., Hogemeijer A., Meera Khan P., Pearson P.L. : Characterisation of the Philadelphia chromosome by gene mapping. *Cytogenet. Cell. Gent.*, 1981 ; 30 : 83.

19. Singer J.W., Arling Z., Neifeld V., Adamson J.W., Kewpein S., Clarkson B., Fialkow P.J. : Restoration of non clonal, presumably normal hematopoiesis accompanying a chemotherapeutic conversion of Phi positive (!) chronic myelogenous leukemia CML to Phi negative (+). *Blood*, 1979 ; 54 : 176A.

suite de la bibliographie de la page 57

13. Madias J.E. : The syndrome of variant angina culminating in acute myocardial infarction. *Circulation*, 1979 ; 59 : 297.

14. Maseri A., Severi S., De Nes M. et coll. : Variant angina : one aspect of a continuous spectrum of vasospastic myocardial ischemia. *Amer. J. Cardiol.*, 1978 ; 42 : 1019.

15. Maseri A., L'Abbate A., Baroldi G. et coll. : Coronary vasospasm as a possible cause of myocardial infarction. *New Engl. J. Med.*, 1978 ; 299 : 1271.

16. Oliva P.B., Breckinridge J.C. : Arteriographic evidence of coronary arterial spasm in acute myocardial infarction. *Circulation*, 1977 ; 56 : 366.

17. Folts J.D., Rowe G.G. : Platelet aggregation in partially obstructed vessels and its elimination with aspirin. *Circulation*, 1976 ; 54 : 365.

18. Tada M., Kuzwya T., Inoue M. et coll. : Elevation of thromboxane B₂ levels in patients with classic and variant angina pectoris. *Circulation*, 1981 ; 64 : 1107.

19. Neri-Serneri G.G., Gensini G.F., Abbate R. et coll. : Increased fibrino-peptide A formation and thromboxane A₂ production in patients with ischemic heart disease : relationship with coronary pathoanatomy, risk factors and clinical manifestations. *Amer. Heart. J.*, 1981 ; 101 : 185.

20. Pitt B., Elliott E.C., Gregg D.E. : Adrenergic receptor activity in the coronary arteries of the unanesthetized dog. *Cir. Res.*, 1967 ; 21 : 75.

21. Haft J.I., Gershengorn K., Kranz P.O. : Protection against epinephrine-induced myocardial necrosis by drugs that inhibit platelet aggregation. *Amer. J. Cardiol.*, 1972 ; 30 : 838.

22. Rahe R.H., Bennett L., Romo M., Siltanen P., Arthur R.J. : Subjects recent life changes and coronary heart disease in Finland. *Amer. J. Psychiat.*, 1973 ; 130 : 1222.

23. Jenkins C.D. : Recent evidence supporting psychological and social risk factors for coronary disease. *New Engl. J. Med.*, 1976 ; 294 : 987.

REVUE DE LIVRE

Maladies dites systémiques

M.F. Kahn; A.P. Peltier et coll. Flammarion, Paris, 1982

De nos jours, il n'est plus guère possible qu'un ouvrage d'une telle envergure soit l'oeuvre d'un seul ou de deux auteurs. Voilà pourquoi les coordonnateurs se sont adjoint plus de cinquante collaborateurs qui unirent leurs connaissances pour produire un des plus beaux et surtout un des meilleurs livres que nous ayons consultés ces derniers temps. Il traite des maladies systémiques, le mot systémique étant employé dans le sens anglais du terme, c'est-à-dire maladie qui frappe plusieurs systèmes. La connaissance de ces maladies, après quelques piétinements, a connu ces dernières années une progression sensible grâce à la marche galopante de l'immunologie. On retrouve dans ce livre l'ensemble des connaissances acquises jusqu'à ce jour. Il s'adresse d'abord aux internistes ou aux autres spécialistes intéressés à ce groupe de maladies, aussi bien qu'aux internes et aux résidents en formation.

Les auteurs ont su réaliser la synthèse harmonieuse des données cliniques avec les acquisitions immu-

nopathologiques, génétiques, microbiologiques et biochimiques les plus récentes.

L'ouvrage se divise en deux parties de longueur inégale. La première partie comprend quatre chapitres qui traitent respectivement d'inflammation, d'immunopathologie, d'immunogénétique et de microbiologie et virologie. Cette synthèse des données fondamentales, nécessaire à celui qui veut dénouer l'écheveau de ces maladies complexes, permettra d'entreprendre, dans la deuxième partie, l'analyse de la trentaine de maladies ou de syndromes groupés sous l'appellation de maladies systémiques. Près de 700 pages forment cette seconde partie. On consacre à chaque entité traitée (polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux, vascularite nécrosante, syndrome de Goodpasture, purpuras vasculaires, sarcoïdose, etc.) un nombre de pages différent selon son importance. Les descriptions claires et précises des divers modes d'expression clinique de ces maladies sont assortis de physiopathologie, de signes biologiques, des différentes

voies d'exploration diagnostique et de la thérapeutique appropriée.

Chaque chapitre est de la même encre. Aucune disparité entre eux et similitude dans la façon de les rédiger. Les coordonnateurs ont pu réaliser cette uniformité qui manque si souvent aux ouvrages écrits en collaboration. Pas de faiblesse, pas d'inégalité, l'intérêt du lecteur demeure soutenu au rythme de sa lecture. Des photos de très belle qualité illustrent certains chapitres, mais nous avons été surtout frappé par la clarté des schémas qui résument certains points complexes, comme par exemple celui de la synthèse du procollagène par les fibroblastes ou celui des mécanismes d'action possibles des lymphocytes et de leurs lymphokines dans la réaction inflammatoire. Plusieurs tableaux récapitulatifs complètent le texte.

Ce volume de 800 pages, illustré de 195 figures, fut revêtu d'une reliure très bien exécutée, solide, d'un rouge écarlate et au demeurant fort belle.

Marcel Cadotte

Aspects radiologiques de l'oedème pulmonaire dans la maladie pulmonaire obstructive chronique

Guy Cousineau⁽¹⁾, Pierre Leveillé⁽²⁾
et Paul Lemire⁽³⁾

Résumé

L'insuffisance cardiaque gauche survenant chez un patient atteint d'une maladie pulmonaire obstructive chronique a une présentation radiologique différente de l'oedème pulmonaire classique. Quelques cas d'oedème pulmonaire atypique sont présentés ainsi qu'une revue de la physiopathologie expliquant l'aspect radiologique.

En radiologie diagnostique, la coexistence de plusieurs entités pathologiques a toujours rendu l'interprétation difficile. L'insuffisance cardiaque gauche ajoutée à une maladie pulmonaire obstructive chronique ne fait pas exception à la règle. La littérature radiologique a mis peu d'emphasis sur les manifestations radiographiques de l'oedème pulmonaire survenant chez un patient atteint d'une maladie pulmonaire obstructive chronique, même si ce tableau clinique se présente assez fréquemment. Nous avons donc cru qu'il pouvait être utile de revoir ce sujet. Nous présenterons quelques cas tant du point de vue clinique que radiologique et nous discuterons de la physiopathologie pouvant nous permettre de mieux comprendre les aspects radiologiques inhabituels.

1^{re} observation

Monsieur L.B. est un patient de 67 ans, fumeur de 20 cigarettes par jour, depuis 40 ans. On le sait atteint d'une maladie pulmonaire obstructive chronique. Depuis quelques jours, il note une aggravation de sa dyspnée d'effort avec, en plus, des épisodes de dyspnée paroxystique nocturne. Il n'y a aucun symptôme clinique suspect d'infection pulmonaire. À l'examen physique, le patient est cyanosé avec des jugulaires distendues et un murmure vésiculaire diminué. Des râles pulmonaires sous-crépitaux sont pré-

sents. Le rythme cardiaque est régulier à 120/minutes, sans souffle, mais avec un gallop. Il n'y a pas d'oedème des membres inférieurs. La radiographie pulmonaire (figure 1) faite à l'admission en postéro-anterieur démontre une hypertransparence pulmonaire prédominante aux sommets. Aux bases, mais principalement à droite, il existe des infiltrations alvéolaires, des lignes de Kerley B et une réaction pleurale droite. Vue le contexte clinique, le patient reçoit de la digitale et un diurétique. Son état s'améliore rapidement. L'examen de contrôle (figure 2), après 24 heures, révèle une amélioration importante avec la régression de l'oedème et de l'épanchement.

2^e observation

Monsieur G.V. est un patient diabétique de 59 ans, emphysémateux et angineux. Il consulte à l'urgence pour un problème de dyspnée progressive accompagnée de rétrosternale. À l'examen clinique, le patient est dyspnéique avec une tension artérielle de 160/130 et un rythme cardiaque à 140/minute. Les jugulaires sont distendues et l'auscultation cardiaque normale. Au point de vue pulmonaire, on note la présence de ronchis et de sous-crépitaux. L'E.C.G. montre de l'ischémie antéro-latérale et inférieure. Il existe une infiltration micro-nodulaire disséminée au poumon gauche et au lobe inférieur droit à la radiographie pulmonaire (figure 3) et quelques lignes de Kerley B à la base droite. Le patient est traité avec de la morphine et du lasix. Son état clinique s'améliore rapidement. L'examen de contrôle (figure 4) fait le lendemain démontre une régression de presque tous les changements.

1) C.R.P.C. "C", radiologiste à l'Hôpital Notre-Dame, professeur adjoint de clinique, Université de Montréal.

2) Résident en radiologie, Université de Montréal.

3) C.R.P.C. "C", radiologiste à l'Hôpital Notre-Dame, professeur agrégé de clinique, Université de Montréal.

Article reçu le : 15.2.82

Avis du comité de lecture le : 9.3.82

Acceptation définitive le : 29.3.82

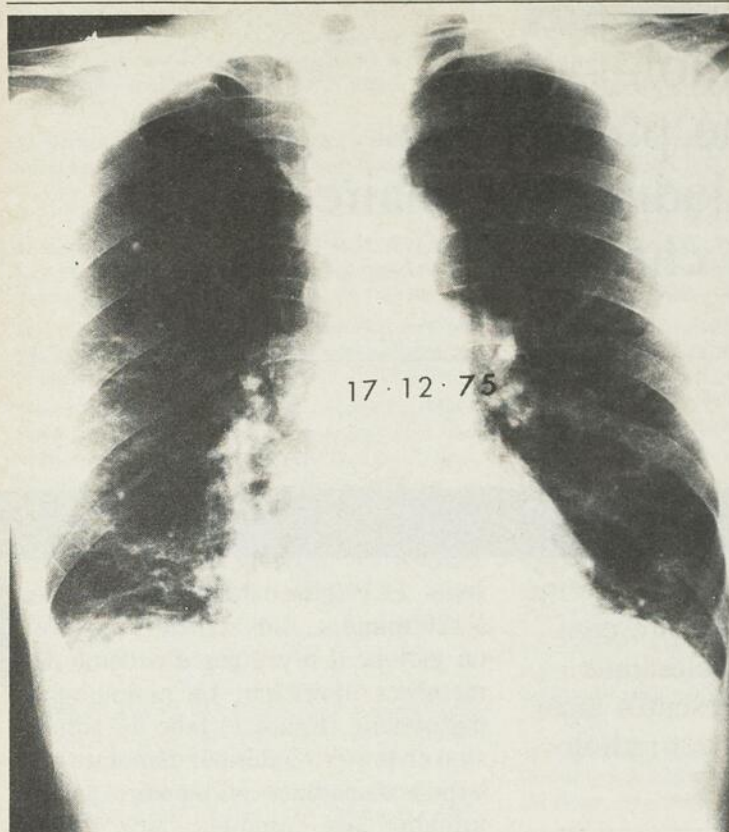


Figure 1 — Présence d'une infiltration alvéolaire à la base droite avec un petit épanchement. Signes radiologiques d'une M.P.O.C.

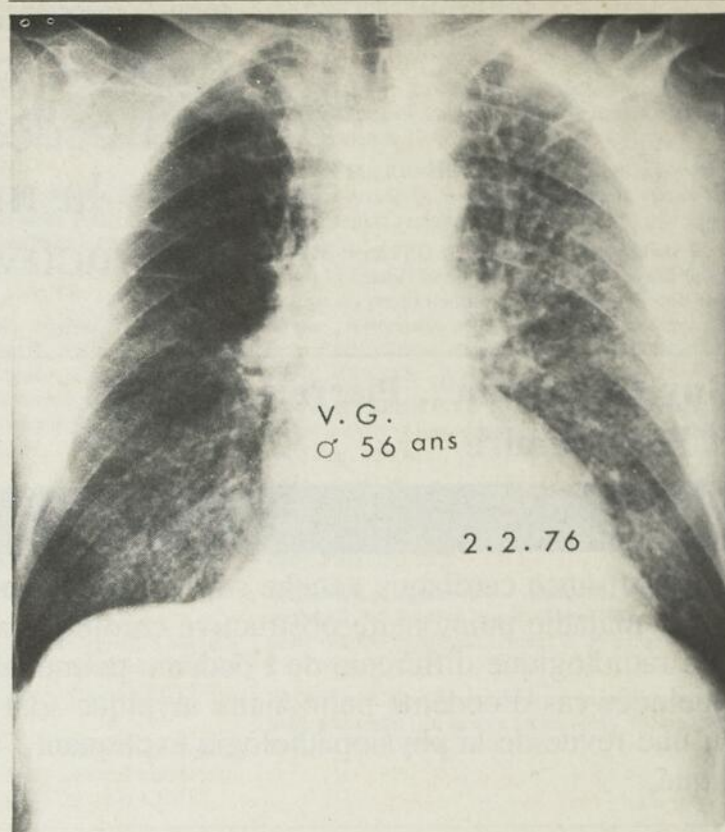


Figure 3 — Hyperinflation compatible avec une M.P.O.C., cardiomégalie, infiltration micronodulaire épargnant le lobe supérieur droit.

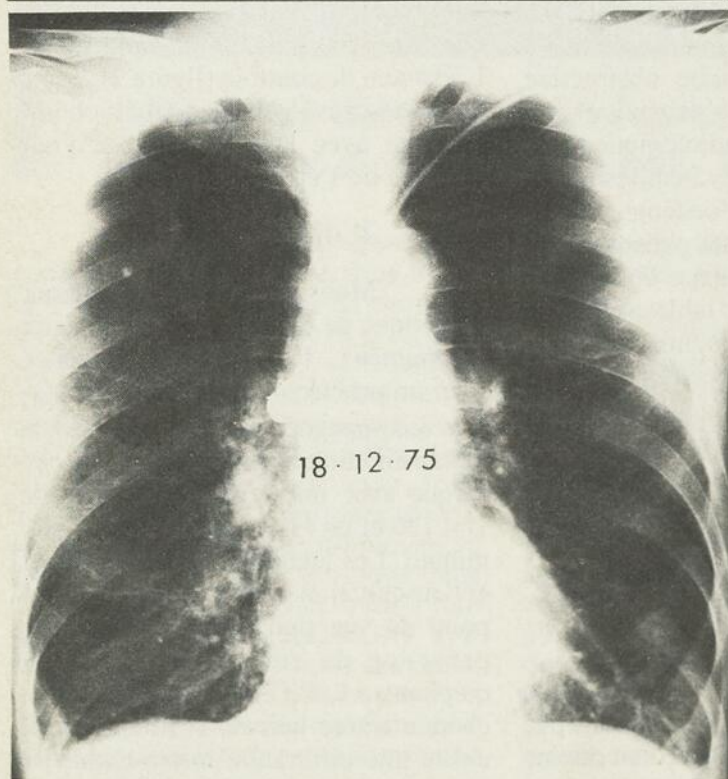


Figure 2 — Disparition presque complète de l'oedème et de l'épanchement après 24 heures.

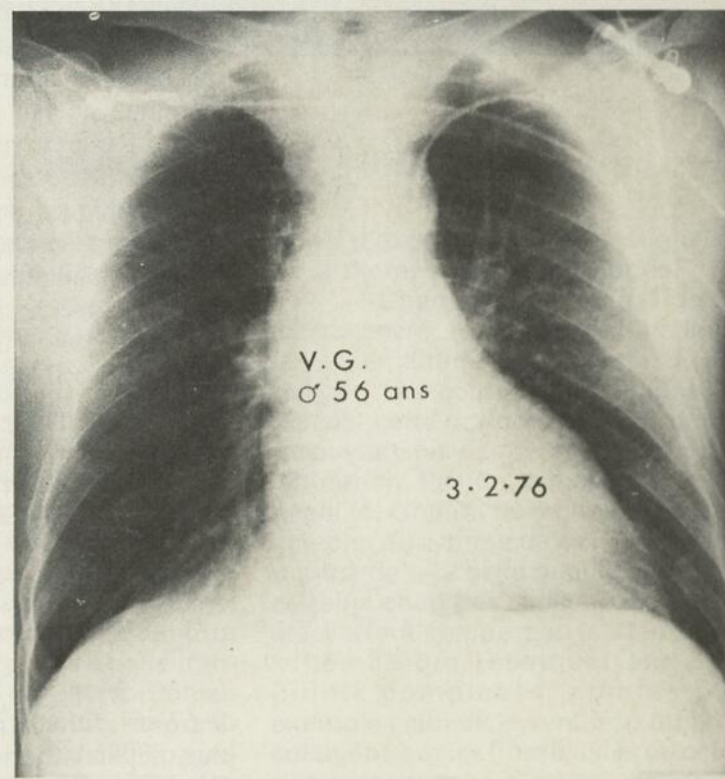


Figure 4 — Régression de l'infiltration après 24 heures.

3^e observation

Monsieur R.P., 80 ans, est un fumeur de 20 cigarettes par jour depuis 60 ans. Il présente des métastases cutanées d'un épithélioma indifférencié d'origine indéterminée, puisqu'il re-

fuse toute investigation. Dans ses antécédents, on remarque de l'angor pectoris et des épisodes de tachycardie auriculaire paroxystique. Il consulte à l'urgence pour dyspnée progressive, fièvre

et diaphorèse. L'examen physique montre un patient cachectique, tachypnéique, présentant des râles bronchiques et sous-crépitaux ainsi que de l'oedème des membres inférieurs. À la

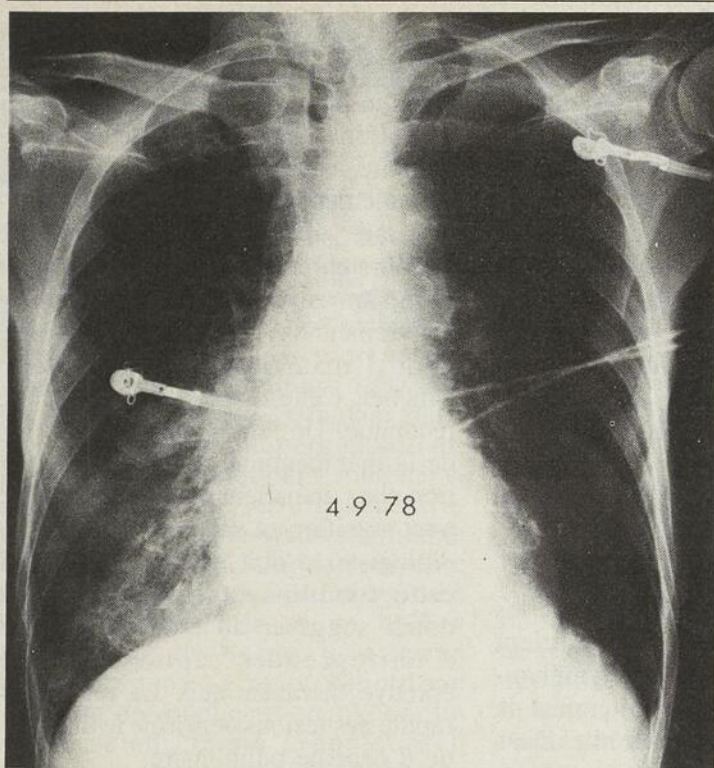


Figure 5 — Hyperinflation compatible avec une M.P.O.C., cardiomégalie et infiltration alvéolaire à la base droite.

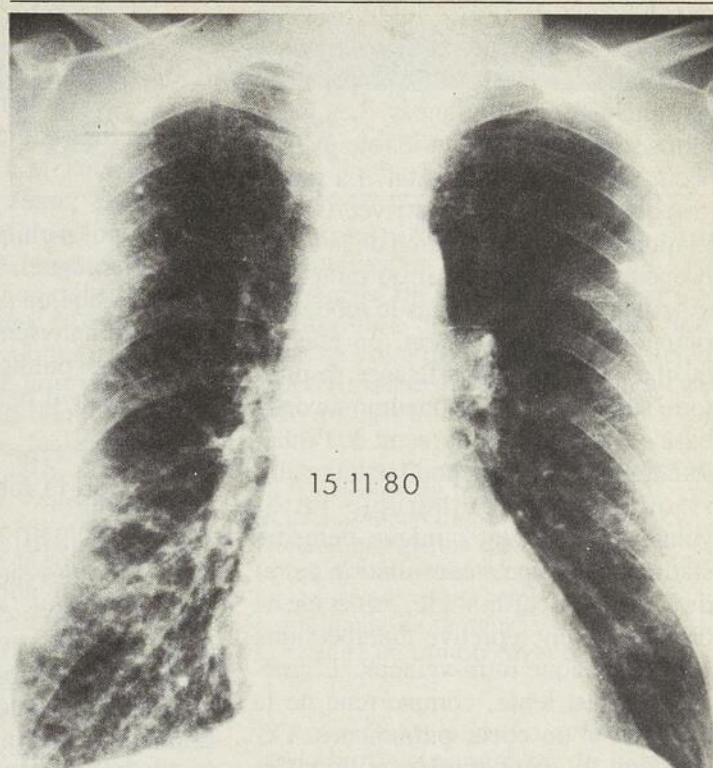


Figure 7 — Hyperinflation compatible avec une M.P.O.C. Aspect réticulaire de la base droite. Cardiomégalie.

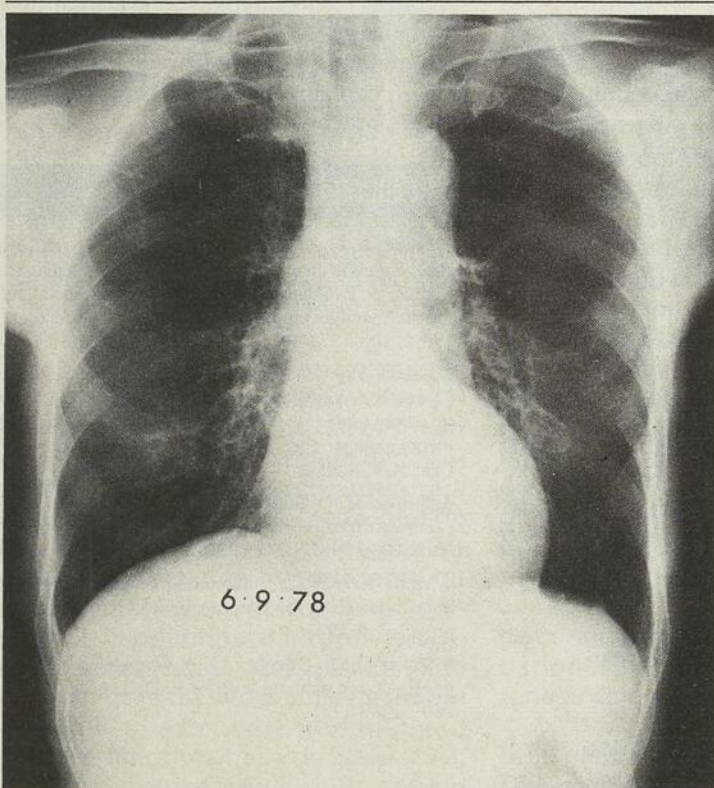


Figure 6 — Régression de l'infiltration après 48 heures.

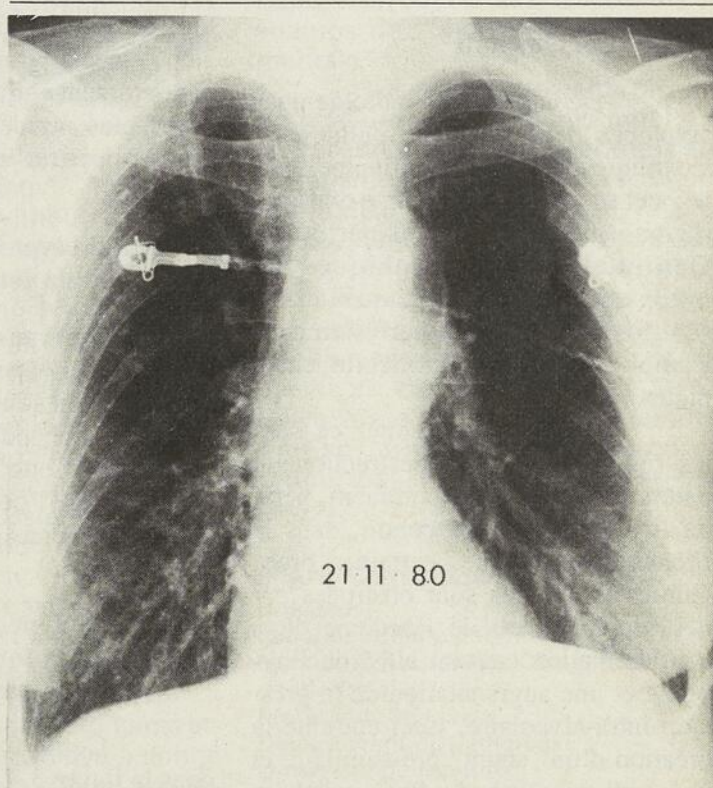


Figure 8 — Régression de l'aspect réticulaire.

radiographie pulmonaire (figure 5), la base pulmonaire droite est le siège d'une infiltration alvéolaire. Les poumons sont hypertransparents, ce qui est compatible avec une maladie pulmonaire obstructive chronique. Face à l'aspect clinique et radiologique, le patient reçoit des antibiotiques intraveineux, de la digitale et des diurétiques.

L'examen de contrôle (figure 6) après 48 heures démontre la régression de la consolidation alvéolaire de la base droite et une diminution de volume de la silhouette cardiaque. La vascularisation pulmonaire apparaît diminuée aux sommets et à la base gauche. La disparition rapide des lésions prêche en faveur d'un oedème atypique.

4^e observation

Monsieur R.C. est un patient de 60 ans, emphysémateux. Il consulte à l'urgence pour dyspnée progressive depuis 2 semaines s'accompagnant de toux et d'expectorations jaunâtres. À l'examen physique, le patient est polypnéique à 35/minute avec cyanose

péri-buccale et tirage intercostal. À l'auscultation pulmonaire, le murmure vésiculaire est diminué avec présence de ronchis et de sibilances. Les jugulaires sont distendues et le foie palpé à 4 cm sous le rebord costal. La radiographie pulmonaire à l'arrivée (figure 7) montre une accentuation de la trame broncho-vasculaire ainsi qu'un aspect réticulaire important dans le lobe inférieur droit. Cliniquement, on conclut qu'il s'agit d'une insuffisance respiratoire secondaire à une pneumonie de la base droite. Le patient reçoit de l'inhalothérapie, des bronchodilatateurs ainsi qu'une antibiothérapie intra-veineuse. Son état clinique demeure stationnaire. Après consultation en radiologie et en cardiologie, on décide de procéder à une épreuve thérapeutique avec diurétique intra-veineux. L'amélioration est lente, compte tenu de la présence d'un cœur pulmonaire. Cependant, la radiographie pulmonaire (figure 8) faite 5 jours plus tard démontre une régression considérable de l'accentuation de la trame broncho-vasculaire et de l'aspect réticulaire.

Discussion

De tels aspects radiologiques atypiques dans l'oedème pulmonaire s'expliquent à partir du principe qu'il ne peut se produire d'oedème dans des régions pulmonaires mal perfusées. Des études angiographiques¹ et isotopiques² ont démontré qu'il existe en effet des défauts de perfusion dans l'emphysème et la bronchite chronique.

Dans l'emphysème, ce sont les régions où il y a destruction du parenchyme et, secondairement, perte du lit vasculaire. Par contre, dans la bronchite chronique, certaines bronchioles terminales sont obstruées par des sécrétions ou de l'oedème dû à l'inflammation causant ainsi de l'hypoxie et une augmentation de la pression intra-alvéolaire. Ceci entraîne la création d'un "shunt" pré-capillaire et une redistribution du flot vasculaire vers des zones de meilleure ventilation ou de moindre résistance. Si on se réfère à l'étude de Hublitz et Shapiro³, il existerait quatre principaux types de présentation de l'oedème pulmonaire dans la maladie pulmonaire obstructive chronique.

