LUME 107
MÉRO 2

NTRÉAL
VRIER 1978

L'UNION MÉDICALE DU CANADA

1872-1978

Livraison spéciale

Les maladies thrombo-emboliques



Embolie pulmonaire massive avec coeur pulmonaire aigü

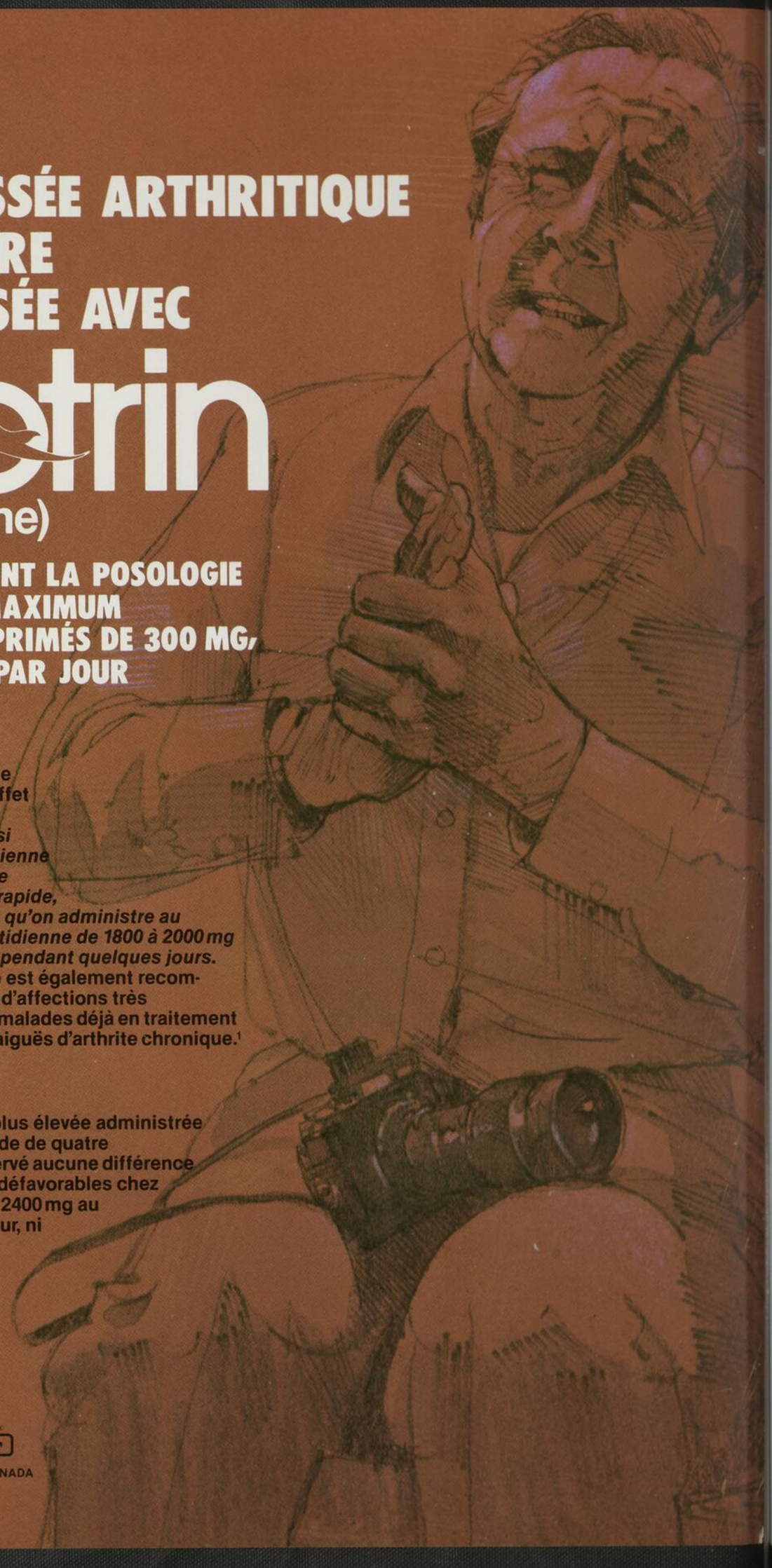
Mise au point:
François Jobin m.d. et Pierre F. Leblond m.d.

Bibliothèque nationale-bureau du dépôt
légal, Département des périodiques
1700, rue St-Denis
Montréal, P.Q. H2X 3K6

LA POUSSÉE ARTHRITIQUE PEUT ÊTRE MAÎTRISÉE AVEC

Motrin
(ibuprofène)

EN AUGMENTANT LA POSOLOGIE JUSQU'À UN MAXIMUM DE DEUX COMPRIMÉS DE 300 MG, QUATRE FOIS PAR JOUR



EFFICACITÉ

Parce que l'ibuprofène semble produire un effet thérapeutique dès le début du traitement, *si une posologie quotidienne de 1200 mg ne procure pas un soulagement rapide, l'auteur recommande qu'on administre au patient une dose quotidienne de 1800 à 2000 mg (ou même à 2400 mg) pendant quelques jours.* Une posologie élevée est également recommandée dans les cas d'affections très douloureuses, et aux malades déjà en traitement souffrant d'attaques aiguës d'arthrite chronique.[1]

SÉCURITÉ

"Malgré la posologie plus élevée administrée au cours de cette étude de quatre semaines, on n'a observé aucune différence significative d'effets défavorables chez les patients recevant 2400 mg au lieu de 1200 mg par jour, ni dans les résultats de laboratoire."[2]

1. Levernieux, J. (1974). Sem. Hop. Paris (Ther.). *50*:497.
2. Godfrey, R.G. & De La Cruz, S. (1975). Arthritis & Rheumatism, *18*:135.

777 MARQUE DÉPOSÉE. MOTRIN
CF 9223.1

Upjohn

MEMBRE ACIM

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

Voir page 114

TOME 107 — No 2 MONTRÉAL — FÉVRIER 1978

L'UNION MÉDICALE DU CANADA

1872-1978

SYMPOSIUM SUR LES MALADIES THROMBO-EMBOLIQUES

LIMINAIRE

LE SYMPOSIUM SUR LES MALADIES THROMBO-EMBOLIQUES DU 11 MARS 1977 À QUÉBEC 145

François Jobin et Pierre F. Leblond, responsables de ce numéro spécial

ÉDITORIAL

LES THROMBO-EMBOLIES HIER, AUJOURD'HUI ET DEMAIN 146

François Jobin

TRAVAUX SCIENTIFIQUES: I

LA PATHOGÉNIE DES THROMBOSES 155

Alexander G.G. Turpie, M.D., M.R.C.P.(G), M.R.C.P.(Lond.), F.R.C.P.(C)

LES MÉDICAMENTS ANTIPLAQUETTAIRES 163

François Jobin, D.Phil, D.Phil.(Oxon), F.R.C.P.(C)

LES ANTICOAGULANTS ET AUTRES MÉDICAMENTS CONTRE LA THROMBOSE 179

Jack Hirsh

PRÉVENTION ET TRAITEMENT DES THROMBO-EMBOLIES D'ORIGINE CARDIAQUE 185

Edward Genton

DISCUSSION: 1ère partie

LES THROMBO-EMBOLIES ARTÉRIELLES 198

François Jobin, Edward Genton, Jack Hirsh, Alexander G.G. Turpie et Denis Simard

TRAVAUX SCIENTIFIQUES: II

LE DIAGNOSTIC DES THROMBO-EMBOLIES VEINEUSES 204

Jack Hirsh

LA PRÉVENTION PHARMACOLOGIQUE DES THROMBO-EMBOLIES VEINEUSES 218

Edward Genton

LES MÉTHODES PHYSIQUES DE PRÉVENTION DES THROMBO-EMBOLIES VEINEUSES 227

Alexander G.G. Turpie

LE TRAITEMENT DES THROMBO-EMBOLIES VEINEUSES 232

Jack Hirsh

DISCUSSION: 2ème partie

LES THROMBO-EMBOLIES VEINEUSES 238

Jack Hirsh, François Jobin et Alexander G.G. Turpie

NOUVELLES
NÉCROLOGIE

SUPPLÉMENT HISTORIQUE

BIOGRAPHIES DE MÉDECIN DU QUÉBEC 242

Edouard Desjardins

Plus qu'un simple coup de pouce

Vous êtes nouveau diplômé—ou vous exercez votre profession depuis un certain temps déjà? Un bon coup de pouce vous serait utile?

À la BCN, nous avons conçu pour vous une formule de crédit très avantageuse.

Que ce soit pour réunir vos emprunts scolaires, pour aménager votre cabinet ou vous constituer un fonds de roulement, pour vous meubler ou acheter une voiture, venez nous voir.

Un prêt BCN aux professions libérales saura sûrement répondre à vos besoins.

Son taux d'intérêt est fort avantageux et ses conditions de remboursement particulièrement souples!

À votre succursale BCN, c'est avec plaisir qu'on vous renseignera sur ce mode de crédit et sur tous les autres services que nous offrons aux professions libérales.

Demandez-y notre brochure «Aide aux jeunes diplômés et aux personnes en exercice.» Pour démarrer, ou pour améliorer votre situation faites appel à la BCN.

Elle vous donnera beaucoup plus qu'un simple coup de pouce!



Banque Canadienne Nationale

TOME 107 — No 2 MONTRÉAL — FÉVRIER 1978

L'UNION MÉDICALE DU CANADA

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

SYMPOSIUM ON THROMBO EMBOLISM DISEASES

INTRODUCTION

SYMPOSIUM ON THROMBO EMBOLISM DISEASES HELD IN QUEBEC CITY, MARCH 11, 1977 145
François Jobin and Pierre F. Leblond, guest editors

EDITORIAL

HUMAN THROMBO EMBOLISM YESTERDAY, TODAY AND TO-MORROW 146
François Jobin

SCIENTIFIC PAPERS: I

PATHOGENESIS OF THROMBOSIS 155
Alexander G.G. Turpie

PLATELET INHIBITING DRUGS 163
François Jobin

ANTICOAGULANTS AND OTHER DRUGS IN THROMBOSIS 179
Jack Hirsh

PREVENTION AND TREATMENT OF THROMBO EMBOLISM IN CARDIAC DISEASE 185
Edward Genton

DISCUSSION: First part

ARTERIAL THROMBO EMBOLISMS 198
François Jobin, Edward Genton, Jack Hirsh, Alexander G.G. Turpie and Denis Simard

SCIENTIFIC PAPERS: II

CLINICAL DIAGNOSIS OF VENOUS THROMBO EMBOLISMS 204
Jack Hirsh

PHARMACOLOGICAL AGENTS FOR PREVENTION OF VENOUS THROMBO EMBOLISM 218
Edward Genton

MECHANICAL METHODS OF PROPHYLAXIS AGAINST VENOUS THROMBO EMBOLISMS 227
Alexander G.G. Turpie

TREATMENT OF VENOUS THROMBO EMBOLISMS .. 232
Jack Hirsh

DISCUSSION: 2nd Part

VENOUS THROMBO EMBOLISMS 238
Jack Hirsh, François Jobin and Alexander G.G. Turpie

MEDICAL NEWS

HISTORY OF MEDICINE

MEDICAL MEN OF QUEBEC PROVINCE 242
Edward Desjardins

OBITUARY

CONDITIONS DE PUBLICATION

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 la Corporation de L'Union Médicale du Canada.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

"L'Union Médicale du Canada" paraît tous les mois.

L'abonnement est de trente-cinq dollars par année (quarante dollars pour l'étranger).

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

Le barème des annonces est fourni sur demande à 5064, avenue du Parc, Montréal H2V 4G2 — Téléphone: 273-3065.

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

Tout ce qui regarde la rédaction et l'administration doit être adressé franco aux bureaux de "L'Union Médicale du Canada", 5064, avenue du Parc, Montréal H2V 4G2 — Téléphone: 273-3065.

COURRIER DE LA DEUXIÈME CLASSE — ENREGISTREMENT No 2134.

Port de retour garanti.

MAXERAN®

Modificateur de la motilité du tractus gastro-intestinal supérieur.

Indications. *Gastrite sub-aiguë, gastrite chronique. Séquelles gastriques d'opérations chirurgicales telles que vagotomie, pyloroplastie.*
Dans ces indications, là où il y a ralentissement de la vidange gastrique, le Maxeran soulage les symptômes tels que nausées, vomissements, douleurs épigastriques, distension abdominale, etc.
Intubation du petit intestin: Maxeran facilite et accélère l'intubation du petit intestin.

Effets secondaires. De la somnolence et, plus rarement, de l'insomnie, fatigue, maux de tête, étourdissements et dérangements de l'intestin, ont été rapportés. On a rapporté en de rares occasions, des cas de Parkinson et autres syndromes extrapyramidaux. On a rapporté une augmentation de la fréquence et de la gravité des crises lors de l'emploi du Maxeran chez des patients épileptiques.

Précautions. Les médicaments dont l'activité est du type "atropinique" ne devraient pas être utilisés en même temps que le Maxeran puisque ces médicaments tendent à annuler l'effet du Maxeran sur la motilité gastro-intestinale. Le Maxeran ne devrait pas être utilisé en association avec des ganglioplégiques ou des neuroleptiques puissants puisqu'une potentialisation de leurs effets pourrait survenir.
Le Maxeran ne devrait pas être utilisé chez des patients souffrant d'épilepsie et de syndromes extrapyramidaux à moins que les effets bénéfiques attendus dépassent les risques d'aggraver ces symptômes.
A cause des risques de manifestations extrapyramidales, le métoclopramide ne devrait pas être utilisé chez les enfants à moins que l'indication pour son usage ait été clairement établie.
Il ne faudrait pas dépasser la posologie recommandée pour le Maxeran puisqu'une posologie excédentaire ne produirait pas un effet correspondant sur le plan clinique.
La posologie recommandée pour les enfants ne devrait pas non plus être dépassée.

Contre-indications. Maxeran ne devrait pas être administré à des patients en association avec les inhibiteurs de la MAO, antidépresseurs tricycliques, substances sympathicomimétiques et nourriture dont le contenu en tyramine est élevé, puisque la sûreté d'une telle association n'a pas encore été établie.
Par mesure de précaution, on devrait laisser s'écouler un intervalle de deux semaines entre l'utilisation d'une de ces substances et celle du Maxeran.
La sûreté d'emploi du Maxeran dans la grossesse n'ayant pas été établie, il est alors recommandé de ne pas utiliser le produit chez les femmes enceintes à moins que le médecin croit que les effets bénéfiques attendus dépassent les risques possibles pour le foetus.

Posologie et administration.

Ralentissement de la vidange gastrique

Adultes

Comprimés. ½ à 1 comprimé (5 - 10 mg) trois ou quatre fois par jour avant les repas.

Liquide. 5 - 10 ml (5 - 10 mg) trois ou quatre fois par jour avant les repas.

Ampoules. Quand l'administration parentérale est indiquée: une ampoule (10 mg) I.M. ou I.V. (lentement), à répéter deux ou trois fois par jour si nécessaire.

Enfants (5 à 14 ans)
Liquide. 2.5 à 5 ml (2.5 — 5 mg) trois fois par jour avant les repas.

Intubation du petit intestin

Adultes. Une ampoule (10 mg) I.V. — 15 minutes avant l'intubation. D'autres voies d'administration (orale ou intramusculaire) peuvent être utilisées mais avec une plus grande période de latence.

Enfants (5 à 14 ans)
2.5 à 5 ml (2.5 - 5 mg)

Présentation.

Comprimés. Chaque comprimé blanc sécable contient 10 mg de chlorhydrate de métoclopramide.
Flacons de 50 et 500 comprimés.

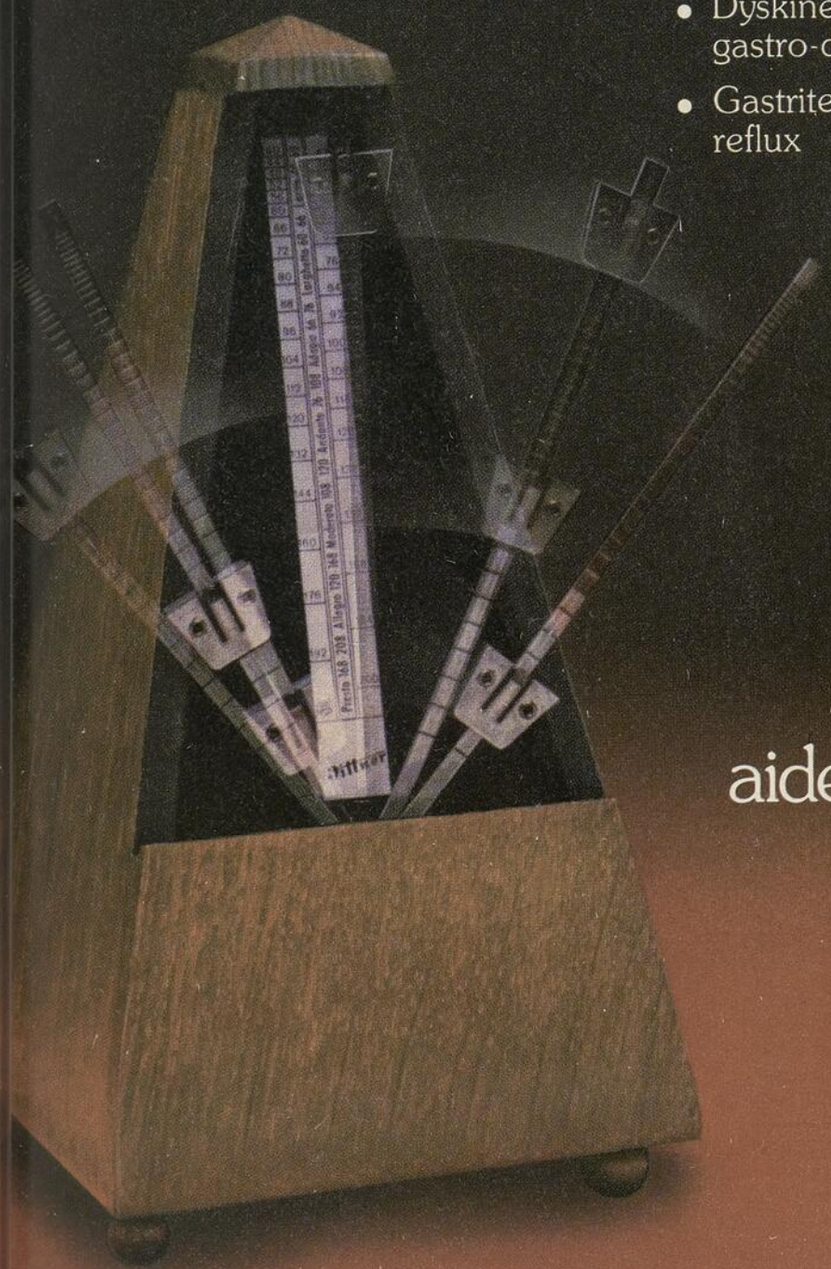
Liquide. Chaque ml contient 1 mg de chlorhydrate de métoclopramide. Flacons de 110 ml et 450 ml.

Ampoules. Chaque ampoule de 2 ml contient 10 mg de chlorhydrate de métoclopramide dans une solution claire et incolore. Conserver à l'abri de la lumière et de la chaleur. Boîtes de 5 et 50 ampoules.

Monographie du produit disponible sur demande.

NORDIC
PHARMACEUTIQUES LTÉE
PHARMACEUTICALS LTD
Laval, Qué. Canada.

Quand l'activité rythmique de la fonction gastro-intestinale est perturbée...



- Dyskinésie gastro-duodénale
- Gastrite avec ou sans reflux
- Dyskinésie post-prandiale
- Dyskinésie gastro-duodénale post-opératoire

associées aux symptômes suivants:
nausées • vomissements • douleurs épigastriques • flatulence • brûlements d'estomac.

...MAXERAN® aide à rétablir le rythme de la fonction gastro-intestinale supérieure

MAXERAN®

La marque originale du Métoclopramide au Canada

NORDIC PHARMACEUTIQUES LTÉE
PHARMACEUTICALS LTD
Laval, Qué. Canada.

VOLUME 107
NUMÉRO 2

MONTRÉAL
FÉVRIER 1978

5064 AVENUE DU PARC
MONTRÉAL H2V 4G2
Tél.: 273-3065

L'UNION MÉDICALE DU CANADA

1872-1978

RÉDACTION: COLLABORATEURS

André Archambault[7]
Pierre Audet-Lapointe[7]
Maurice Bélanger[7]
Martial Bourassa[7]
Monique Camerlain[11]
Jacques Cantin[7]
Jean Chagnon[7]
Claude Chartrand[7]
Louis Dallaire[7]
Pierre Daloze[7]
André Davignon[7]
Jacques DesMarchais[7]
Ghislain Devroede[11]
Robert Duguay[7]
Alain Farley[7]
Pierre Franchebois[7]
Jacques Gagnon[7]
Roger Gareau[7]
Yvon Gauthier[7]
Claude Goulet[7]
Pierre Grondin[7]
Jean-Gil Joly[7]
Yves Lamontagne[7]
François Lamoureux[7]
Gilles Lamoureux[7]
Louis-E. Laplante[7]
François Laramée[7]
Pierre Lavoie[7]
René Lebeau[7]
Bernard Leduc[7]
Richard Leclaire[7]
Guy Lemieux[7]
Robert Lesage[7]
Jacques Letarte[7]
André Lussier[11]
Ronald Matte[7]
Gérard Mignault[7]
Claude L. Morin[7]
Richard Morisset[7]
Daniel Myhal[7]
Réginald Nadeau[7]
Roger Poisson[7]
Harry M. Pretty[7]
Paul Stanley[7]
Gérard Tremblay[7]
Pierre Turgeon[7]

RÉDACTEUR EN CHEF:
Édouard Desjardins[7]

RÉDACTEUR EN CHEF ÉMÉRITE:
Roma Amyot[7]

ASSISTANT RÉDACTEUR EN CHEF ET SECRÉTAIRE DE LA RÉDACTION:
Marcel Cadotte[7]

MEMBRES HONORAIRES

Guy Albot[9]
Roma Amyot[7]
Jean-L. Beaudoin[10]
Pierre Bois[7]
Paul Bourgeois[7]
Georges Brouet[9]
Paul-Louis Chigot[9]
Jean-François Cier[6]
Roger R. Dufresne[11]
Henri-F. Ellenberger[7]
Rosario Fontaine[7]
Claude Fortier[10]
Armand Frappier[7]
Adélard Groulx[7]
Albert Jutras[1]
Richard Lessard[10]
Paul Letondal[7]
Yves Morin[10]
Gabriel Nadeau[12]
Gilles Pigeon[11]
Hans Selye[7]
Pierre Smith[7]
Francis Tayeau[2]

MEMBRES DE LA CORPORATION

Paul-René Archambault[7]
André Barbeau[7]
Jean-Marc Bordeleau[13]
Jean-Réal Brunette[7]
Marcel Cadotte[7]
Serge Carrière[7]
Roland Charbonneau[7]
Michel Chrétien[7]
Gilles Dagenais[10]
Édouard Desjardins[7]
Camille Dufault[7]
Origène Dufresne[7]
Charles Dumas[7]
Paul Dumas[7]
Michel Dupuis[7]
Maurice Falardeau[7]
Lise-Frappier-Davignon[7]
Jacques Genest[7]
Ghislaine Gilbert[7]
Jules Hardy[7]
Murat Kaludi[7]
Otto Kuchel[7]
Claude Laberge[10]
Lucette Lafleur[7]
Simon Lauzé[7]
Jean-Louis Léger[7]
Charles Lépine[7]
Jacques Lorrain[7]
André Moisan[10]
Gilbert Pinard[11]
Marcel Rheault[7]
Gilles Richer[7]
Rosario Robillard[7]
Claude-C. Roy[7]
Paul Roy[7]
Léon Tétreault[7]
Florent Thibert[7]
Jacques Trudel[7]
Jacques Van Campenhout[7]
André Viallet[7]

Clé — lieu de résidence: 1 — Amos; 2 — Bordeaux; 3 — Chicoutimi; 4 — Deux-Montagnes; 5 — Joliette; 6 — Lyon; 7 — Montréal; 8 — Ottawa; 9 — Paris; 10 — Québec; 11 — Sherbrooke; 12 — Holden, Mass.; 13 — Sorel

CONSEIL D'ADMINISTRATION

PRÉSIDENT:
Michel Dupuis
VICE-PRÉSIDENT:
Florent Thibert
SECRÉTAIRE-TRÉSORIER:
Marcel Cadotte
ASSISTANT TRÉSORIER:
Richard Leclaire

CONSEILLERS:
Michel Chrétien
Édouard Desjardins
Jean-Louis Léger
Gilles Richer

SECRÉTAIRE ADMINISTRATIVE:
Gabrielle Faucher

PUBLICITÉ

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

membre du ccab

Dépôt légal: Bibliothèque Nationale du Québec — RADAR

ISSN 0041-6959

NOUVELLES

COURS DE SPÉCIALISATION EN CHIRURGIE À L'UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

Les Journées chirurgicales du samedi à l'Hôtel-Dieu de Montréal auront lieu au rythme suivant pendant l'année scolaire:

29 octobre 1977: L'hypertension portale — président: Lester Duguay; panelistes: Denis Bourbeau, Jean Lassonde, Pierre Daloze, Michel Allard, Jasques Charles Ducharme.

26 novembre 1977: Les polytraumatisés — président: Henri Atlas; panelistes: Réal Chenier, Jean-Panet Fauteux, Antoine Rabat, Fernand Laurendeau.

28 janvier 1978: La chirurgie endocrinienne — président: Pierre Daloze; panelistes: Guy Legros, Denis Bourbeau, Roger Plante.

25 février 1978: Le cancer de l'oesophage — président; Fernand Laurendeau; panelistes; Jacques Bruneau, Daniel Tassé, Michel Allard, André Péloquin.

25 mars 1978: La chirurgie de la rate — président: Pierre-Paul Collin; panelistes: Jacques Cantin, Serge Tanguay, Michel Allard.

29 avril 1978: L'ulcère gastrique — président: Daniel P. Tassé; panelistes: Marcel Rheault, Guy Legros, Maurice Parent.

27 mais 1978: La chimiothérapie adjuvante — président: Claude Potvin; panelistes: Roger Poisson, Louis Ranger, Maurice Falardeau, Joseph Ayoub.

SÉANCE À L'HÔTEL-DIEU DE MONTRÉAL SUR L'INFARCTUS DU MYOCARDE

Le 10 novembre 1977, une séance scientifique eut lieu à l'Hôtel-Dieu de Montréal sur l'infarctus du myocarde 1977. Les communications ont été données par les docteurs Guy Dumont, Yves Latour, François Lemire et R. Boucher.

JOURNÉE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE LAVAL: L'ENSEIGNEMENT PAR EXCELLENCE

Choisi par les externes de l'an passé, le docteur André Collet, professeur d'histologie au Département d'anatomie, s'est vu remettre pour la deuxième année consécutive la plaque de «l'enseignement par excellence», qui lui a été présentée par le représentant de la promotion, le docteur Alain Couët. Clôturant une matinée où on avait eu souvent la dent dure pour les fondamentalistes, l'attribution de cette distinction prend toute sa valeur: elle montre que l'enseignement des sciences fondamentales peut être encore apprécié lorsqu'il est donné par des enseignants entièrement dévoués à leurs étudiants puisque ceux-ci s'en souviennent encore quatre ans après avoir quitté les bancs de la classe.

(Au Fil des Événements)

LES PRIX DAVID ET MARIE-VICTORIN, DÉCERNÉS LE PREMIER AU DOCTEUR JACQUES FERRON ET LE SECOND AU DOCTEUR JACQUES GENEST

Le gouvernement du Québec a décerné le lundi 19 décembre 1977 lors d'une cérémonie solennelle, tenue à la Place des Arts de Montréal, les Prix David, Paul-Émile Borduas, Denise Pelletier, Léon Gérin et Marie Victorin.

Le docteur Jacques Ferron a reçu le Prix David de littérature et le Prix Marie Victorin des sciences pures a été décerné au docteur Jacques Genest.

Les deux médecins lauréats font honneur à la profession qu'ils ont choisie. Le docteur Jacques Ferron est un omnipraticien de la rive sud; le docteur Jacques Genest est le directeur-fondateur de l'Institut de Recherches Cliniques de Montréal.

Chacun des prix du Québec est accompagné d'un parchemin calligraphié à la main et d'une médaille en argent à exemplaire unique d'origine artisanale, en plus d'un chèque de $15,000.

Les médailles sont signées: Alain Caron, Jacques Troalen, Denis Michaud, Peter Gnass et Guy Vidal.

La cérémonie était animée par Madame Aline Desjardins et diffusée en direct par Radio-Québec.

Le gouvernement du Québec était représenté par le premier ministre René Lévesque, le ministre d'État, le docteur Camille Laurin, et le ministre des Affaires culturelles, Louis O'Neil.

«LA PSYCHANALYSE PRISE AU MOT» COLLECTION DIRIGÉE À PARIS PAR LE DOCTEUR RENÉ MAJOR

La maison d'édition Aubier-Montaigne de Paris vient de lancer une collection de livres sous le nom général: «La psychanalyse prise au mot».

Le docteur René Major, ancien diplômé de la Faculté de Médecine de l'Université de Montréal, oeuvre en France depuis 1960, où il occupe le poste de secrétaire de l'Institut de psychanalyse de Paris depuis 1971.

En 1976, la maison Aubier-Montaigne a prié le docteur René Major de diriger la collection: «*La psychanalyse prise au mot*». À date, trois volumes sont en librairie: «*Rêver l'autre*» du docteur René Major, «*Le maternel singulier*» d'Ilse Barande et «*Comme l'interprétation vient au psychanalyste*», publications des travaux présentés aux Journées de confrontation psychanalytique.

L'Union Médicale du Canada est fière de signaler l'honneur investi à un ancien élève de la Faculté de Médecine de l'Université de Montréal.