Le type I ou la forme régionale

C'est la forme de présentation la plus fréquente dont l'exemple se trouve dans la figure 5. Dans cette forme, les zones d'infiltration sont le reflet topographique exact du lit vasculaire fonctionnel. Il est à noter que c'est l'image que l'on peut rencontrer chez le patient emphysémateux qui a une radiographie pulmonaire normale entre les épisodes d'oedème.

Le type II ou la forme interstitielle

Radiologiquement, cette forme se présente par des lignes septales de Kerley A et B. En effet, les mouvements respiratoires agiraient comme une pompe sur les lymphatiques périphériques et faciliteraient le drainage de la lymphe vers le hile. Dans la M.P.O.C., la compliance pulmonaire est diminuée et il y a une perte de l'élasticité. Ceci altère la ventilation et les lymphatiques s'engorgeraient alors plus facilement. On peut comprendre qu'une faible augmentation de la pression veineuse pulmonaire associée à cet engorgement entraîne un oedème interstitiel plus rapide chez l'emphysémateux comparativement à l'individu normal.

Le type III ou la forme réticulaire

Ce type présente une accentuation de l'aspect réticulaire (dirty chest) qui fait souvent partie intégrante de la maladie pulmonaire obstructive chronique. Cette modification est secondaire à de l'oedème interstitiel plus marqué que dans le type II (voir figure 7).

Le type IV ou la forme miliaire-nodulaire

Cette forme est démontrée dans la figure 3. Le mécanisme de production serait une destruction des alvéoles et un blocage des circuits collatéraux inter-alvéolaires (pores de Kohn et canaux de Lambert) par de la fibrose des septa. L'oedème est donc emprisonné à l'intérieur des espaces qui remplacent les alvéoles normaux et n'a pas tendance à la coalescence comme dans les formes classiques.

Conclusion

Les patients atteints d'une maladie pulmonaire obstructive chronique sont nombreux et l'oedème pulmonaire à distribution atypique n'est certainement pas une entité radiologique rare. L'insuffisance respiratoire entraîne chroniquement une mauvaise perfusion myocardique par un sang pauvrement oxygéné. Celle-ci favorise donc l'insuffisance ventriculaire gauche⁴. Cette manifestation doit être reconnue. Un retard dans l'instigation de la thérapeutique d'une telle condition chez un patient déjà hypoxémique peut signifier un décès rapide⁵. Le radiologiste se doit d'être sensibilisé à cette condition et dans le moindre doute suggérer au médecin traitant d'entreprendre rapidement une épreuve thérapeutique. La régression rapide des lésions confirme le diagnostic d'oedème pulmonaire.

Summary

Various aspects of the most frequent roentgenologic presentation of pulmonary edema in chronic lung disease are presented. The basic physiopathology which explains the roentgenographic features is reviewed.

Bibliographie

1. Jacobson G., Turner A., Balchum O.J. et Jung R., : Vascular changes in pulmonary emphysema. The Radiologic Evaluation by Selective and peripheral pulmonary wedge angiography. *Amer. J. Roentgen.*, 1967 ; 100 : 374-396.
2. Levan Marvin N., Bass H., Anthonisen N., et Fraser R.G., : Microvascular circulation of the lungs in emphysema : correlation of results obtained with roentgenologic and radioactive-isotope techniques. *J. Can. Ass. Radiol.*, 1968 ; 19 : 130.
3. Hublitz U.F., Shapiro J.H., : Atypical pulmonary patterns of congestive failure in chronic lung disease. *Radiology*, 1969 ; 93 : 995-1006.
4. Milne Eric N.C., : correlation of physiologic findings with chest roentgenology. *R.C.N.A.*, vol. XI, no. 1, avril 1973.
5. Steven P.M., Terplan M. et Knowles J.H., : Prognosis of cor pulmonale. *New Engl. J. Med.*, 1963 ; 269 : 1289-1291.

Hans Selye 1907-1982

Le Dr Hans Selye, directeur de l'Institut de Médecine et de Chirurgie expérimentales de l'Université de Montréal et fondateur de l'Institut International du Stress, est mort à Montréal, le samedi 16 octobre 1982. Selye est né à Vienne, le 26 janvier 1907. Son père, son grand-père et son arrière grand-père étaient médecins. Après des études en Tchécoslovaquie, il entra à l'Université allemande de Prague en 1924. L'année suivante il continua ses études de médecine à l'Université de Paris, et, en 1926, à l'Université de Rome. Il retourna alors à Prague où il obtint d'abord son diplôme de médecine en 1929 et un doctorat en chimie organique en 1931. Cette même année, il émigra aux USA où il devint un boursier de la fondation Rockefeller au "Department of Biochemical Hygiene" de l'Université John Hopkins à Baltimore. L'année suivante, il vint à l'Université McGill. D'abord professeur adjoint de biochimie (de 1934 à 1937) il devint par la suite professeur adjoint (1937-1941) puis professeur agrégé (1941-1945) d'histologie à la même Université. En 1945, il fonda à l'Université de Montréal l'Institut de Médecine et de Chirurgie expérimentales dont il demeura le directeur jusqu'à sa retraite. Il fonda alors l'Institut International du Stress.

Il fit en 1936 les premières observations qu'il élaborait rapidement en sa théorie du stress : au cours d'études sur les effets des hormones ovariennes, il remarqua que des extraits impurs de cette glande produisaient un syndrome particulier caractérisé par une hypertrophie du cortex surrénalien, l'atrophie du thymus et l'apparition d'ulcères gastriques. La complète non spécificité de ce syndrome fut vite établie de même que ses phases caractéristiques : phase d'alarme, phase de résistance, phase d'épuisement, qu'il appela syndrome général d'adaptation. En une longue série de travaux, il tenta par la suite de montrer le rôle du stress dans "les maladies d'adaptation" et la pluricausalité de plusieurs syndromes expérimentaux. Selye était un endocrinologue classique avec une forte expérience d'histo-

pathologiste et de chirurgien expérimental. Il popularisa l'endocrinologie qui en était alors à ses débuts. Nous lui devons le premier "Textbook of Endocrinology" de calibre international et des termes, aujourd'hui familiers comme stress, glucocorticoïdes, minéralocorticoïdes, facteurs conditionnants, pluricausalité. Il découvrit en plus du stress le rôle antiinflammatoire des glucocorticoïdes, l'anesthésie aux stéroïdes, le rôle hypertensif des stéroïdes et des hormones hypophysaires et de multiples techniques encore couramment employées dans les laboratoires : la poche à granulome pour évaluer les effets antiinflammatoires possibles de médicaments, la production de nécroses ischémiques du myocarde, la production d'arthrites expérimentales, la réaction anaphylactoïde. Il est l'auteur de plus de 1 700 publications scientifiques et d'un grand nombre d'ouvrages souvent traduits en plusieurs langues. Il consacra la dernière partie de sa vie à ériger en philosophie son concept du stress et, réflexion de sa personnalité, son concept de "l'égoïsme altruiste". "The Stress of Life", "Stress without Distress" sont les résultats de ces efforts.

Selye consacra d'une façon exclusive toute sa vie adulte à la médecine expérimentale. Passionné de science, travailleur acharné, perfectionniste dans toutes ses activités, organisateur de génie, il conduisait son laboratoire où, à certaines périodes, oeuvraient 150 personnes, avec une discipline toute prussienne, teintée, pour un observateur averti, d'humour autrichien. Polyglotte consommé, il possédait à fond l'art de conquérir un auditoire. À certaines périodes il a donné plus de 100 conférences scientifiques par année.

À une pléiade d'étudiants attirés par son prestige, Selye a donné l'exemple d'une vaste culture scientifique, d'une grande rigueur intellectuelle et d'une capacité infinie de prendre de la peine. Ayant obtenu ses succès avec des méthodes simples, il insistait constamment sur la primauté de l'intuition, de l'observation la plus vaste possible et de l'intégration des connaissances par rapport

aux techniques de plus en plus complexes et, de son point de vue, limitantes, de la biologie cellulaire et moléculaire qui sont apparues pendant sa vie. Pour résumer sa pensée, il écrivit les phrases suivantes à l'entrée de son Institut :

Ni le prestige de ton sujet
Et la puissance de tes instruments
Ni l'étendue de tes connaissances
Et la précision de tes plans
Ne pourront jamais remplacer
L'originalité de la pensée
Et l'acuité de ton observation.

Selye a joué un rôle certain dans le développement de la médecine expérimentale au Québec. Il a introduit la tradition allemande de la pathologie expérimentale qui était alors complètement inconnue chez nous et a ouvert aux Québécois les champs de l'endocrinologie expérimentale.

Les développements récents de la neuroendocrinologie montrant la présence de toute une série de neurotransmetteurs putatifs de nature hormonale dans le cerveau, la présence, dans l'hypophyse et le cerveau, de systèmes hormonaux complexes dont le but semble être de tranquiliser, de calmer, de soulager la douleur, laissent présager un grand avenir au concept du stress. Le Dr Selye laisse dans le deuil sa femme, Louise, ainsi que cinq enfants : Catherine, Michel, Jean, Marie et André.

Marc Cantin, M.D., Ph. D.

Directeur
Laboratoire de pathobiologie
Institut de Recherches Cliniques
de Montréal
Professeur titulaire
Département de Pathologie
Université de Montréal

Issu de la recherche Upjohn sur le SNC

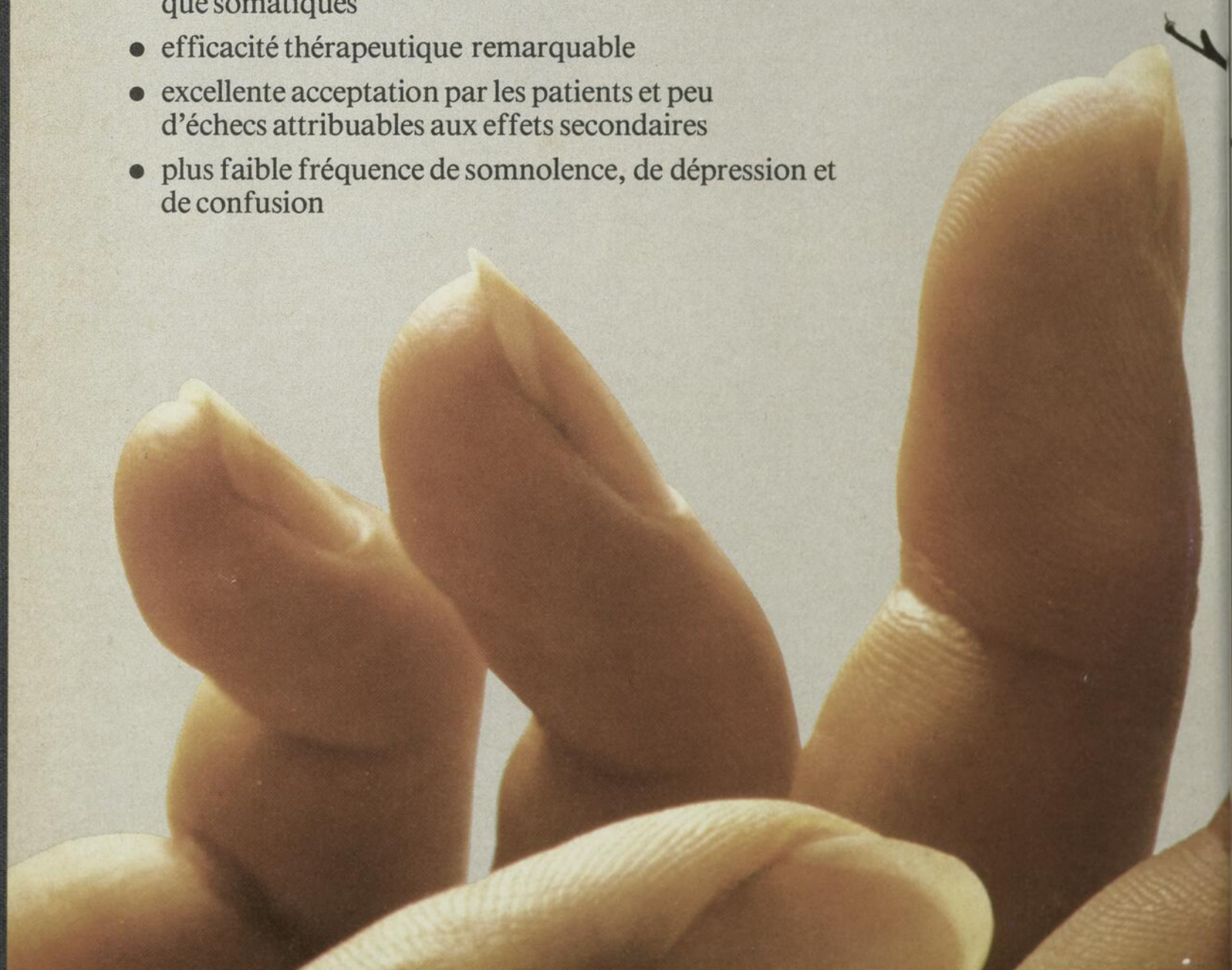
la promesse de

Xanax[®]
(alprazolam)

une différence mesurable

pour le patient anxieux

- réduit efficacement les symptômes, tant psychiques que somatiques
- efficacité thérapeutique remarquable
- excellente acceptation par les patients et peu d'échecs attribuables aux effets secondaires
- plus faible fréquence de somnolence, de dépression et de confusion





UN PRODUIT DE
LA RECHERCHE

Upjohn

SUR LE
SNC

824 MARQUE DÉPOSÉE: XANAX CF 1757.2

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

MEMBRE
ACIM

PAAB
CCPP

Anomalies chromosomiques et leucémie myéloïde chronique : l'expérience sherbrookoise.

Marcel Rochon⁽¹⁾, Lise Vaillancourt⁽¹⁾
Anne Boucher⁽²⁾ et Serge Massé⁽³⁾

Résumé

Les auteurs rapportent les résultats des études chromosomiques effectuées dans leur série de cas de leucémie myéloïde chronique. Deux phénomènes ont retenu leur attention : la présence de cellules normales au moment du diagnostic et l'apparition de lésions non-aléatoires à la transformation blastique. Une tentative de corréler ces remaniements avec un marqueur cytologique s'est avérée infructueuse dans cette étude préliminaire.

En novembre 1960, Nowell et Hungerford décrivent la présence d'un chromosome minuscule dans la leucémie myéloïde chronique¹. Cette lésion acquise, connue depuis sous le nom de chromosome Philadelphie, est bientôt démontrée dans les précurseurs des granulocytes, des érythrocytes, des plaquettes². Récemment deux équipes, l'une américaine, l'autre française, la retrouvaient dans la population lymphocytaire B^{3,4}. La leucémie myéloïde chronique s'avère ainsi une myélopathie globale avec une atteinte d'une cellule souche primitive. La transformation en est le terme habituel, mais différents types cellulaires prédominent chez différents patients : la transformation est surtout myéloblastique, souvent lymphoblastique, occasionnellement érythroblastique, monoblastique ou mégacaryoblastique². Cette acutisation est précédée le plus souvent de nouveaux remaniements du caryotype tumoral.

La production de bandes sur les chromosomes a permis de préciser la nature du chromosome Philadelphie : il s'agit d'une translocation impliquant un chromosome donneur le 22 et un chromosome receveur, le plus souvent le 9. Il s'agit vraisemblablement d'une translocation réciproque mais la preuve formelle reste à faire. Les remaniements de la crise blastique ont également été mieux étudiés⁵.

Nous rapportons ici les caractéristiques de notre population de patients chez qui la méthode des bandes GTG a été appliquée graduellement depuis 1975.

Matériel et méthode

Tous les dossiers des patients chez qui un diagnostic de leucémie myéloïde chronique a été posé ont été revus et analysés. Les frottis périphériques et médullaires colorés au Wright ont été réexaminés et une différentielle sur 500 cellules a été pratiquée sur le frottis périphérique initial. Le diagnostic de crise blastique a été confirmé lorsque le pourcentage de leucoblastes sanguins ou médullaires était égal ou supérieur à 25% ou encore lorsque le pourcentage de promyélocytes et de leucoblastes atteignait 30%. Le type blastique a été établi selon les critères de Rosenthal⁶.

Les études chromosomiques ont été menées sur le sang ou la moelle en direct ou en courte culture de 24-48 heures sans agent mitogène. Les bandes G ont été réalisées selon une méthode décrite antérieurement⁷. Généralement au moins 20 métaphases étaient analysées et des montages représentatifs réalisés. À la transformation au moins 3 métaphases identiques étaient requises pour le diagnostic d'un sous-clone. Les chromosomes ont été classés selon la nomenclature établie à la conférence de Paris⁸.

Résultats

1. Groupe avec chromosome Philadelphie
- A. Caractéristiques cliniques et évolutives

Notre série compte 26 patients, l'âge médian en est de 48 ans, avec des extrêmes allant de 22 à 72

1) Unité de cytogénétique, Service d'hématologie, CHUS, Sherbrooke.

2) M.D., engagée en spécialisation, Sherbrooke.

3) Professeur agrégé, département de pathologie, CHUS, Sherbrooke.

Tirés à part:

M. Rochon, M.D., Service d'hématologie, Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke, 3001-12e avenue nord, Fleurimont, Qué. J1H 5N4.

Article reçu le : 3.5.82

Avis du comité de lecture le : 6.6.82

Acceptation définitive le : 17.6.82

TRISOMIE 8 - PHI

t 9:22



iso (17)q

t 2:9:22



Fig. 1 — Translocation 9:22

ans ; on y retrouve 12 femmes et 14 hommes. La fatigue, les malaises, les douleurs à la loge splénique ont amené 20 patients à consulter. Ces patients présentaient tous une splénomégalie et une hyperleucocytose dont la médiane se situe à 200 000 par mm³. Chez 6 patients, la découverte d'une hyperleucocytose modérée alors qu'ils étaient asymptomatiques a mené au diagnostic. Trois de ces patients étaient suivis pour des néoplasies au sein, deux étaient étudiés pour des problèmes infectieux, une patiente avait un bilan de fin de grossesse. Cinq de ces patients n'avaient pas de splénomégalie et leur décompte leucocytaire était inférieur à 50 000 par mm³ au moment du diagnostic.

La survie médiane a été de 40 mois ; une patiente a succombé au sixième mois, alors qu'une autre a vécu 153 mois dont 146 en phase chronique. Trois décès sont survenus au cours de la première année, tous trois d'une transformation aiguë. Seize patients ont présenté une évolution blastique. Cette transformation est de mauvaise augure avec une survie médiane se situant à 6 mois, la plus courte étant un mois et la plus longue 14 mois. Le type cellulaire selon les critères de Rosenthal est majoritairement myéloblastique, une seule patiente satisfait aux critères de transformation lymphoblastique. Il est remarquable toutefois de retrouver chez

certains patients un polymorphisme cellulaire.

B. Cytogénétique

Le chromosome Philadelphia a été retrouvé chez tous ces patients mais chez cinq d'entre eux, avant tout traitement, il persistait des cellules normales. Ces cinq patients avaient au moment de l'examen moins de 100 000 leucocytes par mm³.

Treize patients ont été étudiés en crise blastique. Quatre types d'anomalies ont été observées :

Chromosome Philadelphia isolé

Cette lésion a été retrouvée chez 8 de nos patients et notamment chez les deux patientes qui ont vécu le plus longtemps, soit 105 et 153 mois. La survie varie de 1 à 14 mois dans ce groupe, la médiane se situant à 6 mois.

Chromosome Philadelphia et iso(17)q

Deux patients présentent au moment de la crise blastique un clone prédominant avec un iso(17)q. Ces deux patients étaient suivis depuis le début de leur maladie et il est remarquable que ce même clone avait été identifié plusieurs mois, respectivement 4 et 12 mois, avant le diagnostic morphologique.

Dédoublement du chromosome Philadelphia

Ce phénomène a été observé chez 2 patients, un patient présentait une trisomie 8 et une perte de l'Y concurremment ; ce patient a survécu 12 mois à la transformation blastique.

Translocation complexe t2:9:22

Cette patiente, présentant une translocation complexe t2:9:22 rapportée antérieurement, a présenté une crise blastique au 65e mois de son évolution⁷. La translocation complexe a été notée à ce moment, mais elle était déjà présente 6 mois auparavant.

Une tentative de corrélation cytologique et chromosomique a été entreprise chez ce groupe de patients, malgré les effectifs modestes. Nous n'avons pas pu identifier de caractéristiques morphologiques spécifiques à une lésion chromosomique particulière. Généralement toutefois la cytologie nous apparaissait plus polymorphe lorsqu'il existait un enrichissement du caryotype tumoral.

2. Groupe sans chromosome Philadelphia

Nous avons 3 patients dans ce groupe. La maladie s'est avérée fatale en dedans de 12 mois chez 2 d'entre eux. Le troisième subissait récemment une splénectomie au 38e mois de son évolution. Un patient a 19 ans au moment du diagnostic et il s'agit vraisemblablement de la forme juvénile de la maladie réputée pour être d'une évolution plus sévère⁹. Un deuxième patient ne présente pas de basophilie, phénomène habituel dans les cas avec chromosome Philadelphia¹⁰. Le troisième patient est remarquable par la présence d'une splénomégalie de 5 travers de doigt alors que son décompte leucocytaire n'est pas plus élevé que 31 000 par mm³.

Discussion

La leucémie myéloïde chronique est un syndrome prolifératif clonal dont le terme est habituellement une leucémie aiguë. Tentons de mesurer l'impact des études cytogénétiques.

Démembrement

Les études chromosomiques permettent de démembrer la condition en deux groupes de pronostic différent. Les patients chez qui on ne retrouve pas

CML Phi (+)			
Âge	Leucocytes	Pl	S
48 (22-72)	200 000 (21 600 - 358 000)	454 000 (115 000 - 1 525 000)	40 (6 - 152)
CML Phi (-)			
F/57	115 500	28 000	10
H/19	116 000	600 000	12
H/48	31 500	114 000	38 +

Fig 3 — Caractéristiques cliniques et évolution de notre population. Valeurs médianes obtenues dans le groupe avec chromosome Philadelphie. Hémogramme initial chez les 3 patients sans chromosome Philadelphie.

le chromosome Philadelphie ont une leucocytose moins élevée, une thrombopénie plus sévère et une évolution plus tapageuse ; deux de nos patients ont succombé en dedans de 12 mois du diagnostic. Notre groupe cadre parfaitement avec les critères définis par Mintz¹¹ et nous apparaît toutefois hétérogène.

Transformation blastique

Le pronostic vital s'assombrit avec le diagnostic de transformation blastique : la survie médiane est de 6 mois dans notre institution. Chez la majorité de ces patients, de nouvelles anomalies chromosomiques annoncent et accompagnent la transformation. Ces remaniements ne sont pas aléatoires ; en effet Mitelman a retrouvé dans 88% des cas étudiés 3 remaniements particuliers : le dédoublement du Philadelphie, la trisomie 8, la lésion iso(17)q¹². Il est remarquable que ces 3 lésions ont été observées dans notre série plusieurs mois avant le diagnostic morphologique. La signification pronostique de ces remaniements est actuellement controversée⁵. Certains retrouvent une évolution plus longue lorsque le caryotype ne présente pas d'autres anomalies que le chromosome Philadelphie, l'évolution leur semble écourtée lorsqu'il est profondément remanié¹³. Récemment Olah a rapporté une meilleure survie avec l'iso(17)q qu'avec la trisomie 8 ou le dédoublement du chromosome Philadelphie¹⁴.

Nous avons observé une translocation complexe en crise blastique et Berger rapportait récemment l'apparition d'une lésion complexe au moment de la transformation aiguë chez un de ses patients¹⁵.

Mosaïcisme et pathogénèse

Au moment du diagnostic, cinq de nos patients présentent des cellules normales. Ce mosaïcisme (cellules normales et cellules avec chromosome Philadelphie) ne confère pas d'avantages de survie avec les moyens thérapeutiques actuels selon une étude récente de Sokal¹⁶. Fialkow proposait récemment que la leucémie myéloïde est un processus qui est le résultat de plusieurs étapes¹⁷. L'apparition d'un chromosome Philadelphie serait un événement secondaire. Est-ce l'événement décisif, est-ce l'événement proprement malin, en tout cas il est certain que le chromosome Philadelphie devient le clone prédominant avec les années. Ceci pose clairement le problème de son rôle biologique. Geurtz Van Kessel montrait dans des hybrides cellulaires la relocalisation sur un chromosome 9 remanié de gènes qui sont connus pour être situés sur le chromosome 22¹⁸. Cette approche pourrait s'avérer utile pour préciser le dérèglement du fonctionnement cellulaire.

Ainsi couplée avec de nouvelles techniques, l'analyse chromosomique apparaît être une méthode d'approche privilégiée puisqu'elle procède en quelque sorte cellule par cellule ; et il est permis d'envisager des développements intéressants. Pour le futur, nous retiendrons à la suite des travaux de Singer¹⁹ qu'il persiste des cellules souches normales dans cette maladie du sang des hommes.

Summary

Cytogenetics of chronic myeloid leukemia : Sherbrooke's experience. Cytogenetic studies were done in chronic and blastic phase of chronic myeloid leukemia in Sherbrooke. Normal cells were observed at diagnosis and non-random abnormalities were observed when blastic phase was diagnosed. No specific cytolo-

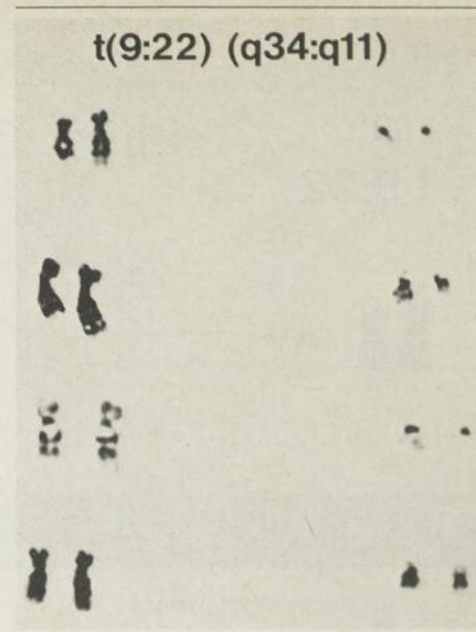


Fig. 2 — 4 remaniements observés à la transformation blastique.

gic marker of any abnormality was observed in this preliminary study.

Bibliographie

1. Nowell P.C., Hungerford D.A. : A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. *Science*, 1960 ; 138 : 1197.
2. Koeffler P.H., Golde D.W. : Chronic myelogenous leukemia - new concepts. *New Engl. J. Med.*, 1981 ; 304 : 1201.
3. Martin P.J., Najfeld V., Hansen J.A., Penfold G.K., Jacobson D.J., Fialkow P.J. : Involvement of the B lymphoid system in chronic myelogenous leukemia. *Nature*, 1980 ; 287 : 49.
4. Bernheim A., Berger R., Prudhomme J.L., Labaume S., Bussell A., Barot-Ciorabam R. : Philadelphia chromosome positive blood B lymphocytes in chronic myelocytic leukemia. *Leuk Res.*, 1981 ; 5 : 331.
5. Rowley J.D. : Chromosomes in leukemia and lymphoma. *Sem. Hemat.*, 1978 ; 15 : 301.
6. Rosenthal S., Canellos G.P., Whang Peng J., Gralnick H.R. : Blast crisis in chronic granulocytic leukemia morphologic variants and therapeutic implication. *Am J. Med.*, 1977 ; 63 : 542.
7. Rochon M., Vaillancourt L. : Nouvelle translocation complexe réalisant un chromosome Philadelphie masqué. *Union Méd. Canada*, 1980 ; 109 : 1337.
8. Paris (1971) : Standardization in human cytogenetics, Brith Defects : original article series, 1972 ; VIII : 7.
9. Altman A.J., Palmer C.G., Baehner R.L. : Juvenile chronic granulocytic leukemia : a pan myelopathy with prominent monocytic involvement and circulating monocyte colony forming cells. *Blood*, 1974 ; 43 : 341.
10. Spiers A.S.D., Bain B., Turner J.E. : The peripheral blood in chronic granulocytic leukemia. *Scand. J. Haematol.* 18 : 1977 ; 25.
11. Mintz V., Vardiman J., Golomb H.M., Rowley J.D. : Evolution negative chronic myelogenous leukemia. *Cancer*, 1979 ; 43 : 411.
12. Mitelman F., Levan G., Nilsson P.G., Brandt L. : Non random karyotypic evolution in chronic myeloid leukemia. *Int. J. Cancer*, 1974 ; 18 : 24.
13. Prigogina E.L., Fleischman E.W., Volkova M.H., Frenkel M.A. : Chromosome abnormalities and clinical and morphologic manifestation of chronic myeloid leukemia. *Human Genetics*, 1978 ; 41 : 143.