L'HÔPITAL NOTRE-DAME REÇOIT UN DON DE LA FONDATION MACDONALD STEWART

Le président de la Fondation Macdonald Stewart, M. David M. Stewart, reconnu pour sa philanthropie, a récemment fait au département de radiologie de l'Hôpital Notre-Dame un don substantiel qui a servi à l'acquisition d'un appareil radiologique de conception tout à fait révolutionnaire. Pour souligner cet événement, une réception en l'honneur de monsieur et madame David Stewart, sous le haut patronnage du Ministère des Affaires Sociales, a été organisée dans les salons de l'Hôpital Notre-Dame. À cette occasion, deux plaques commémoratives, l'une indiquant que la salle où se trouve l'appareil s'appellera *Salle David Stewart* et l'autre marquant la contribution de la Fondation Notre-Dame et du Ministère des Affaires Sociales, ont été dévoilées.

L'appareil de tomodensitométrie connu sous le nom d'Emi-scanner utilise les Rayons-X de façon différente. Par un ingénieux dispositif où le faisceau de Rayons-X se déplace et transmet des signaux à des détecteurs reliés à des ordinateurs, on peut reconstituer une image beaucoup plus précise, sous la forme d'une coupe des organes contenus dans le corps humain: le cerveau, le thorax ou l'abdomen. Il en résulte un document reproduit sur un écran que l'on peut photographier à volonté. La précision de ce document est telle — et c'est là son caractère révolutionnaire — que l'on peut non seulement connaître exactement le position d'un organe par rapport à un autre, avantage capital pour le chirurgien, mais aussi distinguer entre les autres éléments constituants d'un organe. Ainsi, par exemple, appliquée au foie, cette technique révèle des maladies atteignant l'ensemble des cellules, des vaisseaux sanguins ou des canaux qui conduisent la bile. On peut ainsi distinguer entre un cancer ou un kyste bénin ou encore une réaction inflammatoire des tissus.

L'acquisition de ce nouvel appareil permet au département de radiologie de l'Hôpital Notre-Dame de pouvoir offrir à la population un service intégré comprenant la radiologie-diagnostique conventionnelle, les ultra-sons, les radio-isotopes et la tomodensitométrie et de donner l'information la plus rapide, la plus complète et au meilleur coût possible.

Les bénéfices de cette acquisition sont offerts à tous les hôpitaux qui en font la demande. Des heures ont déjà été réservées par des radiologistes d'hôpitaux qui en ont fait la demande, notamment les Centres Hospitaliers Maisonneuve-Rosemont et St-Luc.

(Communiqué)

CONFÉRENCES D'IMMUNOLOGIE ET D'IMMUNOPATHOLOGIE DE L'UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

Le programme de ces cours organisé par les docteurs Serge Montplaisir et Micheline Pelletier se déroulera les 14 et 21 février, 21 et 28 mars, 4, 11 et 18 avril 1978, à l'Université de Montréal; les conférenciers seront les docteurs G. Sainte-Marie, S.K. Singhal, Charles Bruneau, M. Richter, J. Benveniste, T. Provost et F. Décary.

L'immunologie fondamentale sera donnée sous la responsabilité du docteur Adrien Forget, par les docteurs G. Sainte-Marie, Pierre Viens, Micheline Pelletier, N. Lapointe, A. Dumont, Serge Montplaisir, J. Menezes, L. Gyenes, A. Lebrun et A. Forget.

Face à la dépression:

Anafranil®

Antidépresseur

Indications et utilisation clinique L'Anafranil (chlorhydrate de clomipramine) est indiqué dans le traitement médicamenteux de la maladie dépressive, y compris la phase dépressive de la psychose maniaco-dépressive et la mélancolie d'involution. L'Anafranil semble doué d'un léger effet sédatif qui peut être utile dans le soulagement de la composante anxiété souvent présente dans la dépression.

Contre-indications On ne doit pas administrer l'Anafranil en même temps que, ou moins de quatorze jours après l'administration d'un inhibiteur de la monoamine oxydase sans s'exposer à l'apparition de crises d'hypertension sérieuse avec, parfois, issue fatale.

L'Anafranil est contre-indiqué chez les patients atteints de troubles hépatiques; ne pas l'administrer lorsque l'anamnèse révèle des dyscrasies sanguines.

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

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

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

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

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

L'étude d'électrocardiogrammes suggère que l'Anafranil ne doit pas être utilisé en présence d'insuffisance cardiaque ou circulatoire prononcée, ni après un infarctus myocardique de date récente ou une cardiopathie ischémique. L'Anafranil possède aussi une action hypotensive qui peut être nuisible dans ces cas; la prudence s'impose donc chez les patients susceptibles d'avoir des accès d'hypotension.

Les agents tricycliques peuvent produire une rétention urinaire; les utiliser avec circonspection chez les patients atteints de troubles urinaires, surtout en présence d'hypertrophie prostatique.

Les antidépresseurs tricycliques peuvent provoquer un iléus paralytique, surtout chez les patients âgés ou hospitalisés. Il faut donc prendre des mesures appropriées si la constipation survient.

Tenir l'Anafranil dans un endroit sûr, hors de la portée des enfants.

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

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

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

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

La prudence s'impose lorsqu'on prescrit l'Anafranil en présence d'hyperthyroïdie ou à des patients qui prennent conjointement une médication thyroïdienne. Bien que rarement, l'administration de composés tricycliques en même temps qu'une médication thyroïdienne a été témoin d'arythmies cardiaques transitoires.

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

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

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

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

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

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

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

Posologie et mode d'emploi *Patients âgés et adolescents exceptés:* une dragée (25 mg) 3 fois par jour au début; augmenter jusqu'à six dragées (150 mg) ou plus par jour, selon le besoin.

On ne recommande pas habituellement une posologie excédant 200 mg par jour en traitement ambulatoire. Des doses allant jusqu'à 300 mg par jour peuvent parfois être nécessaires chez des patients plus gravement malades et hospitalisés.

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

Présentation Chaque dragée lenticulaire, jaune pâle, estampillée du sceau (Geigy), renferme 25 mg de chlorhydrate de clomipramine.

Également, dragées triangulaires, jaune pâle, estampillées du sceau (Geigy), dosées à 10 mg de chlorhydrate de clomipramine. Flacons de 50 et 500.

Monographie fournie sur demande aux médecins et pharmaciens.

Références:

1. Rompel, H.: The Treatment of Depression, Med. Proc. *13*, 631, (1967)
2. Clarke, F.C.: The Treatment of Depression in General Practice. S. Afr. Med. J. *43*, 23, (1969)
3. Lasich, A.J.: Clinical Evaluation of a New Anti-Depressant (Anafranil), Med. Proc. *14*, 312 (1968)

Geigy

Dorval, P.Q. H9S 1B1

G-7004R

Face à la dépression:
Anafranil



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

Anafranil procure au patient:

1. une amélioration de l'humeur (souvent en 3 à 5 jours)[1]
2. un soulagement des symptômes somatiques[2]
3. un apaisement de l'anxiété liée à la dépression[3]

Anafranil® Geigy Dorval, P.Q. H9S 1B1

G-7004R

Le numéro de page de prescription figure dans la liste des

LIMINAIRE

LE SYMPOSIUM SUR LES MALADIES THROMBO-EMBOLIQUES DU 11 MARS 1977, À QUÉBEC

Quelque 250 médecins généralistes, spécialistes ou étudiants ont pris part en mars 1977 à un symposium sur le diagnostic, la prévention et le traitement des maladies thrombo-emboliques. Cette journée fut tenue sous l'égide du département de l'Éducation médicale continue de la faculté de médecine de l'université Laval et du Centre d'hématologie et d'immunologie clinique de l'hôpital du Saint-Sacrement. Le comité d'organisation était formé des Drs François Jobin et Pierre F. Leblond, hématologues à l'hôpital du Saint-Sacrement et du Dr Denis Simard, neurologue attaché au département des sciences neurologiques de l'hôpital de l'Enfant-Jésus.

Cette journée fut rehaussée par la participation de trois des plus éminents scientifiques médecins oeuvrant à l'heure actuelle dans ce domaine de recherche clinique: les Docteurs Edward Genton, interniste et cardiologue américain, Jack Hirsh, hématologue originaire d'Australie et Alexander G.G. Turpie, interniste d'origine écossaise. Tous trois sont présentement professeurs à la faculté de médecine de l'université McMaster à Hamilton en Ontario.

L'organisation de cette journée, la traduction et l'édition de ces conférences dans ce numéro spécial de l'Union médicale du Canada ont été rendues possibles grâce à la collaboration dévouée et à une généreuse subvention de la Maison Geigy, Produits pharmaceutiques. Nous tenons à les en remercier vivement.

François JOBIN m.d. et Pierre F. LEBLOND m.d.,
responsables de cette édition spéciale.

INTRODUCTION

LES THROMBO-EMBOLIES HIER, AUJOURD'HUI ET DEMAIN

François JOBIN, M.D., D.Phil. (Oxon), F.R.C.P.(C)*

LE XIX^{ème} SIÈCLE

Les maladies thrombo-emboliques et artérielles ont acquis leurs lettres de noblesse au siècle dernier, grâce aux travaux des Von Virchow, Von Rokitansky, Zahn, Bizzozero, Hayem, Wright et plusieurs autres. Nous devons à Virchow la triade classique de la pathogénie des thromboses (stase sanguine, hypercoagulabilité du sang et lésion de la paroi vasculaire) et aussi ses travaux fondamentaux sur l'artériosclérose. Ces derniers travaux avaient suscité une polémique avec l'école de Rokitansky, lequel a eu le mérite de souligner la dimension inflammatoire de l'artériosclérose et le rôle des phénomènes thrombogènes dans le développement de cette pathologie artérielle. Dès la fin du XIXème siècle, le rôle des plaquettes dans l'hémostase primaire et dans la genèse de thrombi avait déjà été clairement démontré par les observations de Bizzozero, Hayem, et Zahn.

* Professeur agrégé, Département de médecine, Faculté de médecine de l'Université Laval; Hématologue, Centre d'hématologie et d'immunologie clinique, Hôpital du Saint-Sacrement

1950 À 1975: L'ANALYSE

Fortes des grands progrès de la technique, les années 50 ont permis de déchiffrer finement la biochimie de la coagulation et des mécanismes de limitation physiologique de la coagulation intravasculaire. La décennie des années 1960-1970 a réhabilité le rôle des plaquettes dans les phénomènes d'hémostase et de thromboses artérielles, et s'est soldée par une connaissance approfondie de la physiologie et de la pharmacologie plaquettaires.

Concurremment, les travaux de pathologie expérimentale ont précisé les rôles de la stase sanguine et d'autres propriétés rhéologiques du sang circulant en regard de la genèse de thrombo-embolies et de l'artériosclérose.

Parallèlement à ces travaux, l'étude du rôle des plaquettes dans l'athérogénèse a été reprise, guidée notamment par le leadership vigoureux de plusieurs chercheurs canadiens, dont les docteurs Harker, Haust, Mustard, More, Moore, Packham et autres. Ces chercheurs ont eu le mérite de démontrer l'importance de la dimension inflammatoire et le rôle des plaquettes sanguines dans la genèse de l'athérome. Une percée méthodologique d'acquisition récente, soit la technique de culture de cellules endothéliales **in vitro,** provoque maintenant l'éclosion du savoir concernant les rapports intimes existant entre les facteurs sanguins et l'endothélium artériel dans la pathogénie de ces maladies.

1970 ET APRÈS

LA SYNTHÈSE

Enrichie par cette fructueuse démarche analytique, l'étude de la pathogénie des maladies thrombo-emboliques s'emploie de plus en plus maintenant à faire la synthèse de ces divers processus: nature des interactions entre la coagulation et les plaquettes sanguines, rôle des facteurs rhéologiques en regard des réactions plasmatiques, plaquettaires ou érythrocytaires, nature précise des interactions pathogènes ou protectrices survenant entre les constituants de la paroi vasculaire d'une part et les cellules et facteurs plasmatiques sanguins d'autre part.

Il en a déjà résulté une meilleure compréhension des diverses combinaisons pathogènes de ces mécanismes, en regard des thrombo-embolies et des maladies artérielles, au cours des maladies humaines. Ainsi a-t-on acquis les fondements de l'hétérogénéité et de la personnalité distincte, quant à leur pathogénie et quant à leur expression clinique des maladies thrombo-emboliques de l'homme.

L'APPLICATION AUX MALADES

Plusieurs découvertes méthodologiques récentes ont amélioré la qualité des traitements des maladies thrombo-emboliques: développement de méthodes diagnostiques objectives, telles que la veinographie, le dépistage des thromboses veineuses à l'aide du fibrinogène radio-actif, et la pléthysmographie par impédance; mise au point de techniques isotopiques permettant l'étude de la physiopathologie des mécanismes thrombogènes **in vivo** chez l'humain, par marquage des plaquettes ou de facteurs de coagulation, et amélioration des méthodes de contrôle biologique des traitements anticoagulants, de l'héparinothérapie en particulier.

L'ère des essais thérapeutiques prospectifs a débuté dans ce domaine il y a une dizaine d'années et elle marquera sans doute aussi les dix prochaines années. Pour les malades, les questions à résoudre restent de taille, même si de premières récoltes justifient un certain optimisme. Entretemps, l'espérance de vie de la femme occidentale a été haussée à 76 ans et plus, tandis que celle de l'homme occidental plafonne à 69 ans approximativement,[1] à cause particulièrement de l'artériosclérose et des maladies thrombo-emboliques[2]. . . À quand l'émancipation "biologique" de l'homme occidental d'âge mûr? . . . . .

François JOBIN, D. PHIL. (Oxon.)

BIBLIOGRAPHIE

1. Statistiques démographiques 1974, catalogue 84-206, Statistiques Canada.
2. Waldron, I.: Why do women live longer than men? J. Hum. Stress 2: 2-13, 19-30, 1976.

NÉCROLOGIE

LE DOCTEUR CHARLES-EUGÈNE ANGERS

Le docteur Charles-Eugène Angers est décédé à Neuville, Comté de Portneuf, le 9 août 1977, à l'âge de 54 ans.

Diplômé en 1951 de l'Université Laval, il pratiqua sa profession à cet endroit jusqu'à sa mise à la retraite.

LE DOCTEUR EUGÈNE BALANGERO

Le docteur Eugène Balangero est décédé subitement à la Nouvelle Orléans, le 23 novembre 1977, à l'âge de 62 ans.

Il a fait ses études de médecine à l'Université Laval de Québec où il a obtenu son doctorat en 1942. Il a fait un stage de résident à l'Hôtel-Dieu de Montréal, puis ses études post-scolaires aux États-Unis.

Il a été admis dès son retour à l'Hôpital Ste-Jeanne d'Arc où il fit sa carrière dans le service de chirurgie.

Il fut le chef du service de chirurgie de l'Hôpital Saint-Michel pendant plusieurs années. Il fut président de la Section Canadienne du Collège International des Chirurgiens et il était secrétaire de la Fédération Nord-américaine du Collège International. Il faisait aussi partie du bureau de direction du Musée International des Sciences chirurgicales de Chicago. Il était également membre associé de l'American College of Surgeons et il fut certifié en 1950 spécialiste en chirurgie générale du Collège des Médecins et Chirurgiens du Québec.

Il était un des correspondants canadiens du Collège International des Chirurgiens.

(suite à la page 150)

sinemet*

(association de lévodopa et de carbidopa)

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

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

MISE EN GARDE: Quand SINEMET* est administré à des malades qui recevaient déjà de la lévodopa seule, cette dernière doit être interrompue au moins 12 heures avant l'administration de SINEMET* et être administrée selon une posologie qui correspond à 20 p.c. environ de la posologie antérieure de lévodopa.
SINEMET* n'est pas recommandé pour le traitement des réactions extra-pyramidales d'origine médicamenteuse; il est contre-indiqué pour le traitement des tremblements intentionnels et de la chorée de Huntington.
Pendant un traitement combiné, les mouvements involontaires anormaux dus aux effets de la lévodopa sur le système nerveux central peuvent se présenter plus tôt et à des doses plus faibles et le phénomène du commutateur peut se produire plus tôt. Observer attentivement tous les malades afin de déceler chez eux tout changement de l'état psychique, tout signe de dépression avec tendance au suicide et tout autre changement important de comportement.
Surveiller la fonction cardiaque à l'aide d'un moniteur pendant la période initiale de réglage de la posologie chez les patients qui présentent des arythmies.
Il y a possibilité d'hémorragie dans la partie supérieure du tube digestif chez les malades qui ont des antécédents d'ulcère gastro-duodénal.
L'innocuité de SINEMET* *pour les jeunes de moins de 18 ans* n'est pas encore établie.
Grossesse et lactation: L'administration de SINEMET* chez les femmes en âge d'enfanter exige que l'on soupèse les avantages du produit en regard des risques dans l'éventualité d'une grossesse. Son effet sur la grossesse et la lactation est inconnu.

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

RÉACTIONS DÉFAVORABLES: Les plus courantes: *Mouvements involontaires anormaux:* ils sont habituellement amoindris par une réduction de la posologie: mouvements choréiformes, mouvements dystoniques et autres mouvements involontaires anormaux. Les petites contractions musculaires et le blépharospasme sont les signes précoces d'une posologie excessive. **Réactions graves:** Oscillations de la capacité fonctionnelle: variations diurnes, oscillations indépendantes sous forme d'akinésie et de dyskinésie stéréotypée, crises akinétiques soudaines reliées à la dyskinésie, akinésie paradoxale (blocage akinétique hypotonique) et phénomène du commutateur. Troubles psychiatriques: idéation paranoïde, épisodes de psychose, dépression avec ou sans tendance au suicide et démence.
Administrée régulièrement à des malades souffrant de dépression bipolaire, la lévodopa peut provoquer de l'hypomanie. Des convulsions se sont présentées rarement (la relation de cause à effet n'est pas établie). Arythmies cardiaques et palpitations, épisodes d'hypotension orthostatique, anorexie, nausées, vomissements et étourdissements. **Autres réactions défavorables qui peuvent se présenter:** *Troubles psychiatriques:* augmentation de la libido et grave comportement antisocial, euphorie, léthargie, sédation, stimulation, fatigue, malaise, confusion, insomnie, cauchemars, hallucinations et délire, agitation et anxiété. *Troubles neurologiques:* Ataxie, sensation de malaise, instabilité posturale, céphalée, tremblements accrus des mains, épisodes d'akinésie, akinésie paradoxale, augmentation de la fréquence et de la durée des oscillations de la capacité fonctionnelle, torticolis, trismus, raideur de la bouche, des lèvres ou de la langue, crise oculogyre, faiblesse, engourdissement, bruxisme, priapisme. *Troubles gastro-intestinaux:* constipation, diarrhée, gêne et douleur épigastriques et abdominales, flatulence, éructation, hoquet, ptyalisme, difficulté à avaler, goût amer, sécheresse de la bouche, ulcère duodénal, saignement gastro-intestinal, glossodynie. *Troubles cardio-vasculaires:* arythmies, hypotension, changements non spécifiques de l'électrocardiogramme, bouffées de chaleur, phlébite. *Troubles hématologiques:* anémie hémolytique, leucopénie, agranulocytose. *Troubles dermatologiques:* sudation, oedème, perte des cheveux, pâleur, éruption, odeur désagréable, sueurs foncées. *Troubles de l'appareil locomoteur:* lombalgie, spasme musculaire et clonisme, douleur musculo-squelettique. *Troubles respiratoires:* sensation d'oppression dans la poitrine, toux, enrouement, rythme respiratoire bizarre, écoulement post-nasal. *Troubles génito-urinaires:* fréquence urinaire, rétention, incontinence, hématurie, urine foncée, nocturie. On a rapporté un cas de néphrite interstitielle. *Troubles des sens:* vision brouillée, diplopie, pupilles dilatées, déclenchement du syndrome de Horner latent. *Troubles divers:* bouffées de chaleur, perte ou gain de poids.
Pendant l'administration de lévodopa seule, on a rapporté certaines anomalies dans les épreuves de laboratoire; ces anomalies peuvent aussi survenir pendant l'administration de SINEMET*: élévation du taux d'urée sanguine, des SGOT, SGPT, de la LDH, de la bilirubine, de la phosphatase alcaline ou de l'iodémie protéique; réduction occasionnelle des leucocytes, de l'hémoglobine et de l'hématocrite; élévation de l'acide urique relevée au moyen de la colorimétrie. On a rapporté la positivité de l'épreuve de Coombs pendant l'administration de SINEMET* et de la lévodopa seule. L'anémie hémolytique s'est cependant très rarement manifestée.

RÉSUMÉ POSOLOGIQUE:
Afin de réduire la fréquence des réactions défavorables et d'obtenir les meilleurs résultats, un traitement au moyen de SINEMET* doit être adapté à chaque cas particulier et son administration doit constamment répondre aux besoins du malade et être appropriée à son degré de tolérance. Du fait qu'il s'agit d'une association médicamenteuse, l'indice thérapeutique de SINEMET* est plus étroit que celui de la lévodopa seule. En effet, la puissance du produit par milligramme est plus élevée. C'est pourquoi les ajustements de doses doivent se faire petit à petit et les limites posologiques recommandées ne doivent pas être dépassées. Toute manifestation de mouvements involontaires doit être considérée comme un signe de toxicité provoquée par une trop forte dose de lévodopa; on réduira la posologie en conséquence. Le traitement doit donc viser à procurer au malade un maximum de soulagement et à éviter la survenue de dyskinésie.
Amorce du traitement chez les malades n'ayant pas déjà reçu de la lévodopa
Au début, administrer ½ comprimé une ou deux fois par jour; augmenter de ½ comprimé tous les trois jours, si nécessaire. La dose optimale est de 3 à 5 comprimés par jour, administrés en 4 à 6 prises.
Amorce du traitement chez les malades avant déjà reçu de la lévodopa
Interrompre l'administration de la lévodopa seule au moins 12 heures avant d'amorcer le traitement au moyen de SINEMET;* puis, administrer 20 p.c. environ de la posologie quotidienne préalable de lévodopa en 4 à 6 prises.

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

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

*Marque déposée

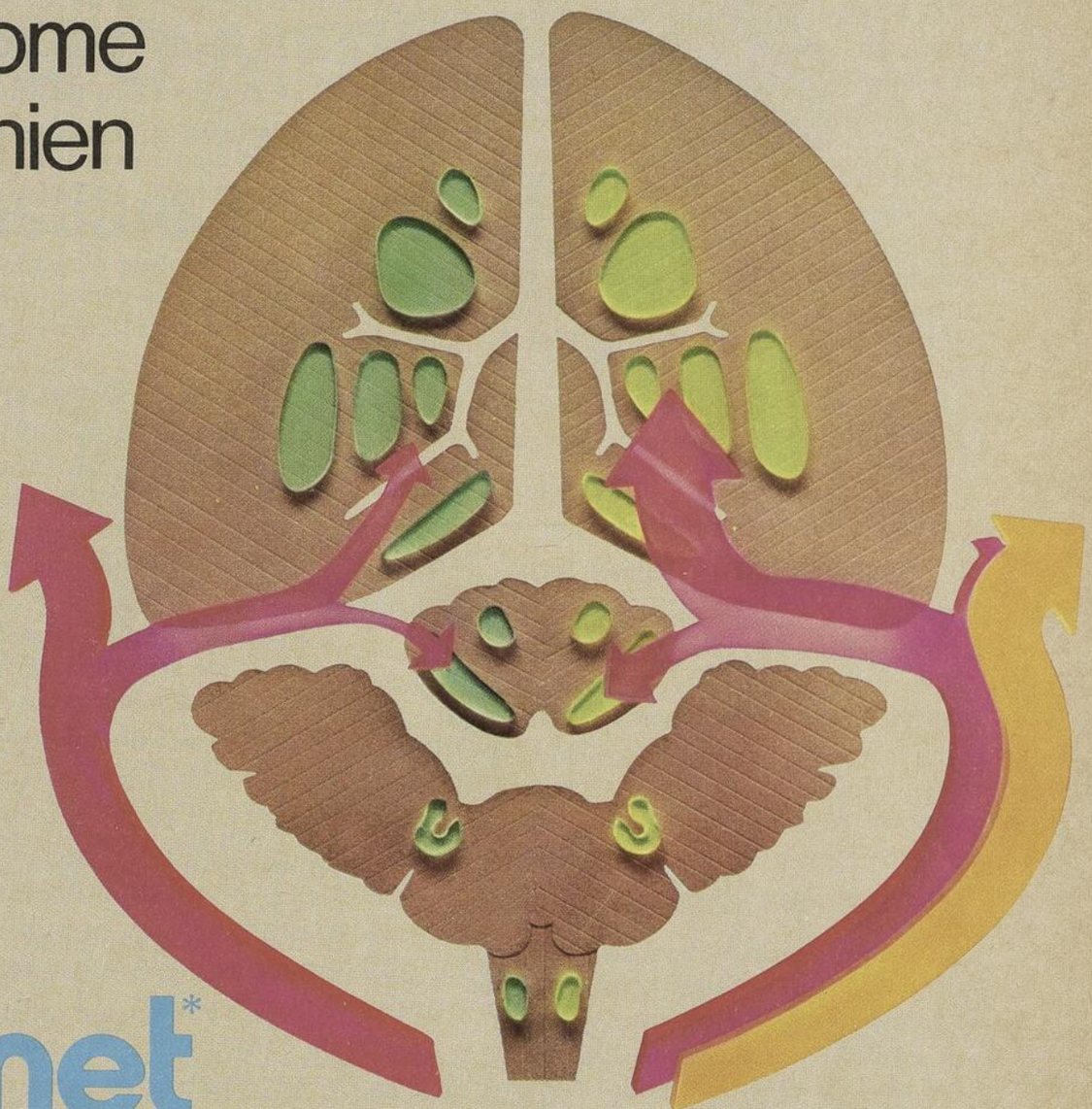
MSD | MERCK SHARP & DOHME CANADA LIMITÉE
POINTE-CLAIRE, QUÉBEC

SNM-7-487a-JA-F

sinemet*

(association de lévodopa et de carbidopa)

bientôt un "classique" dans le traitement du syndrome parkinsonien



sinemet*

en augmentant efficacement les concentrations de dopamine dans le cerveau,

- ☐ permet la maîtrise des symptômes les plus importants, notamment la rigidité et la lenteur des mouvements,
- ☐ permet au malade de mener une vie plus normale.

Les effets secondaires courants qui peuvent se présenter pendant l'administration de SINEMET,* soit les mouvements involontaires anormaux et, de façon moins fréquente, les changements d'humeur, peuvent habituellement être atténués par une réduction de la posologie.

*Marque déposée

(NÉCROLOGIE ... *(suite de la page 148)*

LE DOCTEUR EDMOND BARIL

Le docteur Edmond Baril est décédé à Montréal le 19 novembre 1977, à l'âge de 61 ans.

Il avait fait ses études au Collège Jean de Brébeuf et à l'Université de Montréal où, en 1941, il obtint son doctorat en médecine. Après un stage d'internat à l'Hôtel-Dieu, il suivit des cours post-universitaires en pédiatrie qui, en 1950, lui permirent de recevoir du Collège des Médecins et Chirurgiens de la Province de Québec un certificat de spécialiste en pédiatrie.

Le docteur Edmond Baril faisait partie du service de pédiatrie de l'Hôpital Sainte-Jeanne d'Arc. Il contribua à L'Union Médicale du Canada plus d'une douzaine d'articles sur la pédiatrie. Il était le fils du regretté professeur de chimie Georges-Hermile Baril, le beau-frère du docteur Paul Letendre et l'oncle des docteurs Letendre.

À la famille éprouvée, L'Union Médicale du Canada offre ses plus sincères sympathies.

ÉDOUARD DESJARDINS

LE DOCTEUR EDWIN BINET

Le docteur Edwin Binet est décédé à Montréal le 11 septembre 1977, à l'âge de 72 ans.

Il avait fait ses études de médecine à l'Université Laval où il obtint en 1930 son doctorat en médecine.

Il a fait carrière en hygiène publique. Il fut membre du département provincial d'hygiène publique, secteur de Montréal.

LE DOCTEUR RÉGINALD BOURGAULT

Le docteur Réginald Bourgault est décédé le 15 novembre 1977, à Saint-François du Lac, comté d'Yamaska, à l'âge de 69 ans.

Il avait fait ses études médicales à l'Université Laval de Québec et obtenu en 1935 son droit de pratique.

LE DOCTEUR N. RICHARD BOUZIANE

Le docteur N. Richard Bouziane est décédé à Montréal le 9 avril 1977, à l'âge de 70 ans.

Docteur en médecine de l'Université de Montréal en 1935, il fit carrière dans les sciences de laboratoire.

Il obtint trois certificats de compétence du Collège des Médecins du Québec, l'un en 1951 en pathologie clinique, le second en hématologie en 1960 et le dernier en biochimie en 1957.

Il fit partie des laboratoires de l'Hôpital Sainte-Justine et de l'Hôpital Sainte-Jeanne d'Arc. Il avait obtenu les titres suivants: M.Sc, Rh.D., F.C.I.C., F.I.S.H.; de plus, il fut directeur des laboratoires de recherche et de radioisotopes à l'Hôpital Sainte-Jeanne d'Arc et professeur de clinique pathologique et de biochimie à l'Université de Montréal.

Il publia six articles de 1942 à 1968 dans L'Union Médicale du Canada. Le dernier travail portait sur un cas d'hépatite lupoïde, observé par les pédiatres de l'Hôpital Sainte-Jeanne d'Arc.

LE DOCTEUR LOUIS BERNARD

Le docteur Louis Bernard est décédé subitement à Montréal le 7 novembre 1977, à l'âge de 75 ans. Il fit ses études secondaires au Collège de Montréal et universitaires à l'Université de Montréal où il obtint son doctorat en médecine en 1929.

Après un stage d'interne-résident à l'Hôtel-Dieu de Montréal, il décida d'opter pour la chirurgie. Avec son collègue Charles Lefrançois, il s'embarqua en 1930 pour la France. Il se perfectionna en chirurgie auprès des maîtres de Strasbourg et de Paris.

De retour au pays en 1934, il accueillit l'offre du docteur Pierre-Zéphir Rhéaume d'entrer dans son service de l'Hôpital Saint-Luc de Montréal qui venait d'être amélioré et modernisé. En 1936, il succéda à son patron Rhéaume qui venait de mourir, comme chef du service.

Le docteur Louis Bernard obtint en 1952 son certificat de spécialiste en chirurgie générale et en gynécologie du Collège des Médecins et Chirurgiens du Québec. Il prit part à l'enseignement clinique de la chirurgie.

Atteint par la maladie, il décida de démissionner, après plusieurs mandats successifs, pour accepter la charge de directeur de la Clinique du cancer à St-Luc.

Il y a quelques années, il coupa tous les liens avec la Faculté et il fit valoir ses droits à la retraite.

Le docteur Bernard collabora à l'Union Médicale du Canada.

La rédaction de notre revue prie la veuve du docteur Bernard et les membres de sa famille d'accepter l'expression de ses plus sincères condoléances.

ÉDOUARD DESJARDINS

LE DOCTEUR DOLLARD CORMIER

Le docteur Dollard Cormier est décédé à Moncton récemment, à l'âge de 52 ans.

Il était diplômé de l'Université Laval de Québec, promotion de 1956 et il avait fait des études post-scolaires en gynécologie-obstétrique qui lui valurent un «fellowship» du Collège Royal des Médecins et Chirurgiens du Canada.

(suite à la page 152)

Lorsque l'inflammation restreint les mouvements

DEPO-MEDROL

(acétate de méthylprednisolone)

restitue au patient sa mobilité



injection dans le coude

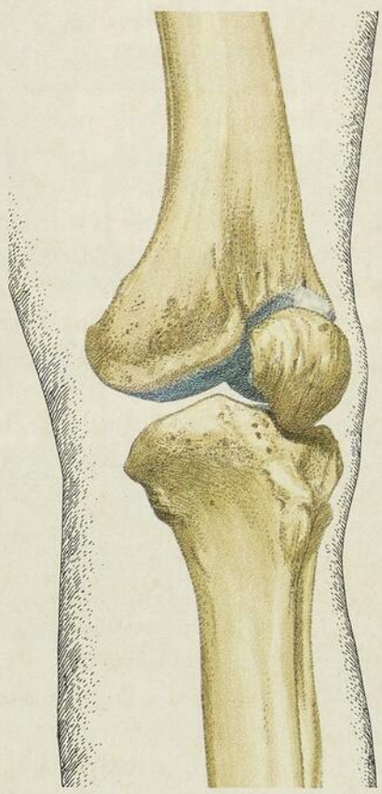


injection dans la gaine tendineuse



injection dans la bourse séreuse

injection dans le genou



L'inflammation causée par l'arthrite, la bursite et la tendinite peut sérieusement limiter les activités de votre patient. Une injection locale de Depo-Medrol procure une forte concentration de corticoïde au siège de l'inflammation, soulage la douleur et favorise le rétablissement de la mobilité. Le soulagement est rapide, et une seule injection a un effet de longue durée, qui persiste souvent jusqu'à cinq semaines.

Posologie et mode d'administration
Arthrite rhumatoïde, ostéo-arthrite
Voici une posologie pouvant servir de guide:
Grosse articulation (genou, cheville, épaule) ..... 20 à 80 mg
Articulation moyenne (coude, poignet) .... 10 à 40 mg
Petite articulation (métacarpo-phalangienne, inter-phalangienne, sterno-claviculaire, acromio-claviculaire) ..... 4 à 10 mg
Au besoin, le traitement peut être répété à intervalles de une à cinq semaines ou plus, selon le soulagement obtenu lors de l'injection initiale.
Bursite sous-deltoïde, bursite prérotulienne, bursite de l'olécrâne. A injecter directement dans les bourses séreuses ..... 4 à 30 mg
Dans la plupart des cas aigus, il n'est pas nécessaire de répéter l'injection.
Tendinite, téno-synovite ..... 4 à 30 mg dans la gaine tendineuse

Mise en garde: Les précautions et contre-indications inhérentes à la corticothérapie générale et locale doivent être respectées. Faire les injections intramusculaires profondément dans le muscle fessier. Les injections intrasynoviales doivent être faites avec soin, après localisation anatomique précise. Prendre bien garde d'éviter les principaux nerfs et vaisseaux. Pour éviter une administration intravasculaire accidentelle, ne pas négliger d'aspirer avant d'injecter. Ne pas administrer superficiellement ou par voie sous-cutanée les doses indiquées par voie intramusculaire.

Ne pas utiliser le Depo-Medrol avec lidocaïne par voie intraveineuse ou intra-rachidienne, ni chez les sujets pouvant être allergiques à un anesthésique local. Les injections dans les articulations, les bourses séreuses et les gaines tendineuses sont contre-indiquées en présence d'infection aiguë.

Effets secondaires:
Des atrophies cutanées et sous-cutanées ont été associées à l'injection de corticoïdes.

Monographie envoyée sur demande.

Présentation: Sous forme d'acétate de méthylprednisolone à 20 mg/ml, en fioles de 1 et 5 ml; à 40 mg/ml, en fioles de 1, 2 et 5 ml; à 80 mg/ml, en fioles de 1 et 5 ml.

un produit de la recherche
Upjohn
sur les stéroïdes

MEMBRE ACIM

776 MARQUE DÉPOSÉE: MEDROL
MARQUE DE COMMERCE: DEPO-MEDROL CF 9220.1
LA COMPAGNIE UPJOHN DU CANADA
865 YORK MILLS ROAD, DON MILLS, ONTARIO

(NÉCROLOGIE . . . *(suite de la page 150)*

LE DOCTEUR LOUIS-PHILIPPE DUBÉ

Le docteur Louis-Philippe Dubé est décédé le 29 juillet 1977, à Saint-Sylvestre, comté de Lotbinière, à l'âge de 80 ans.

Il obtint à l'Université Laval son diplôme de médecine en 1924 et exerça sa profession au lieu de son décès.

LE DOCTEUR GÉRARD DUCHARME

Le docteur Gérard Ducharme est décédé le 11 décembre 1977, à l'âge de 66 ans. Il obtint son doctorat en médecine en 1932 de l'Université de Montréal et, en 1951, son certificat de spécialiste en obstétrique. Il était médecin de l'Hôpital Sainte-Jeanne d'Arc et clinicien adjoint à temps partiel de la Faculté de Médecine de l'Université de Montréal.

LE DOCTEUR RÉJEAN GAUTHIER

Le docteur Réjean Gauthier est décédé à Montréal le 21 octobre 1977 à l'âge de 41 ans.

Né à Montréal, issu d'une famille de 9 enfants, il fit ses études au Séminaire de Joliette et à la Faculté de médecine de l'Université de Montréal, où il obtint son doctorat en 1963. Après ses études postdoctorales en psychiatrie aux hôpitaux Maisonneuve, Ste-Justine et St-Jean-de-Dieu, il réussit ses examens de spécialité de la Corporation des médecins du Québec et du Collège Royal du Canada en 1967.

Travaillant au service de recherche de l'Hôpital St-Jean-de-Dieu, il fut nommé professeur adjoint de clinique du département de psychiatrie de l'Université de Montréal en 1969, puis professeur régulier à l'Institut National de la recherche scientifique en 1972, où il occupa les postes d'adjoint au directeur et membre du comité de la direction.

Membre de plusieurs sociétés savantes dont les associations des psychiatres du Québec, du Canada et des États-Unis, il est auteur de plusieurs articles concernant la psychopharmacologie et la thérapie de milieu en psychiatrie. Il fut président de l'Association des psychiatres du Québec en 1975-76 et responsable d'une réforme des structures de cette association. Depuis deux ans le docteur Gauthier était en pratique privée où ses malades bénéficiaient de sa compétence de clinicien et de chercheur.

Le docteur Gauthier laisse une femme dévouée et deux enfants; et un beau-frère, le docteur Louis-Philippe Durocher.

Son décès précoce à la suite d'une courte maladie a interrompu une trop courte vie professionnelle pourtant déjà bien remplie tant au point de vue scientifique, académique, que médico-administrative. Ses confrères et collègues en ressentent d'autant plus la marque.

GILBERT PINARD

indéral*

(PROPRANOLOL)

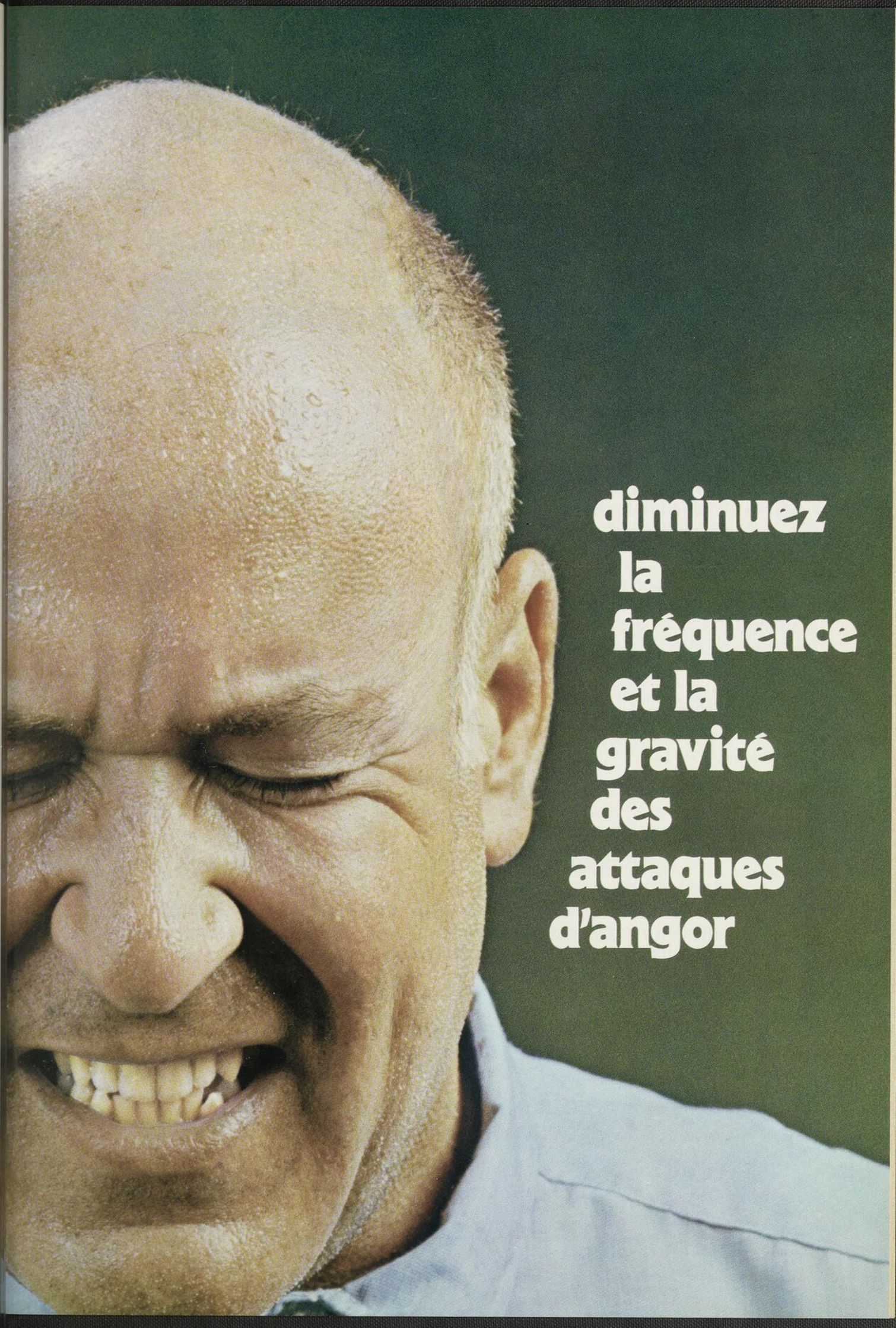
Agent bloqueur des récepteurs bêta-adrénergiques dans le traitement de **l'angor** INDÉRAL, administré quotidiennement, à titre prophylactique, réduit la fréquence des douleurs angineuses et les besoins en nitroglycérine. L'activité physique et la tolérance à l'exercice sont augmentées. Chez de nombreux sujets, ces avantages sont accompagnés d'un ralentissement du pouls. La posologie doit être adaptée à chaque cas particulier, afin de réaliser les meilleurs résultats possible avec un minimum d'incidents toxiques (voir sous la rubrique «MESURES DE PRÉVOYANCE»). **Posologie et administration:** Premier jour, 20 mg; augmenter les doses de 20 mg par jour pendant une semaine jusqu'à ce quelles atteignent 40 mg 4 fois par jour, avant chacun des repas et au coucher. Dans certains cas résistants, on peut administrer en toute sécurité et avec de bons résultats des doses de 320 à 400 mg par jour. Lorsqu'on prévoit l'arrêt du médicament, on doit diminuer graduellement la posologie pendant environ deux semaines (voir sous la rubrique «MESURES DE PRÉVOYANCE»). **Mise en garde: Interruption brusque du traitement chez les angineux** On a rapporté quelques cas d'exacerbation grave de l'angor et un certain nombre d'infarctus du myocarde chez les sujets angineux, suite à l'interruption brusque de l'administration d'INDÉRAL. Lorsqu'on prévoit l'arrêt du médicament, on doit diminuer graduellement la posologie pendant environ deux semaines et le malade doit demeurer sous contrôle. Maintenir la même fréquence des doses. En cas d'urgence, procéder au retrait par paliers et sous observation plus stricte encore. Si l'angor s'aggrave de façon marquée ou que le sujet fait de l'insuffisance coronarienne aiguë, reprendre promptement le traitement, au moins temporairement. Mettre le malade en garde contre l'arrêt brusque du médicament. **N.B.** La MISE EN GARDE au sujet de l'arrêt brusque du traitement de l'ANGOR (voir plus haut) **ne s'applique pas nécessairement** dans le cas des hypertendus qui ne font pas d'angor. **Contre-indications:** L'asthme, la rhinite allergique au cours de la saison pollinique, la bradycardie sinusale et le bloc cardiaque du second ou du troisième degré, le choc cardiogénique, la défaillance du ventricule droit secondaire à l'hypertension pulmonaire, l'insuffisance cardiaque à moins que l'insuffisance ne soit secondaire à une tachyarythmie justiciable du traitement avec INDÉRAL et enfin l'anesthésie au chloroforme ou à l'éther. **Précautions:** A l'occasion, l'administration d'INDÉRAL a causé de la bradycardie sinusale par suite de l'activité non opposée du vague; cet effet a été corrigé avec l'atropine. Un pouls au repos de 55 à 60 est fréquemment associé au traitement. On a rapporté, occasionnellement, que des sujets, pourtant sans antécédents de défaillance cardiaque, ont manifesté ce symptôme ou d'autres qui pouvaient être en instance de défaillance y ont été précipités consécutivement à une cure avec INDÉRAL. Dans ces cas, si la réponse n'est pas satisfaisante, l'administration d'INDÉRAL doit être interrompue immédiatement. Si la réponse est bonne, le sujet doit être digitalisé et suivi de près. Si la défaillance persiste, INDÉRAL doit être supprimé. Le nombre de sujets qui manifestent des troubles de cet ordre est minime si l'on considère le nombre total des sujets traités. La sécurité d'INDÉRAL en cas de grossesse n'a pas été établie. On doit donc peser les risques pour la mère et le foetus avant d'instaurer le traitement. On doit aussi procéder avec circonspection chez les enfants, les hypoglycémiés, les personnes traitées avec des hypoglycémiants, en présence d'insuffisance rénale ou hépatique, de diabète non maîtrisé, de choc, d'acidose métabolique ou dans les cas de chirurgie non urgente. D'autre part, les sujets traités avec des substances déprimant la catécholamine telles que la réserpine doivent être observés de près en cas de traitement concomitant avec INDÉRAL. **Réactions indésirables:** Malaises épigastriques, sécheresse de la bouche, diarrhée bénigne, constipation, vertiges, étourdissements. Quelques cas d'hypotension, de défaillance cardiaque et de bradycardie marquée, allant jusqu'à l'arrêt sinusal ont été signalés. Des broncho-spasmes et dans quelques rares cas, des troubles respitatoires et des spasmes laryngés ont été rapportés particulièrement en présence d'asthme. En cours d'anesthésie, l'administration d'INDÉRAL peut causer de la bradycardie due à l'activité non opposée du vague, mais qui se corrige avec l'atropine. Quelques cas de bradycardie marquée sont survenus par suite de l'administration d'INDÉRAL en présence d'hypovolémie et d'agents vasoconstricteurs. **D'autres réactions indésirables rares sont décrites dans la monographie du produit. Présentation:** Comprimés de 10 et de 40 mg en flacons de 100 et de 1000; comprimés de 80 mg en flacons de 100. Aussi en nécessaire pour doses d'attaque contenant les prises correspondant à la 1ère semaine de thérapeutique en monoalvéoles déchirables par pression.
Une monographie du produit est délivrée sur demande.

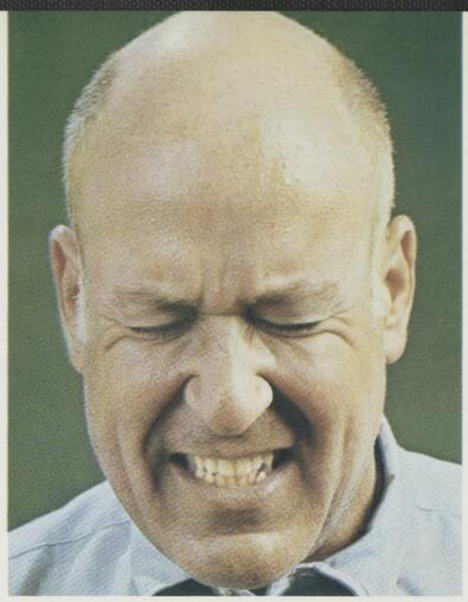
Il n'y a pas de substitut pour la qualité — Ayerst*

LABORATOIRES AYERST
division de Ayerst, McKenna & Harrison, Limitée
Montréal, Canada

Fabrication canadienne selon accord avec
IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED

*déposé


diminuez
la
fréquence
et la
gravité
des
attaques
d'angor



indéral*

(PROPRANOLOL)

le premier bloqueur des récepteurs bêta-adrénergiques

un important progrès dans le traitement médical de l'angor

INDÉRAL procure une nouvelle manière d'aborder le traitement des angineux. INDÉRAL assure une nouvelle stabilité à la plupart des sujets angineux; il protège le coeur de la stimulation adrénergique excessive et aide le malade à mener une vie normale. Le blocage des récepteurs bêta-adrénergiques par INDÉRAL ralentit la fréquence du coeur et réduit le débit cardiaque diminuant ainsi les exigences du myocarde en oxygène. Il en résulte une amélioration marquée de la tolérance à l'exercice et le malade peut voir améliorer ses conditions de vie.

INDÉRAL procure les avantages suivants:

- il diminue la fréquence et la gravité des crises angineuses
- il réduit les besoins de nitroglycérine
- il améliore la tolérance à l'exercice
- il augmente la capacité de travail

Les avantages d'INDÉRAL sont remarquables dans le traitement prophylactique de l'angor. Les résultats obtenus avec INDÉRAL chez des milliers de malades au cours des dix dernières années ont fait d'INDÉRAL l'un des médicaments anti-angineux les plus prescrits.

indéral réduit la fréquence et la gravité des crises angineuses.

MEMBRE ACIM

*déposé

PAAB CCPP

LABORATOIRES AYERST

Fabrication canadienne selon accord avec IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED
Renseignements servant à la rédaction des ordonnances sur la page suivante

division de Ayerst, McKenna & Harrison, Limitée
Montréal, Canada

Il n'y a pas de substitut pour la qualité

Ayerst*

Travaux scientifiques: I

LA PATHOGÉNIE DES THROMBOSES

Alexander G.G. TURPIE, M.B., MRCP(Lond.), FRCP(Glasg.), FACP, F.R.C.P.(C)

L'occlusion par thrombose des artères et des veines se produit fréquemment; malgré des études approfondies, la cause exacte de ce phénomène n'a pas encore été identifiée. La plupart des biologistes connaissent la triade de Virchow qui veut que la thrombose relève d'anomalies de la paroi des vaisseaux, du sang circulant et de la circulation. Bien que des percées aient été effectuées dans la connaissance de certains des facteurs impliqués dans l'étiologie de la thrombose, notre compréhension de ce processus, est encore assez primitive. Nos connaissances viennent de différentes sources.

L'étude de l'épidémiologie des maladies artérielles et veineuses d'une part, a fourni certaines indications dans l'orientation des recherches sur la cause de la thrombose et d'autre part, la recherche fondamentale sur le mécanisme de l'hémostase et de la thrombose a donné une connaissance du processus thrombotique.

LES FACTEURS DÉCLENCHANTS ET LES MÉCANISMES DE COMMANDE

L'hémostase et la thrombose sont des réactions multifactorielles qui impliquent des interactions entre les parois des vaisseaux, les plaquettes et le mécanisme de coagulation du sang. Il existe cependant des différences importantes entre les deux phénomènes. Le clou hémostatique est surtout extravasculaire et surgit toujours à la suite de brèches de la paroi vasculaire alors que le thrombus se produit à l'intérieur des vaisseaux; les stimuli qui déclenchent leur formation peuvent comprendre l'un des trois processus suivants: une lésion de la paroi vasculaire, l'activation de la coagulation sanguine et la stimulation de l'agrégation et de l'adhésivité des plaquettes.

Remerciements au docteur J. Fraser Mustard pour les illustrations parues dans: «Transactions of the American Clinical and Hematological Association», vol. 87, 1976, p. 104-107, The Gordon Wilson Lecture, Function of Blood Platelets and their role in Thrombosis.»

Professeur agrégé, Département de pathologie, Hamilton, Ontario L8L 2X2.

Il existe plusieurs mécanismes protecteurs importants qui empêchent la formation de thrombi intravasculaires et qui retardent leur propagation. Ces mécanismes protecteurs incluent l'instabilité des facteurs activés de coagulation, les inhibiteurs circulants de ces facteurs, l'épuration par le foie et le système réticulo-endothélial de ces mêmes facteurs, le mécanisme de la fibrinolyse et finalement l'instabilité inhérente des agrégats plaquettaires.

La formation d'un thrombus représente probablement un déséquilibre entre les facteurs thrombogéniques et les mécanismes protecteurs.

Bien que les thromboses artérielles et veineuses ne soient pas fondamentalement différentes, il n'en n'existe pas moins des caractéristiques structurales qui reflètent des distinctions dans le rôle que chaque facteur joue dans la formation de ces thrombus. La coupe histologique d'un thrombus artériel typique montre une tête blanche formée de plaquettes, de leucocytes et de fibrine qui peut représenter la masse entière. D'autre part, un thrombus veineux montre une petite composante plaquettaire alors que tout le reste est composé de fibrine et de globules rouges captés dans le réseau.

Le Tableau I montre les contributions respectives de la stase, de la lésion vasculaire, de l'interaction entre les plaquettes et de la coagulation sanguine dans l'origine des thromboses veineuse et artérielle. Du côté veineux, la stase et l'activation des processus de coagulation jouent un rôle important alors que du côté artériel, la lésion vasculaire et l'interaction plaquettaire assument le rôle principal. Soulignons cependant que selon toute probabilité, chacun des facteurs participe à la thrombose tant veineuse qu'artérielle.

TABLEAU I

PATHOGENIE DE LA THROMBOSE

	VEINEUSE	ARTERIELLE
STASE	++	±
LESION A LA PAROI VASCULAIRE	+	++
ADHESION/AGREGATION PLAQUETTAIRE	±	++
COAGULATION	++	+
FIBRINOLYSE DEFECTUEUSE	?+	?

LES FACTEURS QUI ENDOMMAGENT L'ENDOTHÉLIUM

Les facteurs de la coagulation sanguine et les plaquettes ne réagissent pas avec un endothélium normal intact. De plus, l'endothélium normal et en particulier les cellules de l'endoveine contiennent une source abondante d'activateur du plasminogène et ce facteur contribue à la nature non thrombogénique de l'endothélium intact.

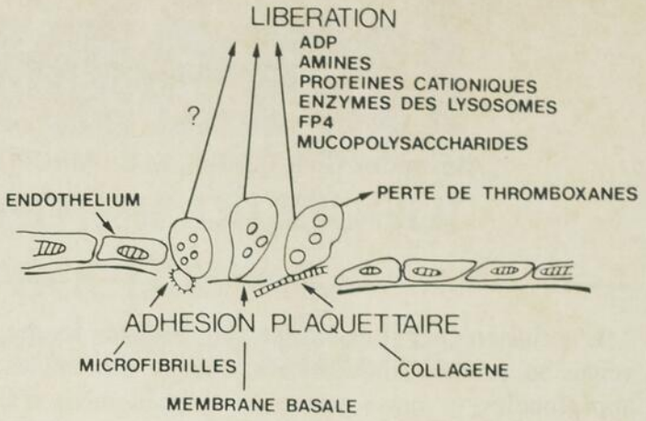
Le processus de la thrombose est cependant déclenché lorsque la paroi vasculaire subit une lésion. Plusieurs facteurs sont capables d'endommager l'endothélium, notamment les traumatismes physiques, les éléments figurés du sang, les germes et leurs toxines, les complexes immuns et enfin les médicaments et les produits chimiques. Il a été prouvé expérimentalement que les traumatismes physiques sont thrombogéniques. Les traumatismes mécaniques appliqués de l'extérieur aux artères et aux veines peuvent produire des thromboses murales et il semble que ce facteur soit à l'origine de thromboses veineuses chez l'humain à la suite de lésions aux tissus mous, de fractures, et chez les malades grabataires exposés à une compression prolongée de veines des extrémités inférieures. Les thromboses veineuses qui compliquent le tableau clinique des grands brûlés ou des hyperpyrétiques sont probablement causées par une lésion thermique de l'endothélium.

Les perturbations du flux laminaire normal entraînent des turbulences aux embranchements des vaisseaux, autour des valves et aux segments vasculaires dilatés ou rétrécis. On a observé des changements de la tunique interne dans ces régions et l'on croit que les plaquettes et les globules rouges et blancs endommagent l'endothélium directement ou par la libération d'enzymes de lysosomes et de substances qui augmentent la perméabilité de la paroi vasculaire. À ces endroits de flux perturbé, comme par exemple aux bifurcations ou à l'origine des vaisseaux tributaires, la formation de vortex favorise ce processus et l'augmentation de la perméabilité de la paroi vasculaire contribue aux lésions endothéliales.

Les bactéries et les virus peuvent endommager l'endothélium directement et les endotoxines sécrétées par les bactéries gram négatives provoquent des lésions endothéliales étendues. Ce serait là le facteur déclenchant de la thrombose intravasculaire disséminée qui complique fréquemment les septicémies à gram négatif.

L'endothélium des vaisseaux peut être endommagé par les réactions immunologiques. Ainsi, les anticorps peuvent endommager l'endothélium directement ou les complexes anticorps-antigènes peuvent déclencher la libération de substances des plaquettes ou des leucocytes qui provoquent des lésions endothéliales. Enfin, celles-ci peuvent survenir à la suite de perfusion intraveineuse d'adrénaline, de fortes doses de vitamine D et aussi chez les sujets qui prennent des anticonceptionnels oraux.

Fig. 1a

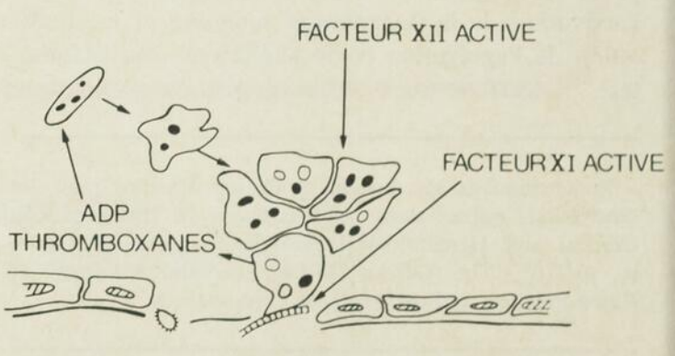


REACTIONS THROMBOGENES DES PLAQUETTES

L'INTERACTION ENTRE LES PLAQUETTES ET LA PAROI VASCULAIRE

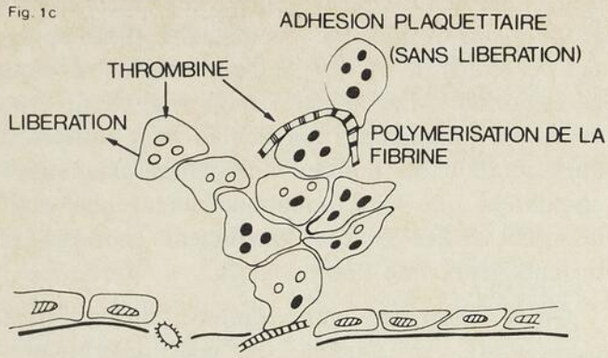
Le rôle principal joué par les plaquettes dans la thrombogénie a été longuement étudié. Les plaquettes contribuent à la thrombose en adhérant aux surfaces et entre elles par agrégation, formant ainsi des foyers sur lesquels se dépose la fibrine. La figure 1 (a, b, et c) résume visuellement les réactions thrombogènes des plaquettes. Lorsque la surface d'un vaisseau sanguin est lésée (fig. 1a) les plaquettes entrent en contact avec le collagène et les structures subendothéliales. Les plaquettes adhèrent au collagène et libèrent l'adénosine diphosphate et la sérotonine en réserve dans les granulations denses, des enzymes des lysosomes et du facteur plaquettaire 4 ainsi que des mucopolysaccharides provenant d'autres granulations. De plus, lorsque les plaquettes sont stimulées par le collagène, elles produisent des intermédiaires du métabolisme de l'acide arachi-

Fig. 1b



REACTIONS THROMBOGENES DES PLAQUETTES

Fig. 1c



REACTIONS THROMBOGENES DES PLAQUETTES

donique qui comprennent des endoperoxides, de la thromboxane A2 et d'autres prostaglandines.

Les plaquettes s'agrègent en réponse à l'adénosine diphosphate (fig. 1b) et à la thromboxane et activent le facteur XII dans la voie endogène de la coagulation. De plus, lorsque les plaquettes réagissent avec le collagène, le facteur XI peut être activé directement. Ces réactions sont connues sous le nom d'actions coagulantes des plaquettes. La masse plaquettaire agit donc comme un foyer d'accélération de la coagulation du sang (fig. 1c) menant à la formation de la thrombine.