► page 44

Infarctus du myocarde et artères coronaires normales

Renald Giroux⁽¹⁾

Résumé

L'infarctus du myocarde peut survenir sans qu'après coup ne soit décelable une anomalie coronarienne.

Cinq cas sont rapportés chez qui un tel diagnostic a pu être suspecté dès le moment de l'infarctus, grâce au profil clinique récemment décrit. La pathogénie de ce syndrome peut être un phénomène thromboembolique ou vasospastique ou, plus probablement, l'association des deux phénomènes.

Il est connu depuis longtemps que l'infarctus du myocarde survient, en principe, chez des patients atteints d'une ou plusieurs sténoses coronariennes habituellement d'origine athéromateuse.

L'utilisation de plus en plus répandue de la coronarographie au cours des dernières années devait cependant démontrer l'absence de lésions coronariennes chez 1 à 2% des patients ayant présenté un syndrome typique d'infarctus incluant l'altération électrique et l'élévation enzymatique^{1,2}.

En 1977, Rosenblatt et Selzer³, à partir d'une étude rétrospective de vingt-cinq cas, élaboraient un profil clinique de ces patients ayant présenté une nécrose myocardique sans atteinte coronarienne décelable : il s'agit généralement d'hommes jeunes, souvent en-dessous de la quarantaine, avec peu ou pas de facteurs de risque coronarien, sans angor préalable et le plus souvent sans angor résiduel, dont l'infarctus évolue d'ordinaire favorablement et n'a pas tendance à récidiver.

Tenant compte de ces données cliniques, nous avons porté le diagnostic probable d'infarctus "avec coronaires normales" chez cinq patients durant une période de quatre ans. La coronarographie, effectuée quelques mois après l'infarctus, fut interprétée comme normale dans les cinq cas,

confirmant ainsi la spécificité du profil de Rosenblatt et Selzer.

Description des cas

1^{re} observation

D.L., soudeur-machiniste de 33 ans, est sans facteurs de risque coronarien sauf le tabagisme (25 cigarettes/jour). Il effectue souvent du temps supplémentaire à l'usine et, en plus, il travaille à la construction de sa maison durant ses moments libres.

Peu après son retour de l'usine, sans prodromes, il présente une douleur rétro-sternale constrictive qui devait durer plusieurs heures malgré l'injection d'opiacés.

Électrocardiogramme

jour 1 : courant de lésion
sous-épicaudique
inféro-latéral

jours suivants : ischémie
sous-épicaudique
inféro-latérale

Enzymes	CPK	SGOT	LDH
	(n : 0-138)	(n : 0-40)	(n : 250-500)
jour 1	518	36	385
jour 2	1091	154	970
jour 3	168	32	708

Complications : aucune

Épreuve sous-maximale (3 mois post-infarctus) : cliniquement et électriquement négative.

Aucun symptôme cardiovasculaire durant un follow-up de cinq ans.

1) M.D., F.R.C.P.(c), chargé d'enseignement, Faculté de Médecine, Université Laval, membre du service de cardiologie, Hôtel-Dieu de Lévis.

Tirés à part :

Docteur Renald Giroux, 143 Wolfe, Lévis, P.Q., G6V 3Z1.

Article reçu le : 16.3.82
Avis du comité de lecture le : 22.3.82
Acceptation définitive le : 21.4.82

2^e observation

C.B., âgé de 41 ans, est sans facteurs de risque coronarien sauf le tabagisme (15 cigarettes/jour). Il travaille comme conducteur d'autobus le jour et, le soir, il s'adonne à la fabrication de fer ornemental.

Subitement, alors qu'il se trouve au volant de son autobus, il est pris d'une douleur rétro-sternale constrictive qui persiste durant près de trois heures, étant finalement soulagée par la prise d'un comprimé de nitroglycérine.

Électrocardiogramme

jour 1 : discret courant de lésion sous-épicaudique inférieur

jours suivants : ischémie sous-épicaudique inférieur avec apparition d'une onde "Q" en AVF.

Enzymes	CPK	SGOT	LDH
jour 1	473	75	513
jour 2	202	52	526
jour 3	89	31	463

Complications : aucune

Épreuve sous-maximale (3 mois post-infarctus) : cliniquement et électriquement négative.

Aucun symptôme cardiovasculaire durant un follow-up de quatre ans.

3^e observation

N.L., soudeur de 30 ans, est sans facteurs de risque coronarien sauf le tabagisme (20 cigarettes/jour). Il travaille une quinzaine d'heures quotidiennement dans une petite entreprise qu'il a mise sur pied quelques mois auparavant.

Au cours d'une altercation avec un employé, il présente une douleur rétro-sternale constrictive qui devait durer plusieurs heures malgré l'injection d'opiacés.

Électrocardiogramme

jour 1 : V₂ à V₆ : ondes "T" positives, de forte amplitude et symétriques

jour 2 : V₂ à V₆ : ondes "T" négatives, profondes et symétriques

Enzymes	CPK	SGOT	LDH
jour 1	728	69	553
jour 2	242	52	628
jour 3	78	34	514

Complications : aucune

Épreuve sous-maximale (6 semaines post-infarctus) : cliniquement et électriquement négative.

Aucun symptôme cardiovasculaire durant un follow-up de trois ans.

4^e observation

N.R., vendeur de 33 ans, est sans facteurs de risque coronarien sauf le tabagisme (15 cigarettes/jour).

Sans prodromes, alors qu'il bricole chez-lui, il ressent une douleur précordiale constrictive qui devait durer plusieurs heures malgré l'injection d'opiacés.

Électrocardiogramme

jour 1 : courant de lésion sous-épicaudique inférieur

jour 2 : courant de lésion sous-épicaudique inférieur

jour 3 : apparition d'une onde Q en D₂, D₃ AVF

Enzymes	CPK	SGOT	LDH
jour 1	789	142	1016
jour 2	974	176	1678
jour 3	342	79	1549

Complications :

Arythmie ventriculaire tenace
Syndrome de Dressler
Occlusion ilio-fémorale gauche (6 semaines après l'infarctus)

Épreuve sous-maximale : cliniquement négative et électriquement positive 5 mois après l'infarctus ; cliniquement négative et électriquement négative 8 mois et 14 mois après l'infarctus.

Il demeure asymptomatique au point de vue cardio-vasculaire depuis maintenant deux ans.

5^e observation

J.-G. D., travailleur en construction de 44 ans, est sans facteurs de risque coronarien sauf le tabagisme (25 cigarettes/jour).

À l'occasion d'un effort inhabituel, il présente une douleur rétro-sternale constrictive très intense qui devait, cependant, disparaître spontanément après environ une heure.

Électrocardiogramme

jour 1 : courant de lésion sous-épicaudique inférieur

jours suivants : ischémie sous-épicaudique inférieure

Enzymes	CPK	SGOT	LDH
jour 1	833	81	650
jour 2	330	38	580
jour 3	181	33	562

Complications : aucune

Épreuve sous-maximale (4 mois post-infarctus) : cliniquement et électriquement négative.

Aucun symptôme cardiovasculaire durant un follow-up d'un an et demi.

Il est intéressant de noter que, lors de la survenue de leur infarctus, nos patients #1, #2 et #3 se trouvaient dans une période de stress occasionné par un surcroît de travail.

Il faut retenir aussi que, chez les patients #3 et #5, l'épisode douloureux a débuté au cours d'une hyperactivité.

Un certain hyperadrénargisme semble donc avoir existé chez quatre de nos cinq patients, hyperadrénargisme sans doute accentué par le tabagisme présent chez tous.

Discussion

L'étiopathogénie de l'infarctus sans atteinte coronarienne décelable demeure incertaine. Les premières hypothèses comme une anomalie de la courbe de dissociation de l'hémoglobine ou une maladie des petits vaisseaux devaient être infirmées par des études subséquentes^{4,5}.

Actuellement, la majorité des auteurs s'entendent pour soutenir la théorie de l'occlusion coronarienne transitoire soit par thromboembolie, soit par vasospasme ou, encore, par une association des deux phénomènes.

Thromboembolie

Il a été établi qu'une minorité d'infarctus résulte d'une embolie coronarienne sans athéromatose, ni autre anomalie.¹ D'autre part, il a été démontré à quelques reprises qu'une embolie causant un infarctus en cours de coronarographie pouvait se lyser complètement et ne laisser aucune trace lors d'un contrôle angiographique quel-

ques semaines plus tard^{6,7,8}. Il apparaît donc logique de penser qu'un thrombus se lysant rapidement peut être la cause de ces infarctus "avec artères coronaires normales".

Peut-être ne s'agit-il souvent que d'un thrombus plaquettaire ayant la propriété de se lyser en l'espace de quelques heures. En expérimentation animale, Mustard⁹ a pu provoquer une nécrose myocardique par l'infusion d'aggrégats plaquettaires et Jorgensen¹⁰ a obtenu le même résultat en injectant de l'adénosine diphosphate, un stimulant de l'aggrégation plaquettaire. Et au point de vue clinique, des études^{11,12} ont démontré un temps de survie plaquettaire habituellement écourté chez les patients ayant présenté un infarctus "avec artères coronaires normales".

À l'appui de cette thèse thromboembolique, il faut ajouter un certain état d'hypercoaguabilité rapporté dans certains cas. Ainsi notre patient #4 a présenté une occlusion iliofémorale deux mois après son infarctus. Steele¹¹ rapporte un cas similaire, sauf que l'occlusion ilio-fémorale avait précédé l'infarctus de cinq mois.

Vasospasme

Il est bien prouvé maintenant que l'angor de Prinzmetal, caractérisé par des épisodes de douleurs angineuses au repos, est causé par le spasme transitoire d'une artère coronaire. Et, dans la majorité des cas, on peut reproduire le spasme par l'injection intraveineuse de maléate d'ergonovine. Le spasme peut survenir sur une sténose athéromateuse ou sur une artère tout à fait normale. S'il persiste trop longtemps, il s'ensuit une nécrose surtout en présence d'une sténose athéromateuse. L'infarctus est rare chez les patients sans athéromatose, mais il se produit occasionnellement et Madias¹³ a démontré que la coronarographie peut s'avérer strictement normale quelques semaines après l'incident.

Bien sûr, le syndrome de l'infarctus "avec artères coronaires normales" représente une entité distincte du syndrome de Prinzmetal, du fait principalement de l'absence d'angor préalable à l'épisode nécrotique. D'ailleurs, le test à l'ergonovine est négatif chez ces patients². Mais il est bien possible que le mécanisme physiopathologique soit le même pour les deux syndromes, surtout que des études récentes^{14,15} prouvent que le vasospasme coronarien peut être impliqué dans tous les types d'angine et même

dans l'infarctus "classique". Ainsi, Oliva¹⁶ a démontré la présence d'un spasme sur une sténose athéromateuse chez six patients sur un total de quinze ayant subi une coronarographie moins de douze heures après le début de leur infarctus.

Association vasospasme-thromboembolie

Tant du point de vue expérimental que clinique, il est de plus en plus certain que l'association vasospasme-thromboembolie joue un rôle important dans la genèse de l'infarctus du myocarde.

C'est un fait connu que des aggrégats plaquettaires se forment au site de constriction coronarienne expérimentale¹⁷ et libèrent de la sérotonine, de la prostaglandine G₂ et surtout une grande quantité de thromboxane A₂, vasoconstricteur puissant. Et il est sans doute significatif que cette substance et son métabolite principal (thromboxane B₂) soient anormalement élevés chez les patients coronariens, surtout ceux souffrant d'angine vasospastique^{18,19}. Il apparaît donc tout à fait plausible que, dans certaines conditions, puisse s'installer un cercle vicieux vasospasme → aggrégation plaquettaire → vasospasme.

Les travaux cliniques de Maseri¹⁵ semblent confirmer, qu'au moins dans certains cas, l'infarctus résulte d'un spasme sévère d'une coronaire entraînant une stagnation sanguine aboutissant finalement à la formation d'un thrombus. Il rapporte, par exemple, un cas où un spasme s'est produit au niveau de l'artère circumflexe en cours de coronarographie ; le spasme s'est rapidement relâché après administration de nitroglycérine, mais pour réapparaître quelques minutes plus tard et persister provoquant une nécrose myocardique et le décès au bout de six heures. À l'étude postmortem, on a mis en évidence un thrombus exactement à l'endroit où s'était produit le spasme.

C'est en s'appuyant sur ces différentes données qu'on a de plus en plus tendance à penser que l'infarctus "avec artères coronaires normales" résulte d'un processus vasospasme-thromboembolie évoluant en cercle vicieux.

Sachant que les catécholamines peuvent causer aussi bien l'aggrégation plaquettaire que le vasospasme coronarien^{20,21} et tenant compte, d'autre part, de l'hyperadrénergisme

relevé dans notre étude, il faut se demander si la séquence vasospasme-thromboembolie ne serait pas déclenchée par une hyperactivité adrénergique transitoire.

Il s'agit là d'une hypothèse qui pourrait également expliquer la relation indéniable du stress avec les accidents coronariens en général^{22,23}.

Summary

It is known that, in some patients having had a myocardial infarction, the coronary arteriogram may be absolutely normal.

Five such cases are reported. Interestingly, using the clinical profile described by Rosenblatt and Selzer, we could suspect the diagnosis in each case before the coronary arteriogram was made.

The pathogenic mechanism of this syndrome may be a thromboembolism or a vasospasm, or more probably, an association vasospasm-thromboembolism.

Bibliographie

1. Arnett E.N., Roberts W.C. : Acute myocardial infarction and angiographically normal coronary arteries : An unproven combination. *Circulation*, 1976 ; 53 : 395.
2. Betriu A, Paré J.C., Sanz G.A. et coll. : Myocardial infarction with normal coronary arteries : a prospective clinical-angiographic study. *Amer. J. Cardiol.*, 1981 ; 48 : 28.
3. Rosenblatt A., Selzer A. : The nature and clinical features of myocardial infarction with normal coronary arteriogram. *Circulation*, 1977 ; 55 : 578.
4. Vokonas P.S., Cohen P.F., Klein M.B., Laver M.B., Gorlin R. : Hemoglobin affinity for oxygen in the anginal syndrome with normal coronary arteriograms. (Abstr.) *Amer. J. Cardiol.*, 1970 ; 26 : 664.
5. Eliot R.S., Baroldi G., Leone A. : Necropsy studies in myocardial infarction with minimal or no coronary artery luminal reduction due to atherosclerosis. *Circulation*, 1974 ; 49 : 1127.
6. Campeau L., Lespérance J., Bourassa M.G., Ashekian P.B. : Myocardial infarction without obstructive disease at coronary arteriography. *Can. Med. Ass. J.*, 1968 ; 99 : 837.
7. O'Reilly R.J., Spellberg R.D. : Rapid resolution of coronary arterial emboli. *Ann. Int. Med.*, 1974 ; 81 : 348.
8. Richardson P.M., Gotsman M.S. : Angiographic evidence of coronary embolism and resolution. *S. Afr. Med. J.*, 1971 ; 45 : 805.
9. Mustard J.F., Rowsell H.C., Murphy E.A. : Reversible platelet aggregation and myocardial ischemia. (Abstr.). *Circulation*, 1964 ; 29 et 30 : (suppl. III), 23.
10. Jorgensen L., Rowsell H.C., Hovig T. et coll. : Adenosine diphosphate induced platelet aggregation and myocardial infarction in swine. *Lab. Invest.*, 1967 ; 17 : 616.
11. Steele P., Rainwater J., Vogel R. : Abnormal platelet survival time in man with myocardial infarction and normal coronary arteries. *Amer. J. Cardiol.*, 1978 ; 41 : 60.
12. Salky N., Dugdale M. : Platelet abnormalities in ischemic heart disease. *Amer. J. Cardiol.*, 1973 ; 32 : 612.

Marcel Cadotte

Les vicissitudes et les avatars du mot *pathologie*

"On s'habitue à tout" est la maxime de ceux qui nous imposent le pire. **Gilbert Cesbron'**

Langue précise mais aussi subtile, le français reste encore le principal système de communication des médecins québécois entre eux et, à la Faculté, du professeur et des étudiants. Toutefois, à cause des nombreux anglicismes qui l'affligent, notre français médical a perdu cette clarté et cette justesse qui l'ont si longtemps caractérisé. Par snobisme ou pis que cela par paresse intellectuelle, nous ne faisons plus l'effort de trouver le mot français juste.

Un des mots le plus fâcheusement galvaudé, est, sans nul doute, celui de *pathologie*.

Si nous passons en revue les dossiers médicaux, les observations cliniques ou les rapports d'analyses, nous constatons combien nombreux parmi nous confondent la maladie avec la science qui l'étudie. Allons-y de quelques exemples : "Ce patient ne souffre d'aucune *pathologie rénale*." "D'après les symptômes, nous pouvons éliminer une *pathologie pulmonaire*." Et voici la perle relevée dans le compte rendu d'une consultation : "L'incidence de cette *pathologie* est fréquente." Ce mauvais emploi du mot *pathologie*, endémique il y a quelques années, se répand de plus en plus et a atteint maintenant l'état épidémique. Faute très rare autrefois chez nos journalistes vulgarisateurs de la science ou commentateurs de l'actualité médicale, elle est maintenant courante. Les "interviewés" ont enseigné leur faute aux interviewers et ces folliculaires n'hésitent pas à employer le mot abusivement, même dans les titres à la une.

Selon le Grand Larousse encyclopédique, la *pathologie* est la partie de la médecine qui étudie les maladies considérées en elles-mêmes. Quant au Robert, il en fait la science qui a pour objet l'étude et la connaissance des causes et des symptômes des maladies. À ce compte, nous pouvons la diviser en *pathologie cellulaire*, *pathologie générale*, *pathologie spéciale*, *médicale*, ou *chirurgicale*, *pathologie animale*, *végétale* ou *comparée*, etc. En adjoignant un préfixe au mot *pathologie*, il devient *physiopathologie*, *dermatopathologie*, *paléopathologie*, etc.

Webster définit ainsi la *pathologie* : "That part of medicine which explains the nature of diseases, their causes and symptoms... The word is used also to indicate any condition produced by disease." Voilà la source de la confusion. Transposer le sens de cette définition anglaise en français constitue un glissement sémantique, pêche

contre le génie de la langue française et fait d'une phrase un véritable galimatias. Ainsi, une des phrases précitées, "L'incidence de cette *pathologie* est fréquente", devient incompréhensible à celui qui veut donner aux mots *incidence* et *pathologie* leur sens propre. Il s'agit d'un galimatias dont il existe deux formes selon Boileau : le galimatias simple et le galimatias double. Pour le bénéfice de nos lecteurs, nous donnerons un exemple de galimatias tiré de Tite et Bérénice de Corneille :

*Faut-il mourir, madame, et si proche du terme,
Votre illustre constance est-elle encore si ferme,
Que les restes d'un feu que j'avais cru si fort
Puissent dans quatre jours se promettre ma mort?*

Nous défions nos lecteurs, si lettrés soient-ils, de comprendre quelques chose à ce quatrain. Ils ne seront d'ailleurs pas les seuls, puisque Baron, l'acteur préféré de Molière, incapable de le déchiffrer, fit voir ces vers à son maître qui ne les comprit pas davantage. Molière dit alors au jeune Baron de les montrer à Corneille qui venait chez lui ce soir-là. Corneille, après avoir lu les vers qu'il avait lui-même composés, dut avouer qu'il n'en saisissait pas le sens. Peu importe, dit-il, récite-les toujours, ils applaudiront quand même. Voilà un exemple de galimatias double, c'est-à-dire que non seulement le lecteur mais l'auteur aussi ne saisit pas le sens des mots juxtaposés. Quand seul le lecteur ne comprend pas, on qualifie le galimatias de simple². Dans la phrase litigieuse comportant les mots *incidence*, *pathologie* et *fréquente*, nous osons croire qu'il s'agit d'un galimatias simple.

On comprendra qu'un pathologiste de profession se hérise contre le galvaudage du nom de la science qu'il tente de maîtriser et propose l'emploi du substantif *maladie* au lieu de *pathologie*. Ignoré et oublié des médecins, le mot *maladie* se porte néanmoins très bien. Il a même plusieurs synonymes que tout bon disciple d'Esculape devrait connaître et employer ; mal, affection, malaise, indisposition, lésion, trouble, altération, dérèglement, désordre, perturbation !

Bibliographie

1. Cesbron Gilbert :
La fleur, le fruit, l'amende ; La Guilde du Livre, Lausanne, 1958, p. 114.
2. Bordonove Georges :
Molière, génial et familier, Éd. Robert Laffont, Paris, 1967, pp 387-388.

COMPRIMÉS

entrophén*

(comprimés d'acide acétylsalicylique, USP)

à enrobage entéro-soluble au
POLYMÈRE 37*

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Agent anti-inflammatoire et analgésique
Inhibiteur de l'agrégation plaquettaire

DESCRIPTION

ENTROPHEN* (comprimés d'acide acétylsalicylique, USP) est un comprimé entérosoluble d'acide acétylsalicylique enrobé de POLYMÈRE 37*, un alcool polyvinyle partiellement estérifié.

ACTION

L'acide acétylsalicylique (a.a.s.) est doté à la fois de propriétés analgésique, antipyrétique et anti-inflammatoire.

Bien que les effets analgésiques et antipyrétiques du produit aient une grande utilité dans les affections rhumatismales, on utilise principalement l'a.a.s. pour réduire les effets du processus inflammatoire. L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut jouer un rôle dans l'action anti-inflammatoire de l'a.a.s.

En inhibant la synthèse des prostaglandines, l'a.a.s. inhibe également l'agrégation plaquettaire et la réaction de libération. Le thromboxane A₂ joue un rôle essentiel dans l'agrégation plaquettaire. Or, l'a.a.s. empêche la formation de thromboxane A₂ par acétylation de la cyclo-oxygénase des plaquettes. L'effet inhibiteur sur la synthèse des prostaglandines est irréversible et persiste pour la durée de vie des plaquettes.

L'enrobage au POLYMÈRE 37* résiste fortement à la désagrégation dans les liquides aqueux dont le pH est inférieur à 3,5 pendant au moins 2 heures et peut se désagréger dans des liquides aqueux dont le pH est d'au moins 5,5 en 10 à 30 minutes. Ainsi, le POLYMÈRE 37* est efficace pour empêcher la libération de l'a.a.s. dans l'estomac tout en lui permettant de se dissoudre dans la partie supérieure de l'intestin grêle et d'être absorbé au niveau du duodénum.

Des études cliniques ont démontré que l'acide acétylsalicylique, enrobé de POLYMÈRE 37* (comprimés d'acide acétylsalicylique, USP) réduit ou élimine le risque d'irritation gastrique pendant une salicylothérapie intensive et de longue durée.

INDICATIONS

ENTROPHEN* (comprimés d'acide acétylsalicylique, USP) est indiqué lorsque l'intolérance gastrique à l'a.a.s. est un problème.

ENTROPHEN* est indiqué pour le soulagement des symptômes des affections suivantes:

Arthrose
Polyarthrite rhumatoïde
Spondylarthrite
Bursite

et autres formes de rhumatisme

Troubles de l'appareil locomoteur

Dans le rhumatisme articulaire aigu, toutefois, il faut administrer conjointement de la pénicilline ou tout autre médicament approprié.

De façon générale, on considère l'a.a.s. comme le traitement fondamental de la plupart des formes d'arthrite.

ENTROPHEN* est également indiqué pour diminuer le risque de récidives d'accident ischémique transitoire ou d'accident cérébrovasculaire chez les hommes ayant des antécédents d'ischémie cérébrale transitoire par embolie de plaquettes et de fibrine. À l'heure actuelle, rien ne prouve que l'a.a.s. puisse prévenir les accidents ischémiques transitoires chez la femme ou être bénéfique comme traitement une fois l'accident thrombotique survenu, tant chez l'homme que chez la femme.

CONTRE-INDICATIONS

Allergie aux ingrédients.

Ulcère gastro-duodéal évolutif.

Malades ayant manifesté une réaction de bronchospasme à l'a.a.s. ou aux médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens.

MISE EN GARDE

L'a.a.s. est l'une des causes les plus fréquentes d'intoxication accidentelle chez les bébés et les enfants en bas âge. Aussi doit-on conserver ENTROPHEN* (comprimés d'acide acétylsalicylique, USP) hors de la portée des enfants.

PRÉCAUTIONS

On doit administrer avec prudence les préparations qui renferment des salicylés aux personnes qui souffrent d'asthme, d'allergies ou qui ont des antécédents d'ulcération gastro-intestinale ainsi qu'à celles qui ont des tendances aux saignements ou qui souffrent d'hypoprothrombinémie ou d'une anémie importante.

Les salicylés peuvent modifier les résultats de tests de la fonction thyroïdienne.

De rares cas d'hépatite aiguë chez des sujets

présentant une salicylémie au-dessus de 25 mg/100 mL et atteints de lupus érythémateux disséminé et de polyarthrite rhumatoïde juvénile ont été rapportés. Les patients se sont rétablis après le retrait du médicament.

Administration durant la grossesse

L'a.a.s. ne semble pas avoir d'effets tératogènes. On a démontré que l'a.a.s. retarde la parturition chez les rats mais on a observé ce même effet avec les agents anti-inflammatoires non stéroïdiens qui inhibent la synthèse des prostaglandines.

L'administration de fortes doses d'a.a.s. (3 g par jour) durant la grossesse peut prolonger la gestation et la parturition.

En raison de la possibilité d'effets défavorables chez le nouveau-né et des pertes sanguines que peut encourir la mère, il ne faut pas administrer d'a.a.s. au cours des trois derniers mois de la grossesse.

Interactions médicamenteuses

Quand ENTROPHEN* (comprimés d'acide acétylsalicylique, USP) est prescrit de pair avec des anticoagulants, il faut user de prudence car l'a.a.s. peut potentialiser l'action de ces derniers.

Les salicylés peuvent aussi potentialiser les effets des hypoglycémiques de la catégorie des sulfonurées. De fortes doses de salicylés peuvent entraîner de l'hypoglycémie et modifier les besoins du diabétique en insuline.

Bien qu'à fortes doses les dérivés salicylés aient une action uricosurique, de plus petites quantités peuvent inhiber la clearance de l'acide urique et ainsi diminuer les effets uricosuriques du probénécide, de la sulfapyrazone et de la phénylbutazone.

L'excrétion de sodium que produit la spirinolactone peut décroître en présence de salicylés.

Les dérivés salicylés ralentissent également l'élimination rénale du méthotrexate.

RÉACTIONS DÉFAVORABLES

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

SYMPTÔMES DU SURDOSAGE ET TRAITEMENT

Symptômes

Dans les intoxications légères, on peut observer les signes suivants: respiration rapide et profonde, nausées, vomissements (provoquant de l'alcalose), hyperpnée, vertiges, tinnitus, rougeurs, sudation, soif et tachycardie. (De fortes concentrations sanguines d'a.a.s. provoquent de l'acidose.) Dans les cas graves, on peut observer: fièvre, hémorragie, excitation, confusion, convulsions ou coma et insuffisance respiratoire.

Traitement

Le traitement est essentiellement symptomatique et doit comporter des mesures de soutien. Administrer de l'eau, un antidote universel et vider ensuite l'estomac en provoquant des vomissements ou en faisant un lavage gastrique. Donner des boissons (p. ex. un bouillon salé) pour compenser la perte sodique. Si le malade est incapable de garder les liquides qu'il a absorbés, on peut alors traiter l'alcalose en injectant un soluté salé hypertonique par voie intraveineuse. En présence d'acidose causée par les salicylés, on donne de préférence du bicarbonate de sodium par voie intraveineuse parce qu'il augmente l'excrétion des salicylés par les reins. La vitamine K est indiquée s'il y a des signes d'hémorragie. L'hémodialyse a été utilisée avec succès.

La dépression respiratoire peut nécessiter une ventilation artificielle avec source d'oxygène. En cas de convulsions, il est préférable d'administrer de la succinylcholine tout en pratiquant la ventilation artificielle avec source d'oxygène. On ne doit pas utiliser les agents qui inhibent le système nerveux central.