La thrombine peut entraîner une augmentation de l'agrégation plaquettaire, libérer le contenu des granulations et précipiter la production d'autres intermédiaires du métabolisme de l'arachidonate comme la thromboxane A2. De plus, la thrombine entraîne la coagulation du sang par transformation du fibrinogène en fibrine. La fibrine en formation cimente la masse plaquettaire car les agrégats plaquettaires sont instables et facilement réversibles. Les plaquettes adhèrent à la fibrine en voie de polymérisation.

La fibrine qui se dépose autour de la masse plaquettaire capte les globules rouges et blancs et amorce ainsi la propagation du thrombus. Ce phénomène se produit surtout dans les régions où la circulation sanguine est ralentie. Il est intéressant de noter que l'adhérence des plaquettes cesse lorsque la fibrine est complètement polymérisée; ce serait là un facteur limitatif à la croissance du thrombus.

LÉSION ENDOTHÉLIALE

Il est important de noter que lorsqu'une lésion endothéliale se produit, les plaquettes forment un mince revêtement aux structures subendothéliales sans former de gros agrégats à moins que le flux ne soit perturbé ou que la lésion ne se répète.

Ainsi, Baumgartner a conçu une expérience au cours de laquelle il produit une blessure unique à l'intima de l'aorte d'un lapin. Dix minutes plus tard, l'examen histologique de la lésion montre que la brèche est colmatée par une masse de plaquettees et de fibrine. Un second examen à 40 minutes ne révèle qu'une seule couche de plaquettes dégranulées tapissant la lésion. Par contre, dans une autre expérience au cours de laquelle des lésions furent produites à répétition dans l'artère carotide de lapins, on observa une thrombose considérable dans le vaisseau. Chez des animaux thrombocytopéniques, la même expérience ne provoque aucune thrombose.

Chez l'humain, les facteurs suivants peuvent endommager l'endothélium et contribuer à l'étiologie des thromboses: les bactéries, les endotoxines, les virus, les complexes immuns, les forces hémodynamiques, les plaquettes et les leucocytes, les hormones, l'homocystine, le gaz carbonique, l'usage du tabac et l'hypercholestérolémie.

AUTRES CONSÉQUENCES BIOLOGIQUES DES RÉACTIONS PLAQUETTAIRES

La réaction entre les plaquettes et leurs stimuli provoquent l'exposition de phospholipides à la surface des plaquettes et favorise la coagulation à plusieurs de ses étapes. Ce phénomène est illustré au Tableau. II, en plus d'autres formes d'activités coagulantes des plaquettes, comme l'activation des facteurs XII et XI. Ces propriétés représentent un lien important entre l'agrégation plaquettaire et la coagulation du sang.

Il existe un autre effet de l'interaction des plaquettes avec l'endothélium vasculaire qui assume une importance croissante. L'interaction plaquette-endothélium peut contribuer à l'athérome par l'augmentation de la perméabilité des parois vasculaires

TABLEAU II

ACTIVITE COAGULANTE DES PLAQUETTES

XII ←	Plaquettes et Collagène
XI ←	Plaquettes et ADP
IX, VIII, V+X, II ←	Phospholipides plaquettaires

aux lipides et la formation de thrombi pariétaux à l'emplacement des lésions endothéliales, et par la libération d'une substance qui stimule la prolifération des cellules musculaires lisses venant de la média des artères. Ce sujet nécessiterait à lui seul un long exposé.

FONCTION OU COMPORTEMENT DES PLAQUETTES

La relation qui existe entre une fonction anormale des plaquettes et la crase hémorragique est reconnue depuis de nombreuses années et il n'est donc pas surprenant qu'on ait cherché une relation causale entre une augmentation de la fonction plaquettaire et une prédisposition à la thrombose. On a souvent cherché à établir un rapport entre les modifications de la fonction plaquettaire in vitro et la formation de thromboses in vivo.

La thrombocytémie essentielle ou la thrombocytose secondaire à des syndromes myéloprolifératifs prédisposent à la thrombose tant artérielle que veineuse. Il existe un syndrome bien connu d'agrégation plaquettaire spontanée qui se produit dans la circulation des extrémités, à la suite d'agrégation plaquettaire intravasculaire qui accompagne la thrombocytose dans ces syndromes cliniques.

Une augmentation de l'adhésivité des plaquettes dans les colonnes de billes de verre et une sensibilité accrue aux agents agrégants ont été rapportées en post-partum et post-opératoire chez les sujets atteints de maladie thromboembolique veineuse et artérielle, et chez les coronariens. On n'a cependant pas démontré d'une manière prospective qu'il existe une relation de cause à effet entre une augmentation de la fonction plaquettaire in vitro et la formation de thromboses.

Cependant, on a découvert in vivo chez certains groupes de malades faisant des thromboses artérielles et veineuses, une survie plaquettaire abrégée découlant d'un renouvellement accéléré. Le Tableau III donne une liste des affections au cours desquelles une survie plaquettaire diminuée a déjà été rapportée.

TABLEAU III

AFFECTIONS DANS LESQUELLES ON A TROUVÉ UNE DIMINUTION DE LA SURVIE PLAQUETTAIRE

Thrombo-embolie artérielle
Homocystinémie
Cardiopathie valvulaire chronique
Prothèse valvulaire du coeur
Greffes de prothèses artérielles
Thrombose des dérivations artério-veineuses
Thromboses veineuses récidivantes
Maladie ischémique du coeur

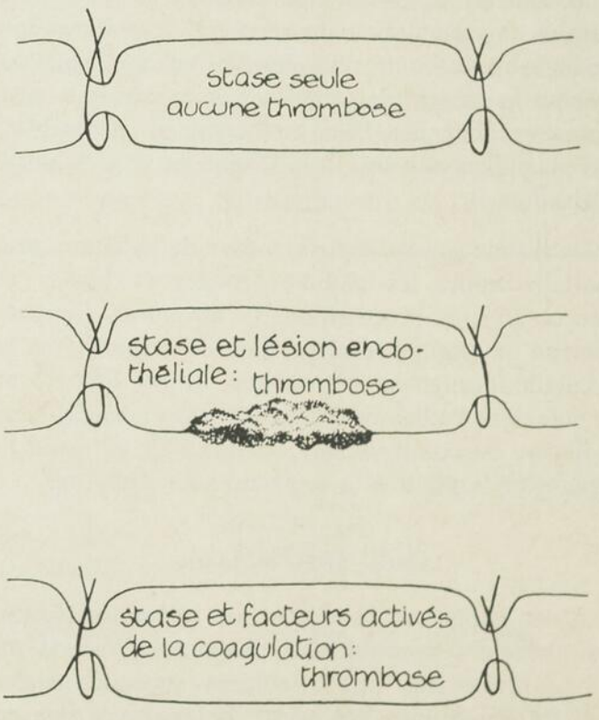
Parmi ces états, on a établi un rapport entre une survie abrégée des plaquettes et la formation de thrombo-embolies dans les groupes suivants: les maladies cardiaques valvulaires chroniques, les prothèses cardiaques valvulaires et les thromboses des dérivations aorto-coronariennes. Les sujets dans ces groupes qui ne font pas de maladies thrombotiques ont un temps de survie plaquettaire dans les limites de la normale. Par ailleurs, une constante de renouvellement plaquettaire augmentée peut refléter une augmentation du nombre des jeunes plaquettes en circulation qui sont fonctionnellement plus actives que les vieilles et conséquemment peut-être plus thrombogènes que normalement.

On a décrit une autre épreuve de la fonction plaquettaire par laquelle on peut déterminer un index des agrégats plaquettaires en circulation. On a établi une corrélation entre un résultat anormal de ce test et l'avènement de la maladie thrombotique chez les malades atteints d'ischémie cérébrale transitoire, d'angine de poitrine, d'infarctus aigu du myocarde, d'insuffisance artérielle et de thromboses veineuses récidivantes. La portée étiologique de cette constatation demeure inconnue.

Il découle donc des études pathologiques que les plaquettes jouent un rôle de premier plan dans le processus thrombotique et qu'elles peuvent contribuer à amorcer ce processus de diverses manières. À l'examen pathologique, on a constaté que la contribution plaquettaire est beaucoup plus importante dans le thrombus artériel que dans le thrombus veineux.

Fig. 2

PATHOGENIE DE LA THROMBOSE
thrombose veineuse expérimentale



La coagulation du sang représente une contribution importante à la formation de thrombus. Le processus de coagulation sanguine est composé d'une cascade de réactions enzymatiques qui activent les facteurs de la coagulation avec formation de fibrine insoluble.

À l'instar d'une fonction plaquettaire anormale, la déficience de l'un ou l'autre des facteurs de la coagulation entraîne un état d'hypocoagulabilité qui amène un retard dans la formation de fibrine et déclenche l'hémorragie. Comme de faibles concentrations des facteurs de coagulation sont reliées à l'hypocoagulabilité et au saignement, il existe une hypothèse voulant que des taux élevés de facteurs de coagulation puissent entraîner une hypercoagulabilité et prédisposer à un état thrombotique. Les taux élevés de facteurs de la coagulation accélèrent la formation de fibrine *in vitro* mais il existe peu de preuves que la même chose se produise in vivo.

La figure 2 illustre la production expérimentale d'une thrombose veineuse. La coagulation ne se produit pas dans une colonne de sang statique lorsque l'endothélium est intact. Par ailleurs, si la stase sanguine est accompagnée d'une lésion endothéliale quelconque, la coagulation se produit. Le troisième exemple nous montre que la stase en présence de facteurs activés de coagulation prédispose fortement à la thrombose veineuse.

L'enchaînement des étapes de la coagulation sanguine peut être accéléré par des agents qui activent l'une ou l'autre d'entre elles (Tableau IV). En général, l'activation du facteur XII ne produit pas de thrombose à moins qu'elle ne soit associée à de la stase ou à une fibrinolyse diminuée, alors que l'injection de facteurs activés de la coagulation ou d'activateurs des étapes plus tardives de la chaîne, comme par exemple celles de la thromboplastine tissulaire et de la thrombine, déclenche une thrombose sans stimulation supplémentaire. Un certain nombre de substances activent le facteur XII. Elles comprennent le collagène, les acides gras et plusieurs surfaces diverses comme par exemple celle des prothèses. La stimulation du facteur XII peut être l'un des moyens par lesquels les prothèses vasculaires peuvent provoquer une thrombose locale. L'activité principale du facteur XII activé se manifeste par la voie intrinsèque de la coagulation; il accélère aussi la coagulation sanguine par la voie extrinsèque et de plus il stimule d'autres systèmes biologiques y compris celui des kallikréines, le système fibrinolytique et le système du complément. La stimulation du facteur XII semble donc servir de lien entre la coagulation du sang, la fibrinolyse et la réaction inflammatoire.

On a aussi la preuve tirée d'expériences sur les animaux que le facteur XII est activé à la suite d'une injection d'endotoxine. Cette stimulation est probablement secondaire aux lésions endothéliales diffuses produites par l'endotoxine. Le facteur X joue un rôle important dans la cascade de la coagulation puisqu'il est activé tant par la voie intrinsèque que par la voie extrinsèque. Il est aussi activé par la trypsine et la mucine qui sont peut-être responsables des thromboses que l'on retrouve dans les affections du pancréas et dans l'épithélioma glandulaire muci-sécrétant. Ainsi, le mucus bronchique humain purifié et la mucine produite par les épithéliomas glandulaires activent le facteur X in vitro et produisent une défibrination ainsi que la consommation des plaquettes lorsqu'ils sont injectés chez l'animal. Le facteur X activé est l'activateur normal de la prothrombine. La conversion en thrombine est potentialisée par les phospholipides et le facteur V.

Combiné à la stase, le facteur X activé est thrombogène alors que des concentrations même beaucoup plus élevées de facteur X non activé ne sont pas thrombogènes. Le pouvoir thrombogène du facteur X activé est potentialisé et la durée de l'hypercoagulabilité qu'il provoque est augmentée par la perfusion de phospholipides.

L'activation de la voie extrinsèque de la coagulation requiert la présence de thromboplastine tissulaire. Les poumons, le cerveau et le placenta sont particulièrement bien pourvus de facteurs tissulaires. Au début des années 1900, on a prouvé que la perfusion d'extraits tissulaires chez l'animal entraîne des thromboses et dans une série d'expériences, on a démontré que des injections de thromboplastine rendaient le sang incoagulable en raison de la consommation du fibrinogène. La libération de thromboplastines tissulaires dans la circulation de l'homme peut posséder une importance étiologique dans la production des thrombo-embolies veineuses et dans celle de la coagulation intravasculaire disséminée qui complique les accidents obstétricaux, la chirurgie, les traumatismes, la carcinomatose, l'infection et l'infarctus du myocarde.

La thrombine joue un rôle prépondérant dans la

TABLEAU IV

ACTIVATION DE LA COAGULATION SANGUINE

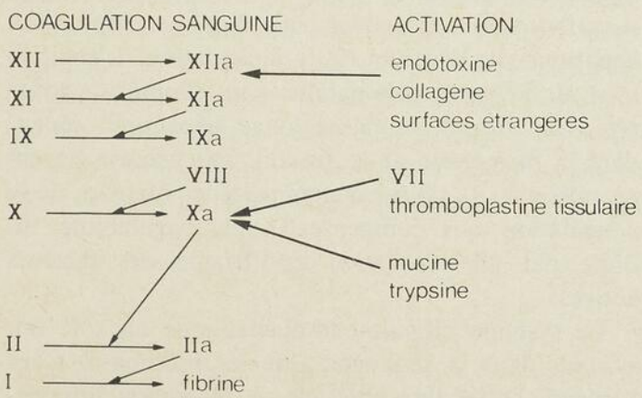


TABLEAU V

MECANISMES D'INHIBITION ET DE PROTECTION

1- INSTABILITE INHERENTE DES FACTEURS ACTIVES DE LA COAGULATION

2- INACTIVATION DES FACTEURS ACTIVES DE LA COAGULATION PAR DES INHIBITEURS NATURELS

3- ADENOSINE-DIPHOSPHATASES PLASMATIQUES

4- INACTIVATION ET EPURATION HEPATIQUES DES FACTEURS ACTIVES DE LA COAGULATION

5- EPURATION DES COMPLEXES DE FIBRINE PAR LE SYSTEME RETICULO-ENDOTHELIAL

6- LE SYSTEME FIBRINOLYTIQUE

thrombogénie. En plus de transformer le fibrinogène en monomère de fibrine, elle favorise l'activation des facteurs VIII et V, elle active le facteur XIII et provoque l'agrégation plaquettaire, la libération de diphosphate d'adénosine et la formation de thromboxane. Lorsqu'on injecte de la thrombine chez un animal expérimental, il se produit des thromboses massives. Il existe cependant des inhibiteurs prompts et puissants de la thrombine dans le sang qui la rendent pratiquement impossible à dépister in vivo. Il existe un certain nombre de méthodes indirectes pour déterminer l'augmentation de la production de thrombine; on en a trouvé une augmentation chez les femmes qui prennent des anticonceptionnels oraux, chez les malades récemment opérés et chez les accouchées en post-partum. Le risque de thromboses veineuses dans ces états est augmenté, et même aussi celui de thromboses artérielles.

LES MÉCANISMES D'INHIBITION ET DE PROTECTION

L'organisme est probablement exposé, en de nombreuses occasions, à des stimuli capables de mettre en branle la coagulation sanguine; cependant les thromboses d'importance clinique sont habituellement prévenues par une série de mécanismes protecteurs bien intégrés dont la liste apparaît au Tableau 5.

Les facteurs activés de la coagulation perdent rapidement leur activité en raison de leur instabilité inhérente et aussi de l'action inactivante des inhibiteurs circulants. La plasma possède des taux élevés d'enzymes qui dégradent le diphosphate d'adénosine. Le foie est le principal organe d'inactivation des facteurs activés de la coagulation et le système réticulo-endothélial contribue largement à épurer le sang des produits de transformation du fibrinogène. Enfin, le système enzymatique fibrinolytique peut dissoudre la fibrine insoluble en la fractionnant en portions solubles.

Les facteurs activés de la coagulation perdent rapidement leur activité in vitro. Il existe un certain nombre d'inhibiteurs naturels dans la circulation qui comprennent l'antithrombine III, une globuline alpha 2, une macroglobuline alpha 2 et une antitrypsine alpha 1.

L'ANTITHROMBINE III

L'insuffisance des mécanismes régulateurs est l'une des causes possibles de thromboses; on a en effet observé des taux insuffisants d'antithrombine III chez certains malades souffrant d'affections thrombotiques. Les taux d'antithrombine III sont bas dans un certain nombre de familles comportant des antécédents de thromboses veineuses récidivantes. On a récemment observé cette carence chez un enfant qui faisait des thromboses veineuses et artérielles diffuses. On sait de plus que l'antithrombine III se retrouve à des taux inférieurs à la normale chez des malades qui font une cirrhose, une coagulation intravasculaire disséminée, et aussi chez les femmes qui prennent des anticonceptionnels oraux. Les taux insuffisants d'antithrombine III que l'on retrouve dans certaines familles sont probablement causés par une insuffisance de synthèse héréditaire qui prédispose les sujets à la thrombose alors que chez les malades qui font de la coagulation intravasculaire disséminée, la déficience est probablement un phénomène secondaire. Chez les cirrhotiques et les enfants prématurés, l'insuffisance d'antithrombine III dépend probablement d'une synthèse déficiente.

On n'est pas encore fixé sur la raison des taux insuffisants d'antithrombine III observés chez les femmes qui prennent des anticonceptionnels oraux.

LE FOIE ET LE SYSTÈME RÉTICULO-ENDOTHÉLIAL

Le foie est un organe important dans l'épuration des facteurs activés de la coagulation. Il a déjà été démontré que l'activité thrombogène du sérum est diminuée par passage à travers le foie et que cette diminution est due à une diminution en facteurs IX et XI. Le foie peut retirer le facteur X activé, mais n'a aucun effet sur les taux du facteur X non activé. La thrombine est épurée par les cellules réticulo-endothéliales du foie. Théoriquement, une épuration hépatique insuffisante des facteurs activés de la coagulation pourrait prédisposer à la thrombose. Ainsi, en présence de stase comme dans l'état de choc ou dans l'insuffisance cardiaque, la coagulation intravasculaire disséminée peut se produire lorsque la stase et l'ischémie hépatiques causées par des microthromboses se conjuguent pour diminuer l'épuration hépatique des facteurs de la coagulation. L'abaissement de l'épuration hépatique peut résulter de toute affection diffuse du parenchyme hépatique; cependant la thrombose ne se produit pas nécessairement en raison de la synthèse diminuée des facteurs de la coagulation qui compense l'hypercoagulabilité induite par une épuration insuffisante des facteurs activés.

Le système réticulo-endothélial joue un rôle important dans la pathogénie de la thrombose. Chez l'animal, l'effet thrombotique de l'injection intraveineuse d'endotoxine, de thrombine, de complexes

immuns et d'autres agents déclenchants est augmenté considérablement par le blocage du système réticulo-endothélial. On a déjà supposé que l'épuration par le système réticulo-endothélial est diminuée chez les cirrhotiques et que cette diminution peut augmenter chez ces malades, lorsqu'ils font une septicémie, le risque de subir une coagulation intravasculaire disséminée.

LA FIBRINOLYSE

Le rôle du système d'enzymes fibrinolytiques dans la préservation de la béance vasculaire a suscité beaucoup d'intérêt. On sait que l'activateur du plasminogène est conservé ou élaboré dans les cellules endothéliales et libéré par ces cellules en réponse à différentes provocations. L'activateur du plasminogène de l'endothélium représenterait un mécanisme protecteur important contre la thrombose et il disparaîtrait lorsque l'endothélium est endommagé. On a déjà décrit une activité endothéliale diminuée chez les malades qui font des thromboses veineuses idiopathiques ou récidivantes et chez les malades qui ont suivi un traitement aux oestrogènes ou aux corticostéroïdes. L'inhibition de l'activité fibrinolytique par des taux élevés d'antiplasmine et d'antiactivateur augmente la capacité thrombotique d'un certain nombre de stimuli thrombogènes. Ainsi, une activité fibrinolytique diminuée causée par un abaissement des taux d'activateurs ou une augmentation des taux d'antiplasmine a déjà été rapportée dans des circonstances reconnues pour être reliées à une augmentation du risque de thrombose. Ces circonstances se retrouvent chez les femmes qui prennent des anticonceptionnels oraux, chez les cancéreux, les obèses, les femmes enceintes, et les opérés récents.

LA STASE SANGUINE

La stase comporte un potentiel thrombogène à plusieurs titres. Elle retarde l'épuration des facteurs activés de la coagulation, de la thromboplastine et des complexes solubles de fibrine par le foie et le système réticulo-endothélial. Elle empêche la dilution des facteurs activés de coagulation et leur contact avec les inhibiteurs, en plus de favoriser une acidose locale qui augmente la coagulabilité du sang.

La stase revêt une importance clinique dans l'étiologie de la thrombose veineuse dans plusieurs circonstances. La stase se produit chez les malades qui sont immobilisés, pendant la chirurgie, au cours de la grossesse, de la défaillance cardiaque, dans le choc et dans les états d'hyperviscosité.

La stase se produit aussi chez les femmes prenant des anticonceptionnels oraux et chez les vieillards. Rappelons que la stase ne déclenche pas la thrombose à moins qu'elle ne soit combinée à un état d'hypercoagulabilité ou à une lésion endothéliale comme il a été fait mention précédemment.

CONCLUSION

Il existe de nombreuses corrélations cliniques qui attribuent un rôle étiologique à plusieurs des facteurs qui ont été décrits dans la thrombose. Ceux dont l'importance est la mieux démontrée sont les traumatismes veineux suite à une compression prolongée des tissus, la stase sanguine, la septicémie ou l'endotoxinémie et la libération dans la circulation de substances thromboplastiques telle qu'elle se produit dans les accidents obstétricaux. Les preuves que nous possédons à l'effet que plusieurs autres stimuli entrent en cause doivent être consolidées; la complexité du processus thrombotique et les nombreuses voies par lesquelles il peut être stimulé demeurent à élucider.

Résumé

L'auteur fait dans ce travail une synthèse de la physiopathologie des thrombo-embolies artérielles et veineuses chez l'humain. Le rôle respectif des lésions vasculaires, des facteurs sanguins et des propriétés rhéologiques du sang circulant est discuté, et les rapports existant entre ces divers mécanismes sont précisés. L'auteur s'attarde de façon particulière aux facteurs qui modifient l'endothélium des vaisseaux, et aux répercussions thrombogènes de ces lésions endothéliales. Il passe en revue le rôle des plaquettes et de la coagulation sanguine. Dans une dernière partie, il discute des mécanismes d'inhibition et de protection que possède l'organisme contre les phénomènes thrombogènes, et des circonstances qui conduisent à une défaillance de ces mécanismes.

Summary

The pathogenesis of arterial and venous thrombo-embolism in man is reviewed. The respective roles of the alterations of the vessel-wall, of blood components, and of the rheological properties of the circulating blood are discussed, and the inter-relationships between these various mechanisms are further defined. The author pays special attention to the alterations of the endothelium by various agents in human diseases, and to the thrombogenic consequences of these intimal lesions. The role of blood platelets and of plasma coagulation is also discussed. Finally, the author reviews the various protection mechanisms of the human organism against the thrombogenic processes, and explains the circumstances leading to the failure of these protection mechanisms in diseases.

Dans le traitement de l'asthme bronchique



Elixophyllin®
capsules 200 mg (théophylline)

Une capsule à substance simple, commode,
renfermant 200 mg de théophylline libre.

Cooper

Laboratoires Cooper Limitée, Boisbriand, Québec

Monographie du produit offerte sur demande ou consulter le Compendium.

LES MÉDICAMENTS ANTIPLAQUETTAIRES[1]

François JOBIN,[2] D.Phil. (Oxon), F.R.C.P.(C)

Nous discuterons principalement dans ce travail: 1) des objcetifs thérapeutiques visés; 2) des méthodes d'évaluation pharmacologique et clinique des médicaments inhibant les plaquettes; 3) de leurs mécanismes d'action sur les plaquettes et sur les thrombo-embolies; 4° de leur efficacité; et, 5) de leurs effets secondaires.

Il existe un très grand nombre de drogues et de produits chimiques apparentés qui inhibent les réactions plaquettaires *in vitro*. La majorité d'entre eux sont inhibiteurs à des concentrations qu'on ne peut atteindre chez l'humain pour des raisons de toxicité ou de pharmacocinétique. Nous nous intéresserons essentiellement dans cette communication aux médicaments pour lesquels on a observé chez l'humain soit une inhibition des plaquettes sanguines, soit une modification de processus thrombo-emboliques.

OBJECTIFS THÉRAPEUTIQUES

Les thrombo-embolies artérielles vues en perspective:

Sans suggérer que les antiplaquettaires n'ont aucune utilité pour la prévention des thrombo-embolies veineuses (consultez l'article du docteur Genton), c'est du côté artériel et cardiaque que l'on fonde le plus d'espoir sur ces médicaments. Les lignes de force de la pathogénie des thrombo-embolies artérielles, tel que l'a expliqué le docteur Turpie, nous font comprendre aisément le bien-fondé de cette attente. Mais il faut garder une juste perspective: si les plaquettes sanguines, en regard des thrombo-embolies artérielles, prennent le pas sur la coagulation, il n'en est pas de même par rapport à la paroi vasculaire. En effet, dans la très grande majorité des cas, les thrombo-embolies plaquettaires surviennent après interaction du sang avec une paroi artérielle malade ou artificielle, ou avec une valve cardiaque anormale ou étrangère. De toutes ces maladies artérielles ou cardiaques, la plus fréquente et en même temps la plus importante comme prédisposition aux thrombo-embolies artérielles est sans contredit l'artériosclérose.

Par conséquent, au tandem *coagulation-et-stase* sanguine qui prévaut en règle générale dans la pathogénie des thrombo-embolies veineuses, il faut opposer du côté artériel non pas les plaquettes seules, mais le couple *intima-anormal-et-plaquettes* sanguines.

Les diverses contributions des plaquettes à la pathogénie des maladies artérielles et de leurs complications peuvent être résumées en énumérant les conséquences de l'activation des réactions plaquettaires par une plaque artérioscléreuse dont le collagène est dénudé. Les plaquettes adhèrent au collagène qui déclenche en même temps la sécrétion et l'agrégation plaquettaire. Il en résultera:

1) soit un thrombus oblitérant, qui provoque l'occlusion totale de l'artère. L'arrêt total de la circulation artérielle est susceptible de provoquer des lésions ischémiques dans la microcirculation distale, lesquelles peuvent y provoquer une agrégation secondaire;
2) soit un thrombus mural, lequel peut s'incruster dans la paroi, ou encore devenir un foyer d'embolies d'agrégats plaquettaires;
3) soit des réactions secondaires à des substances secrétées par les plaquettes: vasospasme provoqué par la thromboxane A2, inflammation vasculaire provoquée par un ensemble de substances libérées par les plaquettes, et formation de plaques athéromateuses riches en cellules musculaires lisses.

L'état fonctionnel des plaquettes est susceptible en principe d'influencer le taux de leur participation aux processus thrombogènes. En réalité, l'hyperfonctionnement plaquettaire constitue un mécanisme pathogène d'exception: dans la plupart des cas, la capacité fonctionnelle des plaquettes est normale ou à peine augmentée. Si elles entrent en jeu, c'est qu'elles subissent l'action d'un stimulus intempestif et souvent de forte intensité: leur réaction normale suffit amplement à produire la thrombose.

La plaque artérioscléreuse occasionne fréquemment une sténose de la lumière de l'artère, provoquant une augmentation du taux de cisaillement du flux sanguin à l'endroit de la sténose, et une turbu-

[1] Ce travail a été mis à jour en octobre 1977.

[2] Professeur agrégé, Département de médecine, Faculté de médecine, Université Laval, et Hématologue, Centre d'hématologie et d'immunologie clinique, Hôpital du Saint-Sacrement, Québec.

lence accrue dans le segment artériel post-sténotique. Ces facteurs rhéologiques accélèrent le rythme des réactions plaquettaires, et précipitent les récidives au même endroit. Un cercle vicieux est ainsi créé, quant aux déterminants rhéologiques, que seule une correction chirurgicale, ou la régression de la plaque artérioscléreuse peut briser.

* Ce travail a été mis à jour en octobre 1977.

STRATÉGIE DE L'ACTION ANTIPLAQUETTAIRE

L'utilisation des médicaments inhibant les plaquettes cherche à prévenir les réactions plaquettaires thrombogènes. Il s'agit soit de prévention primaire d'une thrombose, soit de prévention secondaire d'accidents thrombo-emboliques additionnels chez un malade (par exemple après un infarctus du myocarde), puisque la maladie thrombo-embolique artérielle associée à l'artériosclérose se caractérise par la répétition des accidents thrombo-emboliques, qu'ils soient silencieux ou manifestés cliniquement.

On peut tenter de contrecarrer la participation des plaquettes à la thrombogénie soit *premièrement* en inhibant directement les plaquettes, soit *deuxièmement* en inhibant la génération ou l'activité du stimulus qui déclenche les réactions plaquettaires. Par exemple, l'héparine peut inactiver la thrombine, et l'empêcher ainsi d'activer les plaquettes, tandis qu'une médication anti-inflammatoire est susceptible de réduire le pouvoir activateur de l'intima inflammé sur les plaquettes.