L'hyperthermie et la déshydratation constituent une menace pour la vie du malade. Le traitement devra, en premier lieu, viser à y remédier et à maintenir une fonction rénale suffisante. Tout enfant dont la température rectale dépasse 40°C doit être soigné au moyen de frictions à l'eau froide ou à l'alcool.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Effet analgésique et antipyrétique

Administrer jusqu'à 2,925 g par jour au besoin.

Effet anti-inflammatoire

Étant donné que la suppression de l'inflammation croît à mesure que la posologie des salicylés augmente, même quand celle-ci dépasse le seuil de la toxicité, l'objectif du traitement est d'utiliser la dose la plus élevée possible tout en évitant de provoquer des effets toxiques. La plupart des malades peuvent tolérer une salicylémie de l'ordre de 20 à 25 mg pour cent. Le plus souvent, les échecs thérapeutiques proviennent d'une administration insuffisante d'a.a.s.

La méthode habituelle qui permet d'obtenir une salicylémie anti-inflammatoire efficace de 20 à 25 mg

pour cent consiste à déterminer la posologie en amorçant le traitement au moyen de 2,6 à 3,9 g par jour compte tenu de la taille, de l'âge et du sexe du patient. S'il y a lieu, on ajuste graduellement la posologie en l'augmentant de 0,65 g par jour jusqu'à ce qu'il se produise des symptômes de salicylisme, par exemple des symptômes auditifs. Alors, on réduit la posologie de 0,65 g par jour jusqu'à disparition de ces symptômes et on maintient ce régime aussi longtemps que cela se révèle nécessaire.

Chez les adultes, la dose moyenne à laquelle le tinnitus se manifeste est de 4,5 g par jour, mais elle peut s'échelonner entre 2,6 et 6,0 g par jour.

Une administration intermittente est inefficace. On doit donc avertir les malades de ne pas modifier la dose de jour en jour suivant l'intensité de la douleur car celle-ci peut fluctuer indépendamment du degré d'inflammation.

On considère qu'un régime posologique continu de 0,65 g quatre fois par jour constitue la dose minimale chez les adultes. L'administration d'ENTROPHEN* (comprimés d'acide acétylsalicylique, USP) doit se faire en quatre prises quotidiennes. Afin que le soulagement se prolonge pendant la nuit et jusqu'au petit matin, la dernière prise doit avoir lieu au coucher.

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

Dans un tel traitement, l'idéal serait de surveiller la salicylothérapie par des évaluations périodiques de la salicylémie. Toutefois, si cette méthode se révèle peu pratique, on peut accepter la manifestation de symptômes auditifs sous forme de tinnitus ou de surdité comme indice que l'on a atteint la dose maximale tolérable.

Il existe une relation inverse entre les niveaux de salicylémie auxquels les symptômes auditifs se produisent et l'âge du malade. Chez le jeune adulte, ces symptômes se manifestent habituellement aux environs de 20 à 30 mg pour cent. Chez les enfants, toutefois, ces niveaux peuvent être beaucoup plus élevés, ou les symptômes auditifs peuvent sembler absents. Du fait que la toxicité peut se produire chez les enfants sans qu'ils ne manifestent de signes avant-coureurs, on administre habituellement une dose quotidienne d'a.a.s. de 50 à 100 mg par kilo de poids et on surveille les niveaux sériques jusqu'à ce qu'ils atteignent une concentration d'environ 30 mg pour cent.

Rhumatisme articulaire aigu

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

Attaques ischémiques cérébrales (chez l'homme)

La posologie recommandée est de 1 300 mg par jour (650 mg, deux fois par jour ou 325 mg, quatre fois par jour).

PRÉSENTATION

N° 472—Le comprimé ENTROPHEN*-15 renferme 975 mg d'acide acétylsalicylique, USP, enrobé de POLYMÈRE 37*. Il est laqué, ovale, de couleur jaune pâle et il porte le nom FROSST d'un côté et le numéro 472 de l'autre. Flacons de 100 et 500.

N° 470—Le comprimé ENTROPHEN*-10 renferme 650 mg d'acide acétylsalicylique, USP, enrobé de POLYMÈRE 37*. Il est laqué, ovale, de couleur orange et il porte le nom FROSST d'un côté et le numéro 470 de l'autre. Flacons de 100, 500 et 1 000.

N° 438—Le comprimé ENTROPHEN*-5 renferme 325 mg d'acide acétylsalicylique, USP, enrobé de POLYMÈRE 37*. Il est laqué, rond, brun et il porte le nom FROSST d'un côté et le numéro 438 de l'autre. Flacons de 100, 500 et 1 000.

MONOGRAPHIE SUR DEMANDE

2-199

CCPP

MEMBRE

ACIM

** Marque déposée

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

Caractéristiques de la population hémophile des Cantons-de-l'Est*

François Milord⁽¹⁾, Mariette Lépine-Martin⁽²⁾,
Claude Paré⁽³⁾ et Raymond Losito⁽⁴⁾

Résumé

Au cours des dernières années, des efforts ont été faits pour rattachier les hémophiles à un nombre limité de centres hospitaliers, lesquels devaient répondre rapidement aux besoins de ces patients et favoriser la thérapie globale. Le Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke a été désigné comme un de ces centres de références. Sans faire de dépistage, il nous paraissait important de mieux définir la population des hémophiles de notre région ou encore des hémophiles suivis au CHU de Sherbrooke, ceci consistant dans certains cas à préciser le diagnostic. Des 34 patients hémophiles ayant consulté au CHU de Sherbrooke depuis 1969, 14 ont subi des tests de coagulation complémentaires. L'étude montre que 20 patients ont une déficience du facteur VIII, 5 du facteur IX, 6 sont atteints d'une maladie de von Willebrand et 3 présentent une déficience combinée du facteur V et du facteur VIII. 35% sont sévèrement atteints d'après le taux de facteur présent, 47% ont plus de 20 ans. Une caractéristique importante de la population hémophile est sa dispersion géographique nécessitant la collaboration des hôpitaux locaux.

L'hémophilie est une maladie héréditaire peu fréquente mais dont le diagnostic précis est essentiel pour instituer un traitement adéquat et pour fournir les conseils génétiques appropriés. Ce diagnostic repose sur les résultats des tests de coagulation répétés, après que les renseignements cliniques aient permis d'orienter l'investigation.

De 1969 à 1979, 31 patients hémophiles ont consulté au Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, ce groupe de patients souffrant d'une des trois coagulopathies héréditaires les plus fréquentes, c'est-à-dire soit une déficience du facteur VIII (hémophilie A), soit une déficience du facteur IX (hémophilie B), soit une maladie de von Willebrand, cette maladie associant une déficience du facteur VIII et une thrombopathie. Nous avons revu les dossiers de ces 31 personnes ainsi que ceux de 3 personnes souffrant

d'une déficience combinée du facteur V et du facteur VIII, afin de déterminer le type et la sévérité de l'hémophilie, de connaître l'évolution de ces hémophiles et leurs besoins, et de compléter l'évaluation au laboratoire si nécessaire.

Méthode

La liste des hémophiles et leurs numéros de dossier ont été obtenus à partir des dossiers du laboratoire de coagulation. Trente-quatre dossiers ont été retenus pour cette étude. De là, 14 personnes dont 9 hémophiles et 5 membres de familles d'hémophiles ont été revues pour remplir un questionnaire sur l'hémostase et subir des tests de coagulation complémentaires. Il s'agissait surtout d'hémophiles légers où l'investigation avait été, soit non faite, soit incomplète. Le questionnaire sur l'hémostase comprenant les antécédents personnels et familiaux permettait de signaler tout saignement anormal et d'en préciser la nature et l'évolution. Des techniques standards ont été utilisées pour le P.T.T., le temps de prothrombine, le temps de saignement (Ivy) et le fibrinogène. En plus, les tests de coagulation comprenaient des dosages spécifiques de facteurs, des tests plaquettaires et la recherche d'un inhibiteur dans le cas d'une déficience du facteur VIII. Le dosage du facteur VIII coagulant a été fait par l'épreuve à une étape basée sur le P.T.T.¹ ; le dosage du facteur VIII antigénique a été obtenu par une modification de la technique d'immunoélectrophorèse de Laurell² ; l'agrégation des plaquettes a été mesurée en présence d'ADP, d'épinéphrine, de collagène et de ristocétine ; l'adhésivité plaquettaire a été mesurée par la rétention des plaquettes sur une colonne de billes ; la recherche d'inhibiteurs du fac-

1) Étudiant en médecine, Université de Sherbrooke.

2) M.D., hématologue, CHUS, professeur adjoint, Faculté de Médecine, Université de Sherbrooke.

3) M.D., pédiatre, CHUS, professeur titulaire, Faculté de médecine, Université de Sherbrooke.

4) Ph.D., Service d'hématologie, CHUS, professeur agrégé, Faculté de Médecine, Université de Sherbrooke.

* Cet ouvrage a été présenté à la 10^e journée scientifique de la Faculté de Médecine de l'Université de Sherbrooke, le 27 mai 1981.

Article reçu le : 22.2.82

Avis du comité de lecture le : 27.2.82

Acceptation définitive le : 18.3.82

teur VIII a été faite par la technique utilisant les unités Bethesda³.

Résultats

Après avoir revu 14 individus dont 9 hémophiles appartenant à 8 familles différentes, nous estimons que l'évaluation de la coagulation est complète (histoire clinique et tests de coagulation) chez les 34 hémophiles rapportés dans le tableau I. Cette population comprend 20 hémophiles A, 6 personnes atteintes d'une maladie de von Willebrand, 5 hémophiles B et 3 personnes atteintes d'une déficience combinée de facteur V et de facteur VIII. Le nombre de familles différentes apparaît entre parenthèses. D'après le taux du facteur déficient mesuré, 8 personnes ont une hémophilie A sévère, 2 une hémophilie A modérée, 10 une hémophilie A légère et 4 hémophiles B sont sévèrement atteints. Même si les individus affectés de la maladie de von Willebrand ont un pourcentage de facteur VIII oscillant entre 10% et 50%, ils ne peuvent pas être classifiés selon cette échelle de sévérité puisque cette coagulopathie associe une déficience de facteur VIII et une thrombopathie et qu'ainsi les manifestations cliniques sont souvent plus sévères que ne le

laisse supposer le taux de facteur VIII mesuré.

Divisée par classes d'âge, la population étudiée se regroupe dans le tableau II où les hémophiles A et B se distribuent dans les trois classes, alors que les von Willebrand sont surtout des gens de plus de 20 ans. De plus, les hémophiles sévères et modérés se retrouvent dans tous les groupes d'âge alors qu'un seul hémophile léger connu a moins de 10 ans.

D'autre part, lorsque répartie sur une carte géographique (figure 1), cette même population dessine la configuration suivante : la moitié des cas se situent à Sherbrooke et jusqu'à 30 milles vers le sud, alors que l'autre moitié se distribue sur une demi-circonférence distante en moyenne de 50 milles au nord du CHUS. Les hémophiles A sont le plus également dispersés sur tout le territoire, les autres se concentrant au nord-ouest de Sherbrooke. Par ailleurs, 18 hémophiles parmi les 34 étudiés résident à l'intérieur des limites de la région administrative des Cantons-de-l'Est. De là, nous avons calculé la prévalence de l'hémophilie pour la région 05 (tableau IV). Elle est de 0,62 par 10 000 pour l'hémophilie A, de 0,09 par 10 000

pour l'hémophilie B et la maladie de von Willebrand, et de 0,80 pour l'ensemble. Les trois personnes atteintes d'une déficience combinée de facteur V et de facteur VIII valent d'être soulignées puisqu'environ 30 cas ont été rapportés dans la littérature.

Discussion

La prévalence de l'hémophilie dans notre région est du même ordre de grandeur que celle retrouvée dans d'autres pays (tableau IV). Cependant, plusieurs facteurs rendent les comparaisons difficiles à interpréter. Premièrement, notre étude n'est pas une étude de dépistage mais plutôt une revue des cas ayant déjà consulté au CHUS. En second lieu, le nombre est limité : 18 personnes. Enfin, les critères de définition de l'hémophilie diffèrent d'une étude à l'autre : certains auteurs n'incluent que les hémophiles A et B, d'autres que les hémophiles sévères et modérés ayant reçu un traitement, d'autres encore tous les hémophiles sans plus de distinction. Malgré ces restrictions, tous ces chiffres se rapprochent de la prévalence de 1 pour 10 000 habituellement rapportée.

Les 34 hémophiles étudiés se répartissent similairement à ceux de l'ensemble du Canada quant au type d'hémophilie. En effet, d'après les données de la Société Canadienne de l'Hémophilie⁵, il y a approximativement 60% d'hémophiles A, 20% de von Willebrand et 15% d'hémophiles B au pays et nous retrouvons les mêmes pourcentages approximatifs dans cette étude. Cependant, celle-ci n'étant pas une étude de dépistage, elle risque de sous-estimer le nombre de patients atteints d'une maladie de von Willebrand. Il est important de préciser le type d'hémophilie en vue de l'attitude thérapeutique et pour fournir les conseils génétiques adéquats. Le tableau V résume les différences cliniques et paracliniques existant entre les trois types principaux d'hémophilie. Le mode de transmission et les manifesta-

Tableau I

Distribution des hémophiles selon le type et la sévérité

	Sévère (0-3%)	Modéré (3-10%)	Léger (10-50%)	Autres	Total
Déficience en facteur VIII	8 (6)	2 (2)	10 (6)	-	20 (14)
Maladie de von Willebrand	-	-	-	6 (5)	6 (5)
Déficience du facteur IX	4 (2)	1 (1)	-	-	5 (3)
Déficience combinée des facteurs V et VIII	-	-	-	3 (1)	3 (1)
Total	12 (8)	3 (3)	10 (6)	9 (6)	34 (23)

() : Nombre de familles

Tableau II

Distribution des hémophiles selon l'âge

	Déficience en facteur VIII	Maladie de von Willebrand	Déficience du facteur IX	Déficience des facteurs V et VIII	Sévère (0-3%)	Modéré (3-10%)	Léger (10-50%)	Autres
0-10 ans	4	-	2	-	4	1	1	-
10-20 ans	9	1	2	-	5	1	5	1
> 20 ans	7	5	1	3	3	1	4	8

tions cliniques ressortent lors de l'interrogatoire du patient. Les hémophilies A et B se transmettent selon un mode récessif lié à l'X et se manifestent par des hématomes et des hémarthroses post-traumatiques, alors que la transmission du von Willebrand classique suit un mode autosomal dominant et les manifestations consistent surtout en saignements de muqueuses et en hémorragies post-opératoires. Du côté du laboratoire, les tests de coagulation rapportés dans le tableau V sont habituellement normaux dans l'hémophilie B, sauf le dosage du facteur IX qui est abaissé. Pour sa part, l'hémophilie A présente une diminution de la portion coagulante du facteur VIII alors que la fraction antigénique est normale ou élevée, d'où un rapport inférieur à 1. Les fractions coagulante et antigénique sont toutes les deux abaissées dans la maladie de von Willebrand et le rapport est caractéristiquement ≥ 1 . Aussi, les épreuves plaquettaires, normales dans l'hémophilie A, sont habituellement perturbées dans le von Willebrand classique : le temps de saignement étant allongé, l'agrégation plaquettaire à la ristocétine absente et l'adhésivité diminuée. Enfin, la réponse à l'infusion de plasma est exagérée dans la maladie de von Willebrand.

Dans la population étudiée, 35% des hémophiles sont sévèrement atteints. Toutefois, seulement deux hémophiles parmi ceux-ci ont été revus pour remplir un questionnaire sur l'hémostase et passer des tests de coagulation complémentaires et tous deux sont âgés de moins de 10 ans. C'est donc dire que les hémophiles sévères étaient déjà connus et rattachés à une clinique d'hémophilie qui assure le suivi. Cela découle de la sévérité même des manifestations cliniques qui appelle un diagnostic précoce et précis et un suivi serré. À l'opposé, l'investigation d'un hémophile modéré et de 6 hémophiles

Tableau IV

Prévalence de l'hémophilie dans diverses régions^{5,6,7,8}

	Prévalence par 10 000 de population
Région 05	0,80
Canada	0,7
États-Unis	0,9
France	0,6
Suisse	0,7 et 0,9
Royaume-Uni	0,3 à 0,6

BASSIN INTER-REGIONAL des CANTONS de L'EST

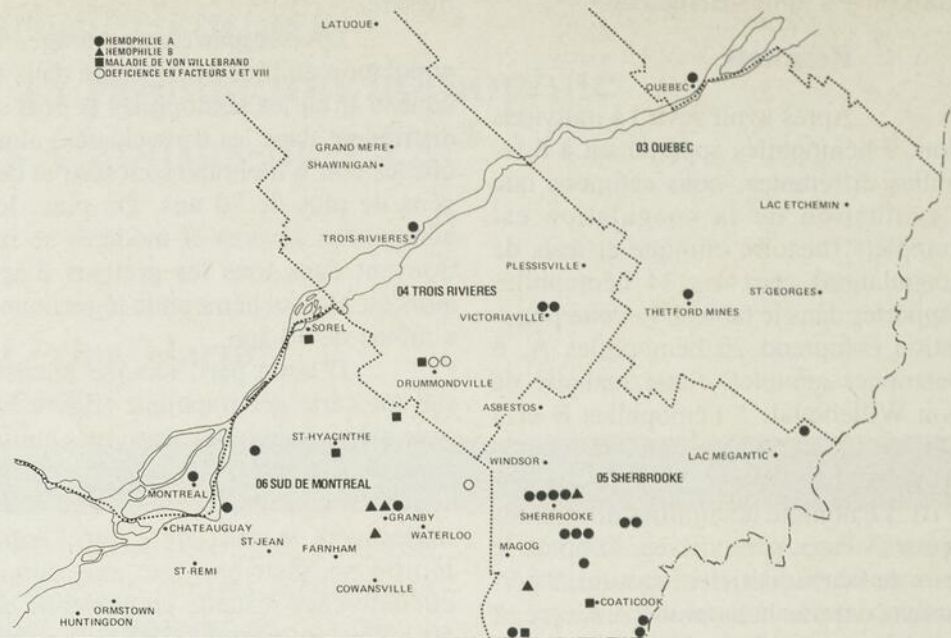


Figure 1 — Distribution géographique des hémophiles.

Tableau III

Prévalence de l'hémophilie dans la région 05

	Nombre de cas	Prévalence par 10,000 de population*
Déficience du facteur VIII	14	0,62
Maladie de von Willebrand	2	0,09
Déficience du facteur IX	2	0,09
Total	18	0,80
Déficience des facteurs V et VIII	3	Environ 30 cas ont été rapportés

* considérant une population de 225 114 âmes⁴

légers n'avait pas été complétée, en partie à cause du peu de problèmes cliniques présents.

Concernant l'âge, nos chiffres se comparent à ceux obtenus pour tout le Québec : 47% des personnes étudiées ont plus de 20 ans, contre 54% pour la province dans son ensemble⁵. Dans l'hémophilie, l'âge constitue un paramètre important parce qu'il a des implications cliniques réelles. Chez le jeune enfant, ce sont les traumatismes avec leur risque d'hématome ou d'hémarthrose qui prédominent. Chez l'adolescent, s'ajoutent les extractions dentaires et peut-être les opérations chirurgicales mineures pour lesquelles le patient devra être adéquatement préparé par infusion de facteur de rempla-

cement. Chez l'adulte enfin, le risque de maladie nécessitant une opération majeure augmente, ainsi que celui des problèmes qui ont une composante vasculaire, comme l'hypertension par exemple.

Nous l'avons constaté, les hémophiles de la région sont géographiquement dispersés. Ceci est à considérer puisqu'un traitement rapide est essentiel pour éviter par exemple les séquelles articulaires que peut causer une hémarthrose non résorbée. L'importance de cette dispersion géographique est minimisée de deux façons. Premièrement le traitement à domicile par le patient lui-même ou par ses parents, et, deuxièmement, par la collaboration avec l'hôpital local.

En résumé, la population des hémophiles ayant consulté au CHU de Sherbrooke entre 1969 et 1979 présente les caractéristiques suivantes : elle comprend 20 hémophiles A, 5 hémophiles B, 6 personnes atteintes d'une maladie de von Willebrand, 3 personnes présentant une déficience combinée de facteur V et de facteur VIII ; 35% sont sévèrement atteints ; 47% ont plus de vingt ans ; elle se caractérise par une dispersion géographique importante et, pour la région 05, par une prévalence de 0,80 par 10 000.

Remerciements

Nous voulons remercier madame Lucie Biron de sa collaboration auprès des patients, ainsi que les techniciennes du Laboratoire de coagulation, madame Nicole Verville, madame Nicole Lévesque, mademoiselle Lucille Giard, mademoiselle Paule Fontaine de leur assistance technique.

Summary

During the last years, there was a tendency to refer the hemophiliac patients to a limited number of hospital centers where specialized care and multi-discipline approach of hemophilia can be offered. The Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke was designed as one of these centers. In this context, we reviewed the records of thirty-four hemophiliacs seen in CHU of Sherbrooke between 1969 and 1979. Fourteen of them had complementary coagulation tests done to precise their diagnosis. The population of hemophiliacs studied showed the following characteristics : 20 patients had a factor VIII deficiency (hemophilia A), 6 patients had a von Willebrand's disease, 5 patients had a factor IX deficiency and 3 patients had a combined deficiency of factor V and factor VIII. Considering the level of factor, 35% of patients had a severe disease. Many patients (47%) were older than twenty years. An important characteristic is the geographic distribution of the cases making the collaboration with local hospitals essential for the treatment of hemophiliacs.

Bibliographie

1. Langdell R.D., Wagner R.H., Brinkhous K.M. : Effect of antihemophilic factor on one-stage clotting tests : A presumptive test for hemophilia, a simple one stage antihemophilic factor assay procedure. *J. Lab. Clin. Med.*, 1953 ; 41 : 637.
2. Laurell C.B. : Quantitative estimation of protein by electrophoresis in agarose gel, containing antibodies. *Ann. Biochem.*, 1966 ; 15:45.
3. Kasper D.K., Aledot L.M. : A more uniform measurement of factor VIII inhibitors. *Thrombos. Diath. Haemorrh.*, 1975 ; 34 : 869.
4. Statistiques des affaires sociales (données démographiques). Éditeur officiel du Québec, 1976 : 3 : (6) 21.
5. Données de la Société canadienne de l'hémophilie.
6. Pilot study of Hemophilia treatment in the United States : NHLI's Blood Resource Studies. Publication (NIH) 73-419, Department of Health, Education and Welfare, June 30, 1972, P. 231.
7. Jeanty L., De Vreker R.A. : Management of the hemophiliac : A system for home treatment. *Scand. J. Haematol (Suppl.)*, 1977 ; 31 : 5 et 9.
8. Third Meeting for the European and African Division of the International Society of Hematology. *Thromb. Haemost.*, 1976 ; 35 : 510, 561.
9. Nilson I.M., Lars H. : Von Willebrand's Disease Today. *Clin. Haem.*, 1979 ; 8 : 147.
10. Ratnoff O.D. : Antihemophilic Factor (Factor VIII). *Ann. Inter. Med.*, 1978 ; 88 : 403.

Tableau V

Différences entre la maladie de von Willebrand, l'hémophilie A et l'hémophilie B^{9,10}

	Hémophilie "B"	Hémophilie "A"	Maladie de von Willebrand classique
Mode de transmission	Récessif lié à l'X	Récessif lié à l'X	Autosomal dominant
Manifestations cliniques	Hémarthroses et hématomes post-traumatiques	Hémarthroses et hématomes post-traumatiques	Saignement des muqueuses : épistaxis, ménorragies, saignements gastro-intestinaux
Tests de coagulation			
Dosage du facteur IX	↘	normal	normal
Dosage du facteur VIII	normal	↘	↘
Rapport F.VIII coag/F.VIII antig.	normal	normal ou ↗	↘
Temps de saignement	normal	< 1	> 1
Agrégation plaquettaire avec la ristocétine	normale	normale	allongé
Adhésivité plaquettaire	normale	normale	absente
Réponse à une infusion de plasma	attendue	normale	↘
	attendue	attendue	exagérée

NOM DU MÉDICAMENT

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, principalement par la suppression du système rénine-angiotensine-aldostérone, toutefois il est antihypertenseur, même en cas d'hypertension à faible concentration de rénine. La rénine, une enzyme synthétisée par les reins, est libérée dans la circulation où 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 (E.C.A.) 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 peptidyl-dipeptidase de carboxyhydrolase.

L'E.C.A. est identique à la "bradykininase" et CAPOTEN peut également intervenir dans la dégradation d'un peptide vasodépresseur, la bradykinine. Toutefois, l'efficacité du captopril aux doses thérapeutiques semble sans rapport avec la potentiation des effets de la bradykinine.

L'inhibition de l'E.C.A. 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 rétroaction 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 des sécrétions d'aldostérone et, par conséquent, de légères augmentations du taux de potassium sérique.

Les effets antihypertenseurs persistent pendant une période plus longue que la période démontrable d'inhibition de l'E.C.A. en circulation. On ignore si l'E.C.A. présente dans l'endothélium vasculaire est inhibée plus longtemps que l'E.C.A. 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 flux 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 liée à la dose. La réduction de la tension artérielle peut être progressive. Ainsi, pour obtenir le maximum d'effets thérapeutiques, il peut être nécessaire de poursuivre le traitement plusieurs semaines. La diminution de la tension artérielle produite par le captopril et les effets des diurétiques du type thiazide 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 tension artérielle.

Chez les rats et les chats, les études indiquent que CAPOTEN ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique de façon décelable.

Pharmacocinétique: Après l'administration orale de doses thérapeutiques de CAPOTEN, il se produit une absorption rapide, les plus fortes concentrations dans le sang étant atteintes 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; 40 à 50 p. cent de ce pourcentage sont excrétés inchangés. La majeure partie de ce qui reste est un composé disulfide de captopril et un composé 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 de diurétiques, d'agents qui agissent sur le système nerveux sympathique (tels que les bêta-bloquants) et de vasodilatateurs.

CAPOTEN est efficace seul mais, sur les sujets décrits plus haut, il doit généralement être utilisé en combinaison avec un diurétique de type thiazide. Les effets du captopril et des thiazides sur la diminution de la tension artérielle semblent être additifs.

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 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 liée 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 est à de faibles niveaux, des déterminations quantitatives, pendant une période de 24 heures, permettent d'obtenir une plus grande précision. 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 ($< 300/\text{mm}^3$), 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 altération rénale fonctionnelle. Environ la moitié de ces malades souffraient de lupus érythémateux disséminé, ou d'une autre maladie auto-immune 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 en 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 auto-immune grave (en particulier le lupus érythémateux disséminé), ou qui sont exposés à 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 malades qui sont moins gravement atteints, ou qui reçoivent de plus faibles doses, semble moins important. Il est donc suffisant chez ces malades de pratiquer la numération des leucocytes toutes les deux semaines, pendant les trois premiers mois du traitement, et de façon périodique par la suite. La numération différentielle devrait être pratiquée lorsque les leucocytes sont $< 4\ 000/\text{mm}^3$, ou lorsque le nombre de leucocytes avant traitement est réduit de moitié.

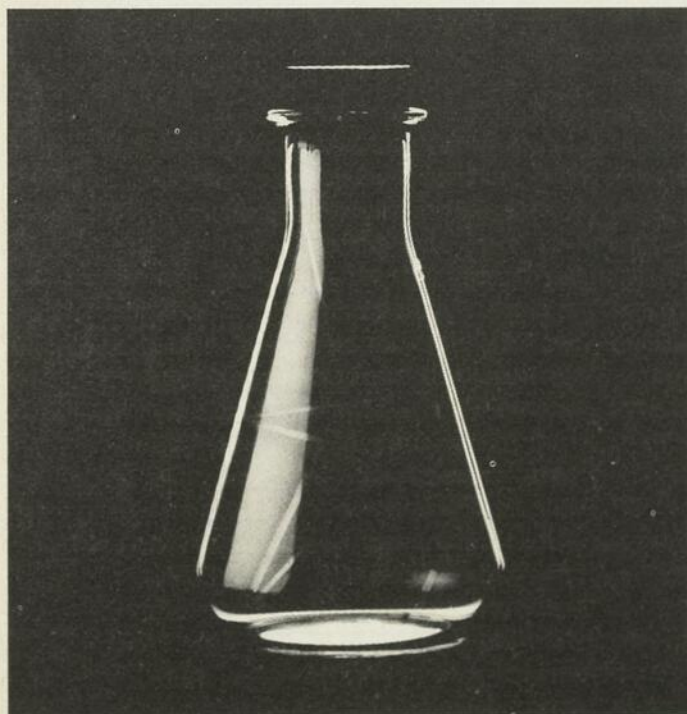
Il faut avertir tous les malades traités avec le captopril de signaler tout signe d'infection, par exemple maux de gorge, fièvre. Si on soupçonne la présence d'une infection, il faut immédiatement procéder à une numération sanguine.