MÉTHODES D'ÉVALUATION DES ANTIPLAQUETTAIRES

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

INHIBITION DE FONCTIONS PLAQUETTAIRES

Elle s'apprécie par les techniques conventionnelles d'étude des fonctions plaquettaires: allongement du temps de saignement, inhibition de l'adhésion, de la sécrétion ou de l'agrégation plaquettaire. Lorsque l'inhibition fonctionnelle provoquée par le médicament est suffisamment importante, elle peut se traduire par un syndrome hémorragique. Cette approche méthodologique évalue directement l'effet pharmacologique recherché (du moins d'après nos connaissances actuelles). Toutefois, les méthodes utilisées sont identiques à celle par lesquelles on effectue un bilan des fonctions d'hémostase primaire. Il y a lieu de se demander si ces techniques sont valides intégralement et sans faille lorsqu'il s'agit d'étudier le rôle des plaquettes dans des processus thrombogènes plutôt que dans les réactions hémostatiques. Par exemple, il n'est pas certain que l'adhésion des plaquettes à des surfaces thrombogènes se produise selon des déterminants biochimiques et rhéologiques identiques à ceux de l'adhésion des plaquettes au collagène dans l'hémostase primaire.

CORRECTION DU COMPORTEMENT PLAQUETTAIRE

Lorsqu'il y a formation de nombreux thrombi plaquettaires dans l'organisme, on peut mettre en évidence une entrée en jeu excessive des plaquettes sanguines par des techniques particulières. Le docteur Genton et ses collaborateurs, et le docteur Harker et ses collègues ont démontré que la méthode la plus intéressante pour évaluer le comportement plaquettaire *in vivo* dans ces maladies est la détermination de la durée de vie des plaquettes sanguines marquées avec un radio-isotope, et le calcul du taux de renouvellement plaquettaire quotidien. À l'heure actuelle, cette méthode est la plus utile pour évaluer les processus artériels et sanguins générant ou associés à des thrombo-embolies, et elle est en même temps la plus appropriée pour mesurer la participation plaquettaire à ces processus et pour apprécier l'effet de traitements antithrombotiques. Ainsi, cette technique permet de déterminer dans quelle mesure l'administration d'un antiplaquettaire a corrigé la durée de vie plaquettaire raccourcie observée chez un malade.

Cette approche méthodologique a l'avantage d'être centrée sur le processus thrombogène de consommation des plaquettes. Toutefois, la correction d'une durée de vie des plaquettes raccourcie qu'on observera après l'administration d'un médicament peut être due soit à une inhibition directe des plaquettes par le médicament, soit à une action indirecte de celui-ci sur la participation plaquettaire: par exemple, par inhibition du processus générant le stimulus activateur des plaquettes. Cette méthode renseigne donc plus directement sur la pathogénie, mais elle est moins spécifique quant au mode d'action du médicament.

ESSAIS THÉRAPEUTIQUES CLINIQUES

D'un point de vue médical, il est évident que l'évaluation de l'efficacité de ces médicaments contre les thrombo-embolies constitue l'objectif ultime et primordial, et l'arbitrage final. Par contre, les essais thérapeutiques ne permettent pas de déterminer par quelle action pharmacologique les médicaments ont été efficaces: ces méthodes doivent donc être complétées par les méthodes précédentes. Les essais thérapeutiques contrôlés comportent de très grandes exigences d'ordre méthodologique. Pour les maladies cardiovasculaires les plus importantes, c'est-à-dire les accidents coronariens et cérébrovasculaires, il faut en pratique étudier des centaines ou des milliers de malades pendant quelques années.

De plus, il est très important de choisir judicieusement les catégories de maladies qui sont les plus aptes à démontrer un bénéfice d'une médication antiplaquettaire, sans quoi on risque d'obtenir des résultats négatifs parce qu'on n'a pas posé la bonne question. Ce problème de la sélection des domaines d'investigation clinique privilégiés demeure sans solution satisfaisante encore aujourd'hui, car nous ne possédons pas tous les critères nécessaires au choix judicieux des maladies à étudier en priorité. Par exemple, la médication dont nous disposons est-elle particulièrement apte à prévenir une deuxième thrombose oblitérante d'une artère coronaire, ou est-ce trop lui demander? Faudrait-il plutôt tenter de prévenir les micro-embolies d'agrégats plaquettaires générées à partir de thrombi muraux non oblitérants? Quelle est l'importance du vasospasme artériolaire provoqué par la thromboxane A2 secrétée par les plaquettes dans tel phénomène ischémique? Cette dernière cible devrait-elle être retenue de façon privilégiée? Voilà autant de questions non résolues qui freineront certes le progrès de nos connaissances sur la valeur clinique de ces médicaments.

MÉDICAMENTS INHIBANT LES PLAQUETTES

Tel que l'illustre le Tableau 1, il existe de nombreux médicaments pour lesquels on a démontré une inhibition des fonctions ou du comportement plaquettaires *in vivo* ou *ex vivo* après administration à des humains. Nous avons retenu pour ce tableau vingt-deux (22) médicaments, et cette liste est incomplète. Ceux-ci appartiennent à des classes pharmacologiques très variées: antibiotiques, anti-inflammatoires, hypolipémiants, vasodilatateurs, uricosuriques, diurétiques, etc. . . Il est important de noter que presque tous ces médicaments sont utilisés en clinique en raison de propriétés pharmacologiques autres que leur action sur les plaquettes. Cela confirme ce vieil adage pharmacologique qui énonce qu'il n'existe pas de médicament possédant une seule action pharmacologique. Cette donnée est très importante: lorsqu'une action antithrombotique a été démontrée pour l'un de ces médicaments, il reste à démontrer que cette action est due à leur pouvoir d'inhiber les plaquettes, plutôt qu'à une autre action pharmacologique (par exemple, action anti-inflammatoire sur la paroi vasculaire, ou effet vasodilatateur etc.), ou encore à l'effet conjugué de plusieurs actions pharmacologiques. Autrement dit, le postulat que la propriété antithrombotique d'un tel médicament est due à leur action antiplaquettaire reste à démontrer pour *tous* ces médicaments.

INHIBITION DES FONCTIONS PLAQUETTAIRES

Les réactions plaquettaires hémostatiques ou thrombogènes peuvent être résumées ainsi: *adhésion* des plaquettes à des substances conjonctives du sous-endothélium ou de la paroi vasculaire; activation de réactions biochimiques au niveau de la membrane plasmatique et du cytoplasme plaquettaires, conduisant à la *sécrétion* par les plaquettes d'une série de constituants particuliers. Les substances ainsi libérées ont des propriétés hémostatiques (par exemple l'ADP qui provoque l'agrégation plaquettaire, et le facteur plaquettaire 3 qui accélère la coagulation plasmatique), inflammatoires, ou vasoconstrictrices (par exemple la thromboxane A2).

L'ADP et certaines autres substances libérées par les plaquettes provoquent l'*agrégation* plaquettaire. Les agrégats plaquettaires, d'abord instables et réversibles, sont stabilisés notamment par la génération de thrombine et la formation de fibrine dans l'environnement immédiat.

Lorsque l'on ajoute de l'ADP ou de l'adrénaline à du plasma riche en plaquettes, l'agrégation se développe en deux vagues consécutives dans le temps: la première vague, appelée agrégation primaire, est due à l'action directe de ces stimuli sur la membrane plaquettaire, et ne nécessite pas la mise en branle du processus de sécrétion de constituants plaquettaires. Par contre, la deuxième vague, appelée agrégation secondaire, est provoquée par la sécrétion préalable par les plaquettes d'adénosine diphosphate et de dérivés de prostaglandines plaquettaires.

L'inhibition des fonctions plaquettaires produite par l'administration d'un médicament peut être évaluée de trois façons:

1) par l'étude *ex vivo* des diverses fonctions des plaquettes: adhésion, sécrétion, agrégation primaire, agrégation secondaire, principalement;
2) par la démonstration d'un allongement du temps de saignement: cette méthode évalue l'hémostase de façon globale *in vivo:* en pratique, l'allongement du temps de saignement signale habituellement une inhibition fonctionnelle des plaquettes plus importante que celle présente lorsqu'on observe seulement un déficit des fonctions plaquettaires *ex vivo;*
3) par l'appréciation de la gravité des manifestations hémorragiques, lorsqu'elles existent; celles-ci ont habituellement les caractères cliniques des hémorragies observées lorsqu'il existe un déficit de l'hémostase primaire: purpura cutanéo-muqueux, et hémorragies des petits vaisseaux, survenant dès le traumatisme.

On trouvera au Tableau 1 une appréciation semi-quantitative du degré d'inhibition fonctionnelle des plaquettes observée avec ces divers médicaments: la constatation la plus importante est que l'action inhibitrice observée varie entre un effet plus ou moins nul et une action d'intensité modérée. Nous ne possédons pas à l'heure actuelle d'antiplaquettaires très puissants, équivalant quant à leur puissance à la capacité anticoagulante de l'héparine. Ces médicaments ont des modes d'action variés sur les plaquettes: l'étude des fonctions *ex vivo* permet de

distinguer divers types d'inhibition fonctionnelle, dont les principaux sont les suivants:

1) inhibition de l'adhésion plaquettaire (principalement): c'est le cas du dextran, par exemple, et possiblement de la sulfinpyrazone;
2) inhibition de l'agrégation primaire et de l'agrégation secondaire: il en est ainsi pour plusieurs antibiotiques (pénicilline G, carbénicilline, etc...), et pour le nitroprusside de soude;
3) inhibition de la sécrétion plaquettaire et de l'agrégation secondaire qu'elle déclenche: l'aspirine et les médicaments anti-inflammatoires de la famille de l'aspirine agissent de cette façon.

Étant donné les interactions importantes des diverses étapes des réactions plaquettaires entre elles, ces divers antiplaquettaires inhibent généralement plusieurs fonctions plaquettaires telles qu'évaluées par les tests utilisés présentement *ex vivo*. Les caractéristiques distinctives des mécanismes d'action de ces médicaments ne pourront être connues avec plus de précision que lorsque l'on aura précisé leurs mécanismes d'action au niveau moléculaire: ceux-ci demeurent en grande partie inconnus, exception faite du mode d'action de l'aspirine et des composés apparentés.

INHIBITION DU COMPORTEMENT PLAQUETTAIRE

Les résultats colligés dans le Tableau 1 résument les études publiées pour lesquelles on a recouru à la mesure de la durée de vie des plaquettes marquées avec le chrome 51 pour rechercher une éventuelle correction du comportement plaquettaire *in vivo,* c'est-à-dire un allongement d'une durée de vie plaquettaire raccourcie.

CORRELATION ENTRE L'INHIBITION DES FONCTIONS ET LA CORRECTION DU COMPORTEMENT ANORMAL DES PLAQUETTES

L'analyse du Tableau II à cet égard révèlera, même si les données sont encore incomplètes, l'absence de corrélation positive entre ces deux modes d'évaluation de l'action antiplaquettaire. Ainsi, l'aspirine est l'un des inhibiteurs les plus puissants des fonctions plaquettaires, tandis qu'elle est incapable de corriger la durée de vie plaquettaire raccourcie des plaquettes dans la plupart des études qui ont été publiées, et qu'elle la corrige faiblement dans deux études. Par contre, le dipyridamole et la sulfinpyrazone exercent une inhibition plus ou moins nulle des fonctions plaquettaires *ex vivo,* tandis qu'ils corrigent nettement le comportement plaquettaire *in vivo*.

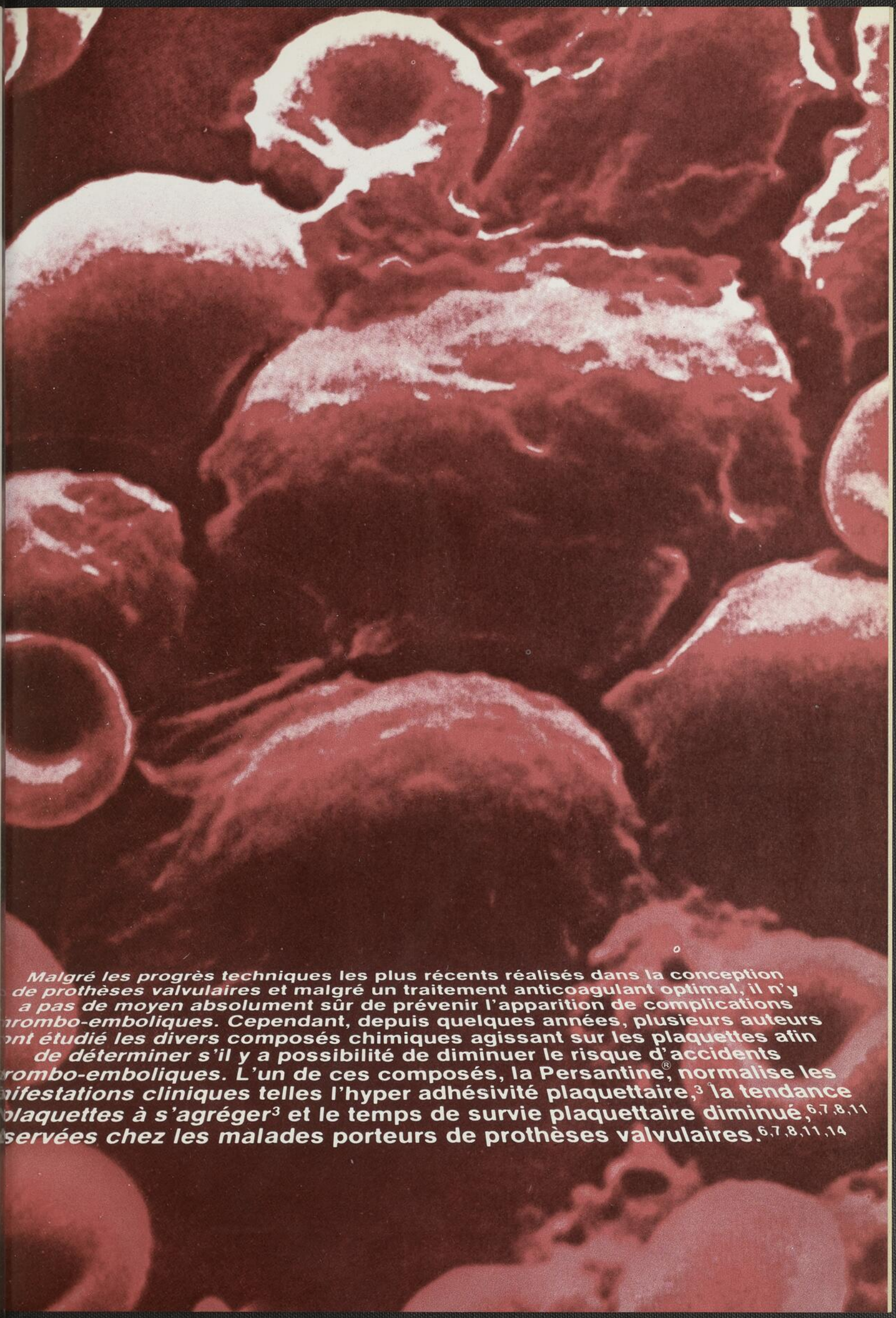
Cette discordance entre ces deux types d'évaluation des antiplaquettaires signale soit une insuffisance de nos méthodes, soit une interprétation erronée des résultats. On peut formuler au moins deux hypothèses pour tenter d'expliquer cette absence de corrélation positive: premièrement, les tests de fonctions plaquettaires que nous utilisons sont soit incomplets, soit sans grande validité lorsqu'il s'agit d'évaluer l'inhibition des réactions plaquettaires dans la thrombogénie plutôt que dans les réactions hémostatiques. Deuxièmement, on peut avancer l'hypothèse contraire que l'évaluation des fonctions plaquettaires par la batterie de tests utilisés est adéquate: cela suggèrerait que le dipyridamole et la sulfinpyrazone, entre autres, modifieraient le comportement plaquettaire *in vivo* et préviendraient les phénomènes thrombo-emboliques par l'inhibition d'un *autre* processus thrombogène dans l'organisme, et non pas par une action directe sur les plaquettes. Si tel était le cas, il faut convenir que nous ignorons la nature de ce processus thrombogène qui serait inhibé: il pourrait s'agir d'une action sur la paroi vasculaire ou sur le tonus vasculaire, par exemple.

Bien plus, advenant qu'il y ait un tel processus que nous méconnaissons, nous ignorons totalement avec quelle puissance inhibitrice ces médicaments contrecarrent ledit processus. Une meilleure efficacité dans la prévention des thrombo-embolies artérielles découlera peut-être d'une meilleure compréhension de ces mécanismes encore obscurs: car le fait est que ces médicaments sont efficaces comme antithrombotiques chez l'humain dans certaines circonstances cliniques. Il importe donc de démontrer plus précisément leur mécanisme d'action. Ce domaine de recherche est riche en promesses.

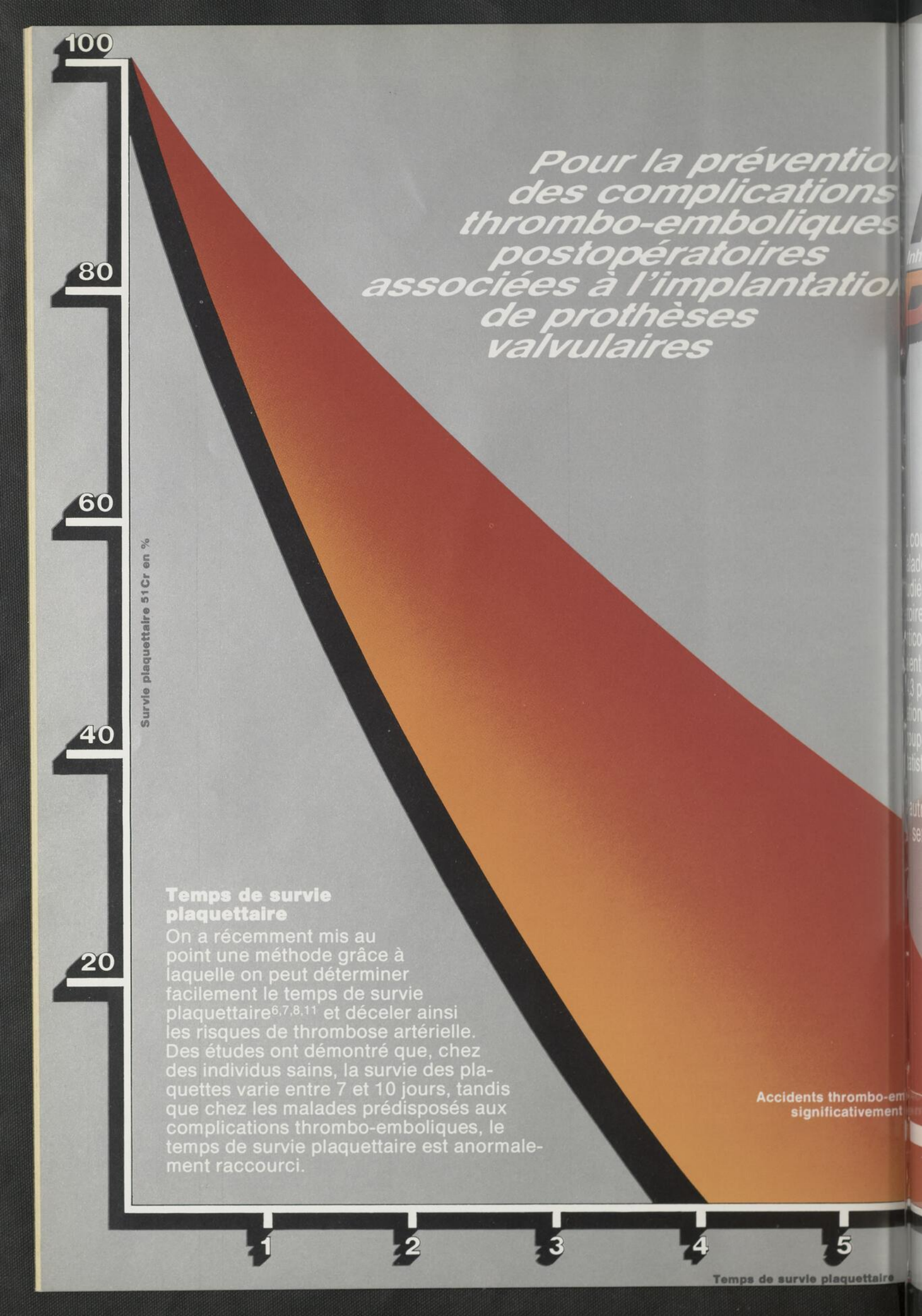
LES ANTIBIOTIQUES

Plusieurs antibiotiques, principalement de la famille des pénicillines, inhibent de façon assez importante les fonctions plaquettaires lorsqu'ils sont administrés à fortes doses chez l'humain. La pénicilline G, à la dose de quelque 40 millions d'unités par 24 heures, et la carbénicilline, à la dose de quelque 400 à 500 mg par kilo par 24 heures, sont les deux antibiotiques qui provoquent les déficits fonctionnels les plus marqués des plaquettes: l'atteinte fonctionnelle se traduit par un allongement du temps de saignement aux doses les plus élevées, et par l'apparition d'un syndrome hémorragique plus ou moins important. Le déficit clinique de l'hémostase est plus marqué dans certains cas particuliers: *premièrement,* lorsque le malade est en insuffisance rénale, il existe habituellement un dysfonctionnement plaquettaire sous-jacent dû au syndrome urémique, et les taux plasmatiques des antibiotiques sont souvent beaucoup plus élevés que normalement: il en résulte avec ces antibiotiques un allongement du temps de saignement et des manifestations hémorragiques plus marqués et observés à plus fabiles doses que chez des sujets dont la fonction rénale est normale.

Deuxièmement, on a observé dans certains cas une altération de certains tests de la coagulation plasmatique: la principale à signaler est la survenue d'une hypovitaminose K. Celle-ci est susceptible de se développer surtout chez les grands malades gardés



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



Pour la prévention des complications thrombo-emboliques postopératoires associées à l'implantation de prothèses valvulaires

Temps de survie plaquettaire

On a récemment mis au point une méthode grâce à laquelle on peut déterminer facilement le temps de survie plaquettaire[6,7,8,11] et déceler ainsi les risques de thrombose artérielle. Des études ont démontré que, chez des individus sains, la survie des plaquettes varie entre 7 et 10 jours, tandis que chez les malades prédisposés aux complications thrombo-emboliques, le temps de survie plaquettaire est anormalement raccourci.

Accidents thrombo-em
significativement

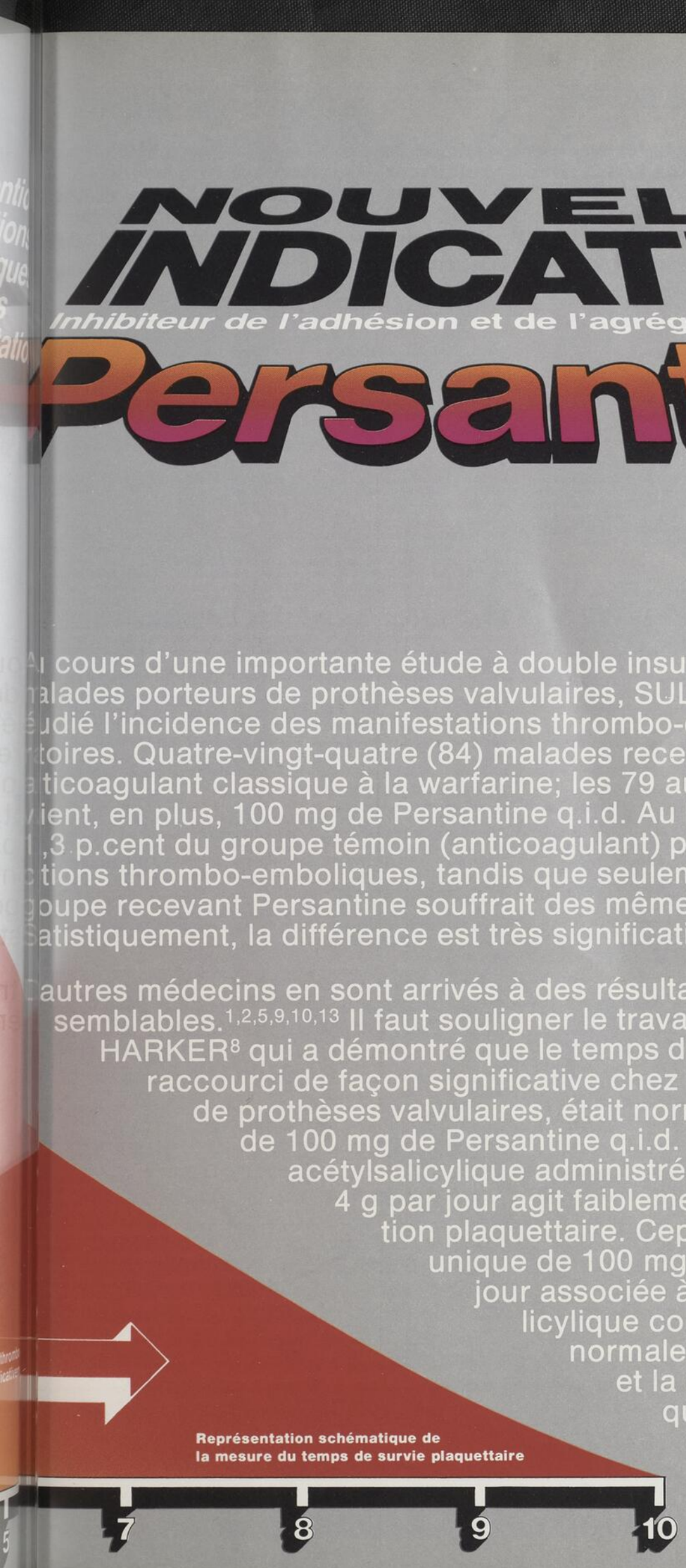
NOUVELLE INDICATION

Inhibiteur de l'adhésion et de l'agrégation plaquettaires

Persantine®

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

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



Représentation schématique de la mesure du temps de survie plaquettaire

Persantine® Dipyridamole

Inhibiteur de l'adhésion et de l'agrégation plaquettaires

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

Persantine® dipyridamole GUIDE THÉRAPEUTIQUE

CATÉGORIE THÉRAPEUTIQUE OU PHARMACOLOGIQUE

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

MÉCANISME D'ACTION

Fonction des plaquettes

1) Études sur la fonction plaquettaire

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

2) Survie plaquettaire

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

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

3) Maladie thrombo-embolique

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

Sur le débit sanguin du myocarde

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

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

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Maladie thrombo-embolique

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

Angine de poitrine chronique

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

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

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

CONTRE-INDICATIONS

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

PRÉCAUTIONS À PRENDRE

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

EFFETS SECONDAIRES

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

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

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Maladie thrombo-embolique

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

Angine de poitrine chronique

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

PRÉSENTATION

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

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

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

La monographie Persantine est disponible, sur demande.

BIBLIOGRAPHIE

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

Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée
2121, Transcanadienne
Dorval, P.Q. H9P 1J3

PAAB
CCPP

Imprimé au Canada

B-315

TABLEAU I

MÉDICAMENTS INHIBANT LES FONCTIONS OU CORRIGEANT LE COMPORTEMENT DES PLAQUETTES CHEZ L'HUMAIN

Médicaments	*Inhibition de Fonction(s)*			*Correction du Comportement** (in vivo)*
	Degré (0 à 4+)	*Allongement du temps de saignement*	*Fonctions (ex vivo)*	
*ANTIBIOTIQUES**				
Pénicilline G, carbénicilline, ampicilline	++	Oui	Agrégation primaire et secondaire	—
Céphalotine, méthicilline, nitrofurantoin, ticarcilline	+	Non		—
FAMILLE DE L'ASPIRINE				
Aspirine	++	Oui	Sécrétion et agrégation secondaire	Non (ou faible)
Indométhacine, naproxène	++	Oui		—
Flurbiprophène	+	Non		—
Clofibrate	+	Non	Adhésion et agrégation	Oui
Dextran (40,000-70,000)	++	Oui	Adhésion et agrégation	—
Diazepam	+	Non	Sécrétion et agrégation secondaire	—
Furosemide	+	Non	Agrégation primaire et secondaire	—
Dipyridamole	±	Non	Agrégation ?	Oui
Halofénate	?	—	Sécrétion et agrégation secondaire ?	Faible ?
Hydroxychloroquine	+	Non	Agrégation	—
Nitroprusside de soude	+	—	Agrégation primaire et secondaire	—
Propranolol	+	Non	Agrégation	Non
Sulfinpyrazone	±	Non	Adhésion	Oui
Suloctidil	+	Non	Agrégation secondaire	Oui

Légende: ± = effet léger, plus ou moins certain
+ = inhibition sans allongement du temps de saignement
++ = inhibition avec allongement du temps de saignement
* = à fortes doses
** = évaluée par l'étude de la durée de vie des plaquettes marquées au 51 Cr.

à jeun pendant plusieurs jours: l'administration d'antibiotiques provoque plus facilement chez ces personnes une hypovitaminose K qui se traduit par une diminution de la synthèse des facteurs vitamino-dépendants, soit les facteurs II (prothrombine), VII, IX et X.

La plupart des antibiotiques mentionnés (Tableau 1) inhibent à la fois l'agrégation primaire et l'agrégation secondaire. Leur mécanisme d'action au niveau biochimique est essentiellement inconnu. Toutefois, on sait que de nombreuses molécules de l'antibiotique se fixent à la membrane plasmatique des plaquettes. Il est possible que leur inhibition soit due à des modifications membranaires. La lésion fonctionnelle des plaquettes provoquée par l'administration des antibiotiques persiste aussi longtemps que les plaquettes continuent à circuler dans le sang, c'est-à-dire quelque trois (3) à sept (7) jours après la disparition de l'antibiotique du plasma.

LE DEXTRAN

Le dextran est un polymère du glucose synthétisé par diverses bactéries à partir du sucrose. Par dépolymérisation, on peut obtenir des fractions de poids moléculaires variables. Les deux fractions principales utilisées en clinique chez l'humain ont des poids moléculaires moyens de 40,000 et 70,000 daltons respectivement. L'administration de l'un ou de l'autre de ces dextrans à la dose de 500 à 1000 ml par 24 heures provoque un déficit fonctionnel de l'hémostase primaire d'importance modérée chez l'être humain. Le temps de saignement peut s'allonger légèrement ou modérément. L'étude des fonctions plaquettaires révèle principalement une inhibition de l'adhésion des plaquettes. Mais l'agrégation plaquettaire et la libération du facteur plaquettaire 3 sont également inhibées dans une certaine mesure. De plus, le dextran exerce sur l'hémostase et la coagulation d'autres effets dont l'importance demeure imprécise: modification des propriétés rhéologiques du sang, et entrave à plusieurs réactions de la coagulation plasmatique.