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 $< 1\ 000/\text{mm}^3$), le médecin doit cesser l'administration du captopril et surveiller étroitement l'état du malade.

Hypotension: Une réduction brusque de la tension artérielle peut occasionnellement se produire, dans les trois heures qui suivent l'administration de la dose initiale de CAPOTEN chez les malades qui prennent des diurétiques, qui suivent un régime hyposodé ou qui sont soumis à une dialyse. Un effet hypotensif exagéré peut aussi se manifester lors de l'administration d'une ou de deux doses subséquentes. Après administration de la dose initiale, il faut assurer une surveillance médicale étroite pendant au moins une heure. Cette réaction d'hypotension est temporaire et n'est pas une contre-indication à l'administration des doses suivantes, qui seront administrées sans difficulté lorsque la tension artérielle aura augmenté à la suite de l'expansion du volume.

PRÉCAUTIONS

Insuffisance rénale: 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 réduction 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 (voir EFFETS, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, EFFETS NOCIFS [Résultats anormaux des épreuves de laboratoire]).



Curgie/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 de rénine compensatrice. Si l'on pense que l'hypotension est entraînée par ce mécanisme, elle peut être corrigée par une expansion de volume.

Interactions médicamenteuses: Hypotension — 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 réaction soudaine de la tension artérielle, au cours des trois premières heures qui suivent l'administration de la dose initiale de captopril.

La possibilité de production d'effets hypotensifs peut être réduite, soit par l'interruption de l'administration des diurétiques, soit par l'augmentation de l'apport sodique, environ une semaine avant le début du traitement à l'APOTEN (captopril). Sinon, il faut assurer une surveillance médicale pendant au moins une heure après l'administration de la dose initiale. Si l'hypotension survient, le malade doit être placé en supination et, au besoin, recevoir une perfusion intraveineuse de solution physiologique. Cette hypotension transitoire n'est pas contre-indication à l'administration des doses suivantes, qui seront administrées sans difficulté lorsque la tension artérielle aura augmenté après l'expansion du volume.

Antis qui causent la libération de rénine: Les effets du captopril seront augmentés par les agents antihypertenseurs qui entraînent la libération de rénine.

Antis 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 (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.

Antis qui augmentent le taux de potassium sérique: Comme le captopril diminue la production de aldostérone, une élévation du taux de potassium sérique peut se produire. Les diurétiques qui retiennent le potassium, ou les suppléments de potassium, peuvent être administrés seulement en cas d'hypokaliémie sévère, et avec prudence car ils peuvent engendrer une augmentation significative du taux de potassium sérique.

Si un malade a pris de la spironolactone à n'importe quel moment, et même plusieurs mois avant le captopril, le taux de potassium sérique devrait être déterminé fréquemment, car l'effet de la spironolactone persiste.

Interactions des épreuves de laboratoire avec le médicament: Le captopril peut entraîner de faibles résultats positifs au test d'urine pour l'acétone.

Grossesse: Le captopril s'est révélé embryocide chez les lapins lorsqu'il a été administré à des doses de 2 à 10 mg/kg (en mg/kg) la dose maximale recommandée chez l'homme. Les effets embryocides marqués chez les lapins étaient probablement dus à une diminution particulièrement marquée de tension artérielle entraînée par le médicament chez cette espèce.

Les doses de captopril équivalent à 400 fois la dose recommandée chez l'homme, 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.

Un effet tératogène (malformations) n'a été observé après l'administration de fortes doses de captopril chez les hamsters, les rats et les lapins.

Une étude appropriée et bien contrôlée n'a été menée chez les femmes enceintes. Le captopril ne devrait pas être utilisé durant la grossesse que si les bénéfices éventuels justifient les risques pour le fœtus.

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 l'enfant allaité n'a pas été déterminé. Il faut administrer le captopril avec prudence aux femmes qui allaitent et, en général, l'allaitement doit être interrompu.

Utilisation chez l'enfant: L'innocuité et l'efficacité du produit chez les enfants n'a pas été établie. Toutefois, on possède une expérience limitée de l'utilisation du captopril chez des enfants de 2 mois à 15 ans, atteints d'hypertension secondaire et d'insuffisance rénale de divers degrés. La posologie, basée sur le poids, était comparable à celle qui était utilisée chez l'adulte. CAPOTEN ne devrait être utilisé chez les enfants que si toutes les autres mesures antihypertensives se sont révélées inefficaces.

Enseignements 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, à son tour, serait relié à la protéinurie et au syndrome néphrotique.

Il doit prévenir tous les malades qu'une transpiration excessive et une déshydratation peuvent entraîner une chute 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 doivent être avisés de consulter le médecin.

Il faut avertir les malades de ne pas interrompre la médication antihypertensive sans l'avis du médecin.

Il faut avertir les malades qu'ils doivent prendre CAPOTEN une heure avant les repas (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

En l'absence 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 de solution 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

Les effets nocifs signalés proviennent d'épreuves cliniques effectuées sur environ 4 000 malades.

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 nocturne.

Effets hématologiques: La neutropénie et l'agranulocytose étaient probablement reliées à l'administration du médicament et 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 type érythémateux. L'éruption est généralement légère et disparaît en quelques jours après une réduction de la dose. Le traitement à court terme à l'aide d'antihistaminiques et/ou l'arrêt de la thérapie; une rémission peut intervenir, même si le traitement au captopril est poursuivi. Le prurit, sans éruption, s'est produit chez environ 10 malades sur 100.

Entre 7 et 10 p. cent des malades souffrant d'éruptions cutanées présentaient également une éosinophilie ou des concentrations d'anticorps antinucléaires. On a aussi noté la présence de lésion de type pemphigide 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 sur 1 000 malades.

Effets cardiovasculaires: L'hypotension est survenue chez environ 2 malades sur 100. Voir PRÉCAUTIONS (Interactions médicamenteuses) en ce qui a trait à l'hypotension lors du début du traitement au captopril.

La tachycardie, les douleurs sternaes 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.

Dysgueusie: 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 ou 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, vomissements, diarrhées, 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, maux de tête, 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. Un seul cas de lésion hépatocellulaire, accompagnée de cholestase secondaire, a été signalé en association avec l'administration du 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 et causer également une augmentation momentanée des taux de créatinine sérique et d'azote uréique sanguin.

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.

Avant de commencer le traitement, il faut prendre en considération les traitements à l'aide de médicaments antihypertenseurs récemment effectués, la gravité de l'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 captopril 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, la dose peut être augmentée 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.

Si 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. Une dose maximale quotidienne de 450 mg de CAPOTEN ne doit pas être dépassée.

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 l'aide 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. Si on ajoute un bêta-bloquant, il faut réduire la dose de CAPOTEN à la dose minimale qui assure des effets antihypertensifs satisfaisants.

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 d'altération rénale. Chez ceux-ci, l'état stable du captopril se produira plus tard et atteindra des concentrations plus élevées, pour une certaine dose quotidienne, que chez les malades dont la fonction rénale est normale. Par conséquent, ces malades peuvent présenter les résultats escomptés 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 puissant (par exemple, le furosémide), plutôt qu'un diurétique du type thiazide, sera préférable chez les malades souffrant de troubles rénaux graves.

Le tableau suivant, 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 peut être retiré par hémodialyse.

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: Garder à la température ambiante, à l'abri de l'humidité.



Squibb Canada Inc. 2365, Côte-de-Liesse
Montréal (Québec) H4N 2M7



Intérêt de l'acétate de médroxyprogestérone dans le traitement des pubertés précoces

Christian Hausser⁽¹⁾, Paul-Henry Schmelk⁽²⁾
et Raphaël Rappaport⁽²⁾

Résumé

Douze filles atteintes de puberté précoce idiopathique (7 cas) ou neurogène (5 cas) furent traitées pendant 2 ans par l'acétate de médroxyprogestérone à 30 mg/m²/jour. Les caractères sexuels secondaires (seins, menstruations) se stabilisèrent ou régressèrent en moins de 5 mois dans tous les cas. Il n'y eut pas d'effet du traitement sur la vitesse de croissance ni sur la maturation osseuse. Les effets secondaires furent une suppression surrénalienne légère, objectivée par les tests biologiques et une obésité exogène dans les 2 cas.

L'utilisation de l'acétate de médroxyprogestérone (AMP) dans le traitement de la puberté précoce, idiopathique ou d'origine centrale, a donné lieu à maintes controverses dans la littérature quant à son efficacité sur les caractères cliniques ou biologiques de la puberté. Son mécanisme d'action dans le freinage de la puberté a été expliqué par son activité antigonadotrope^{1,2,3} mais aussi par d'autres mécanismes⁴, notamment l'augmentation de la clairance hépatique des stéroïdes sexuels⁵ ou l'antagonisme des effets de l'estradiol au niveau cellulaire (récepteurs ou effets biologiques), antagonisme plus ou moins marqué suivant l'organe cible, ce qui expliquerait la différence d'efficacité du médicament selon qu'il s'agisse des caractères sexuels secondaires ou de la croissance osseuse.

Malades et méthodes d'études

Nous avons étudié ces effets sur une population de 12 filles vues en consultation à l'hôpital des Enfants Malades de Paris pour puberté précoce de 1970 à 1978. Les critères de diagnostic étaient le développement mammaire, la survenue de menstruations, l'apparition d'une pilosité pubienne, une poussée de croissance, confirmée

par une cytologie vaginale et les dosages hormonaux. Une cause centrale fut diagnostiquée chez 5 d'entre elles, soit deux kystes arachnoïdiens parasellaires et hydrocéphalie et deux hamartomes du plancher du troisième ventricule, la cinquième patiente étant atteinte d'une maladie de Albright. La clinique et les examens complémentaires (radiographies du crâne et de la selle turcique, tomographie axiale cérébrale sur ordinateur, EEG, fond d'oeil et champs visuels, de même que les dosages de β -HCG du sang et du liquide céphalo-rachidien) normaux pour les sept autres nous les firent classer comme ayant une puberté précoce idiopathique. L'âge au moment du diagnostic s'étalait de six mois à huit ans (moyenne à 4,5 ans) et l'âge au début du traitement de 1 à 8,5 ans (moyenne à 3 ans). Le délai du traitement après l'établissement du diagnostic étant de 1,1 année en moyenne, mais d'autant plus bref que l'enfant était jeune. L'âge osseux moyen à l'institution de l'AMP était de 7,3 ans (allant de 2 à 11,5 ans). L'âge statural moyen était de 6,4 ans (allant de 2 à 11,5 ans). Les patientes furent suivies au moins deux ans avec la dose quotidienne approximative d'AMP de 30 mg/m², donnée sous forme orale (Farlutal) tous les jours ou par injection intra-musculaire bihebdomadaire (Depo-Provera). L'évolution de la vitesse de croissance et le rapport entre les variations de l'âge statural (AS) et de l'âge osseux (AO) furent définis dans les six mois précédant le traitement par l'AMP et à 6, 12, 18 et 24 mois après son début. Les chiffres de taille furent enregistrés d'après les courbes établies par le CECDE Paris et Tanner et Whitehouse. L'âge osseux fut déterminé par deux radiologistes suivant la méthode de Greulich et Pyle.

1) M.D., F.R.C.P.(C), département de pédiatrie, Hôpital Sainte-Justine, Montréal. Province de Québec.

2) M.D. service d'endocrinologie pédiatrique, Hôpital des Enfants Malades, Paris.

Tirés à part

Dr Christian Hausser, Hôpital Sainte-Justine, 3175 Chemin de la Côte Sainte-Catherine, Montréal.

Article reçu le : 25.1.82
Avis du comité de lecture le : 15.2.82
Acceptation définitive le : 5.4.82

Résultats

La prise de médicament ne s'accompagna en aucun cas d'effet secondaire immédiat, la tolérance digestive et générale fut satisfaisante. Au niveau des caractères sexuels, l'efficacité du traitement s'observa avec un délai d'action allant de moins de un mois à cinq mois. Deux enfants ayant eu leur ménarche cessèrent toute menstruation dès la prise des premières doses d'AMP. Aucune patiente n'eut de pertes menstruelles après le début de la thérapie. Chez huit filles ayant un développement mammaire amorcé, une régression s'observa dans six cas et une stabilisation chez les deux autres. Le frottis vaginal montra dans tous les cas un retour à l'état de non-impregnation oestrogénique. La pilosité pubienne par contre continua à progresser jusqu'à P₄ (d'après l'échelle de Tanner), en dépit de la régression des autres caractères sexuels secondaires, chez deux enfants âgés de 3,5 et 6 ans.

La figure 1 représente les courbes de vitesse de croissance avant, pendant et après l'AMP. Au niveau de la vitesse de croissance, le rythme avait commencé à ralentir dans neuf cas avant le début de la thérapie ; le traitement ne semble pas avoir eu d'effet sur la vitesse de croissance de ces patientes. Chez trois patientes qui ne se distinguaient en rien des neuf autres, la vitesse de croissance continua à augmenter pendant plus de six mois en dépit de la prise régulière du médicament. La vélocité de croissance ne fut pas modifiée par l'arrêt de l'AMP chez six patients ayant encore une non-fusion métaphyso-épiphysaire. Quant au rapport $\Delta S/\Delta O$ (figure 2), il se situe au-dessous de 1 à 6 mois, 12 mois et 18 mois et légèrement au-dessus de 1 à 24 mois, mais cette moyenne se ramenant à des chiffres comparables aux trois précédents si l'on exclut du groupe trois enfants où le rapport $\Delta S/\Delta O$ était particulièrement favorable (supérieur à 1,5). Au total de l'évolution des deux ans, l'âge osseux avait progressé de 3 ans et l'âge statural de 2,5 ans, pour un rapport $\Delta S/\Delta O$ de 0,84. Ce rapport $\Delta S/\Delta O$ pour les quatre patientes plus âgées est comparable à six de nos patientes du même âge dont la puberté précoce, au fait de l'âge plus avancé, n'avait pas été traitée.

Le pronostic de taille définitive en raison des variations de maturation osseuse dues à la puberté précoce ne put être calculé selon les tables de Bayley-Pinneau⁶. Toutefois lors-

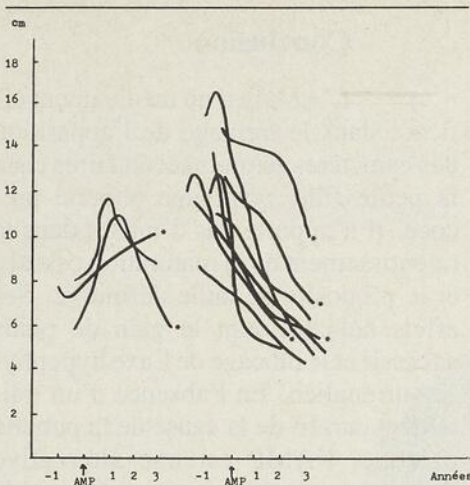


Figure 1 — Évolution de la vitesse de croissance chez 12 filles avec puberté précoce.

Cette courbe représente les variations de la vitesse de croissance en cm/an en fonction de l'instauration du traitement par l'AMP, représenté par la flèche.

En A, le pic de vitesse de croissance se fait à un âge avancé en dépit de l'AMP.

En B, les courbes de la vitesse de croissance ne sont pas modifiées par l'AMP.

(L'astérisque représente les enfants traités plus de 2 ans).

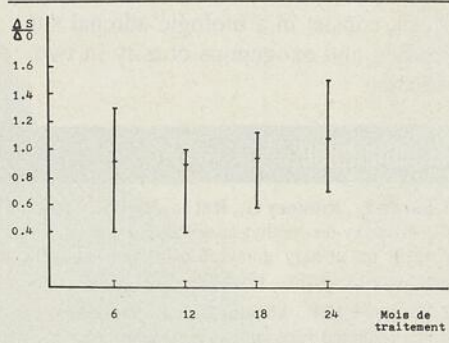


Figure 2 — Évolution du rapport de l'accroissement statural sur la variation d'âge osseux ($\Delta S/\Delta O$) en fonction de la durée de traitement par l'AMP.

Les points représentent les valeurs extrêmes et la moyenne.

qu'elle put être établie par l'évolution, la taille définitive fut inférieure à celle escomptée. Par ailleurs, deux patientes ayant jusque-là un rapport poids-taille satisfaisant, développèrent une obésité à plus de 3 déviations standard secondaire à une boulimie quelques mois après le début de l'AMP. Si les problèmes psychologiques ou de sexualité ne furent jamais considérables avant le traitement de ces enfants se développant si rapidement dans leur environnement, l'AMP servit cependant à améliorer le rendement scolaire de deux enfants jusque-là fort agités.

Comme attendu, le laboratoire documenta chez les patientes testées une baisse, avec l'AMP, de l'es-

trone et de l'estradiol plasmatique (180 et 650 pg/ml à 23 et 25 pg/ml, valeurs correspondant au seuil de détection par notre technique). Les taux de FSH et LH plasmatiques de base évoluèrent de façon significative (3,5 et 1,8 mUI/ml à 1,6 et 0,9 mUI/ml) vers un abaissement des valeurs moyennes, ce qui correspond aux stades S₃ et S₁ suivant les tables de Winter⁷. Les valeurs moyennes de DHEA à 200 ng/dl se situent aux stades P₁-P₂ de Winter. Sous AMP, trois patientes eurent un test à l'arginine-insuline qui ne révéla pas de déficit en hormone de croissance, avec une STH toujours supérieure à 9 ng/ml. Par contre tous les individus testés montrèrent un hypocorticisme léger aux tests d'hypoglycémie, avec une remontée inférieure à 40% du taux de base.

Discussion

Lorsqu'un enfant fait une puberté précoce, deux problèmes se posent à lui et à son entourage, et ceux-ci d'autant plus aigus que l'enfant est jeune : l'apparition des caractères sexuels secondaires d'une part et l'accroissement rapide de la taille, plaçant l'enfant au-dessus de ses pairs, mais cette poussée staturale s'arrête avec la fusion prématurée des épiphyses et aboutit en définitive à une taille adulte inférieure à celle théoriquement attendue. En l'absence d'étiologie potentiellement curable par la chirurgie, la radiothérapie ou éventuellement la chimiothérapie, c'est-à-dire devant une puberté précoce d'origine centrale, idiopathique ou par altération du parenchyme cérébral (hydrocéphalie, hamartomes...) le traitement consistera à neutraliser les effets périphériques des hormones sexuelles, à accélérer leur métabolisme ou diminuer leur production. L'AMP répond en partie à ces fins et a été utilisé depuis 1962 par Kupperman et Epstein⁸. Les résultats de l'efficacité de l'AMP dans la puberté précoce ont donné lieu à maintes publications souvent contradictoires. Notre étude portant sur 12 filles avec un début de puberté avant 8 ans nous permet d'évaluer leur évolution pendant deux ans sous une dose de 30 mg/m²/jour d'AMP. La forme orale put être substituée sans changement d'effet à la forme "retard" intra-musculaire chez des patientes ayant des parents assurant une prise régulière du médicament. Les mêmes résultats de l'AMP furent observés dans les cas idiopathiques et secondaires. L'effet bénéfique dans la régression des

caractères sexuels secondaires confirment la littérature^{9,10,11,12,13,14} avec un effet moins net sur la pilosité pubienne chez certaines patientes, déjà souligné par Richman¹⁵ et David¹⁰.

L'effet de l'AMP sur la croissance ne semble pas favorable dans l'ensemble de nos patientes puisque tant en vélocité de croissance qu'en maturation osseuse il n'y eut pas de différences significatives entre les valeurs précédant le traitement, celles obtenues en cours d'évolution et éventuellement celles mesurées après l'arrêt de l'AMP. Les tailles des patientes en fin de croissance s'éloignaient autant des courbes standard que celles de patientes avec puberté précoce non traitées. Avec des doses comparables d'AMP, d'autres auteurs obtinrent les mêmes résultats^{10,11,12,15,16,17,14}. Il est à souligner toutefois qu'une vitesse de croissance ralentie de 4 cm/an en moyenne et un rapport $\Delta S/\Delta O$ inférieur à 1 après 18 mois de traitement furent mis en évidence chez trois filles, montrant là une efficacité possible de l'AMP dans ces cas. Les variations individuelles de la puberté précoce, sans tenir compte du traitement, rendent difficiles quelque conclusion.

L'effet bénéfique de l'AMP s'étend aux relations de l'enfant avec son entourage puisque la régression des caractères sexuels aide aux bons contacts de l'enfant avec ses pairs et à l'acceptation de la puberté précoce par les parents.

Par contre, une boulimie et une obésité secondaires furent observées chez deux enfants, comme dans les cas de Richman¹⁵ peut-être à la suite d'un hyperinsulinisme. Un autre point à surveiller est l'insuffisance surrénalienne secondaire à l'AMP, apparent aux tests biologiques mais non cliniquement, soulignant toutefois l'importance d'une supplémentation par hydrocortisone en cas de stress important (traumatisme, chirurgie...). Cet hypocorticisme fut observé par d'autres avec des doses et des durées variables^{10,15,18,19}, traduisant un blocage hypophysaire directe par l'AMP. Lemli⁴ avec des doses plus faibles n'observait pas d'effet surrénalien significatif.

L'AMP n'eut pas d'effet supresseur sur la sécrétion de STH lorsqu'elle fut mesurée chez nos patientes. Simon²⁰ ayant montré un abaissement de la STH en cours de stimulation par de fortes doses d'AMP chez l'homme adulte, notre étude confirme plutôt les travaux de Kaplan²¹ où l'on n'observe

pas de déficit en hormone de croissance.

Conclusion

L'AMP est un médicament efficace dans le freinage de l'apparition des caractères sexuels secondaires chez la petite fille ayant une puberté précoce. Il n'apporte pas d'intérêt dans le ralentissement de la maturation osseuse et le pronostic de taille définitive. Ses effets néfastes sont le gain de poids excessif et le blocage de l'axe hypophyso-surrénalien. En l'absence d'un traitement curatif de la cause de la puberté précoce, l'AMP est une alternative dans la correction symptomatique de l'imprégnation estrogénique.

Summary

Twelve girls with true isosexual precocious puberty, idiopathic (7 cases) or neurogenic (5 cases) were treated for 2 years with medroxyprogesterone acetate, 30 mg/m²/day. Sexual development was stabilized or involuted in less than 5 months in all patients. There was not any difference in growth velocity or in bone maturation with the treatment. Secondary effects consist in a biologic adrenal suppression and exogenous obesity in two patients.

Bibliographie

1. Laron Z., Rumney G., Rat L., Naji N. : Effects of 17 α -hydroxy-6 α methyl-progesterone acetate (Depo-Provera) on urinary gonadotropins and estrogens in man. *Acta Endocrin.*, 1963 ; 44 : 75.
2. Mathews J.H., Abrams C.A.L., Norishema A. : Pituitary-adrenal function in ten patients receiving medroxyprogesterone acetate for true precocious puberty. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1970 ; 30 : 653.
3. Rifkind A.B., Kulin H.E., Coragilli C.M. : Suppression of urinary excretion of luteinizing hormone and follicle stimulating hormone by Medroxyprogesterone acetate. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1969 ; 29 : 506.
4. Lemli L., Aron M., Smith D.W. : The action of Depo-Provera in 3 girls with idiopathic isosexual precocity. Decrease in estrogen effect without urinary gonadotropin reduction. *J. Pediatr.*, 1964 ; 65 : 888.
5. Gordon G.G., Southern A.L., Tochimoto S., Oliver J., Altman K. : Effect of Medroxyprogesterone acetate (Provera) on the metabolism and biological activity of testosterone. *J. Clin. Endocrinol.*, 1970 ; 30 : 449.
6. Bayley N., Pinneau S.R. : Tables for predicting adult height from skeletal age. *J. Pediatr.*, 1952 ; 40 : 423.
7. Winter J.S.D. : Prepubertal and pubertal endocrinology in Falkner and Tanner (ed) *Human growth Vol. 2 Postnatal growth*. New York, Plenum Press, 1978.
8. Kupperman H.S., Epstein J.A. : Medroxyprogesterone acetate in the treatment of constitutional sexual precocity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1962 ; 22 : 456.
9. Collipp P.J., Kaplan S.A., Boyle D.C., Plachte F., Kogent : Constitutional isosexual precocity. *Amer. J. Dis. Child.*, 1964 ; 108 : 399.
10. David M., Bovier-Lapierre M., Sempe M. : Le traitement des pubertés précoces par l'acétate de médroxyprogesterone. *Pédiatrie*, 1972 ; 27 : 623.

11. Hahir H.B., Hayles A.D., Albert A. : Medroxyprogesterone and constitutional precocious puberty. *Mayo Clin. Proc.*, 1964 ; 39 : 182.
12. Kaplan S.A., Ling S.M., Irani N.G. : Idiopathic isosexual precocity. *Amer. J. Dis. Child.*, 1968 ; 116 : 591.
13. Surti N.R. : Treatment of constitutional precocious puberty with medroxyprogesterone acetate. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1965 ; 58 : 123.
14. Zimprich H., Gupta D. : Zur Therapie der idiopathischen Pubertas praecox. *Helv. Paediat. Acta*, 1973 ; 20 : 446.
15. Richman R.A., Undewood L.E., French F.S., Van Wyk J.J. : Adverse effects of large doses of medroxyprogesterone in idiopathic isosexual precocity. *J. Pediatr.*, 1971 ; 79 : 963.
16. Visser H.K.A., Doornhos L., Crougns L. : Effects of hormones and anabolic steroids on heightgrowth and skeletal maturation. *Helv. Paediat. Acta*, 1966 ; 21 : 631.
17. Vosbeck K., Keller P.J. : The influence of antiandrogens on the excretion of FSH-LH and 17-cetosteroids in males. *Horm. Metab. Res.*, 1971 ; 3 : 273.
18. Hellman L., Yoshida K., Kumoff B., Levin J. : The effect of Medroxyprogesterone acetate on the pituitary adrenal axis. *J. Clin. Endocrin.*, 1976 ; 42 : 912.
19. Sadeghi-Nejad A., Kaplan S., Grumbach M.M. : The effect of medroxyprogesterone acetate on adrenal function in children with precocious puberty. *J. Pediatr.*, 1971 ; 78 : 616.
20. Simon S., Schiffer M., Gluk S., Schwartz E. : Effect of Medroxyprogesterone acetate upon stimulated release of growth hormone in men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1967 ; 27 : 1633.
21. Kaplan S.A., Frasier S.D., Costin G. : Growth hormone secretion in idiopathic precocious puberty. Effects of Medroxyprogesterone. *J. Pediatr.*, 1969 ; 75 : 133.

A. : Medico-
vous puberty
K. : Karyotype
1968 : 116
mal precocious
Proc. Roy.
Acta. 1973
French F.S.
large doses of
mal precocity
L. : El-
heightgrowth
Acta. 1966
ce of anti-
-costeroids
273
Levin J. :
on the phal-
6 : 42 : 912
M.M. :
on adrenal
J. Pediat.
E. :
on stimulated
Endocrinol.
G. : Growth
us puberty
1969 : 75



**Dans le traitement de
l'insomnie, le réveil importe
autant que le sommeil**

Halcion® comprimés
(triazolam)

un hypnotique à "demi-vie
quasi idéale"* (2.5 à 5 heures)
pour un sommeil profond et reposant
et un minimum d'effet
sur la vigilance au réveil

*Pharmacological Basis of Therapeutics (1980) Eds: Gilman AJ,
Goodman LG, Gilman A, Sixth Ed, Macmillan Publishing
Company Inc New York p 369

UN PRODUIT DE
LA RECHERCHE
Upjohn
SUR LE
SNC

828 MARQUE DÉPOSÉE: HALCION CF 3093.1

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

Renseignements thérapeutiques page 30

MEMBRE
ACIM
PAAB
CCPP

La chémonucléolyse : alternative valable à la discoïdectomie lombaire

Jacques Murray⁽¹⁾

Résumé

La chémonucléolyse est une alternative valable à la discoïdectomie lombo-sciatalgies comme traitement des lombo-sciatalgies d'origine discale. Moins traumatisante que la chirurgie, elle offre plus de 75% de bons résultats. Une indication précise et une technique

irréprochable assurent un minimum de complications. La méthode est considérée comme une nouvelle étape dans le traitement conservateur de la lésion discale lombaire et n'empêche ni ne complique une éventuelle chirurgie. L'auteur rapporte les résultats de 104 cas.