Le mécanisme de l'action du dextran sur les plaquettes demeure obscur: on sait toutefois que le

dextran est capable de se fixer à la membrane plasmatique des thrombocytes, et que son action inhibitrice augmente progressivement dans les 8 heures qui suivent l'injection intraveineuse de ce polymère.

LE DIPYRIDAMOLE ET LA SULFINPYRAZONE

Ces deux médicaments ont fait l'objet de plusieurs essais thérapeutiques contrôlés étant donné leurs propriétés de prévenir les thrombo-embolies dans des conditions expérimentales, et leur efficacité clinique dans certaines maladies particulières. Le dipyridamole et la sulfinpyrazone illustrent très bien la discordance observée entre les méthodes d'évaluation des antiplaquettaires qui reposent soit sur la démonstration de l'inhibition de fonctions plaquettaires soit sur la correction d'un comportement plaquettaire anormal *in vivo*. Aux doses habituelles administrées aux humains, les tests *ex vivo* révèlent soit l'absence d'effet sur les fonctions plaquettaires, soit une action très discrète. Par contre, la durée de vie raccourcie des plaquettes est corrigée régulièrement par l'administration de 400 mg de dipyridamole par vingt-quatre (24) heures ou de 800 mg de sulfinpyrazone. De plus, l'association de 100 mg de dipyridamole par jour à un gramme d'acide acétylsalicylique corrige également la durée de vie raccourcie des plaquettes sanguines.

Le mécanisme d'action du dipyridamole et de la sulfinpyrazone sur les plaquettes demeure en grande partie inconnu. Le premier est capable d'inhiber la phosphodiestérose plaquettaire qui catabolise l'AMP cyclique et le second inhibe la biosynthèse de prostaglandines plaquettaires. Toutefois, il n'est pas démontré que ces actions biochimiques sont responsables de l'inhibition fonctionnelle observée *in vitro* et des modifications du comportement plaquettaire obtenues *in vivo*.

AUTRES MÉDICAMENTS

Le Tableau 1 résume les observations faites pour plusieurs autres médicaments dont les propriétés pharmacologiques sont variées. Plusieurs d'entre eux sont habituellement prescrits à des malades souffrant de maladies cardiovasculaires: médicaments hypotenseurs et vasodilatateurs comme le nitroprusside de soude, le suloctidil, et le dipyridamole, médicaments hypolipémiants, comme le clofibrate et l'halofénate, et autres comme le propranolol et la furosémide. D'autres encore ont des propriétés pharmacologiques variables, comme le diazepam et l'hyroxychloroquine.

Les mécanismes d'action de ces médicaments demeurent très mal connus. Le suloctidil et le clofibrate corrigent le comportement plaquettaire anormal *in vivo;* l'halofénate exerce possiblement une faible action similaire.

MÉDICAMENTS DE LA FAMILLE DE L'ASPIRINE

L'acide acétylsalicylique, l'indométhacine, et plusieurs autres anti-inflammatoires non stéroïdiens inhibent les fonctions plaquettaires. Ils ont également en commun un mode d'action pharmacologique semblable sur les divers tissus de l'organisme sur lesquels ils exercent habituellement une action anti-inflammatoire, analgésique ou antipyrétique. Les travaux des dernières années suggèrent très fortement que le principal mécanisme d'action anti-inflammatoire de ces médicaments, à l'échelon moléculaire, est l'inhibition de la biosynthèse et de la sécrétion cellulaire de prostaglandines. Cette inhibition est obtenue à des concentrations qui sont atteintes dans l'organisme humain dans les conditions habituelles d'administration de ces drogues. Le blocage de la synthèse des prostaglandines est causé par l'inhibition d'une prostaglandine synthétase, la cyclooxygénase, que l'on retrouve pratiquement dans tous les tissus de l'organisme: il en résulte l'inhibition de la synthèse des prostaglandines E_2, F_2 α, D_2, et de certains dérivés de ces prostaglandines, comme la thromboxane A_2.

Chez l'être humain, les principaux anti-inflammatoires de la famille de l'aspirine pour lesquels on a observé une inhibition des fonctions plaquettaires sont l'acide acétylsalicylique, l'indométhacine, le naproxène, et le flurbiprophène. Les trois premiers provoquent un allongement léger à modéré du temps de saignement, et occasionnent chez certains malades un syndrome hémorragique léger ou modéré. Le déficit fonctionnel des plaquettes est dû à une inhibition du processus de la sécrétion plaquettaire; il en résulte une inhibition de la deuxième vague d'agrégation, c'est-à-dire de l'agrégation secondaire. Les doses nécessaires pour provoquer ce déficit fonctionnel des plaquettes sont relativement faibles: par exemple, l'administration de 600 mg d'acide acétylsalicylique par voie orale provoque régulièrement le déficit fonctionnel des plaquettes et un allongement du temps de saignement chez les sujets normaux. La durée de l'action inhibitrice est de quelques heures pour tous ces médicaments, à l'exception de l'aspirine: dans ce dernier cas, la lésion biochimique des plaquettes est irréversible et l'effet persiste aussi longtemps que la plaquette demeure dans la circulation sanguine, soit trois à sept jours environ.

L'étude plus approfondie des diverses réactions plaquettaires inhibées par l'aspirine apporte des renseignements intéressants: on a pu ainsi constater que certaines réactions inhibées par l'aspirine le sont très fortement, l'inhibition ne pouvant être surmontée par une stimulation plus importante des plaquettes: tel est le cas de l'inhibition de la deuxième phase de l'agrégation induite par l'adrénaline et de la sécrétion de dérivés des prostaglandines par les plaquettes stimulées par l'adrénaline, le collagène, l'ADP ou la thrombine (par exemple, la sécrétion de la thromboxane A_2).

D'autre part, tel que l'illustre la figure 1, plusieurs autres réactions plaquettaires inhibées par l'aspirine

FIGURE 1

AGRÉGATION PLAQUETTAIRE AVANT ET APRES INGESTION DE 600 MG D'ASPIRINE

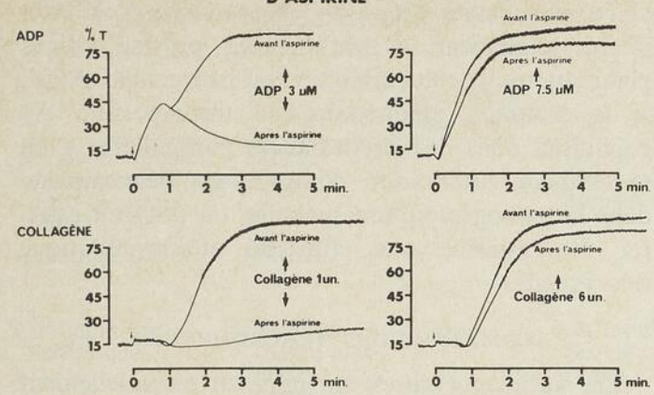


Fig. 1 — Agrégation plaquettaire induite par l'ADP ou le collagène avant et après l'ingestion de 600 mg d'aspirine.

Étude de plasma citraté riche en plaquettes avec un agrégomètre. Le collagène est indiqué en unités arbitraires et l'ADP en molarité finale. La réaction est faite à 37° ± 1°C., avec agitation à 1100 tours par minute. La deuxième prise de sang fut faite 2 à 3 heures après l'ingestion d'aspirine.

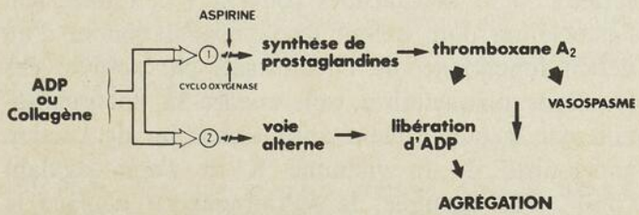
peuvent être ramenées tout près des valeurs normales si l'on augmente suffisamment la dose du stimulus plaquettaire utilisé. Ainsi, l'inhibition de la sécrétion et de l'agrégation plaquettaires induites par le collagène, et l'inhibition de la sécrétion et de l'agrégation secondaire provoquées par l'ADP sont vaincues si l'on augmente suffisamment la concentration de l'un ou l'autre activateur. De même, l'aspirine inhibe la libération du facteur plaquettaire 3 provoquée par l'ADP et le collagène, et du facteur plaquettaire 4 provoquée par le collagène: ces inhibitions sont surmontées si l'on a recours à des doses plus grandes de ces stimuli.

PHARMACOLOGIE MOLÉCULAIRE

Les recherches sur la physiologie plaquettaire en général et sur le mode d'action de l'aspirine à l'échelon moléculaire en particulier ont permis de préciser la nature des réactions biochimiques décisives des processus de la sécrétion plaquettaire. Tel que l'illustre la figure 2, on a pu mettre en évidence deux voies biochimiques d'activation des plaquettes lorsque celles-ci sont stimulées par l'ADP ou le collagène. Pour la thrombine, il semble exister une troisième voie en plus. Ces deux voies biochimiques évoluent en parallèle et sont capables de fonctionner indépendamment l'une de l'autre. Toutefois, elle agissent habituellement en interdépendance, et s'influencent mutuellement, ce qui concourt à amplifier le processus d'activation. La première voie est celle de la synthèse de prostaglandines par les plaquettes. À l'état de repos, les plaquettes ne synthétisent pas de prostaglandines. Dès qu'elles sont stimulées par l'un de leurs activateurs, elles synthétisent plusieurs prostaglandines à partir de l'acide arachidonique qui est libéré de phospholipides de la membrane plaquettaire. Ces synthèses mettent en jeu plusieurs prostaglandines synthétases, dont la cyclooxygénase. Ces prostaglandines sont transformées en partie en dérivés très actifs, et sont également secrétées en dehors de la plaquette. Les prostaglandines et leurs dérivés possèdent d'importantes propriétés biologiques: certaines sont à caractère inflammatoire, comme la capacité d'augmenter la perméabilité vasculaire, et d'autres facilitent les réactions hémostatiques ou thrombogènes: c'est le cas de la thromboxane A_2 qui exerce de multiples actions importantes: déclenchement de la sécrétion d'ADP plaquettaire, agrégation plaquettaire et production d'un vasospasme artériolaire.

FIGURE 2

BIOCHIMIE DE LA SÉCRÉTION ET DE L'AGRÉGATION PLAQUETTAIRES



L'aspirine inhibe les plaquettes en agissant sur la voie de synthèse des prostaglandines. Son action s'explique par l'inhibition irréversible de la cyclooxygénase qui est acétylée par la portion acétyle de la molécule d'aspirine. Comme les plaquettes ne sont pas capables de synthétiser de nouvelles protéines une fois parvenues dans la circulation sanguine, la lésion biochimique est irréversible et persistera jusqu'à la fin de la vie de la cellule. Cette inhibition enzymatique est obtenue presque complètement avec une dose unique de 300 mg d'aspirine chez les sujets normaux.

Ces connaissances approfondies sur le mode d'action de l'aspirine sur les plaquettes nous incitent à tirer des conclusions d'ordre pratique. Ainsi, *premièrement* on comprend mieux maintenant pourquoi l'action de l'aspirine sur l'hémostase est d'intensité modérée, et rarement plus: étant donné la double voie d'activation de la sécrétion plaquettaire et de l'agrégation secondaire qui en résulte, le déficit fonctionnel provoqué par l'aspirine peut être surmonté par une stimulation puissante des réactions plaquettaires, qui, à ce moment-là, utiliseront à plein régime la deuxième voie d'activation (voie alterne). *Deuxièmement,* ces données suggèrent qu'il y aurait avantage à recourir à une bichimiothérapie dans le but d'inhiber plus complètement le processus de sécrétion plaquettaire: il faudrait associer à l'aspirine un médicament inhibant la voie alterne d'activation des plaquettes. Nous avons comparé (figure 3) l'efficacité relative de la sulfinpyrazone et du dipyridamole ajoutés *in vitro* à un plasma riche en

FIGURE 3

INHIBITION DE L'AGRÉGATION PLAQUETTAIRE PAR L'ASPIRINE COMBINÉE AU DIPYRIDAMOLE OU À LA SULFINPYRAZONE.

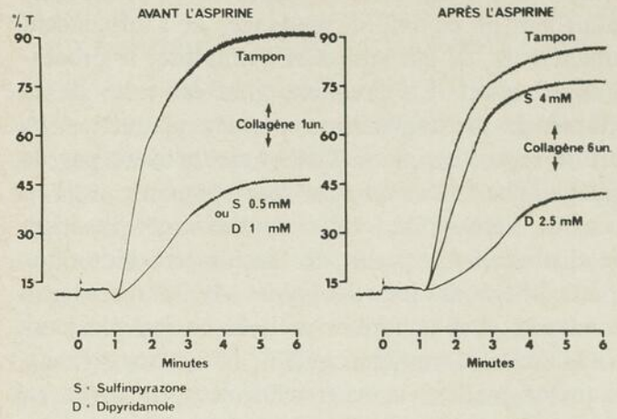


Fig. 3 — Comparaison de l'efficacité du dipyridamole et de la sulfinpyrazone avant et après l'ingestion de 600 mg d'aspirine.

Même méthodologie générale que celle expliquée à la première figure. Des solutions isotoniques et tamponnées à pH 7.4, contenant soit de la sulfinpyrazone (S), soit du dipyridamole (D), sont ajoutées au plasma riche en plaquettes pour donner une gamme de concentrations finales de l'un ou de l'autre de ces médicaments. Avant l'ingestion d'aspirine (figure de gauche) les tracés représentés pour l'agrégation induite par le collagène sont ceux inhibant à 50% l'agrégation produite lorsque du tampon remplace la solution de médicament. Après l'ingestion d'aspirine la concentration de collagène utilisée est beaucoup plus forte, afin de vaincre l'inhibition due à l'aspirine. Dans ces conditions, une concentration de dipyridamole 2½ fois plus élevée qu'avant l'aspirine inhibe la réaction à 50%, tandis que 8 fois plus de sulfinpyrazone inhibe à peine l'agrégation.

plaquettes chez des sujets normaux avant et ensuite après la prise de 600 mg d'acide acétylsalicylique par voie orale. Tel qu'on peut s'y attendre, les doses d'ADP et de collagène nécessaires, après l'administration de l'aspirine, pour obtenir une agrégation plaquettaire assez importante sont plus fortes que celles qui suffisaient avant l'ingestion d'aspirine. L'étude des concentrations de sulfinpyrazone et de dipyridamole nécessaires *in vitro* pour inhiber à 50% l'agrégation plaquettaire révèle qu'après l'administration d'aspirine, la concentration de dipyridamole nécessaire est relativement beaucoup moindre que celle de la sulfinpyrazone. L'on sait que le dipyridamole n'inhibe pas la synthèse des prostaglandines plaquettaires: il est donc possible qu'il agisse en inhibant la voie alterne. Ce résultat expérimental est intéressant étant donné les observations de correction du comportement plaquettaire anormal *in vivo* par l'association de dipyridamole et d'aspirine, et de certains essais thérapeutiques cliniques avec cette combinaison de médicaments (Tableau II). *Troisièmement,* il y a lieu désormais de rechercher des indications spécifiques pour l'administration d'aspirine comme antiplaquettaire: les maladies où la contribution des plaquettes dépendrait essentiellement de la synthèse et de la sécrétion des prostaglandines plaquettaires constitueraient des cibles de choix pour l'acide acétylsalicylique. Celui-ci en effet inhibe totalement la synthèse des prostaglandines plaquettaires, et cette inhibition est irréversible. Ainsi, si la sécrétion plaquettaire de thromboxane A_2 conduisait dans des circonstances particulières à un vasospasme artériolaire d'importance déterminante dans la pathogénie d'une maladie, on pourrait espérer de l'aspirine une efficacité antithrombotique très grande.

COMPLICATIONS HÉMORRAGIQUES

Les antiplaquettaires qui inhibent essentiellement le comportement plaquettaire mais qui ne provoquent pas d'inhibition des fonctions plaquettaires n'occasionnent pas de manifestations hémorragiques à eux seuls. Tel est le cas du dipyridamole et de la sulfinpyrazone. Par contre, on a pu établir une corrélation positive assez étroite entre le degré d'inhibition des fonctions plaquettaires d'une part et l'importance du syndrome hémorragique d'autre part. Lorsque le médicament antiplaquettaire provoque un allongement du temps de saignement, un syndrome hémorragiuqe léger ou modéré peut être observé. En général, lorsque le temps de saignement pratiqué par une méthode sensible n'est pas allongé par la prise d'un médicament antiplaquettaire, les manifestations hémorragiques spontanées ne se produisent pas.

L'atteinte fonctionnelle de l'hémostase provoquée par les antiplaquettaires est en moyenne d'intensité légère lorsqu'elle existe. Toutefois, dans certaines circonstances particulières, les manifestations hémorragiques peuvent être plus importantes: par exemple, on a signalé précédemment le danger de l'administration à fortes doses de divers antibiotiques chez les malades souffrant d'insuffisance rénale ou particulièrement susceptibles de développer une hypovitaminose K. De même, l'administration d'un antiplaquettaire inhibant les fonctions des thrombocytes révèlera des déficits de l'hémostase qui existaient au préalable, mais qui étaient demeurés silencieux: thrombopénie modérée, anomalies constitutionnelles de l'hémostase primaire. De plus, l'administration combinée de plusieurs médicaments antiplaquettaires peut conduire à un déficit assez marqué de l'hémostase: par exemple association de l'aspirine et du dextran.

Enfin, l'association d'un antiplaquettaire avec une médication anticoagulante (héparine ou anti-vitamine K) peut provoquer un syndrome hémorragique sérieux: deux mécanismes peuvent y conduire: soit l'association d'un déficit de la coagulation et d'un déficit fonctionnel de l'hémostase, par atteinte des fonctions plaquettaires, soit encore la potentialisation par le médicament antiplaquettaire de l'action antagoniste de la vitamine K de l'anticoagulant "oral". Par exemple, la sulfinpyrazone déplace le coumadin de son site de liaison de l'albumine plas-

TABLEAU II

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

	Aspirine	*Aspirine et dipyridamole*	*Dipyridamole*	*Clofibrate*	*Dextran (40,000-70,000)*	*Hydroxychloroquine*	*Sulfinpyrazone*
Accidents cérébro-vasculaires (permanents et transitoires)	Efficace (1, 2)	—	Négatif mais essais imparfaits (1)	Négatif mais essais incomplets (1)	—	—	Négatif (analyse préliminaire (1)
Amaurose fugace	(efficace ?)	—	—	—	—	—	Efficace (à reconfirmer ?) (1)
Cardiopathies ischémiques	Prometteur (légère amélior.); à confirmer (1, 2, 3)	— (3)	Négatif mais pas très concluant (1)	Négatif (1)	—	—	Prometteur mais à confirmer (1, 3)
Canules artério-veineuses (hemodialyse)	Efficace mais à confirmer (1)	—	—	—	—	—	Efficace (1)
Prothèses valvulaires cardiaques	Efficace (avec anticoagulation) (1)	Efficace mais à confirmer (1)	Efficace (avec anticoagulation) (1)	—	—	—	—
Cathétérisation cardiaque	Négatif (1)	—	—	—	—	—	—
Thrombo-embolies veineuses							
1. En chirurgie gén.	Négatif (1)	Efficace mais à confirmer (1)	Négatif mais peu concluant (1)	—	Efficace mais résultats inconstants (1)	Efficace mais essais imparfaits (1, 2)	—
2. Après chir. de la hanche	Prometteur: à confirmer (1, 2)	Négatif (1)	—	—	Efficace (1)	—	—
3. En médecine	—	—	—	—	—	—	Prometteur mais non concluant (1, 2)
Maladies artérielles périphériques	Efficace: a) diabétiques (avec anticoag.) (1) b) thrombocytémie avec agrég. spontanée (2)	—	—	—	—	—	—
Microangiopathies thrombotiques	? (2)	? (2)	—	—	? (2)	—	—
Personnes âgées	Négatif mais essai imparfait (1)	—	—	—	—	—	Efficace mais essai imparfait (1)

Légende: Bilan de l'analyse critique des principaux essais thérapeutiques d'après l'auteur. Consulter la bibliographie.
1. Essai(s) thérapeutique(s) prospectif(s) avec tirage au sort.
2. Autres types d'essais thérapeutiques.
3. Essai thérapeutique prospectif avec tirage au sort en cours.

matique: ce faisant, la fraction libre du coumadin est augmentée dans le plasma, et il en résulte une augmentation de son activité pharmacologique au foie. Il en est de même pour la phenylbutazone, les salicylates à fortes doses, et pour de nombreux autres médicaments.

Il faut noter que le bilan présenté dans le tableau synoptique ci-joint (Tableau II) a été mis à jour par l'auteur en octobre 1977.

EFFICACITÉ ANTITHROMBOTIQUE DES MÉDICAMENTS ANTIPLAQUETTAIRES

Le but ultime de la médication antiplaquettaire, d'un point de vue médical en 1977, est de prévenir les accidents thrombo-emboliques et d'autres conséquences circulatoires des réactions plaquettaires. Ce dernier aspect est donc capital. Il a fait l'objet au cours des récentes années d'analyses critiques très sérieuses des recherches cliniques faites à ce sujet jusqu'alors. Mais les essais thérapeutiques cliniques

continuent à s'accumuler, si bien que le verdict de l'efficacité de ces médicaments est en évolution constante. Nous suggérons au lecteur de consulter la bibliographie s'il désire y faire une analyse approfondie des études publiées. De plus, nous lui recommandons de consulter les articles des autres conférenciers qui ont pris part à ce symposium.

Le Tableau II énumère la grande majorité des maladies qui ont fait l'objet d'études cliniques. Avant d'analyser ce tableau synoptique, il est important de faire la distinction entre les résultats provenant d'essais thérapeutiques prospectifs conduits selon toutes les règles de l'art (tirage au sort, etc. . .) et les résultats provenant d'études cliniques d'une autre nature (études rétrospectives, études ne comportant pas de groupes témoins, études de cas particuliers, etc. . .). D'un point de vue scientifique, ces dernières ont surtout une valeur d'orientation, tandis que les premières permettent de tirer des conclusions plus fermes.

L'étude du Tableau II montre que l'aspirine est le médicament qui jusqu'à maintenant a donné des résultats positifs dans le plus grand nombre de maladies différentes. Toutefois, pour les maladies thrombo-emboliques artérielles les plus importantes, c'est-à-dire les accidents cérébro-vasculaires et les cardiopathies ischémiques, les résultats positifs obtenus jusqu'à maintenant, tantôt significatifs d'un point de vue statistique, tantôt non significatifs, n'apportent qu'une amélioration légère (modérée par contre dans certaines maladies cérébro-vasculaires) au pronostic de morbidité et de mortalité thrombo-emboliques de ces malades. De plus, l'analyse plus poussée des données recueillies dans les études chez les malades souffrant de maladies cérébro-vasculaires suggère que certains sous-groupes bénéficient davantage de l'action de l'aspirine: par exemple, les malades qui ont fait *plusieurs* accidents d'ischémie cérébrale ou rétinienne transitoire avant le commencement de la médication, le malade normotendu, et le sujet mâle âgé de plus de soixante ans.

L'analyse des résultats obtenus avec le dextran, le dipyridamole, l'hydroxychloroquine et la sulfinpyrazone suggère que ces médicaments sont efficaces dans des maladies particulières et parfois distinctes de celles où l'aspirine se montre bénéfique.

Une autre donnée intéressante de cette compilation est l'efficacité de l'association de l'aspirine avec le dipyridamole dans certaines maladies partciulières, ou d'un antiplaquettaire avec un anticoagulant.

D'autres combinaisons de traitements ont semblé efficaces chez certains malades souffrant de micro-angiopathies thrombotiques. Vu la nature de cette maladie, ces études n'ont pu être faites avec tirage au sort des malades. On a toutefois semblé obtenir des résultats positifs lorsque un ou des antiplaquettaires étaient utilisés seuls, ou en association avec un anticoagulant, ou avec une splénectomie, ou des corticostéroïdes, ou avec des exsanguino-transfusions ou des plasmaphérèses.

DISCUSSION

Il serait prématuré de prononcer un verdict final sur l'efficacité des antiplaquettaires dans les maladies thrombo-emboliques, les études demeurant fragmentaires et incomplètes dans bien des cas.

Toutefois, certaines données ressortent clairement de l'analyse du mécanisme d'action et de l'efficacité clinique de ces médicaments variés. Ces drogues sont différentes les unes des autres de multiples façons: inhibition ou non des fonctions plaquettaires, modes d'inhibition variables de ces fonctions lorsqu'elle se produit, mécanismes d'action différents à l'échelon moléculaire sur les plaquettes sanguines, propriétés pharmacologiques générales (autres que sur les plaquettes) très différentes, efficacité anti-thrombotique variable selon les médicaments et les maladies.

Il est donc important d'éviter des généralisations non justifiées de ces résultats, en particulier quant aux indications respectives de l'un ou de l'autre de ces antiplaquettaires. Dans la même ligne de pensée, il y a lieu de chercher à mieux définir les domaines d'investigation clinique qui seraient les plus appropriés pour tel ou tel médicament antiplaquettaire.

L'hétérogénéité qui caractérise les propriétés des divers médicaments antiplaquettaires trouve sa contrepartie avec les maladies thrombo-emboliques, surtout artérielles. Les connaissances actuelles de ces accidents thrombo-emboliques nous amènent à conclure que leur pathogénie est passablement hétérogène, dominée tantôt par un, tantôt par un autre processus thrombogène. La découverte de sous-groupes parmi les malades atteints d'accidents cérébro-vasculaires qui bénéficient davantage de l'acide acétylsalicylique illustre à sa façon l'hétérogénéité souvent méconnue de ces maladies et de leur pathogénie.

Dans l'élaboration des stratégies de prévention pharmacologique des thrombo-embolies artérielles, il faut garder à l'esprit que la pathogénie de ces maladies est due à l'interaction de la paroi artérielle anormale et des plaquettes sanguines, dans la plupart des cas, et non pas simplement aux réactions plaquettaires seules. Le Tableau III énumère une série de cibles qui méritent d'être considérées au moment de définir les stratégies de prophylaxie. Il serait logique de diriger l'attaque pharmacologique non

TABLEAU III

CIBLES POUR LA PRÉVENTION PHARMACOLOGIQUE DES THROMBO-EMBOLIES ARTÉRIELLES

Blessure de l'endothélium
Adhésion des plaquettes à l'intima altéré
Agrégation plaquettaire
Sécrétion plaquettaire de substances à propriétés inflammatoires
Coagulation et génération de kinines
Réactions inflammatoires de l'intima

pas seulement sur une ou plusieurs des réactions plaquettaires, mais aussi sur les processus pathogènes de l'intima artériel malade. Les lésions intimales déterminantes sont soit de nature inflammatoire, de type exsudatif ou de type prolifératif (comme la prolifération des cellules musculaires lisses dans le développement précoce des plaques athéromateuses), soit de nature dégénérative lorsque la plaque d'athérome s'est compliquée de sclérose et de thésaurose lipidique.

De telle sorte qu'on peut ajouter aux raisons biochimiques qui conduisent à proposer une bi- ou une polychimiothérapie antiplaquettaire d'autres arguments nous incitant à proposer une polychimiothérapie à visées à la fois artérielle, plaquettaire et sanguine.

Quoi qu'il en soit, il faut garder à l'esprit que la cible artérielle numéro un est l'artériosclérose, et il est probable que l'on ne pourra escompter au mieux qu'une efficacité limitée des médicaments à action antiplaquettaire utilisés seuls, à moins d'accepter un syndrome hémorragique sévère causé par une éventuelle médication antiplaquettaire extrêmement puissante.

L'artériosclérose doit donc demeurer la véritable préoccupation fondamentale pour la prévention des complications thrombo-emboliques des maladies artérielles. Celle-ci est un fléau qui, d'après les études épidémiologiques, se développe en association étroite avec ce qu'il est convenu d'appeler la "société du bien-être", et que Stormoken a appelé, à propos de l'artériosclérose, le "Illfare State". En effet, plusieurs études ont montré que les complications thrombo-emboliques étaient nettement moins fréquentes dans les pays subissant la guerre, comme si le temps de guerre était pacifique pour les artères (modifications de la diète, de l'usage de la cigarette, du stress, de l'exercice physique, et autres). De telle sorte que l'on est conduit à proposer une approche à composantes multiples, soit sur le tabac, la diète, le stress, le métabolisme des lipides, les plaquettes, et autres facteurs sanguins et vasculaires.

D'ailleurs faut-il vraiment proposer essentiellement une polychimiothérapie à visées anti-artérielle et antithrombotique? Personnellement, je crois qu'il faut retenir cette pensée qu'énonçait Yvan Illich dans "Némésis Médicale": "Notre politique ne peut reposer sur l'usage continu de médicaments pour réparer nos fautes".

Résumé

L'auteur discute dans ce travail des médicaments qui ont été utilisés chez l'humain pour inhiber les fonctions plaquettaires, modifier leur comportement in vivo, ou prévenir les thrombo-embolies. Les diverses méthodes d'évaluation de ces médicaments sont discutées, en soulignant leurs avantages et leurs limitations. L'auteur établit une distinction entre les médicaments capables d'inhiber les fonctions plaquettaires chez l'humain et ceux qui modifient le comportement plaquettaire in vivo, sans atteinte significative des fonctions plaquettaires. Le mode d'action de ces médicaments sur les plaquettes est discuté dans une deuxième partie, une atention spéciale étant accordée à la pharmacologie moléculaire de l'action de l'aspirine sur les plaquettes. Dans une troisième partie l'auteur fait le bilan de l'efficacité de ces médicaments pour la prévention des thrombo-embolies chez l'humain, en se fondant sur les résultats des essais thérapeutiques prospectifs et des autres études cliniques qui ont été publiés jusqu'à ce jour.

Summary

The author reviews platelet inhibiting drugs which have been used in man either for inhibiting platelet function or for preventing human thrombo-embolism. In the first part, the various methods of evaluating these drugs when administered to humans are explained and the respective advantages and limitations of each of these methods are discussed. The author distinguishes drugs which inhibit platelet function when administered to humans and other drugs which correct abnormal platelet behaviour in vivo without significant alteration of platelet function tests. In the second part, the mechanism of action of these drugs on human platelets is discussed, a special attention being paid to the molecular pharmacology of the action of aspirin on platelets. In a third part, the author summarizes the clinical efficacy of these drugs for preventing human thrombo-embolism, as assessed by the prospective clinical trials and other clinical studies which have been published so far. The side effects of these drugs are also discussed.

BIBLIOGRAPHIE

Revues générales

1. Gallus, A.S., et Hirsh, J.: Prevention of venous thrombo-embolism. Seminars in thrombosis and hemostasis, **2**: 232-290, 1976.
2. Genton, E., Gent, M. et coll.: Platelet-inhibiting drugs in the prevention of clinical thrombotic disease. New Eng. J. Med., **293**: 1174-1178, 1236-1240 et 1296-1300, 1975.
3. Harker, I.A., Hirsh, J. et coll.: Critical evaluation of platelet-inhibiting drugs in thrombotic disease. Progr. Haematol., **9**: 229-254, 1974.
4. Hirsh, J., Gent, M. et Genton, E.: The current status on platelet suppressive drugs in the treatment of thrombosis. Thrombos. Diathes. Haemorrh., **33**: 406-416, 1975.
5. Jobin, F.,: Plaquettes sanguines et maladies cardiovasculaires. IV. Médicaments inhibant les plaquettes et antithrombotiques. L'Union médicale du Canada, **105**: 1159-1173, 1976.
6. Jobin, F.: Acetylsalicylic acid, hemostasis and human thrombo-embolism. Seminars in Thrombosis and Hemostasis, Janvier 1978.
7. Verstraete, M.: Are agents affecting platelet functions clinically useful? Amer. J. Med. **61**: 897-914, 1976.
8. Weiss, H.J.: Antiplatelet drugs. A new pharmacologic approach to the prevention of thrombosis, Amer. Heart J., **92**: 86-102, 1976.

Publications récentes d'intérêt particulier

9. Andrassy, K., Scherz, M., et coll.: Hemostasis disorder under penicillin G therapy. Thrombosis and Haemostasis, **38**: 310, 1977.
10. Brown, C.H., Bradshaw, W., Natelson, E.A., et coll.: Defective platelet function following the administration of penicillin compounds. Blood, **47**: 949-956, 1976.
11. Carvalho, A.C., Colman, R.W., et coll.: Effect of diazepam on platelet function. Thrombosis and Haemostasis, **38**: 65, 1977.
12. Chohan, I.S., Singh, I., et coll.: Furosemide and platelet functions. Thrombosis and haemostasis, **38**: 250, 1977.
13. de Gaetano, G., Miragliotta, G., Roncucci, R., et coll.: Suloctidil: A novel inhibitor of platelet aggregation in human beings. Thrombosis Research, **8**: 361-371, 1976.
14. Drouet, F.H., Davies, T., Lederer, D.A., et coll.: The effect of ticarcillin on the haemostatic mechanism, J. Pharm. Pharmacol., **27**: 964-966, 1975.
15. Steele, O., Rainwater, J., Ellis, Jr., J., et coll.: Circulation, 53-54: II-124, 1976 (abstract).
16. Fields, W.S., Lemak, N.A., Frankowski, R.F., et coll.: Controlled trial of aspirin in cerebral ischemia, Stroke **8**: 301-316, 1977.
17. Natelson, E.A., Brown, C.H., Bradshaw, W., et coll.: Influence of cephalosporin antibiotics on blood coagulation and platelet function. Antimicrobial agents and chemotherapy, **9**: 91-93, 1976.
18. Saxon, A., Kattlove, H.E., Platelet inhibition by sodium nitroprusside, a smooth muscle inhibitor. Blood, **47**: 957-961, 1976.
19. Steele, P., Rainwater, J., et Genton, E.: Controlled trial of sulfinpyrazone in rheumatic heart disease. Thrombosis and haemostasis, **38**: 194, 1977.
20. The Coronary Drug Project Research Group.: Aspirin in coronary heart disease, J. Chron. Dis., **29**: 625-642, 1976.

ACTION DE L'HÉPARINE

DOSE INFIME D'HÉPARINE	FORMATION DE LA THROMBINE	XII → XIIa XI → XIa ← IX → IXa ← + VIII ↙ X → Xa ← V ANTITHROMBINE III + HÉPARINE
DOSE THÉRAPEUTIQUE D'HÉPARINE	ACTION DE LA THROMBINE	II → IIa (thrombine) ↓ FIBRINOGÈNE → FIBRINE

activation même modeste de la coagulation. Après l'intervention, la coagulation se poursuit à la surface du thrombus ce qui conduit à l'extension du thrombus et au danger d'embolie pulmonaire.

Comme l'illustre la figure 1, il est important de faire une distinction entre la prévention du petit thrombus initial et celle de l'extension du thrombus. Comme il faut moins d'héparine pour empêcher la formation de la thrombine que pour inhiber son action, la prévention du minithrombus initial devient possible avec des doses très faibles d'héparine, alors que seule l'héparinothérapie aux doses habituelles empêchera l'extension d'une thrombose déjà amorcée.

HÉPARINOTHÉRAPIE DANS LES THROMBOSES VEINEUSES: ASPECTS PRATIQUES

Mode d'administration

L'héparine peut s'injecter par voie intraveineuse en perfusion continue ou en injections intermittentes, ou par voie sous-cutanée. L'héparine se donne par voie intraveineuse à la phase aiguë des thromboses alors que les injections sous-cutanées sont réservées aux traitements hépariniques de longue durée, ou aux malades résistants aux antivitamines K ou chez qui les anticoagulants oraux sont contre-indiqués comme par exemple au cours du premier et du troisième trimestre de la grossesse.

Fig. 3
Héparinémie en fonction du temps après: a) perfusion continue; b) injections intraveineuses intermittentes.

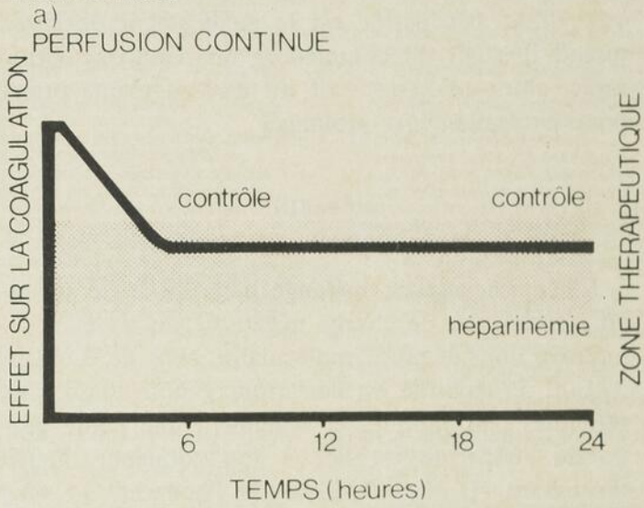
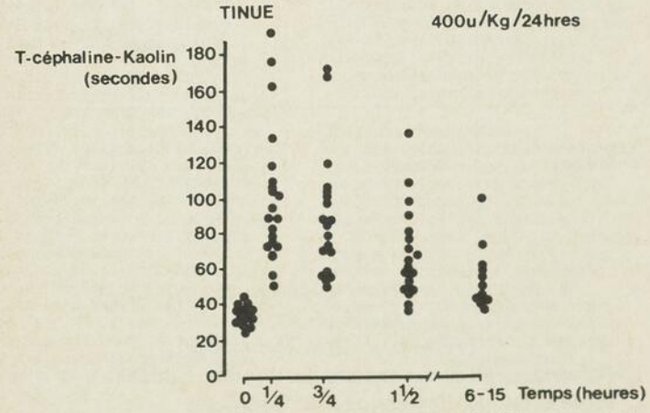


Fig. 2 **VARIATION DE L'EFFET DE L'HEPARINE SUR LA COAGULATION APRES UNE DOSE D'ATTAQUE SUIVIE D'UNE PERFUSION CONTINUE**

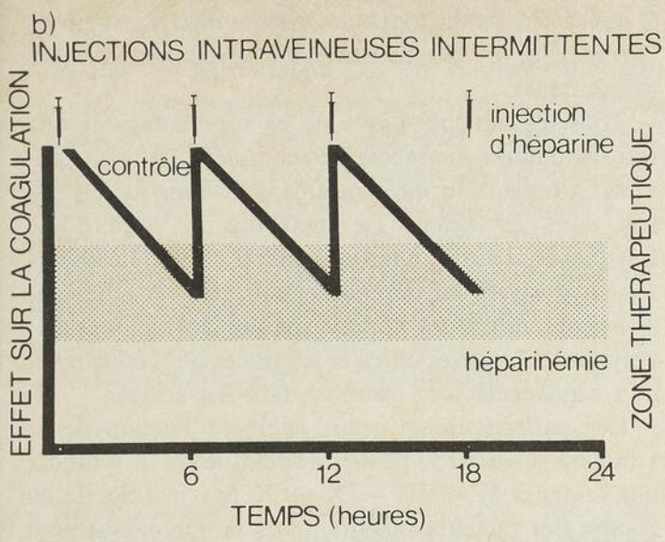


Pour le mode d'administration de l'héparine, voir le texte.

L'effet de l'héparine a été mesuré par le temps de céphaline-Kaolin ajusté pour être sensible à des doses d'héparine de 0.1u/ml de plasma.

i) Perfusion continue

Elle commence par une dose d'attaque de 5,000 unités suivie d'une dose d'entretien de 30,000 unités par 24 heures. Le temps de céphaline-kaolin ou le temps de coagulation doit être fait avant tout traitement puis six (6) heures et vingt-quatre (24) heures après le début du traitement. On répète ensuite ces examens une fois par jour afin de s'assurer que l'effet obtenu est stable. La dose d'héparine doit être suffisante pour maintenir le temps de céphaline-kaolin entre une fois et demie et deux fois le temps du témoin, (entre 60 et 80 secondes pour un témoin de 40 secondes), et le temps de coagulation entre 25 et 30 minutes (figures 3a et 3b).



La dose initiale d'héparine doit être plus faible: a) au début de la période postopératoire en raison des risques d'hémorragies; b) chez les malades atteints gravement d'hypertension artérielle, d'insuffisance hépatique ou d'insuffisance rénale, qui peuvent être hypersensibles à l'héparine. Dans ces cas, la dose d'attaque réduite à 2,000 ou 4,000 unités doit être suivie d'une dose de 15,000 à 20,000 unités par 24 heures, et l'effet de l'héparine sur la coagulation doit être contrôlé plus souvent. La posologie de l'héparine doit alors être ajustée de façon à maintenir le temps de céphaline-kaolin ou le temps de coagulation dans la zone thérapeutique inférieure.

Il faut maintenir le traitement héparinique de 9 à 10 jours et même plus longtemps si les symptômes de thrombose persistent. On peut ensuite commencer les antivitamines K, mais durant 4 à 5 jours le malade reçoit les deux formes d'anticoagulothérapie.

En raison du risque bien connu de septicémie secondaire aux perfusions intraveineuses prolongées, il faut éviter autant que possible les cathéters de plastique et changer de site d'injection toutes les 48 heures. Afin de diminuer le risque d'héparinémie excessive par augmentation imprévue de la vitesse de perfusion du médicament, on doit utiliser une pompe à débit continu ou un régulateur de débit des solutés. On peut installer un petit réservoir de 100 ml entre le flacon qui contient l'héparine et la tubulure du système. Ceci permet de contrôler le débit de la perfusion et d'éviter ainsi que le malade ne reçoive de trop fortes doses d'héparine. La perfusion continue est un excellent mode d'administration de l'héparine mais elle requiert une surveillance étroite tant clinique que biologique. Si cette surveillance n'est pas possible, il est préférable de donner des injections intermittentes.

ii) Injections intraveineuses intermittentes

La figure 3b montre qu'une injection intraveineuse d'héparine produit un effet anticoagulant important qui décroît graduellement dans les heures qui suivent. En général on administre l'héparine toutes les quatre (4) heures, soit à dose fixe, soit à une dose que l'on ajuste afin d'obtenir un temps de céphaline-kaolin d'environ 50 secondes ou un temps de coagulation de 15 à 20 minutes au moment qui précède une injection. La dose habituelle est de 25,000 à 30,000 unités par 24 heures. Dans la pratique il est difficile de bien vérifier par les épreuves de coagulation l'efficacité de l'héparinothérapie intermittente. Le but principal des contrôles biologiques est de s'assurer que l'effet anticoagulant est suffisant et non excessif. Généralement, un premier contrôle se fait environ deux heures après une injection d'héparine afin de s'assurer qu'un effet anticoagulant a été obtenu. Un autre examen doit précéder immédiatement une injection afin de vérifier s'il y a cumulation de l'héparine. Il s'agit ensuite de répéter ces contrôles deux (2) fois par jour, en particulier au début du traitement. Il est presque impossible d'obtenir par des doses intermittentes d'héparine l'effet anticoagulant idéal illustré dans la figure 3. Les fluctuations de l'héparinémie sont inévitables avec ce mode d'administration du médicament.

iii) Injections sous-cutanées d'héparine

L'héparine se donne parfois à doses thérapeutiques par voie sous-cutanée, en particulier chez des malades vus en consultation externe comme par exemple certaines femmes enceintes que l'on ne veut pas hospitaliser durant neuf (9) mois seulement parce qu'un traitement héparinique est indiqué. L'héparinémie varie beaucoup au cours de ce traitement et il est possible que l'effet anticoagulant ait complètement disparu dans les heures qui précèdent une injection. Il s'agit donc d'un mode d'administration de l'héparine moins efficace que le traitement intraveineux. Le traitement commence par une dose de 10,000 unités toutes les huit (8) heures, ou de 15,000 unités toutes les douze (12) heures. La dose et la fréquence des injections sont ensuite déterminées de façon à produire un effet anticoagulant durant la majeure partie d'une période de vingt-quatre (24) heures. Afin d'éviter des hémorragies locales graves il faut utiliser une aiguille de petit calibre, injecter l'héparine dans la couche adipeuse sous-cutanée de la paroi abdominale antérieure ou des cuisses, et appliquer après chaque injection une pression durant au moins cinq (5) minutes au site de l'injection. Des solutions concentrées d'héparine par exemple 25,000 unités/ml sont préférables car elles permettent des injections de petit volume. Cependant, il faut prendre soin, avec ces solutions concentrées, d'éviter les doses trop fortes d'héparine.

En résumé, la perfusion continue est le mode d'administration de choix de l'héparine si l'on dispose de bons moyens de contrôle, car elle assure un

effet anticoagulant stable. Les injections intraveineuses intermittentes données toutes les quatre (4) heures sont d'une efficacité satisfaisante. Enfin, l'héparinothérapie par voie sous-cutanée est réservée à certains cas spéciaux, lorsque les injections intraveineuses sont impossibles ou que le malade est ambulant et suivi en consultation externe.

VARIATIONS DE L'EFFET DE L'HÉPARINE SUR LA COAGULATION

Qu'arrive-t-il lorsque l'on donne à plusieurs sujets qui font une thrombose veineuse une dose comparable d'héparine, calculée d'après leur poids? Quelle est la réaction de différents malades à une même dose d'héparine? La figure 2 résume une étude faite chez des malades porteurs d'une thrombose veineuse confirmée. Tous ces malades ont reçu une dose d'héparine de 70 unités par kilogramme, ce qui équivaut à environ 5,000 unités d'héparine pour un sujet qui pèse 70 kilogrammes. Le sang de chaque malade a été prélevé 15, 45, et 90 minutes après l'injection d'héparine. Par la suite, les mêmes malades ont reçu en perfusion continue, 400 unités d'héparine par kilogramme par vingt-quatre (24) heures. L'action de ce traitement sur la coagulation a été très variable d'un malade à l'autre. Chez certains sujets, cet effet était très peu marqué, même au cours des quinze (15) minutes qui suivaient l'injection de 5,000 unités d'héparine, tandis que chez d'autres, la même injection produisait une hypocoagulabilité importante. Dans plusieurs cas, la coagulation était très peu modifiée quatre-vingt-dix (90) minutes après la dose d'attaque de 5,000 unités d'héparine. Ainsi, lorsqu'on administre l'héparine à la dose de 5,000 unités toutes les six (6) ou huit (8) heures comme cela se fait assez souvent, il ne faut pas s'attendre à un effet anticoagulant de plus de deux (2) ou trois (3) heures chez la plupart des malades.

Les faits expérimentaux et cliniques démontrent qu'une bonne héparinothérapie doit viser à obtenir un temps de coagulation de deux (2) à trois (3) fois supérieur à celui du témoin, ou un temps de céphaline de une fois et demie à deux (2) fois supérieur à celui du témoin. Dans ces conditions, le risque de récidive de la thrombose est très faible, de même que le risque d'hémorragies.

ANTIVITAMINES *K*

Métabolisme et mode d'action

Il existe deux groupes d'antivitamines K: les dérivés de la coumarine et les dérivés de l'indanedione. Ce sont des substances organiques simples, de faible poids moléculaire, qui sont rapidement absorbées par voie digestive. Les antivitamines K se lient à l'albumine dans une proportion de 90 à 99% de sorte que seule une fraction du médicament absorbé est active. La demi-vie de ces substances varie de 2 heures et demie pour le biscoumacétate d'éthyle (Tromexan) à 160 heures pour le phenprocoumon (Marcumar).

Tous les anticoagulants de ce type subissent une transformation métabolique complète et sont éliminés sous une forme modifiée, soit dans les urines, soit dans les selles. Le métabolisme varie d'une substance à l'autre, mais en général ces médicaments sont hydrolysés en dérivés inactifs par certaines enzymes du réticulum endoplasmique des cellules hépatiques. Les métabolites et les traces de médicament non transformé sont excrétés dans les urines.

Les anticoagulants oraux inhibent l'action de la vitamine K au stade post-ribosomique de la synthèse des facteurs II - VII - IX et X par le foie. Il en résulte des facteurs inactifs, mais imunologiquement identifiables. Il existe dans les chaînes latérales de l'acide glutamique de ces protéines modifiées, un manque de plusieurs groupements carboxyles nécessaires à la fixation du calcium. Or le rôle du calcium est de former des liens entre ces facteurs de coagulation et les phospholipides. Sans calcium, la liaison entre la molécule et les phospholipides ne se fait pas et les facteurs de coagulation ne sont pas activés.

L'effet des antivitamines K n'apparaît que lorsque les facteurs normaux de coagulation ont été éliminés par catabolisme physiologique. Ainsi, le taux plasmatique maximum de la warfarine sodique apparaît six (6) heures après une dose orale, mais son effet anticoagulant maximum ne se produit que de 36 à 72 heures après la prise du médicament. Ce retard s'explique par le fait que les facteurs de coagulation visés ont une demi-vie déterminée (Tableau 1). Le facteur VII a une demi-vie de 4 à 5 heures mais les autres facteurs (II - IX et X) ont une demi-vie beaucoup plus longue. Avec les antivitamines K, l'effet anticoagulant n'apparaît que lorsque tous ces facteurs ont été éliminés du plasma circulant. Normalement il faut attendre environ deux (2) jours pour que l'action anticoagulante soit suffisante.

TABLEAU I

DEMI-VIE DES FACTEURS PLASMATIQUES DE COAGULATION ET DES PLAQUETTES IN VIVO.

Facteurs	*Demi-Vie (Heures)*
VII	4-5
V | VIII	15
IX	25
X | XII	40
II PROTHROMBINE	60
I FIBRINOGENE; XIII	90
PLAQUETTES	100-120

SURVEILLANCE BIOLOGIQUE DE L'ANTICOAGULOTHÉRAPIE PAR VOIE ORALE

L'effet des antivitamines K sur la coagulation se mesure en général par le temps de Quick ou par le thrombotest, mais d'autres épreuves comme le "P et P" et le temps de céphaline-kaolin peuvent être utiles. Le temps de Quick n'est pas sensible à la diminution du facteur IX alors que le thrombotest est sensible à la diminution des quatre (4) facteurs de coagulation dépendant de la vitamine K. En fait, le temps de Quick est moins coûteux et mesure de façon satisfaisante l'action des antivitamines K.

PLAN DE TRAITEMENT

Habituellement, l'anticoagulothérapie par voie orale commence par une dose d'attaque suivie de doses progressivement décroissantes jusqu'à ce qu'on atteigne une dose quotidienne d'entretien capable de produire et de maintenir l'effet thérapeutique désiré. Bien que cette façon de procéder agisse plus rapidement sur le temps de Quick, un allongement exagéré du temps de Quick peut survenir de façon imprévue. Il est possible d'éviter cet écueil en modifiant les doses d'antivitamines K comme on l'a proposé pour la warfarine. Lorsqu'on administre ce médicament à la dose de 10 à 15 mg par jour sans dose d'attaque, on abaisse progressivement jusqu'à moins de 35% l'activité des facteurs du complexe prothrombique, mais un peu plus lentement qu'avec une dose d'attaque. L'activité des facteurs II, IX et X diminue au même rythme qu'avec une dose d'attaque; seule l'activité du facteur VII décroît plus lentement.

On doit répéter le temps de Quick ou le thrombotest trois (3) fois durant la première semaine de traitement, puis chaque semaine, jusqu'à ce qu'une dose d'entretien stable soit atteinte. À partir de ce moment, les contrôles biologiques peuvent se faire toutes les deux (2) ou trois (3) semaines.

FACTEURS DE VARIATION DE L'EFFET DES ANTIVITAMINES K

Certains facteurs peuvent modifier l'action des anticoagulants oraux (Tableau 2ù, parmi ces facteurs, les plus importants sont les médicaments et ils peuvent agir de plusieurs façons. Ils peuvent:

1) diminuer l'absorption de la vitamine K (v.g. la cholestyramine);

2) modifier l'absorbtion des dérivés coumariniques soit en la diminuant (v.g. les barbituriques, la cholestyramine) soit en l'augmentant (v.g. la nortriptyline);

3) diminuer la liaison des antivitamines K avec l'albumine de sorte que la concentration du produit actif libre est plus forte dans le plasma. C'est le mécanisme le plus fréquent de l'augmentation de l'effet anticoagulant des antivitamines K et celui dont les conséquences sont les plus graves. Les médicaments le plus souvent responsables de cette complication sont les sulfamidés à action prolongée, la phénylbutazone, la sulfinpyrazone, l'aspirine à des doses supérieures à 3 gm par jour, et l'hydrate de chloral;

4) modifier le taux d'inactivation des dérivés coumariniques par le système enzymatique oxydant du foie. La vitesse d'inactivation des antivitamines K peut être augmentée (v.g. les barbituriques, la glutéthimide) ce qui entraîne une diminution plus rapide de l'effet anticoagulant, ou diminuée (v.g. l'allopurinol, la nortriptyline, la chloramphenicol) et conduire à une anticoagulation excessive. Par exemple, un malade reçoit des barbituriques en même temps que des antivitamines K durant son séjour à l'hôpital. À son départ, il continue de prendre des anticoagulants oraux mais cesse de prendre des barbituriques: après 5 ou 10 jours, il se produira un allongement progressif du temps de Quick à mesure que l'effet des barbituriques diminuera.

5) modifier la concentration plasmatique des facteurs de coagulation dépendant de la vitamine K en agissant sur leur taux de synthèse ou sur leur catabolisme, et ainsi faire varier l'effet anticoagulant des dérivés coumariniques. Les oestrogènes, par exemple, peuvent augmenter la concentration plasmatique des facteurs du complexe prothrombique peut-être en influençant leur taux de synthèse, alors que la thyroxine accélère leur catabolisme.

6) diminuer les fonctions plaquettaires et ainsi ajouter une anomalie de l'hémostase primaire, (v.g. l'aspirine, la phénylbutazone).

À moins de nécessité absolue, les malades traités aux antivitamines K ne doivent prendre aucun des médicaments dont il vient d'être question. Il faut leur prescrire des médicaments sans interaction avec les anticoagulants oraux. De nombreux autres médicaments non mentionnés dans ce travail peuvent modifier l'action des antivitamines K. C'est pourquoi les malades soumis à une anticoagulothérapie par voie orale doivent prendre le minimum d'autres médicaments. S'il faut modifier la thérapeutique non anticoagulante chez ces malades, on doit rapprocher les contrôles du temps de Quick durant plusieurs semaines après l'addition ou la soustraction d'un médicament. Il peut exister une hypersensibilité aux

TABLEAU II

FACTEURS DE VARIATION DE L'EFFET DES ANTIVITAMINES K

Potentialisateurs	*Inhibiteurs*
Medicaments (voir le texte)	Medicaments (voir le texte)
Insuffisance hepatique	Résistance hereditaire
Déficit en vitamine K	
Insuffisance cardiaque	
Diarrhée	
Augmentation du métabolisme (v. g. hyperthermie, thyrotoxicose)	

anticoagulants oraux chez les malades dont les fonctions hépatiques sont atteintes, car la synthèse des facteurs de coagulation est diminuée dans ces cas.

COMPLICATIONS DE L'ANTICOAGULOTHÉRAPIE

La complication la plus importante de l'anticoagulothérapie, qu'il s'agisse de l'héparine ou des anti-vitamines K, demeure l'hémorragie. Il serait juste d'ajouter que, lorsque le traitement est bien surveillé, cette complication est rare, sauf en cas de traumatisme ou dans la période postopératoire. Un saignement peut également mettre en évidence une lésion sub-clinique comme par exemple une néoplasie digestive ou un ulcère peptique.

MÉDICAMENTS FIBRINOLYTIQUES

Les substances fibrinolytiques utilisées en clinique sont la streptokinase et l'urokinase. Il s'agit d'activateurs du plasminogène. Le mode d'action de la streptokinase est un peu plus compliqué, mais à toute fin pratique, ces deux substances transforment le plasminogène en plasmine qui est une enzyme fibrinolytique. La fibrinolyse est précisément l'effet thérapeutique recherché. Cependant, la plasmine exerce aussi son activité lytique sur d'autres protéines plasmatiques, comme le fibrinogène, le facteur VIII, le facteur V, et ceci peut causer des hémorragies graves. Les médicaments fibrinolytiques sont utiles en principe mais le risque d'hémorragies est plus élevé avec ces médicaments qu'avec les anticoagulants.

Il semble cliniquement bien établi que la streptokinase et l'urokinase accélèrent la lyse des thrombi veineux récents de même que celle des embolies pulmonaires récentes. Les résultats sont plutôt décevants dans la maladie coronarienne, et bien qu'on possède certaines preuves de lyse de thrombi artériels, les tentatives d'enlever ces thrombi sont plutôt d'ordre chirurgical.

Nous avons tenté de faire une synthèse de la question des anticoagulants. Nous discuterons plus tard de façon plus appronfondie du traitement des thromboses veineuses.

Résumé

L'auteur discute dans ce travail des principes d'utilisation de l'héparine et des antagonistes de la vitamine K, et aborde brièvement le sujet des médicaments fibrinolytiques. Après avoir discuté du mécanisme et du mode d'action de l'héparine, l'auteur explique les principes qui doivent guider l'utilisation de ce médicament lorsqu'il s'agit soit de prévenir la formation d'un thrombus soit d'empêcher l'extension d'un thrombus déjà formé. Les divers modes d'administration de l'héparine, par voie intraveineuse ou par voie sous-cutanée, sont discutés, en soulignant leurs avantages et leurs inconvénients respectifs, d'un point de vue théorique et d'un point de vue pratique. Dans une deuxième partie, le métabolisme et le mode d'action des antagonistes de la vitamine K sont passés en revue; après quoi, certaines règles pratiques pour le plan de traitement et sa surveillance biologique sont résumées. L'auteur insiste ensuite sur les nombreux facteurs de variation de l'effet des anti-vitamines K dans l'organisme humain, qui potentialisent ou contrecarrent l'action de ces médicaments. En dernière partie, la place des enzymes fibrinolytiques dans le traitement des thrombo-embolies veineuses et artérielles chez l'humain est discutée brièvement.

Summary

The principles of the administration of heparin and oral anticoagulants are reviewed in this paper, and the place of fibrinolytic drugs is also briefly discussed. In the first part, the metabolism and the mode of action of heparin on blood coagulation is discussed. This is followed by some principles for the use of heparin either to prevent the formation of a thrombus or to prevent the extension of an already developed thrombus. The various modes of heparin administration, intravenously or subcutaneously, are discussed, and the respective advantages and limitations or side effects of these various techniques are discussed, in theory and in practice. In a second part, the metabolism and mode of action of the vitamin K antagonists are reviewed. This is followed by some practical rules for the administration and biological control of oral anticoagulants. The author pays a special attention to the various factors which modify the effect of vitamin K antagonists in humans, either by increasing or by decreasing their pharmacological effect. In a third part, the place of fibrinolytic enzymes in the treatment of human thromboembolism is briefly discussed.

Lecture suggérée:

Gallus, A.S., Hirsh, J.: Treatment of venous thromboembolic disease. Seminars Hemostasis Thrombosis. 2: 291-331, 1976.

PRÉVENTION ET TRAITEMENT DES THROMBO-EMBOLIES D'ORIGINE CARDIAQUE

Edward GENTON M.D.*

PRÉVENTION ET TRAITEMENT DES THROMBOEMBOLIES D'ORIGINE CARDIAQUE

INTRODUCTION

Jusqu'à présent au cours de ce colloque, l'accent a porté sur la pathogénie de la thrombose et sur certains abords pharmacologiques en vue d'enrayer le processus thrombotique. Nous concentrerons maintenant nos propos sur le sujet des thrombo-embolies d'origine cardiaque. Le coeur constitue une source importante de thrombo-embolies et on ne peut qu'être frappé par la fréquence des embolies qui proviennent du coeur.