La chémonucléolyse est pour nous une nouvelle étape et une alternative intéressante à la discoïdectomie chirurgicale dans le traitement de la hernie discale qui ne répond pas au traitement médical conservateur habituel.

La méthode, connue depuis 1964, pratiquée au-delà de vingt-cinq mille fois en Amérique du Nord, a donné des résultats constants chez les différents auteurs.

Notre expérience, qui a débuté en 1978 et qui porte sur cent-quatre cas consécutifs sur une période de deux ans, nous incite à la recommander comme alternative et nouvelle étape avant la chirurgie lombaire. Une indication précise et une technique irréprochable assurent un minimum de complications et des résultats intéressants.

Rapide et moins traumatisante que la chirurgie, la méthode apparaît davantage indiquée chez les patients plus âgés, obèses et ayant une mauvaise condition générale.

La chémonucléolyse

La nucléolyse (ou la dissolution chimique du disque) est réalisée par une injection intra-discale d'une enzyme (la chymopapaïne) qui hydro-

lyse le centre du disque intervertébral (nucleus pulposus), respecte l'anneau fibreux et libère des produits résiduels et de l'eau qui sont alors absorbés par le plasma et produisent alors une décompression discale qui est l'équivalent d'une discoïdectomie chirurgicale. Il est évident que la méthode ne peut pas être efficace pour une hernie discale séquestrée, c'est-à-dire lorsque le fragment discal responsable des symptômes est situé en dehors du disque intervertébral. Il ne faut pas comprendre non plus que cette injection est la réponse à tous les problèmes lombaires. Son action se limite à la décompression du disque intervertébral qui fait pression sur la racine qui provoque la sciatalgie.

Indication

L'indication de la chémonucléolyse est la même que celle de la chirurgie, mais avec des frontières élargies parce qu'elle peut être pratiquée plus facilement sur des patients âgés ou en mauvaise condition physique. Cependant, trois des quatre critères suivants nous semblent essentiels pour poser l'indication de la chémonucléolyse. Si ces trois critères ne sont pas respectés, les résultats deviennent erratiques, imprévisibles et la méthode ne devrait pas être employée.

1- La lombo-sciatalgie unilatérale, causée par une compression discale, demeure l'indication principale. Il faut être prudent et sceptique devant les sciatalgies bilatérales.

2- Un test de Lasègue positif

3- Une myélographie positive : pour nous, la myélographie lombaire est essentielle comme évaluation préchémonucléolyse. C'est à la fois un examen diagnostique de localisation et d'exclusion.

1) M.D., F.R.C.S., chirurgien orthopédiste.

Tirés à part :

Dr Jacques Murray, 330, avenue Hôtel-Dieu, Sorel, P.Q. J3P 1N4.

4- Un déficit neurologique en rapport avec la lésion suspectée.

Contre-indications

La principale contre-indication demeure le manque d'indication. La méthode est aussi contre-indiquée chez les enfants, la femme enceinte et le syndrome de la queue de cheval.

Elle ne donne pas de bons résultats dans les lombalgies et les lombosciatalgies occasionnées par des causes autres qu'une lésion discale.

Elle ne solutionne pas le problème de la dégénérescence discale et de la lombalgie chronique d'origine mécanique.

Elle n'est pas une réponse non plus aux échecs de la chirurgie et l'enzyme ne devrait pas être injectée dans un disque préalablement opéré.

Technique

La méthode peut être faite sous anesthésie générale ou locale. Nous préférons l'anesthésie générale à la salle d'opération avec aseptie chirurgicale pour des raisons techniques et de confort du patient. Ceux-ci sont placés en position décubitus latéral gauche sur une table d'opération standard modifiée pour accepter l'appareil de téléscopie.

Le temps capital est la ponction discale qui est faite par voie postéro-latérale pour éviter la pénétration du sac dural. L'introduction de l'aiguille se fait sous guidage téléscopique avec beaucoup de prudence. Dans la majorité des cas, l'espace discal, situé au-dessus et au-dessous du disque pathologique découvert à la myélographie, est vérifié et le ou les disques pathologiques sont alors injectés de deux cc de chymopapaïne. En des mains expérimentées, la méthode ne prend que quelques minutes.

Une fois l'aiguille introduite dans le disque, sa bonne position doit être confirmée par l'injection d'un colorant (discographie et discométrie) qui doit aussi confirmer l'état pathologique du disque.

Si la discographie ne confirme pas la position parfaite de l'aiguille et l'état pathologique du disque l'enzyme n'est pas injectée. Toutes les précautions doivent être prises pour éviter l'injection intrarachidienne et les blessures aux racines et aux gros vaisseaux.

Après l'introduction de l'ai-

guille, le colorant est injecté et la discographie est alors reproduite sur des films réguliers en deux plans pour bien confirmer le diagnostic. Il est préférable d'attendre environ 15 minutes avant d'injecter l'enzyme et ce temps favorise la neutralisation et l'absorption du colorant.

Le ou les disques pathologiques sont alors injectés avec l'enzyme et le patient est immédiatement retourné sur le dos et surveillé pour réaction allergique. Nous portons une attention toute particulière aux 15 premières minutes qui suivent l'injection de l'enzyme. Le patient peut alors être conduit à la salle de réveil.

Le lever et la marche sont encouragés dès la première journée et le patient est averti qu'une lombalgie résiduelle est normale et que si la méthode est réussie, la sciatalgie disparaîtra rapidement (24 heures) et fera place à un malaise lombaire qui diminuera graduellement sur une période de quelques semaines. Habituellement, le patient peut quitter l'hôpital la deuxième ou la troisième journée post-opératoire. Nous considérons actuellement la possibilité de pratiquer la méthode sur une base externe.

Le patient est ensuite retourné à domicile avec analgésiques et la recommandation de reprendre une activité physique graduelle, mais progressive avec repos fréquents. Le travail physique lourd est à éviter pour une période d'environ trois mois suivant le traitement.

La discographie

La discographie est pour nous un examen complémentaire qui, tout en confirmant la bonne position de l'aiguille et l'état pathologique du disque localisé à la myélographie, nous permet de connaître l'état des autres disques et d'établir s'il s'agit d'une lésion unique ou d'une maladie polydiscale. Une discographie positive ne signifie pas nécessairement que le disque est symptomatique, mais une discographie négative confirme la normalité du disque.

Nous avons cessé l'usage des colorants conventionnels (hypaque 50, conray 60) que nous considérons trop irritants et neurotoxiques, et ceci à l'avantage du métrizamide. Nous soupçonnons que les colorants conventionnels sont plus dangereux que l'enzyme chymopapaïne elle-même et peuvent être responsables de discite chimique et d'épiduro-arachnoïdite surtout en pré-

sence d'une rupture du ligament vertébral postérieur.

Jusqu'à maintenant, après plus de 60 cas, l'usage du métrizamide dans la discographie ne nous a amené aucune des complications bien connues et documentées de la discographie.

Résultats

Des 104 malades soumis à ce traitement, les résultats furent très bons chez 62 d'entre eux et bons chez 19. Chez 23 malades, le traitement se solda par un échec (tableaux I et II). Nous considérons donc notre méthode réussie dans plus de 75% des cas.

Résultats très bons :

- 1) sciatalgie disparue.
- 2) lombalgie disparue ou négligeable après quatre mois ou occasionnelle à l'effort.
- 3) reprise de l'activité normale.

Résultats bons :

- 1) sciatalgie disparue, négligeable ou occasionnelle.
- 2) lombalgie d'effort résiduelle occasionnelle.
- 3) activités lourdes restreintes.

Échecs :

aucune modification dans la symptomatologie.

Actuellement, nous considérons les résultats très satisfaisants et très encourageants. L'étude de nos résultats nous a démontré que la majorité de nos complications s'est retrouvée dans la première série de quarante cas où la technique était moins perfection-

Tableau I

Résultats

Nombre de malades	Très bons	Bons	Échecs
104	62 (60%)	19 (18%)	23 (22%)
81 patients (78%)			23 patients (22%)

Tableau II

	Nombre de malades	Succès	Échecs
1 espace	65	49 (75%)	15 (23%)
2 espaces ou plus	39	32 (82%)	8 (20%)
Total	104 patients	81 patients	23 patients

Ativan*

(lorazépam)

Une benzodiazépine compatible

COMPOSITION: Ativan 1 mg.—Chaque comprimé blanc, oblong, sécable renferme: lorazépam, 1 mg. (DIN 348325) Ativan 2 mg.—Chaque comprimé blanc, ovoidé, sécable renferme: lorazépam, 2 mg. (DIN 348333).

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 débilisés: 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 débilés 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 otorhinolaryngologiques, troubles musculo-squelettiques, et respiratoires.

Renseignements complets sur demande

Wyeth



Wyeth Ltée, Downsview,
Ontario M3M 3A8

PAAB
CCPP

ACIM

* Marque déposée

née et où les colorants conventionnels étaient utilisés pour la discographie.

Il est aussi intéressant de noter que l'injection de deux disques pathologiques ne compliquent, ni n'aggravent les suites post-opératoires.

Complications

Sur 104 patients, un seul a présenté une réaction allergique importante qui a pu être contrôlée facilement par un traitement conventionnel. Deux patients ont présenté une symptomatologie compatible avec une discite chimique se caractérisant par des lombalgies aiguës et "incapacitantes" nécessitant de longues périodes de repos ou d'immobilisation. Il nous a été impossible de déterminer si ces discites étaient occasionnées par le produit de contraste ou l'enzyme. À long terme, ces deux patients ont cependant bien évolué et n'ont pas présenté de récurrence de sciatologie, mais ont continué à présenter des lombalgies résiduelles occasionnelles, surtout à l'effort physique. Deux patients ont présenté des symptômes nous laissant soupçonner une épидуро-арачноидите. Il s'agit de deux patients chez qui la chémonucléolyse a été un échec et qui ont par la suite été soumis à la chirurgie. Encore une fois, il nous a été impossible de déterminer si l'arachnoïdite a été consécutive au produit de contraste, à l'enzyme, à l'acte chirurgical ou aux myélographies répétées. La plupart des récurrences ont été des échecs de la méthode occasionnés par un fragment discal séquestré et beaucoup de ces patients ont bien répondu au traitement chirurgical subséquent.

Conclusion

La chémonucléolyse est une alternative valable à la discoléctomie comme traitement de la lombosciatalgie causée par une hernie discale. Elle évite plusieurs des inconvénients chirurgicaux et donne de bons résultats dans plus de 75% des cas. La majorité des échecs est attribuable à des hernies discales séquestrées qui nécessitent un traitement chirurgical ou à des diagnostics erronés.

L'échec de la chémonucléolyse n'empêche en aucune façon le recours subséquent à la chirurgie. Elle présente peu d'inconvénient et l'effet à long terme semble tout au moins aussi bon que celui de la chirurgie. L'auteur recommande cette technique comme nouvelle étape avant la chirurgie.

Summary

Chemonucleolysis is a valid alternative to lumbar discoléctomy in the treatment of sciatic pain. It is less traumatic than surgery, and yields a 75% success rate. By using strict criteria and employing a precise technic, a minimum of complication is insured. The procedure is considered a new step in the conservative treatment of sciatic pain caused by a herniated lumbar disk and it neither hinders nor complicates an eventual surgery. The author reports the results of 104 consecutive patients treated by chemonucleolysis.

Bibliographie

1. Dubuc François et Rouleau Claude : À propos de la lombo-sciatalgie et de la chémonucléolyse. Union Méd. Canada, 1977 ; 106 : 65.72.
2. Smith L. : Enzyme dissolution of the nucleus pulposus on humans. J. Amer. Med. Ass., 1964 ; 187 : 137.140.
3. Mac Nab I. : Chemonucleolysis. Chem. Neurosurg., 1973 ; 20 : 183.192.
4. McCulloch J.A. : a) Chemonucleolysis. J.B.J.S., 1977 ; 59B : 45.52. b) Experience with 2000 cases. Clin. Orthop. Rel. Res., 1980 ; 146 : 128.135.
5. Wiltsee L.L., Widell H., Yuan H.A. : Chymopain nucleolysis in lumbar disk disease. J. Amer. Med. Ass., 1975 ; 231 : 474.479.
6. Troisier O., Rougeau J., Rabourdain J.P. : La discographie par voie extradurale. Ann. Méd. Int., 1974 ; 125 : 155.162.

suite de la page 76

chaque fois que l'artériographie d'un malade symptomatique (claudication intermittente importante ou douleur au repos) montre une sténose aortique abdominale localisée, unique, courte et des artères périphériques normales.

Summary

The authors report on two cases of abdominal aortic stenosis (Leriche's Syndrome) treated by percutaneous transluminal dilatation with Grüntzig's catheter.

This treatment is quite innocuous, and it is suggested that it be considered as a valuable alternative to surgery when the stenosis is amenable to percutaneous angioplasty.

Bibliographie

1. Grollman Jr. Julius H. et coll. : Percutaneous Transluminal Abdominal Aortic Angioplasty. Amer. J. Radiol., 1980 ; 134 : (5) 1053-1054.
2. Velasquez Guillermo et coll. : Nonsurgical Aorto-plasty in Leriche Syndrome. Radiology, 1980 ; 134 : (2) 359-360.

Sténose de l'aorte abdominale : dilatation percutanée par cathéter de Gruntzig

Guy Saint-Georges⁽¹⁾ et Claude Mercier⁽²⁾

Résumé

Les auteurs rapportent deux cas de sténose de l'aorte abdominale (syndrome de Leriche) traités par dilatation percutanée à l'aide du cathéter de Gruntzig.

Ils font valoir l'innocuité de ce traitement et suggèrent qu'il soit envisagé comme alternative à la chirurgie lorsque la sténose se prête à l'angioplastie percutanée.

cycle étant repris 3 ou 4 fois. Lorsque la sténose est présumée disparue, une artériographie de contrôle est obtenue et le gradient mesuré à nouveau. Puis, les 2 cathéters sont retirés et une compression manuelle est exercée sur les sites de ponction, environ 15 minutes.

L'angioplastie percutanée est un moyen valable pour traiter certaines sténoses et occlusions vasculaires périphériques. Grollman et coll.¹ et Velasquez et coll.² rapportaient récemment chacun une observation de traitement de sténose aortique (syndrome de Leriche) par angioplastie percutanée. Nous présentons deux observations de sténose aortique sous-rénale traitée de cette façon, par cathéter à ballon et voulons mettre en lumière l'innocuité de ce traitement.

Matériel et méthode

Dans une salle d'angiographie, le patient est préparé comme pour une artériographie. Une légère sédation est entretenue avec de 10 à 15mg de valium I.V. Sous anesthésie locale, un cathéter droit 8F de 50cm est introduit via l'une et l'autre artères fémorales communes, sur un guide préalablement placé en amont de la sténose aortique. Le gradient est mesuré. Une aortographie, face et profil, est produite afin de travailler avec un document visuel récent. Puis, les cathéters sont remplacés par 2 cathéters Gruntzig à ballon de 8mm de diamètre, de 2cm de longueur*. D'abord hauts dans l'aorte, ils sont retirés à la hauteur de la sténose et gonflés simultanément à 5 atmosphères, pendant environ 30 secondes, puis dégonflés et retirés de 1cm, ils sont de nouveau gonflés, ce

Observation 1 (J.A.J.)

Une femme de 58 ans, en bonne santé générale, consulte au dispensaire de chirurgie vasculaire, pour fatigue aux deux jambes et claudication intermittente importante. Les symptômes ont progressé depuis 8 mois. Elle fume 30 paquets/année. À l'examen physique, un souffle abdominal est perçu. Les pouls fémoraux sont évalués à ++, les pouls poplités à +, les autres ne sont pas perçus.

Les examens vasculaires confirment une insuffisance artérielle importante aux deux membres inférieurs. L'index cheville/bras est 0,25 à droite, 0,3 à gauche. Une épreuve de tolérance à l'exercice est cessée après un temps de marche de 1 minute 35 secondes. Cette épreuve, même courte, aggrave de façon importante l'insuffisance artérielle.

L'aorto-artériographie par cathétérisme fémoral droit révèle une sténose courte très sévère localisée 2cm au-dessus de la bifurcation aorto-iliaque (fig. 1A et 1B). Cette dernière, ainsi que les artères iliaques, fémoro-poplités et distales sont normales. Un gradient au repos de 60mmHg est mesuré entre l'artère fémorale commune droite et le bras gauche.

La sténose étant courte, sévère et n'affectant pas la bifurcation aorto-iliaque, une angioplastie percutanée est proposée à la patiente comme alternative à la greffe aorto-iliaque ou à

1) Département de radiologie, Hôpital du Sacré-Coeur. Professeur adjoint de clinique, Département de radiologie, Université de Montréal.

2) Service de chirurgie cardiovasculaire et thoracique, Hôpital du Sacré-Coeur. Professeur agrégé de clinique, Département de chirurgie, Université de Montréal.

Mots clés

Aorte, sténose, Leriche, traitement, angioplastie percutanée.

Tirés à part :

Guy Saint-Georges, M.D., Département de radiologie, Hôpital du Sacré-Coeur, 5400 ouest, boul. Gouin, Montréal, P.Q. H4J 1C5.

Article reçu le : 6.1.82
Avis du comité de lecture le : 11.2.82
Acceptation définitive le : 30.3.82

* Cook Inc.

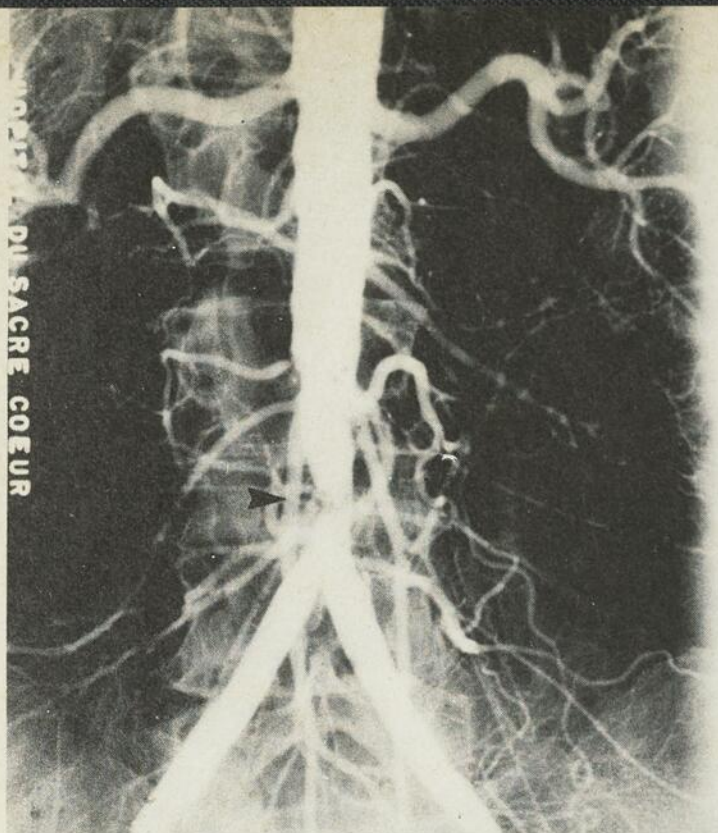


Figure 1 - A) Aortographie de face montrant une sténose courte et très sévère localisée 2cm au-dessus de la bifurcation.

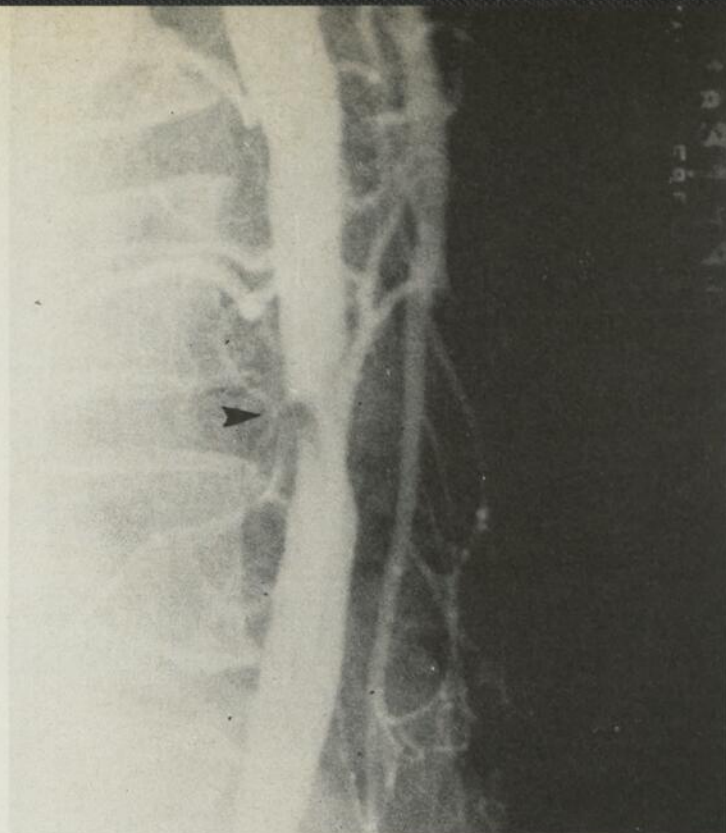


Figure 1 - B) L'incidence de profil qui confirme la sévérité de la sténose dans le plan antéro-postérieur.

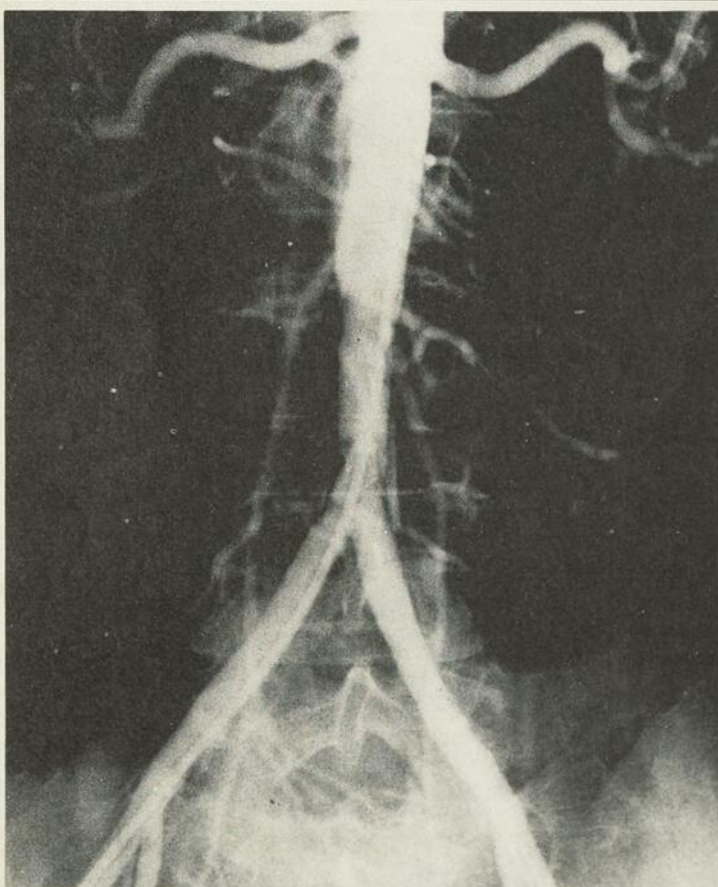


Figure 2 - A) Aortographie de face immédiatement après la dilatation. La sténose a presque disparu.

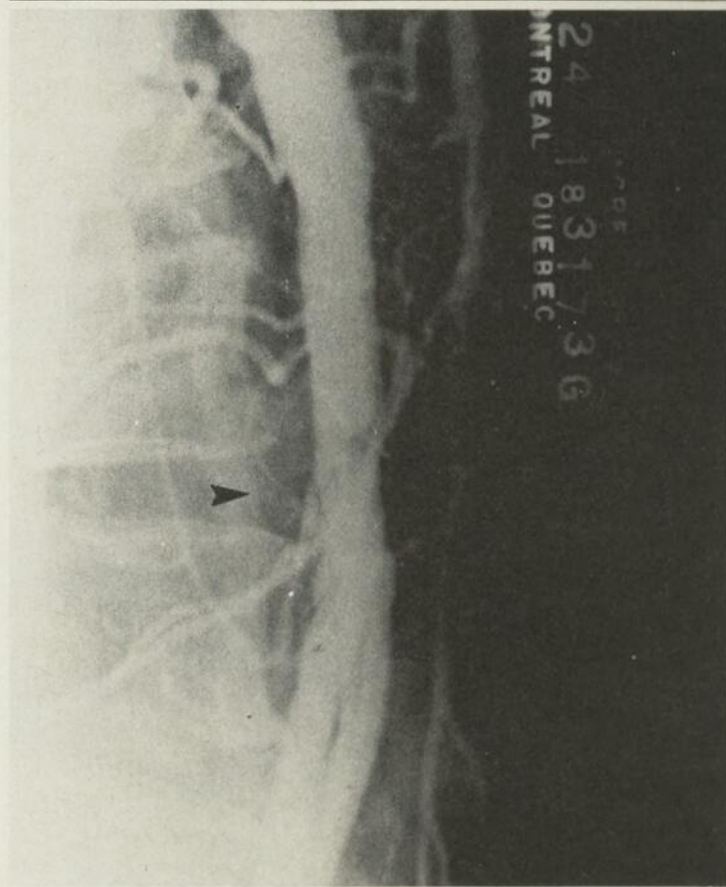


Figure 2 - B) L'incidence de profil obtenue simultanément qui confirme cette amélioration de la lumière aortique.

l'endartérectomie aortique. Les complications possibles de même que les avantages sont clairement expliqués. La patiente accepte l'angioplastie.

Les 3 jours précédant l'intervention, elle prend de l'entrophén

650mg b.i.d. Le 4^e jour, la désobstruction dure environ 2 heures. Une aortographie, face et profil (fig. 2A et 2B), jugée satisfaisante, met un terme à l'intervention. Le gradient a disparu. Le cathéter est retiré ; la patiente est gar-

dée sous observation 24 heures, puis reçoit son congé.

Huit mois plus tard, une pléthysmographie de contrôle montre une amélioration très marquée des pressions segmentaires (fig. 3A et 3B).

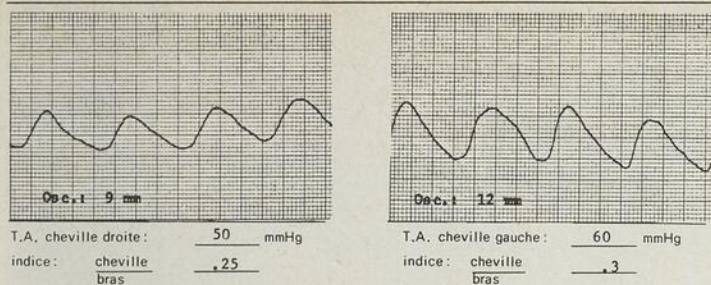


Figure 3 - A) Pléthysmographie obtenue à la hauteur de la cheville droite et de la cheville gauche avant la désobstruction.

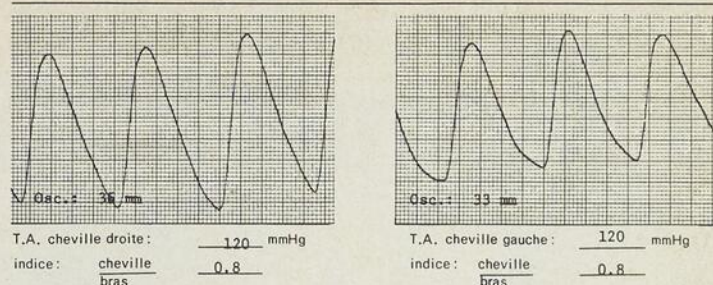


Figure 3 - B) Pléthysmographie de contrôle obtenue 8 mois après la désobstruction. Amélioration très marquée des pressions segmentaires.

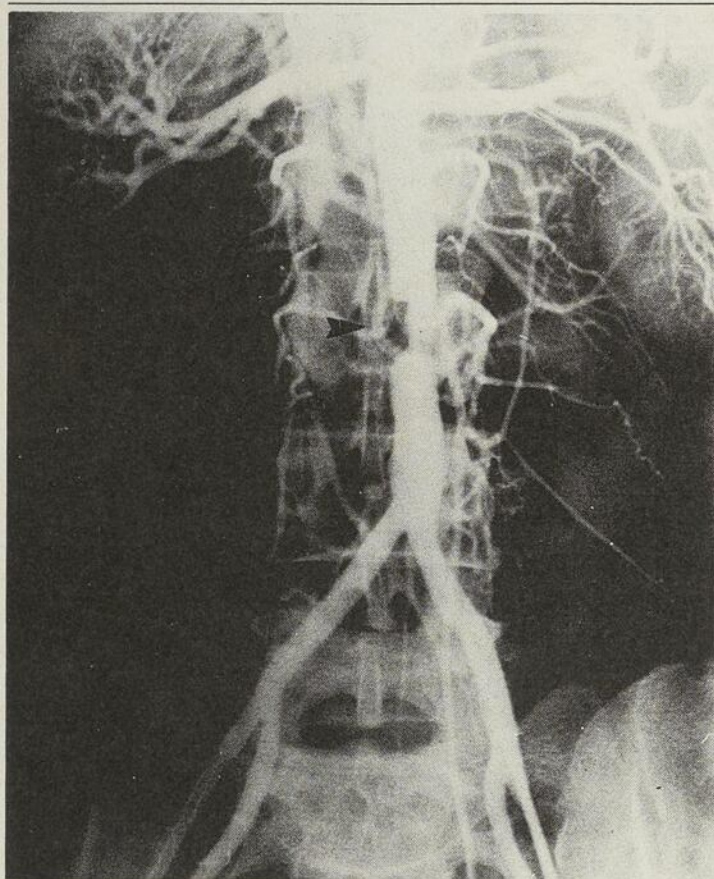


Figure 4 - A) L'aortographie de face montre la sténose localisée et sévère.

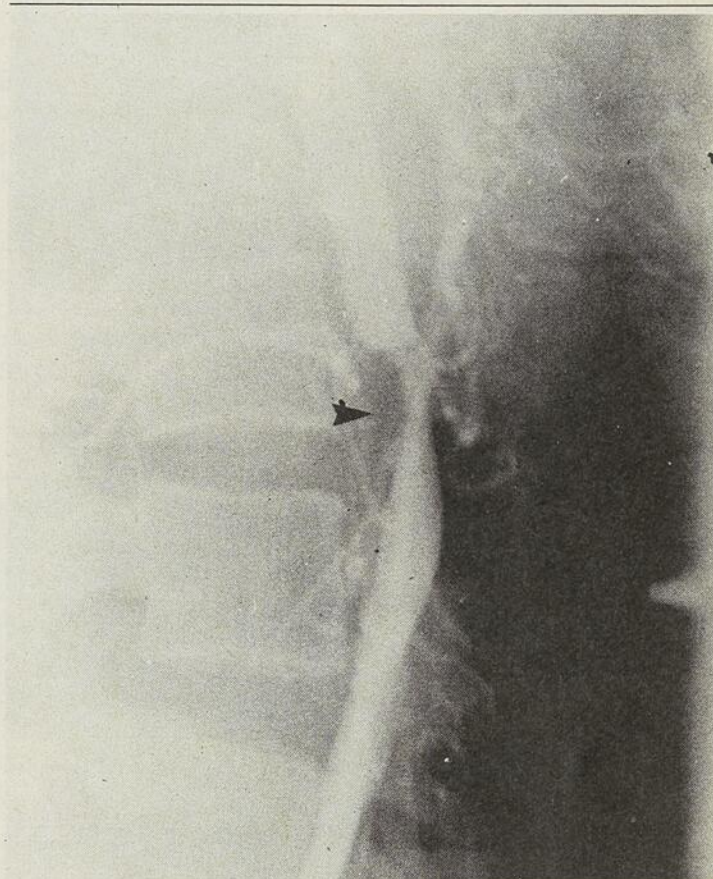


Figure 4 - B) L'incidence de profil confirme l'importance de la sténose.

Observation 2 (G.J.)

Une patiente de 48 ans, bronchitique chronique, qui fume 28 paquets/année, est admise dans le service de chirurgie vasculaire pour évaluation et traitement d'une claudication intermittente des membres inférieurs survenant à 35 mètres, et de douleurs sous forme d'élancements aux deux jambes, survenant 1 heure après le coucher, évoluant depuis environ 8 mois. A l'examen, il existe un souffle évalué II/IV à l'épigastre. Le pouls fémoral droit est absent, le gauche est à peine perceptible.

Une aortographie trans-lombaire révèle une sténose courte, au-dessus de la bifurcation aorto-iliaque et des artères périphériques normales. Les examens vasculaires périphériques

montrent un gradient de 50 à 70 mmHg entre les membres inférieurs et supérieurs, une diminution significative de la pléthysmographie segmentaire et un indice cheville/bras de 0,37 à 0,41, qui diminue à 0,20 après l'épreuve de tolérance à l'exercice de 2 minutes.

L'aspect localisé et l'unicité de la lésion nous font opter pour la désobstruction percutanée. Durant les 3 jours qui précèdent l'intervention, la malade reçoit de l'entrophén 650 mg b.i.d. Avant de débiter l'intervention, une aortographie, face et profil, est produite (fig. 4A + 4B), puis on procède à la désobstruction selon la technique décrite au début. L'intervention dure environ 2 heures. L'aortographie en postdilatation immédiate (fig. 5A et

5B) nous étant apparue satisfaisante, le cathéter est retiré. Le gradient a disparu. La malade reçoit son congé 2 jours après l'intervention.

Trois mois plus tard, une pléthysmographie de contrôle montre une nette amélioration des pressions segmentaires (fig. 6A et 6B).

Résultats et discussion

Dans les deux cas, les résultats immédiats et prolongés ont été excellents. Les signes et symptômes d'ischémie des membres inférieurs ont totalement disparu ; les patientes restent indemnes respectivement 12 et 8 mois après le traitement.

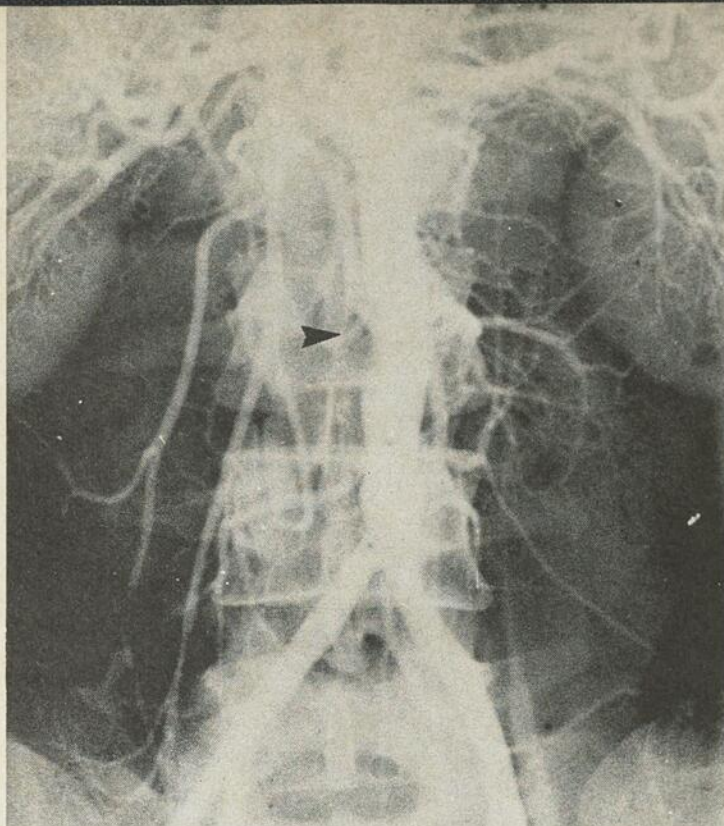


Figure 5 - A) Amélioration très satisfaisante de la sténose, immédiatement après l'intervention.

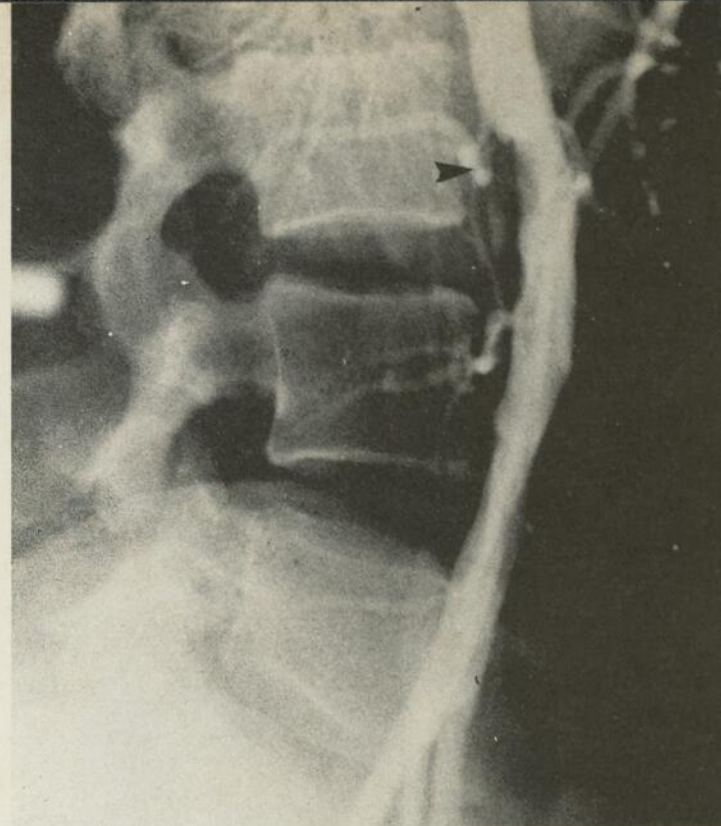


Figure 5 - B) L'incidence de profil confirme cette amélioration de la sténose.

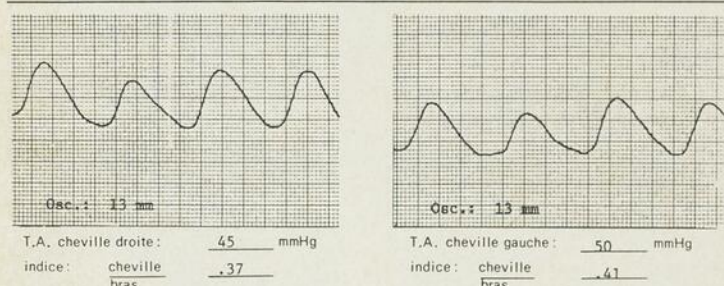


Figure 6 - A) Pléthysmographie à la hauteur des chevilles, avant la désobstruction.

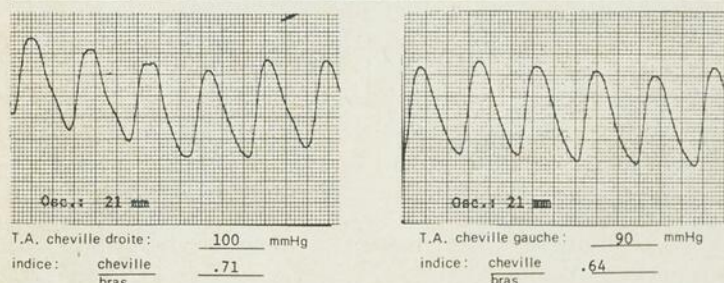


Figure 6 - B) Le même examen obtenu 3 mois plus tard, qui montre l'amélioration très nette des pressions segmentaires.

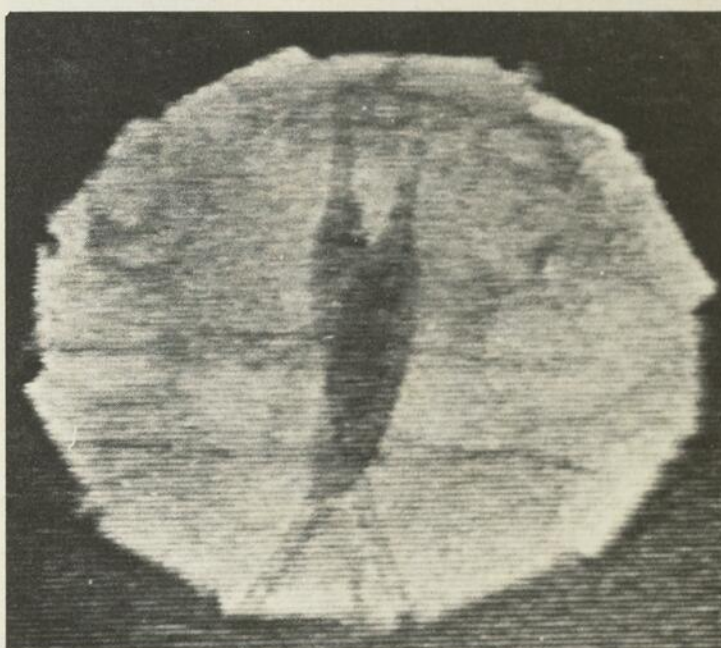


Figure 7 - Cette photographie d'un moniteur t.v. montre les 2 ballons des 2 cathéters de Grüntzig gonflés côte à côte à la hauteur de la sténose, dans la lumière aortique.

Nous n'avons pas fait d'artériographie de contrôle, nous satisfaisant d'une surveillance par techniques non invasives au laboratoire vasculaire, voulant ainsi éviter aux patientes le stress de l'artériographie.

Nous avons utilisé la technique décrite par Velasquez et coll., c'est-à-dire l'emploi simultané de 2 cathéters dans le but de recréer une lumière aortique la plus grande possible. Gonflés côte à côte, ces 2 ballons reproduisaient théoriquement un dia-

mètre ovalaire de 16mm x 8mm (fig. 7).

Cette méthode fut facilement réalisée par l'équipe d'angioradiologie et aucune des deux malades n'a présenté de complication. Le lendemain, ces patientes pouvaient reprendre leurs activités quotidiennes. Les avantages de cette intervention sont évidents. Il n'y a pas d'anesthésie générale, ni de chirurgie ; l'hospitalisation est minime et peut même (observation 1) être réduite à une nuit d'observation. Chez

l'homme, le risque d'une impuissance sexuelle post-chirurgicale est théoriquement éliminé.

Enfin, cette technique peut devenir le seul recours chez les patients qui ne peuvent subir de chirurgie majeure, parce que trop mauvais risques.

Conclusion

Selon nous, il y a lieu de suggérer cette alternative de traitement

► page 72

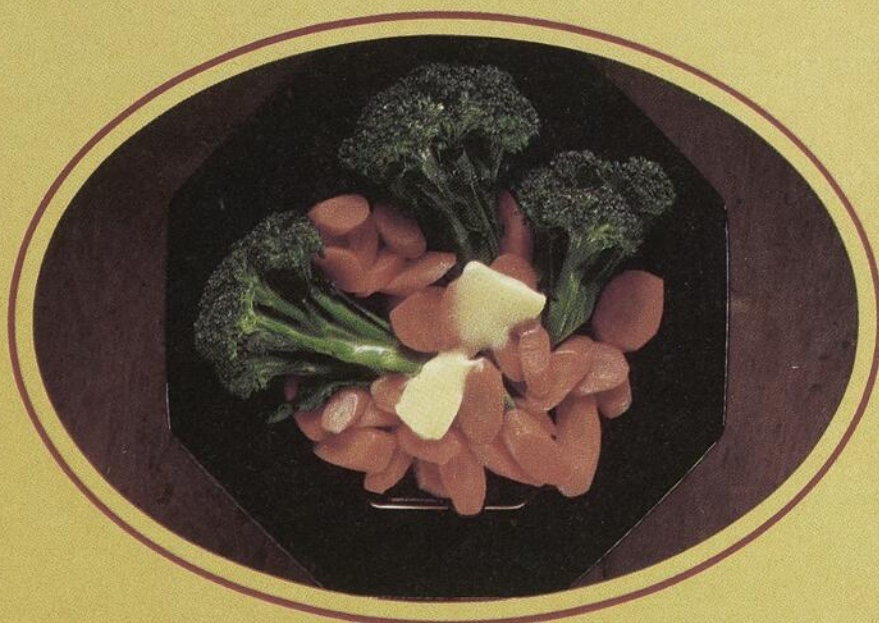
Les calories et le beurre: vos patients sont peut-être mal renseignés...

MÉPRISE N° 1

Il se trouve encore beaucoup de gens qui ignorent qu'à quantité égale, le beurre ne contient pas une seule calorie de plus que la margarine*. Le beurre a donc bien sa place, même dans les régimes amaigrissants!

MÉPRISE N° 2

C'est une erreur de croire qu'on réduit le nombre de calories en remplaçant le beurre dans le régime alimentaire soit par de la margarine, soit par de la graisse ou de l'huile végétale, car ces deux derniers produits contiennent sensiblement **plus** de calories que le beurre.



***Table des calories:**

	Kcal/5g (1 c.t.)
Beurre	36
Margarine	36
Graisse végétale	42.3
Huile végétale	44.6

Source: Valeur nutritive de quelques aliments usuels.
Santé et Bien-être social Canada.

Service de la nutrition
Bureau laitier du Canada



**Parce que du beurre,
c'est du beurre.**

F e u i l l e volante

Pharmaco

Les anti-histaminiques de type bloqueurs H₁

Yves Poulin⁽¹⁾ et Jacques Bellefeuille⁽²⁾

Tableau I

Les anti-histaminiques oraux (sont exclus les produits contenant une association) (SED° : sédation) (TER* : Tératogénicité).

Classe	Nom générique	Nom commercial	Présentation	Dose adulte	SED*	TER*
Alkylamines (propylamines)	Chlorphéniramine	Chlortripolon	comprimés 4 mg repetabs 8,12 mg sirop 2.5 mg/5cc sirop 2.5 mg/5cc comprimés 4 mg	2 à 4 mg TID, QID. 8 à 12 mg ID, TID.	±	—
		Deca-nephrene Histalon				
	Dexchlorphéniramine	Polaramine	comprimés 2mg repetabs 6 mg sirop 2 mg/5cc	2 mg TID, QID 6 mg TID	±	—
	Bromphéniramine	Dimetane	comprimés 4 mg extentabs 8, 12 mg sirop 2 mg/%cc	4 à 8 mg TID, QID 8 à 12 mg BID, TID	±	+
	Diméthindène	Forhistal	comprimés : 50 mg	50, 100 mg TID, QID	±	?
Éthanolamines	Triprolidine	Actidil	comprimés : 2.5 mg sirop 1.25 mg/5cc	2.5 mg BID, TID	±	?
	Diphenhydramine	Benadryl	capsules : 25,50 mg sirop 12.5 mg/5 cc	22,50 mg TID, QID	+++	+ ?
	Dimenhydrate	Gravol	comprimés : 50 mg supposit : 50, 100 mg	50, 100 mg TID, QID 50, 100 mg TID, QID	++	?
	Clémastine	Tavist	comprimés : 1 mg sirop : 0.5 mg/5cc	1,2 mg BID, TID	++	?
Éthylenediamines	Tripelennamine	Pyribenzamine	comprimés : 50 mg lontabs : 100 mg	50 mg QID 100 mg BID, TID	+	—
Piperazines (cyclizines)	Cyclizine	Marezine Antivert Bonamine	comprimés : 50 mg	50 mg TID	±	?
Piperidines	Cyproheptadine	Periactin Vimicon	comprimés : 4 mg comprimés : 4 mg sirop : 2 mg/5cc	4 mg TID, QID 4 mg TID, QID	+	?
		Optimine	comprimés : 1 mg	1,2 mg BID	+	?
Phénothiazines	Prométhazine	Phenergan	comprimés : 10, 25, 50 mg suppositoires : 12.5 mg sirop : 10 mg/5 cc	25 mg ID à QID ?	+++	?
		Histantil	comprimés : 25 - 50 mg			?
	Methdilazine	Dilosyn	comprimés : 8 mg	8,16 mg BID	+	?
	Trimeprazine	Panectyl	comprimés : 2.5, 5, 10 mg sirop : 2.5 mg/5 cc	2.5, 5 mg TID	++	?
Divers	Hydroxyzine Hydrochloride	Atarax	capsules 10, 25, 50 mg sirop : 10 mg/5 cc	25, 100 mg TID, QID	+	?
	Antazoline	Antistine	comprimés 100 mg	100, 200 mg TID, QID	+	?

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

2) M.D., dermatologiste, Hôpital Saint-Luc, Montréal.

F e u i l l e *volante*

Les anti-histaminiques oraux de type bloqueurs des récepteurs H_1 ont plusieurs applications cliniques connu dont la rhinite et la conjonctivite allergiques, le mal des transports et même le rhume banal. Les dermatologues s'en servent surtout dans le traitement de l'urticaire, de l'angioedème et comme adjuvant aux médications topiques dans le contrôle du prurit.

Tous les antagonistes de l'histamine agissent par occupation compétitive et réversible des récepteurs histaminiques sur les cellules effectrices. Ces antagonistes empêchent la réponse de la cellule.

Le marché pharmaceutique offre tout un arsenal de formules où il est difficile de faire un choix judicieux (tableau I). Pour ce faire, il faut d'abord retenir les six grandes classes d'anti-histaminiques : les alkylamines, les éthanolamines, les éthylènediamines, les piperazines, les piperidines et les phénothiazines. Certains produits entrent mal dans cette classification. L'hydroxyzine est parfois placé sous le titre d'éthylènediamines, ses métabolites en faisant partie. Un patient qui ne répond pas à tel agent, ou encore dont les effets secondaires seront trop importants, aura avantage à utiliser un produit d'une classe différente. De plus, certains patients ne seront contrôlés que par la combinaison de deux agents: un alkylamine le jour (somnolence moindre) et un éthanolamine le soir, par exemple. À noter aussi qu'une allergie à un agent implique aussi une allergie aux autres agents de la même classe. Rares sont les études comparatives des anti-histaminiques entre eux. Les données cliniques actuelles favorisent toutefois l'hydroxyzine dans le traitement du prurit, du dermatographisme et de l'urticaire cholinergique ; la diphenhydramine est préférée pour l'angioedème vibratoire ; l'urticaire acquis au froid répond mieux à la cyproheptadine.

Les anti-histaminiques sont utiles, mais des mises en garde s'imposent. On devrait absolument s'abstenir de prescrire un anti-histaminique topique (par exemple la lotion calamine combinée à la diphenhydramine, ou la crème de prométhazine) ; les réactions allergiques à ces agents topiques sont fréquentes et un traitement oral ultérieur avec ce même produit ou avec un congénère de la même classe pourra déclencher une grave réaction eczémateuse allergique généralisée. La grossesse est une contre-indication à plusieurs produits (voir tableau). Si un anti-histaminique est nécessaire, on préférera par exemple la chlorphéniramine. D'autres effets secondaires sont impliqués aux actions anticholinergiques ou alpha adrénolytiques des anti-histaminiques. Les plus fréquents seront les désordres gastro-intestinaux (surtout avec les éthylènediamines). Parfois le patient se plaindra de sécheresse des muqueuses, de dysurie, de palpitations, de tremblements, de sédation ou d'insomnie.

Pour terminer, rappelons qu'il ne suffit pas toujours de bloquer les récepteurs d'histamine. Il faut demander au patient d'éviter les médications connues comme dégranulantes du mastocyte. Les plus fréquemment rencontrées sont la codéine, la thiamine, l'aspirine et les antibiotiques.

Elle ne peut traîner le flacon partout...



les comprimés antiacide Gelusil viennent à la rescousse juste au bon moment.



Les comprimés Gelusil favorisent de plusieurs façons la fidélité du patient au traitement — ils sont agréables au goût et se glissent facilement dans la poche ou le sac à main.

Le liquide Gelusil à domicile et les comprimés Gelusil pour les personnes affairées hors du foyer.

Gelusil ou Gelusil 400 — selon le besoin du patient.

PARKE-DAVIS

Parke-Davis Canada Inc., Scarborough, Ontario

PAAB
CCPP

ACIM

*M. Enr. Parke, Davis & Company,
Parke-Davis Canada Inc., usager aut.

De plus amples renseignements sont disponibles sur demande.

Éléments de pronostic dans les fractures de la hanche

L'étude de 143 patients traités pour fracture de la hanche entre 1969 et 1981 au Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke démontre que le taux global de morbidité est de 30% et le taux de mortalité est de 19%. Les principaux facteurs qui influencent le pronostic sont l'âge du patient, son état de santé au moment de l'admission, son degré de sénilité et ses possibilités de réinsertion sociale.

Depuis 1969, 143 patients ont été traités à Sherbrooke pour fracture de la hanche. Ce nombre comprend 97 femmes et 46 hommes ; 38 patients en dessous de 70 ans ; 60 patients étaient âgés entre 70 et 80 ans et 45 patients avaient plus de 80 ans.

Quatre-vingt-six patients présentaient une fracture du col fémoral et 57 patients souffraient d'une fracture inter-trochantérienne.

À l'admission, seuls 21 patients semblaient ne pas présenter de maladies associées susceptibles d'assombrir le pronostic.

Malgré une opération chirurgicale précoce effectuée dans les 48 heures après l'admission et consistant soit à la mise en place d'une prothèse de Moore, de vissage du col ou d'un clou plaque, 51 patients développèrent des complications entraînant le décès dans les 30 jours pour 17 d'entre eux et le décès dans l'année pour 11 d'entre eux.

Dès l'admission d'un patient souffrant d'une fracture de hanche, le médecin doit tout mettre en oeuvre pour que le patient soit traité au plus tôt après une mise au point rapide et une rééquilibration des paramètres vitaux. L'âge n'est pas une contre-indication pour le traitement chirurgical et l'anesthésie³ et ce traitement doit être entrepris dès que le patient se trouve dans le meilleur état de santé possible, c'est-à-dire habituellement dans les 48 heures suivant son admission⁵ avant que le confinement au lit ne détériore son état de santé précaire.

Il est de pratique courante de constater qu'une fois la fracture fixée, le patient s'améliore rapidement grâce à une mobilité retrouvée.

Les facteurs influençant le pronostic sont l'âge du patient, son état de santé, son degré de sénilité et ses possibilités de réinsertion sociale.

L'âge du patient influence directement le taux des complications et notre série montre que les taux de morbidité et de mortalité sont de 33% et de 25% pour les personnes âgées de moins de 70 ans et augmentent respectivement à 70% et 27% pour les personnes de plus de 80 ans.

L'état de santé et la présence de maladies associées susceptibles d'assombrir les suites opératoires (telles que décompensation cardiaque,

maladies pulmonaires restrictives ou obstructives, diabète et cancer) ont influencé le cours post-opératoire chez 51 patients entraînant une morbidité accrue et causant le décès rapide de 17 patients et un décès dans l'année de 11 patients.

L'état de conscience cérébrale est un paramètre récemment introduit par Dorr⁴ qui a démontré que le patient sénile, incapable de survenir à ses besoins quotidiens avait un plus grand risque de développer des complications pouvant éventuellement entraîner son décès.

Nos constatations sont identiques ; les patients séniles ont des taux de morbidité et de mortalité de 60% et de 25% supérieurs aux taux de 20% et de 8% obtenus pour les patients mentalement éveillés.

Le dernier facteur est la possibilité de réinsertion du patient dans une vie sociale active permettant une stimulation quotidienne tant sur le plan physique que sur le plan intellectuel².

Une mise au point rapide et un traitement chirurgical précoce représentent la seule approche réaliste pour les patients âgés victimes d'une fracture de la hanche. Ceci leur permet de reprendre une vie normale dans les délais les plus courts.

Patrick Kinnard, M.D. FRCS(C)
professeur agrégé
Jean-Louis Tricoire, M.D.
résident
Département d'orthopédie
Faculté de médecine
Université de Sherbrooke

1. Attenborough C.G. :

In Devas Geriatric Orthopaedics. Academic Press, 1977, p. 115-123.

2. Ceder L. :

Prognostic indicators and early home rehabilitation in elderly patients with hip fracture. Clin. Orthop., 1980 ; 152 : 173-185.

3. Devas M. :

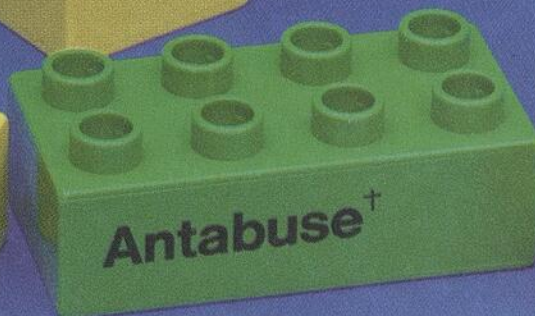
Geriatric Orthopaedics. Academic Press, 1977 ; p 1-11.

4. Dorr L. :

The treatment of hip fractures in elderly and senile patients. Orthop. Clin. N. Amer., 1981 ; 12 : 153-161.

5. Middleton H. :

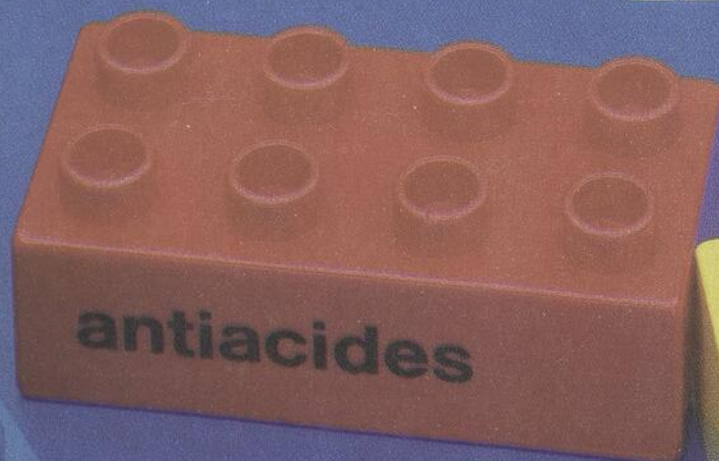
In Devas Geriatric Orthopaedics. Academic Press, 1977 ; p 39-49.



Une importante considération
dans le choix du traitement
anxiolytique le plus approprié

COMPATIBILITÉ MÉDICAMENTEUSE

Une autre raison, pour laquelle la
marque de benzodiazépine la
plus prescrite, peut assurer votre
tranquillité d'esprit ainsi
que celle de votre patient



POLITIQUE ÉDITORIALE

L'Union Médicale du Canada est un périodique mensuel scientifique dont la vocation principale est d'animer la communauté francophone nord-américaine. Ce médium est ouvert à toutes les disciplines de la santé. La rédaction invite tous les professionnels scientifiques à soumettre un matériel susceptible d'intéresser cette communauté.

Tout matériel publié a été approuvé par le Comité de lecture et le Conseil de rédaction de la revue. Les auteurs sont invités à préparer leurs écrits conformément aux conditions de publication et de façon à ce qu'ils s'intègrent au niveau de l'une des rubriques de la grille éditoriale. Cette grille représente la structure habituelle de notre table des matières, ce qui permet au lecteur de retrouver une organisation familière en sept sections. Chacune de ces sections poursuit des objectifs spécifiques qui se reflètent dans leurs contenus

1- *Dossier* : regroupement monothématique d'articles portant sur une question scientifique générale ou d'actualité.

2- *Formation médicale continue* : matériel à vocation andragogique destiné aux praticiens.

3- *Articles originaux* : information scientifique spécialisée et originale.

4- *Concepts nouveaux* : revues critiques de la littérature portant sur des sujets d'intérêt clinique ou fondamental.

5- *Documents et réflexions* : matériel d'intérêt général et de facture moins technique.

6- *Communications et correspondance* : observations cliniques ou travaux préliminaires, lettre à l'éditeur et commentaires des lecteurs.

7- *Tribune éditoriale* : commentaires de la rédaction et prises de position éditoriales.

Tout article publié dans L'Union Médicale du Canada demeure la responsabilité entière de ses auteurs et n'engage en rien la revue.

CONDITIONS DE PUBLICATIONS

Les manuscrits,

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

Auteurs et titres :

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

Bas de page :

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

Tableaux :

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

Illustrations :

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

Bibliographie :

Les références doivent être numérotées par ordre de citation. Celles apparaissant dans les illustrations et les tableaux recevront un numéro séquentiel suivant l'endroit où ceux-ci sont mentionnés dans le texte. La bibliographie doit être rédigée selon les normes de l'Index Medicus et se limiter aux plus importantes. Par exemple : Lévesque, H. P., Sylvestre, J., Dusseault, R. G. et coll. : La tomographie axiale assistée d'ordinateurs dans l'évaluation des glandes surrénales. *Union Méd. Canada*, 1978 ; 107 : 1063-1069. Un maximum de 30 références sera publié de façon habituelle.

Frais de publication :

L'Union Médicale du Canada assume les frais de deux (2) illustrations (clichés ou tableaux) pour chaque article ; tout supplément est aux frais de l'auteur. Les tirés à part sont aux frais de l'auteur et doivent être commandés sur le papillon qui accompagne les épreuves.

Comité de lecture :

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

Responsabilités :

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

L'Abonnement :

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

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

Ativan*

lorazépam

**Une compatibilité insurpassée, complète le profil
clinique remarquable de la marque de benzodiazépine
la plus prescrite au Canada**

- compatible avec la cimétidine
- compatible avec les contraceptifs oraux
- compatible avec les antiacides
- compatible avec Antabuse†
- compatible avec plus de 300 médicaments couramment prescrits
- avantageux chez les personnes âgées et chez les patients souffrant de maladie organique



Une benzodiazépine compatible



Wyeth Ltée
Downsview, Ontario M3M 3A8

*Marque déposée †Antabuse est une marque déposée des Laboratoires Ayerst

Renseignements thérapeutiques page 72

PAAB
CCPP

INDEX DES ANNONCEURS

Association des médecins de
langue française du Canada 1

Blais, Dr Guy 84

Bureau laitier du Canada 77

Burroughs Wellcome Inc.
(Sudafed) 27

Collège royal des médecins
de langue française du Canada
(Examens) 4

Frosst, Charles E.
(Blocadren) 14-15-16-17
(Entrophen) 3^e couv.-59

Geigy
(Anturan) 4^e couv.

Gouvernement du Canada
(Ministère de la défense
nationale) 6

Hôtel-Dieu de Montréal
(Directeur des services
professionnels) 84

Parke-Davis
(Gelusil) 79

Pfizer Canada Inc.
(Feldene) 33-34-35-36

Squibb Canada Inc.
(Capoten) 2-64-65

Upjohn, Compagnie du Canada
(Halcion) 69-30
(Motrin) 2^e couv. -13
(Xanax) 50-51-26

Wyeth Ltée
(Ativan) 81-83-72

OMNIPRATICIEN DEMANDÉ

POUR PRATIQUE PRIVÉE

Un remplaçant pour un stage minimum d'environ trois mois est demandé immédiatement pour un bureau de médecin en pratique générale. Le candidat devrait posséder le français et l'anglais. Il devrait avoir droit de pratique en Ontario. Une expérience en pratique médicale de cinq ans est requise. Salaire selon les normes établies par l'Association Médicale de l'Ontario.

S'adresser à : Docteur Guy Blais
421, rue Bay
Sault Ste-Marie
Ont. P6A 1X2
tél. : 705-949-8131

L'Hôtel-Dieu de Montréal, centre
hospitalier affilié à l'Université de
Montréal, est à la recherche d'un

DIRECTEUR DES SERVICES PROFESSIONNELS

Faire parvenir son curriculum
vitae à:

Président du
Comité de sélection DSP
a/s M. Yves André,
directeur général
Hôtel-Dieu de Montréal
3840 rue St-Urbain
Montréal (Québec) H2W 1T8

Comité du 55e
congrès

Commission
de l'informatique

La gériatrie
à Victoriaville

Un autre projet
de loi . . .

Janvier 1983
Vol. XVII, No 1

Rédaction:
Louise Desjardins
(514) 866-2053



A.M.L.F.C., 1440 rue Ste-Catherine ouest
suite 510, Montréal, P.Q. H3G 2P9

BULLETIN

L'imagerie en médecine 55ième congrès

Lors de son cinquante-cinquième congrès, l'AMLFC offrira aux médecins praticiens deux jours d'information sur l'imagerie en médecine. Véritable révolution dans le domaine de la technologie médicale, l'imagerie permet non seulement de visualiser sans danger l'intérieur du corps humain, mais d'étudier le fonctionnement dynamique des organes et des systèmes.

Dans le but d'informer la population des progrès de la médecine québécoise contemporaine, l'Association tiendra simultanément au Complexe Desjardins une exposition publique portant sur l'imagerie en médecine. Les principes et les techniques seront expliqués par méthode audiovisuelle et les appareils seront exposés.

- Deux journées scientifiques
- Pour les médecins
- Les 15 et 16 septembre 1983
- Hôtel Méridien de Montréal

- Une exposition
- Pour le grand public
- Du 14 au 17 septembre 1983
- Place du Complexe Desjardins, Montréal

Programme

Exposition

Jeudi, le 15 septembre 1983

A. Film général d'introduction

1. "Quoi de neuf en imagerie?"
2. Ultrasonographie
3. Tomodensitométrie axiale
4. La radiologie interventionniste
5. Médecine nucléaire et positron
6. Angiographies conventionnelle et digitale
7. Résonance magnétique nucléaire
8. Nouvelle endoscopie
9. Pathologie

B. 5 cubicules de modalités technologiques

- 1—Ultrasonographie
- 2—Tomodensitométrie axiale
- 3—Médecine nucléaire
- 4—Angiographies conventionnelle et digitale
- 5—Résonance magnétique nucléaire

Vendredi, le 16 septembre 1983

C. 4 cubicules thématiques

1. Le malade néoplasique
2. L'investigation cardio-pulmonaire
3. Le polytraumatisé
4. L'investigation gastro-intestinale
5. Le système de reproduction
6. La lombalgie

- 1—le système digestif
- 2—le sein
- 3—le coeur
- 4—la lombalgie

Clôture

Le comité du 55e congrès



Le programme scientifique du 55e congrès de l'AMLFC et l'exposition ouverte au public qui auront lieu au Complexe Desjardins de Montréal, en septembre 1983, sont organisés par un comité formé de :

- 1. Dr François Lamoureux**
Président du 55e congrès de l'AMLFC
Chef du service de médecine nucléaire à l'Hôpital Notre-Dame
- 2. Dr Victor Bardagi**
Responsable des communications
Omnipraticien, membre actif à l'Hôpital Fleury
Administrateur à la Corporation professionnelle des médecins du Québec depuis 1978
- 3. Dr Guy Breton**
Chef du service d'échographie de l'Hôpital Saint-Luc
Radiologiste Hôpital et Institut neurologique de Montréal
Secrétaire, Association des radiologistes du Québec
- 4. Dr Gilles Dubuc**
Département de radiologie diagnostique de l'Hôpital Notre-Dame

- 5. Dr Roméo Ethier**
Directeur du département de radiologie à l'Institut neurologique de Montréal
Président, en 1974, du premier symposium international sur la tomographie axiale par ordinateur
- 6. Dr Réginald Langelier**
Département de radiologie de l'Hôpital Enfant Jésus de Québec
- 7. Dr Jacques Lamoureux**
Spécialiste en médecine nucléaire à l'Hôpital Notre-Dame de Montréal
Membre de l'exécutif de l'Association des spécialistes en médecine nucléaire du Québec
- 8. Dr Réjean-Yves Lévesque**
Professeur agrégé au département de radiologie diagnostique du Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke
- 9. Dr Jacques Sylvestre**
Chef du département de radiologie de l'Hôtel-Dieu de Montréal
Membre du comité des nouvelles imageries à l'Association canadienne des radiologistes

De la loi 65 à la loi 27 VERS UNE MÉDECINE D'ÉTAT

Association des médecins
de langue française du Canada

L'historique de l'affrontement entre les bureaucrates, les directeurs d'hôpitaux et les médecins depuis 1971.

L'impact de la loi 27 sur l'autonomie professionnelle des médecins des hôpitaux.

Adressé **gratuitement** aux membres de l'AMLFC. Offert aux non-membres pour une somme nominale de 3 \$.

AMLFC, 1440 ouest, Ste Catherine, Suite 510, Montréal. H3G 2P9.

Veillez trouver sous ce pli mon chèque de trois dollars (3 \$) pour le livre DE LA LOI 65 À LA LOI 27.

Nom:

Adresse:

Commission de l'informatique

Dr Jacques Lamoureux

La commission de l'informatique de l'AMLFC progresse dans deux directions: la formation de clubs d'utilisateurs dans les hôpitaux et la mise sur pied d'un service d'informatique à l'intention des médecins.

1. Les OPLET

L'ordinateur personnel (OP) est un instrument de loisir (L) d'éducation (E) et de travail (T), aussi bien pour les enfants que pour les adultes. Il nous a donc paru intéressant d'intégrer le milieu hospitalier et le milieu scolaire.

L'OPLET basé dans un hôpital, réunit les usagers, médecins ou paramédicaux ainsi que leurs grands enfants. Ils bénéficient du support de spécialistes en la matière, éducateurs, informaticiens et autres.

- le premier OPLET a été fondé à l'hôpital Notre-Dame le 14 décembre 1982.
- la première réunion de l'OPLET-HND a été tenue le 11 janvier 1983 et portait sur le dossier patient/facturation RAMQ sur ordinateur personnel.
- le 20 janvier 1983, l'OPLET-HND présente un film réalisé sur ordinateur et primé à Londres, intitulé "Vol de rêve" par monsieur et madame Thalman des HEC.
- le 15 février 1983, une conférence portera sur le rédacteur de texte français sur ordinateur personnel.
- le 15 mars 1983, il sera question des programmes éducatifs sur ordinateur personnel.
- le 12 avril 1983, on traitera de jeux québécois sur ordinateur personnel.
- le 10 mai 1983, il sera question des télécommunications (modem) sur ordinateur personnel.

Ces réunions seront tenues à l'amphithéâtre Rousselot, de l'hôpital Notre-Dame de Montréal le mardi-midi, de 12h30 à 13h30.

L'OPLET-HND projette un camp d'informatique pour les jeunes l'été prochain.

Pour tout renseignement, s'adresser au Dr Jacques Lamoureux, au (514) 876-7084.

2. La Commission de l'informatique

La commission de l'informatique de l'AMLFC élabore un programme de formation médicale en informatique.

La commission organise pour le printemps une soirée d'étude portant sur L'ART ET LA FAÇON D'INFORMATISER un cabinet de médecin.

Voici le plan préliminaire de cette soirée d'étude:

L'ART ET LA FAÇON D'INFORMATISER un cabinet de médecin

1. TÉMOIGNAGES

Médecins qui ont implanté l'informatique dans leur cabinet
Analyse du problème/exposés des solutions

2. ATELIER D'ESSAI DE SYSTÈMES

3. REVUE DES OPTIONS PRÉSENTÉES

4. VUE SUR L'AVENIR DANS UN CABINET INFORMATISÉ (Télidon — réseau — télécommunications)

Le programme définitif de cette soirée d'étude ainsi que le lieu de sa tenue seront annoncés dans la prochaine livraison du Bulletin.

Nous invitons les personnes intéressées à nous faire parvenir leurs commentaires et leurs suggestions en s'adressant au Dr Jacques Lamoureux au (514) 876-7084. Nous acceptons aussi les collaborations.

Les X commandements de l'O P L E T

- I. Pour jouer, étudier ou travailler modernement
Un ordinateur personnel, assurément.
- II. Ton ordinateur tu achèteras
Quand ton besoin tu définiras
- III. Pour choisir, tes enfants consultes et leurs enseignants également
- IV. Ton conjoint cajoleras
et son assentiment obtiendras
- V. Des usagers fréquenteras
et leur expérience écouteras
- VI. Des dépositaires visiteras
et plusieurs marques étudieras
- VII. Petit tu achèteras
et rehaussable il sera
- VIII. Anglais il parlera
et français. . . , ça viendra
- IX. À un groupe tu te joindras
et d'échanges bénéficieras
- X. Puis un jour viendra (plus tôt que ne croiras)
où ton second tu achèteras

Voyager en santé sous les tropiques

par Pierre Viens, m.d., M.Sc., Ph.D.
professeur agrégé à la Faculté de médecine de l'université de Montréal

6^e édition — 29^e mille

- une brochure s'adressant à toute personne susceptible de voyager ou de séjourner sous les tropiques;
- un guide de santé publié par Le médecin du Québec, en collaboration avec la Fédération des médecins omnipraticiens du Québec;
- cette brochure de 64 pages est actuellement vendue au prix de \$1.50 l'exemplaire (frais de port inclus), et de \$1 pour une quantité de 50 exemplaires.

S'adresser à:

Le Médecin du Québec
1440, rue Ste-Catherine ouest,
suite 1100
Montréal (Québec) H3G 1R8
Tél.: (514) 878-1911

La gériatrie à Victoriaville

Dr Thérèse Martel-Jutras

À l'occasion du 30^e anniversaire du Centre hospitalier des Bois Francs, une journée scientifique ayant pour thème "Les problèmes courants en gériatrie" était organisée en collaboration avec l'AMLFC.

Le Dr André Boyer, président de l'AMLFC, a exposé brièvement les buts de l'Association, suivi du Dr Claude Richard interniste qui, après avoir décrit les différentes théories émises à ce jour sur les causes du vieillissement, brossa un tableau extensif des altérations anatomiques et physiologiques des fonctions organiques qui surviennent alors. Pour conclure, il a énuméré les répercussions individuelles et sociales relatives au vieillissement de la population, tout en rappelant que si l'espérance de vie avait augmenté de vingt-six ans depuis l'année 1900, la longévité au cours des âges était demeurée la même en dépit des conquêtes médicales.

Suivit un exposé fort documenté du Dr Michel Copti, neurologue, sur la "confusion des personnes âgées". Il incita l'auditoire à plus de vigilance dans l'étiquetage diagnostique des patients. Confusion n'est pas synonyme de démence même s'il est parfois difficile de les différencier. Dans l'état confusionnel, il y a modification de la vigilance et de la perception mais rarement modification du domaine cognitif (intelligence, mémoire, langage, apprentissage), si ce n'est parfois la mémoire qui est touchée. D'où la nécessité de stimuler continuellement les confus qui le deviennent souvent à la suite d'infections, de traitements trop énergiques (quatre médicaments et plus), d'anémie, de carences vitaminiques ou affectives, de troubles du rythme, de surdité, etc. Il y aurait donc en fait peu de vrais déments, devait-il conclure. Le Dr Copti nous entretenait subtilement des accidents vasculaires cérébraux et de leurs séquelles tout en insistant encore une fois sur l'évaluation poussée du patient: bilan moteur et sensitif, spasticité, réflexes posturaux, etc. Pour lui, la réadaptation qui s'ensuit devrait permettre à l'individu de vivre avec son handicap, ses déficits, de façon la plus autonome possible, et cela ne peut se faire sans le support de l'équipe multidisciplinaire. Il concluait: l'action gériatrique est une action réfléchie dans une globalité de perceptions.

Le Dr Gilles Barbeau, pharmacien bien connu pour ses travaux en gériatrie, traita des problèmes reliés au devenir des médicaments dans l'organisme des personnes âgées, notamment au niveau du foie. Il esquailla largement le profil de consommation parfois abusive de médicaments par les vieillards en nous incitant à tenir compte des perturbations physiologiques qui peuvent entraîner des altérations physiques et mentales. Il s'arrêta sur les effets produits par les psychotropes, les antidépresseurs et les anxiolytiques et décrivit le syndrome anticholinergique avec sa panoplie d'effets périphériques et centraux. La conclusion s'imposait d'elle-même: utiliser le moins de médicaments possible chez le vieillard.

Quant au Dr Raymond Hould, orthopédiste, sa présentation technique des problèmes et traitements reliés à la fracture de la hanche intéressa vivement les participants. Tout en admettant qu'il s'agissait de fractures difficiles à traiter et qu'il y avait encore place à amélioration dans les traitements préconisés, le matériel idéal n'étant pas encore trouvé, il engagea ses auditeurs à une approche plus agressive et les sensibilisa à la possibilité de traitements satisfaisants. Il fut brièvement question d'arthrose de la hanche. Là encore, même si l'arthrodèse ou la prothèse totale ne sont que des solutions partielles (leur survie n'est que de quinze ans) elles peuvent améliorer grandement la qualité de vie des patients concernés.

Pour résumer, ce fut une journée enrichissante au double point de vue scientifique et social grâce à la qualité de nos conférenciers et aux échanges amicaux entre confrères lors du cocktail et du souper qui s'ensuivit.

Un autre projet de loi . . .

À la conférence fédérale-provinciale des ministres de la santé tenue à Ottawa le 26 mai 1982, l'honorable Monique Bégin a déposé un projet de loi visant à remanier et fondre les lois de l'assurance-maladie et de l'assurance-santé.

Pour amener les provinces à participer à son régime de santé, le gouvernement central défrayait au début 50% du coût moyen dans les provinces. Au printemps 1982, le gouvernement fédéral a décidé de verser dorénavant un montant fixe aux provinces, tout en réduisant sa

contribution de huit cents millions de dollars.

Ottawa dispose encore toutefois d'une force financière suffisante pour imposer des normes portant sur la qualité et la quantité des services assurés, sans égard aux coûts additionnels que les provinces devront assumer.

Essentiellement, Ottawa entend supprimer toute barrière à l'accès aux services médicaux, rendant illégale la perception de primes par les gouvernements provinciaux, les frais d'utilisation pour les usagers et le dépassement d'honoraires par les médecins.

Consciente que ces mesures imposeront aux provinces un fardeau financier additionnel qu'Ottawa ne supportera pas, l'honorable Monique Bégin entend solutionner le problème par l'imposition de normes fédérales visant à réduire les coûts.

Évidemment le gouvernement fédéral exige des contrôles étroits sur le financement des services assurés par les provinces, mais il y a plus. Ottawa en effet ne demande rien de moins qu'une réorganisation des services médicaux, mettant de l'avant un véritable concept de médecine d'État. L'honorable Monique Bégin en effet prévoit la fermeture de certaines facultés de médecine et une baisse importante du recrutement des médecins. Les services médicaux de première ligne devraient, selon le ministre, être rendus par des infirmières et autres para-médicaux. On voit donc Ottawa se rapprocher des concepts du rapport Castonguay-Nepveu au Québec.

Les provinces, il va sans dire, résistent fortement à l'empiètement d'Ottawa sur leurs prérogatives en matière de santé et s'opposent aux nouveaux efforts centralisateurs du gouvernement fédéral. Il est intéressant de constater que les associations médicales des provinces canadiennes, craignant un sous-financement des services de santé, défendent le droit au dépassement d'honoraires des médecins avec l'acquiescement de plusieurs gouvernements provinciaux. Il est très clair en effet qu'avec le gel de la contribution fédérale, les provinces seront incapables de soutenir le fardeau financier d'une gratuité totale des services médicaux à même leurs seules ressources fiscales. Personne ne semble convaincu que la qualité des soins au Canada puisse être assurée sans ressource financière adéquate, en se fiant uniquement aux talents administratifs des fonctionnaires d'Ottawa.

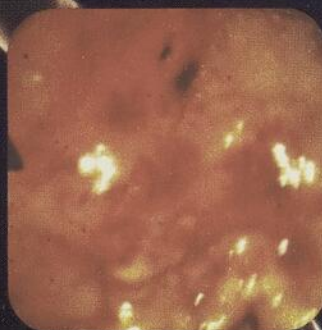
Traitez la douleur arthritique et l'inflammation tout en réduisant les risques d'irritation gastrique

entrophén*

(comprimés d'acide acétylsalicylique, USP) à enrobage entéro-soluble au POLYMÈRE* 37

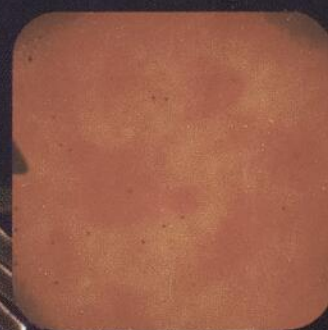
Un traitement visant à soulager la douleur, à réduire l'inflammation et à améliorer la mobilité. L'enrobage au POLYMÈRE* 37* réduit les risques d'irritation gastrique causée par des doses élevées d'a.a.s.

TRAITEMENT AVEC
L'A.A.S. ORDINAIRE



Érosions aiguës de la muqueuse gastrique après l'administration orale d'a.a.s. non enrobé à raison de 3,9 g par jour durant 14 jours.¹

TRAITEMENT AVEC
ENTROPHEN*



Érosions de la muqueuse gastrique après le même régime posologique au moyen d'ENTROPHEN*-10. Les salicylémies obtenues avec ENTROPHEN* et l'a.a.s. ont été semblables.¹

ENTROPHEN* pour un traitement des troubles arthritiques comportant moins de risques d'irritation gastrique... un médicament avec lequel on peut amorcer et poursuivre le traitement et sur lequel on peut compter

1. Giroux, Y. et coll., "Les effets sur la muqueuse gastrique de l'acide acétylsalicylique enrobé (ENTROPHEN) et de l'acide acétylsalicylique usuel. Etude comparative par endoscopie", *Union Médicale du Canada*, 106, 6, juin 1977, pp. 841-847.

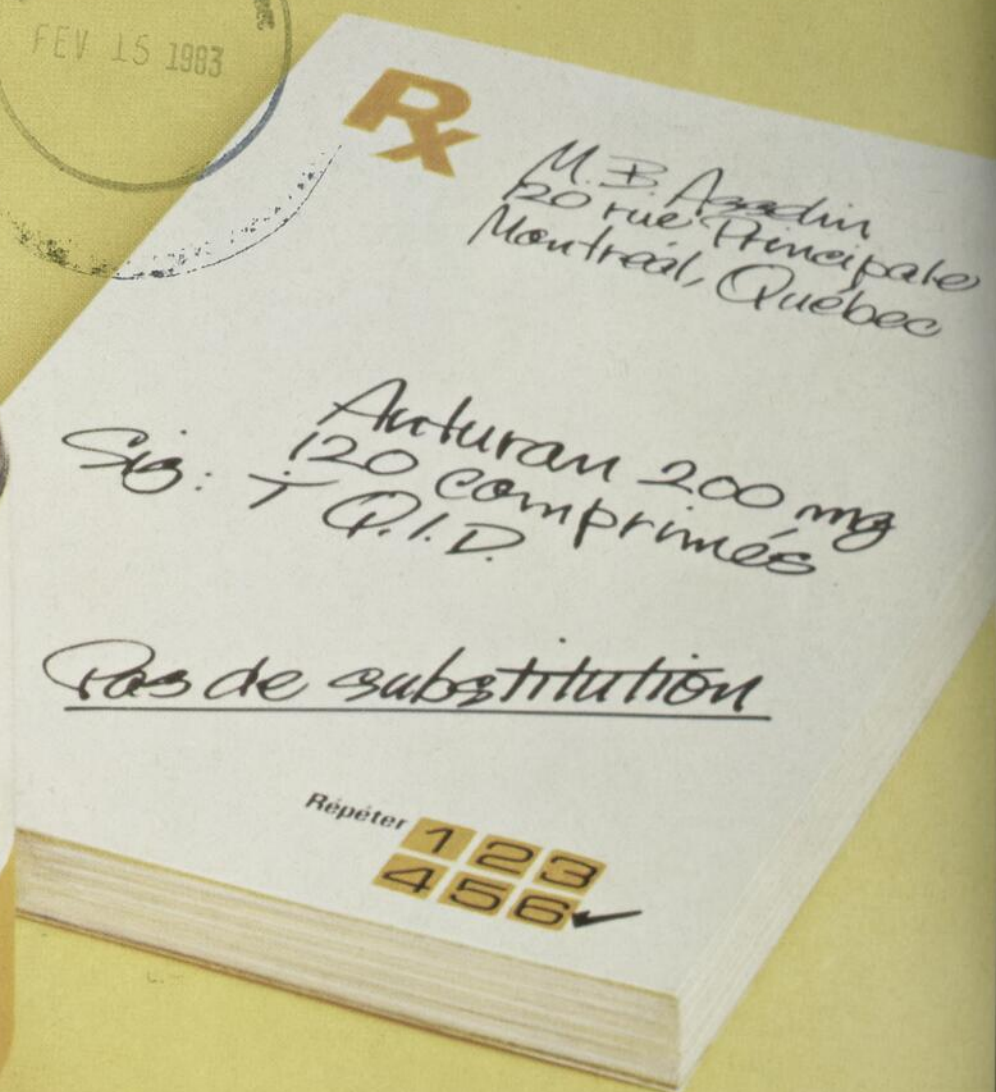
*® Marque déposée

Frosst

Renseignements thérapeutiques page 59

La confiance: un facteur propre à l'expérience.

Anturan — la seule
sulfinpyrazone offerte
aux médecins canadiens
qui ait fait l'objet d'une
évaluation clinique
étendue dans le monde entier.



Geigy

Mississauga, Ontario
L5N 2W5

PAAB
CCPP

G-0070