Quel que soit le genre d'affection cardiaque que l'on examine, que ce soit une lésion des valves, de la circulation coronaire ou du myocarde lui-même, la thrombose et l'embolie en sont des complications importantes. Ainsi, dans l'endocardite, quelle soit bactérienne ou non, comme dans les néoplasmes et dans les affections vasculaires du collagène ou autres, les emboles sont très fréquents. Dans les problèmes myocardiques primaires, comme dans la myocardiopathie, plus de la moitié des malades font des thrombi pariétaux qui intéressent les oreillettes ou les ventricules et qui donnent lieu à des complications cliniques dans environ un tiers des cas. Le sujet de la thrombose et de l'embolie dans l'infarctus du myocarde vous est bien connu et j'aurai à y revenir plus tard. Dans l'évolution des maladies valvulaires du coeur, quelles soient rhumatismales ou non, la thrombose et l'embolisation se produisent fréquemment; le problème en devient un de première grandeur dans le cas d'insertion de valves prothétiques.

Comme cause de thrombose, les emboles venant de l'oreillette ou du ventricule droits peuvent s'engager dans la circulation pulmonaire. Plus fréquemment peut-être, le coeur gauche (l'oreillette gauche, la valve mitrale, le ventricule gauche) est à l'origine de thromboses et d'embolisation; dans ces cas, les emboles peuvent se loger dans n'importe quelle partie de la grande circulation et s'introduire dans les coronaires, les vaisseaux cérébraux, la circulation viscérale ou celle des extrémités et y déclencher de graves désordres.

Dans la présente communication, j'aimerais insister sur le sujet des thrombo-embolies associées à la maladie coronarienne tant chez les malades ayant fait un infarctus du myocarde en phase aiguë ou chronique que chez ceux qui ont subi un pontage aorto-coronaire. Un autre groupe de malades dont j'aimerais parler sont les porteurs d'affections valvulaires avec ou sans prothèse de remplacement.

MALADIE CORONARIENNE

INFARCTUS DU MYOCARDE

1) Anticoagulants

Je suppose que peu de sujets peuvent soulever autant de controverse que celui des anticoagulants dans la maladie coronarienne. Vous n'ignorez sûrement pas qu'il y a des preuves à l'effet que la thrombose participe à la pathogénie de l'artériosclérose, et personne ne met en doute qu'une fois l'artériosclérose installée, la thrombose joue un rôle très important dans les complications qui marquent son évolution. Ce n'est que depuis une dizaine d'années, j'imagine, que le médecin prescrit régulièrement des anticoagulants aux malades qui font un infarctus du myocarde au stade aigu, et la majorité des praticiens continuent d'employer les anticoagulants à titre de prévention secondaire dans la phase chronique. Il est intéressant de faire le point sur ce sujet comme l'ont fait récemment Rogel et ses collaborateurs qui ont procédé à un sondage des habitudes d'ordonnance des médecins en rapport à l'anticoagulation dans la maladie coronarienne. Leur enquête a montré que dans le traitement de l'infarctus aigu du myocarde, il existe une variation incroyable dans l'usage des anticoagulants aux E.U., en Angleterre et en Europe. Alors qu'en Europe il est encore de pratique usuelle d'employer des anticoagulants, environ seulement 25 à 30 p. 100 des médecins des E.U. s'en servent dans l'infarctus aigu du myocarde et très peu de médecins britanniques ont recours à cette forme de traitement. Quelques-uns maintenant n'emploient les anticoagulants que dans la conduite du traitement des malades atteints de maladie chronique des coronaires; plusieurs médecins européens continuent d'employer

Professeur agrégé, Département de médecine, et vice-doyen, Faculté de médecine, Université MacMaster, Hamilton, Ontario, Canada L8S 4J9.

TABLEAU I

INFARCTUS AIGU DU MYOCARDE
EFFET DES ANTICOAGULANTS SUR LA MORTALITÉ

Auteurs	*Année*	*Sujets*	*Mortalité %* *Non traités*	*Traités*
Hilden	1961	800	25	23
CMR	1969	1,427	18	16
Drapkin	1971	745	16	15
Va* (E.U.)	1973	999	11	10

*Veterans Administration

les anticoagulants en prévention secondaire alors que peu de médecins en Angleterre et aux E.U. le font. La question qui surgit est celle-ci: qu'est-ce qui a amené ce remarquable changement et comment expliquer cette divergence?

Plusieurs auteurs se sont penchés sur les effets des anticoagulants dans l'évolution des malades atteints d'infarctus du myocarde dans la prévention secondaire de l'infarctus. Quatre de ces travaux sont indiqués au Tableau I. Ces études portent sur un assez grand nombre de malades; elles ont été bien conçues et apparemment bien conduites permettant de tirer des conclusions significatives. La plupart d'entre elles cherchaient à déterminer l'effet des anticoagulants sur la mortalité de l'infarctus aigu du myocarde et toutes en sont venues à la conclusion qu'il n'existe aucune réduction importante dans la mortalité. Ces données ont persuadé la plupart des médecins d'abandonner l'usage des anticoagulants

Sur le plan clinique, dans les deux études qui ont relevé cet aspect, on a trouvé que les emboles intéressant les artères ou les veines cérébrales avaient causé des accidents cérébraux vasculaires chez 2½ à 3 p. 100 des sujets. Les artères périphériques avaient été la cible chez quelques malades et des thromboses veineuses d'importance clinique avaient été notées chez quelque 5 à 10 p. 100 des sujets. Si l'on se reporte à la fréquence d'embolisations observées à l'autopsie, on s'aperçoit que de 50 à 60 p. 100 des malades qui sont morts d'infarctus aigu du myocarde sont porteurs d'un thrombus mural. Des embolies pulmonaires ont été découvertes dans environ un tiers des cas de l'étude de Hilden et de celle des Anciens Combattants.

Si l'on tient compte de l'inefficacité de l'évaluation clinique dans le dépistage des thromboses veineuses, ces données sont encore plus impressionnantes. Le Tableau II énumère un certain nombre d'études sur la fréquence d'une scintigraphie positive des jambes révélant la présence d'une thrombose des veines profondes. Comme vous le savez, la corrélation entre une scintigraphie positive et une thrombose veineuse trouvée par veinographie est fort élevée, dépassant 90 p. 100. La thrombose des veines profondes se produit dans 20 à 50 p. 100 des malades qui font un infarctus aigu du myocarde, la moyenne s'établissant à 30 p. 100. Il existe dans ce groupe des malades qui sont particulièrement exposés, comme ceux qui font de l'insuffisance cardiaque, ceux qui ont déjà fait des thrombo-embolies veineuses, les porteurs de varices, les obèses et quelques autres.

TABLEAU II

FRÉQUENCE DES THROMBOSES VEINEUSES PROFONDES, DÉTECTÉES PAR SCINTIGRAPHIE, DANS L'INFARCTUS DU MYOCARDE.

Auteurs	*Année*	*Nombre de sujets*	*Scintigrammes positifs (%)*
Murray et coll.	1970	35	35
Nicolaides et coll.	1971	13	38
Maurer et coll.	1971	90	37
Pussell et coll.	1972	15	53
Handley et coll.	1972	24	29
Gallus et coll.	1973	40	23
Warlow et coll.	1973	61	18
	TOTAL:	278	MOYENNE: 30

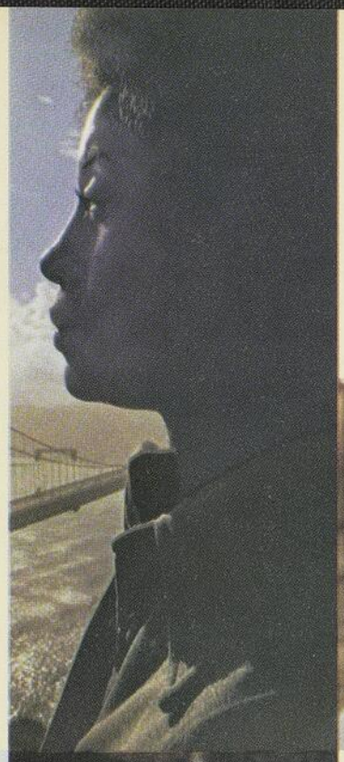
et ceci explique le changement des habitudes de prescrire que je viens de mentionner.

Si nous considérons ces quatre études et examinons le sujet de la thrombo-embolie d'une manière un peu plus critique, nous discernons un tableau différent parce qu'elles ont toutes relevé la fréquence des thrombo-embolies au cours de l'évolution de malades faisant un infarctus aigu du myocarde. De 10 à 15 p. 100 de ceux-ci ont fait des embolies d'importance clinique et dans les séries où elles étaient les plus fréquentes, environ 2 à 4 p. 100 des malades en sont morts.

On ne peut éviter de conclure que la thrombose des veines profondes se présente fréquemment chez les malades qui font un infarctus du myocarde, que l'embolie pulmonaire n'est pas une complication rare et enfin que les embolies aux autres lits vasculaires sont fréquentes et entraînent la mort d'environ 2 à 4 p. 100 des malades.

Si l'on consdière maintenant les effets de l'anticoagulation sur la fréquence des thrombo-embolies dans ces mêmes études où la mortalité n'a pas été affectée par les médicaments, nous constatons que les thromboses veineuses chez les malades qui sont

Des millions de femmes
partageant le même sort...





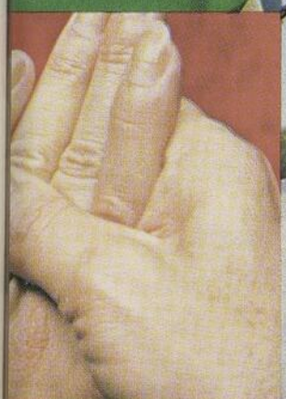


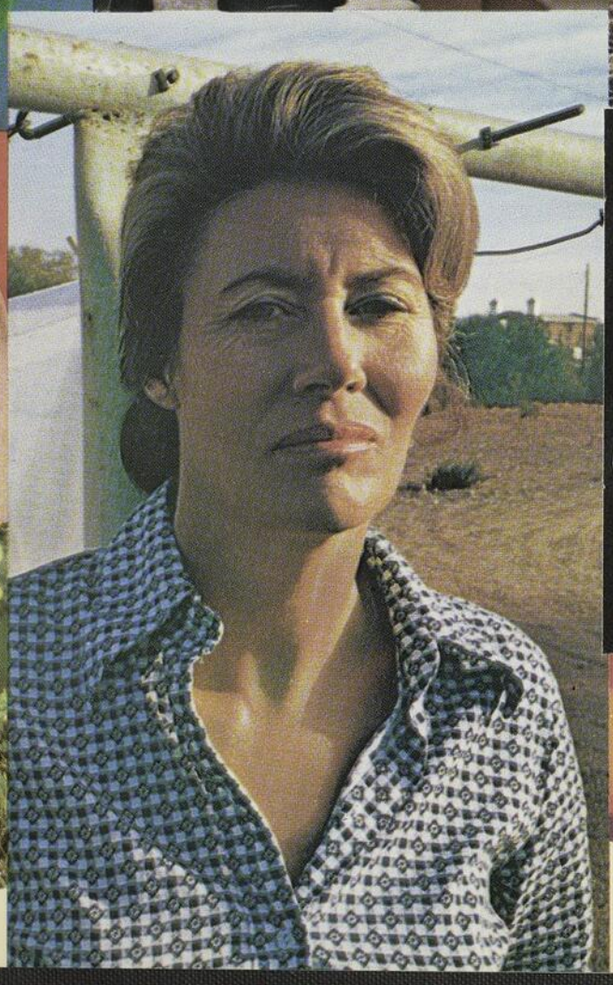


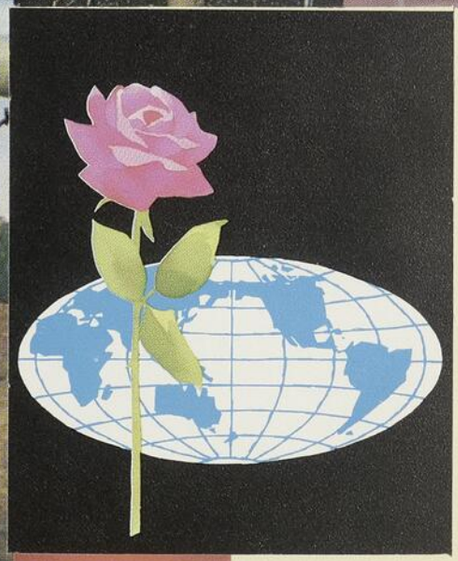










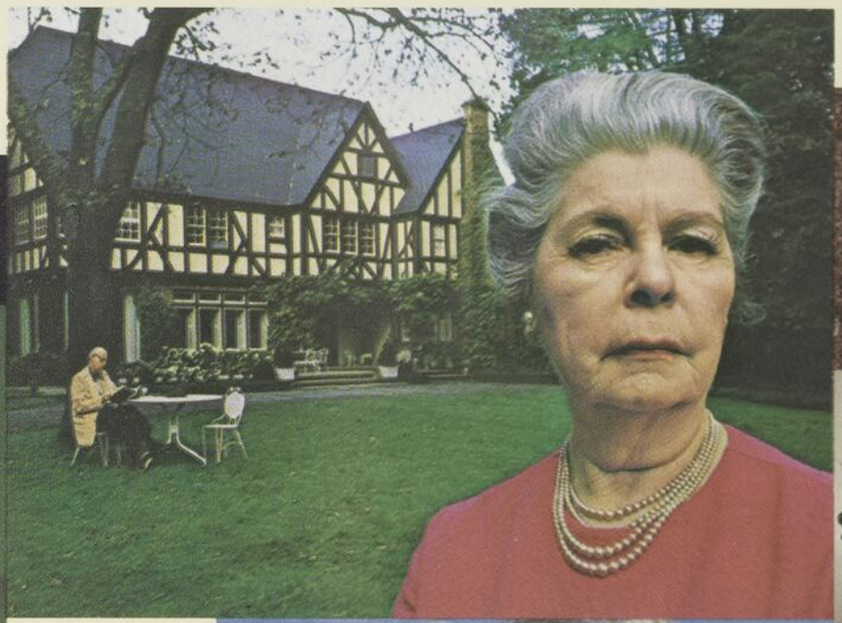




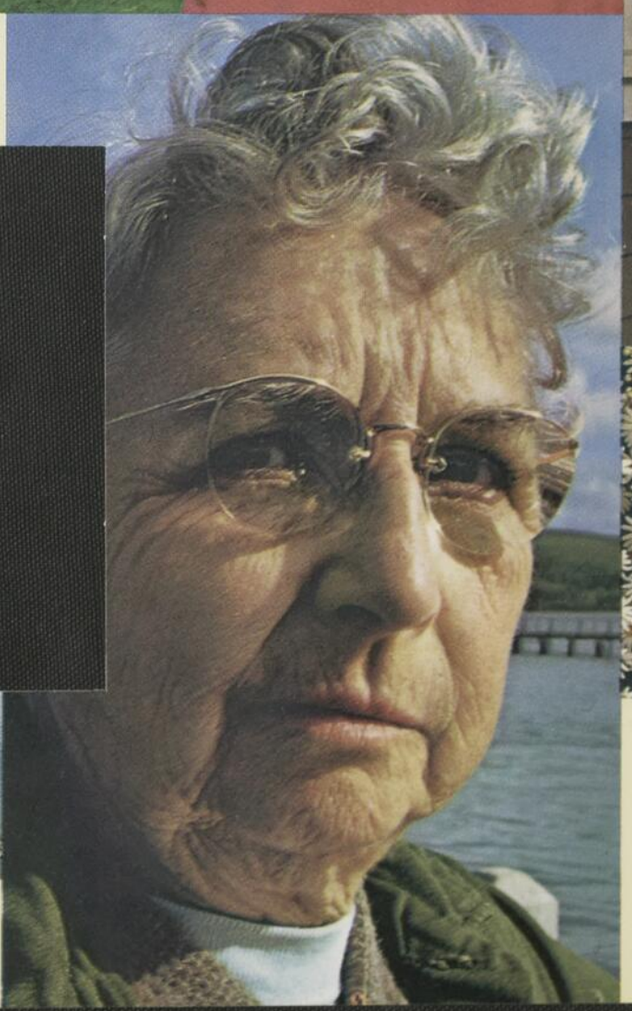
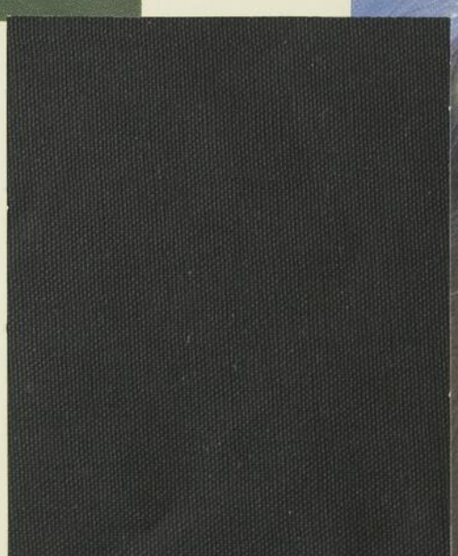


pour traverser la ménopause et les années subséquentes

Il est rassurant de songer que depuis plus de 35 ans et dans 37 pays, des millions de femmes ont profité et profitent toujours des avantages de Prémarine.







Depuis le traitement des symptômes physiques et émotifs gênants de la ménopause... jusqu'au soulagement de l'atrophie vaginale postménopausique... et à la régression de l'ostéoporose œstrogéno-carentielle... les avantages de la thérapeutique substitutive sont appréciés à travers le monde.

Le produit d'œstrogènes de loin le plus prescrit est Prémarine, un composé de source naturelle.

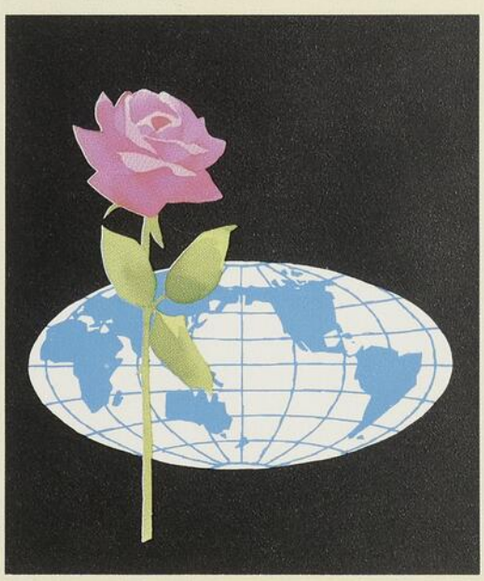


En administration cyclique, et selon une posologie appropriée, Prémarine peut fournir une thérapeutique substitutive efficace rarement accompagnée d'effets secondaires et d'hémorragies non anticipés. Les données expérimentales et cliniques fournies dans une bibliographie de plus de 1000 titres ont confirmé de façon irréfutable la valeur de l'œstrogénothérapie substitutive avec Prémarine. Aucun autre œstrogène voit son usage fondé sur une bibliographie aussi impressionnante. Aucun autre produit est une réplique quantitative fidèle de Prémarine. Les œstrogènes conjugués servant à la fabrication de Prémarine sont extraits exclusivement de sources naturelles sans substituts ou suppléments synthétiques.

Prémarine est généralement mieux tolérée que les œstrogènes synthétiques† et elle soulage littéralement des millions de femmes carencées en œstrogènes en leur redonnant ce qu'elles ont perdu. Les tranquillisants ne produisent pas un effet de cette nature.

Prémarine, l'œstrogénothérapie de tous les stades de carence œstrogénique prescrite par des centaines de milliers de médecins dans le monde entier. Prémarine est un produit de la recherche canadienne, un produit d'Ayerst, pourvoyeur du monde entier.

pour traverser la ménopause et les années subséquentes.



Prémarine*

(comprimés d'œstrogènes conjugués D.N.C.)

†Consensus de la recherche sur la ménopause, juin 1976, pages 44 à 46.

l'œstrogénothérapie de tous les stades de carence œstrogénique... Prémarine, œstrogènes conjugués, D.N.C.

ACTION. *Effets métaboliques et somatiques.* Les œstrogènes ont pour fonction de favoriser la croissance et le maintien des voies génitales et des caractères sexuels secondaires de la femme. Ainsi, ils stimulent la croissance du vagin, de l'utérus et des trompes de Fallope de même que celle des seins. Indirectement, ils contribuent à la formation du squelette, au maintien du tonus et de l'élasticité des structures urogénitales, produisent des modifications des épiphyses des os longs déterminant les poussées et la fin de la croissance, la poussée des poils axillaires et pubiens et la pigmentation des mamelons et des organes génitaux. Les œstrogènes affectent le métabolisme du calcium et du phosphore et sont impliqués dans le maintien de la structure osseuse normale. Aussi, dans les états de carence œstrogène prolongée, l'administration d'œstrogènes est susceptible de modifier les changements de la structure osseuse associés à la dégénérescence. *Effets sur la menstruation.* Le flux et le reflux de l'hormone gonadique féminine produit le cycle cataménial normal. Au cours du cycle pré- et anovulatoire, les œstrogènes déterminent le déclenchement des règles. Ils ne stimulent pas l'ovulation. Les taux d'œstrogènes s'élèvent au cours de la première moitié du cycle menstruel. Au milieu de la seconde moitié du cycle, le corps jaune sécrète des taux élevés d'œstrogènes et de progestérone. Le déclin de l'activité œstrogène à la fin du cycle menstruel déclenche les règles bien que l'interruption de la sécrétion de progestérone constitue le facteur le plus important de cette phase de maturation du cycle ovulatoire. *Effets sur le système nerveux.* Les œstrogènes affectent également les aspects psychologiques et émotifs du comportement féminin. A mesure qu'augmentent les taux d'œstrogènes au cours du cycle menstruel, la femme ressent une sensation de bien-être et de vigueur. En postménopause, alors que décline la production endogène d'œstrogènes, l'administration de l'hormone féminine contribue à soulager les symptômes nerveux tels que l'angoisse, la dépression et l'irritabilité.

INDICATIONS. Thérapeutique substitutive des états carentiels survenant spontanément ou provoqués par une opération chirurgicale et associés au climatère et aux syndromes ménopausique et postménopausique; vaginite sénile et kraurosis vulvaires accompagnés ou non de prurit; hypogonadisme chez la femme; aménorrhée; insuffisance ovarienne primaire; et en thérapeutique de l'ostéoporose induite par une carence en œstrogènes, associée à d'autres mesures importantes telles que régime alimentaire équilibré, apport calcique, physiothérapie et les pratiques courantes visant à conserver un bon état général. Dans les hémorragies utérines anormales dues à un déséquilibre hormonal en l'absence de lésion organique telle que fibromes sous-muqueux ou cancer utérin. En cas de cancer progressif inopérable de la prostate (traitement palliatif seulement lorsque la prostatectomie ne peut être pratiquée ou que la résection n'a pas suffi et que le néoplasme ne semble pas répondre au tarissement de la source d'androgènes); cancer du sein (traitement uniquement palliatif chez les femmes en ménopause depuis cinq ans et porteuses d'un cancer évolutif inopérable ou résistant à la roentgenthérapie).

CONTRE-INDICATIONS. Prémarine est contre-indiquée en présence d'insuffisance hépatique, particulièrement du type occlusif; chez les sujets qui ont des antécédents personnels de cancer du sein ou de l'endomètre sauf dans des circonstances spéciales; chez les femmes atteintes d'hyperplasie de l'endomètre à moins d'administration concomitante d'une progestinogène. Prémarine est aussi contre-indiquée en présence des situations suivantes: • hémorragie vaginale d'origine non déterminée • antécédents d'accident cérébrovasculaire, de thrombose coronarienne ou de migraine classique • antécédents de thrombophlébite ou d'affection thromboembolique • perte partielle ou totale de la vue ou diplopie causées par une affection vasculaire ophtalmique • en présence de grossesse.

AVERTISSEMENT. Avant l'instauration d'un traitement à la Prémarine, procéder à un examen général comportant une détermination de la tension artérielle, un examen des seins et des voies génitales et une cytologie ou épreuve de Papanicolaou. Après six mois de traitement, puis tous les ans par la suite, procéder à un examen de revision comprenant les mesures décrites plus haut. En cas de chirurgie, l'anatomopathologiste doit être averti que la patiente reçoit de la Prémarine. Etablir périodiquement un bilan hépatique en présence d'une affection du foie avérée ou lorsqu'on soupçonne la présence d'une telle affection. En cas d'hémorragie vaginale intempestive en cours de traitement, on doit procéder à un curetage ou à une biopsie diagnostique par aspiration afin de dépister éventuellement le cancer de l'utérus. Bien que la teneur en œstrogènes des anticonceptionnels oraux ait été associée à l'accroissement des risques de maladies thromboembolique, thrombotique et vasculaire, on n'a pas constaté jusqu'ici une augmentation du risque chez les postmonopausées prenant des œstrogènes. Cependant, le médecin doit surveiller les manifestations précoces de troubles de cet ordre (thrombophlébite, thrombose rétinienne, embolies cérébrale ou pulmonaire). Interrompre l'œstrogénothérapie dès qu'apparaissent les premiers symptômes ou qu'il en soupçonne la manifestation. Procéder avec circonspection en présence de carcinome avec métastases et d'hypercalcémie. Trois études rétrospectives indépendantes [1, 2, 3] ont associé l'œstrogénothérapie postménopausique et l'augmentation des risques de carcinome de l'endomètre. Les auteurs de ces travaux, cependant ne possédaient pas tous les renseignements pertinents concernant certains facteurs intrinsèques importants (entre autre sur l'état hormonal endogène avant le traitement) et le mode d'administration des œstrogènes. La possibilité qu'il existe une relation entre les œstrogènes et le carcinome de l'endomètre doit être pesée en clinique. On ne peut établir en ce moment, cependant, et à partir des données existantes, un lien de cause à effet entre le traitement aux œstrogènes et le carcinome de l'endomètre.

PRÉCAUTIONS. Les œstrogènes peuvent causer la rétention sodique et hydrique. La circonspection s'impose donc chez les sujets atteints de troubles cardiaques ou rénaux fonctionnels, d'épilepsie ou d'asthme pour qui la rétention est indésirable. La croissance soudaine, la douleur ou la sensibilité de fibromes utérins exigent l'arrêt immédiat du traitement. L'élévation de la tension artérielle chez des sujets préalablement normo- ou hypertensifs signe le retrait de la médication. On doit suivre de près les sujets diabétiques ou prédisposés au diabète, afin de dépister les modifications du métabolisme des hydrates de carbone susceptibles de survenir. En cas d'examen des fonctions hépatique ou endocrinienne, on ne peut prendre pour acquise la véracité des résultats à moins que le traitement n'ait été interrompu de 2 à 4 mois.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES. Un certain nombre de réactions indésirables ont été rapportées à la suite de traitements aux œstrogènes. Certaines d'entre elles (indiquées ci-après entre parenthèses) ont été décrites spécifiquement en rapport avec des contraceptifs oraux et n'ont pas jusqu'à ce jour été associées à l'œstrogénothérapie cyclique de la ménopause ou de la postménopause. *Gastro-intestinales.* Nausées (anorexie, vomissements, spasmes abdominaux, ballonnement) ictère cholestatique et augmentation de poids. *Génito-urinaires.* Rétention hydrique et sodique, hémorragies perthérapeutiques, hémorragies de sevrage, mouchetures sanguines, augmentation des sécrétions cervicales, hyperplasie de l'endomètre, réactivation de l'endométriose (syndrome pseudo-cystitique). *Endocriniennes et métaboliques.* Œdème et sensibilité mammaire, hyperglycémie, baisse de la tolérance au glucose; chez les hommes, gynécomastie, impuissance, féminisation. *Système nerveux central.* Céphalées, augmentation ou diminution de la libido, (dépression mentale, nervosité, étourdissements, fatigue, irritabilité). *Dermatologiques-allergiques.* Allergie, érythème, chloasma (chute des cheveux, éruption hémorragique, prurit, érythème noueux et multiforme, pigmentation de la peau). *Cardiovasculaires.* Aggravation de migraines et élévation de la tension artérielle chez les sujets sensibilisés. *Hématologiques.* On a démontré un lien statistiquement significatif entre l'usage des anticonceptionnels renfermant des œstrogènes et les réactions graves suivantes: la thrombophlébite, l'embolie pulmonaire et la thrombose cérébrale. Bien que ces incidents semblent associés aux anticonceptionnels œstrogéniques, on n'a jamais confirmé ou infirmé leur relation directe aux réactions graves suivantes: thrombose coronarienne ou lésions neuro-oculaires (par exemple, thrombose rétinienne et névrite optique); troubles de coagulation (augmentation de la prothrombine et des facteurs VII, VIII, IX et X).

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DE L'INTOXICATION. Le surdosage peut produire des nausées, des vomissements et des spasmes abdominaux, des céphalées, des étourdissements et des malaises généraux. On doit procéder à l'irrigation gastrique et au traitement symptomatique.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION. On administre généralement les œstrogènes en traitement cyclique de 21 à 25 jours avec pauses intermédiaires de 5 à 7 jours; dans certains cas, on ajoute de la progestinogène ou des androgènes afin de prévenir la stimulation indue des seins et de l'endomètre. L'addition de progestinogènes en quantités suffisantes pour favoriser la conversion de l'endomètre s'impose chez les sujets qui reçoivent les œstrogènes non opposés en quantité suffisante pour provoquer des hémorragies vaginales ou l'hyperplasie de l'endomètre. Il est évident que les hémorragies vaginales de cet ordre appellent les mesures diagnostiques promptes. On doit adopter la posologie la plus faible possible et réévaluer périodiquement les indications de l'œstrogénothérapie. *Syndrôme ménopausique*—1,25 mg par jour en traitement cyclique. Ajuster la posologie selon la gravité des symptômes et la réponse du sujet. En cure d'entretien, adopter la plus faible posologie efficace. Chez la femme qui n'a pas eu de règles depuis deux mois ou plus, instaurer le traitement sans égard à la date. Chez la femme réglée, commencer l'administration du médicament le 5ième jour des règles. En présence d'hémorragie perthérapeutique, augmenter la dose jusqu'au niveau suffisant pour tarir le saignement. Administrer la posologie majorée également au cycle suivant puis diminuer graduellement jusqu'au niveau requis pour supprimer les symptômes. Dans certains cas, il peut être préférable d'administrer la Prémarine cyclique associée au méthyltestostérone. On provoque l'hémorragie périodique au besoin par l'addition d'une progestinogène pendant les 5 à 10 derniers jours du régime Prémarine. *Postménopause*—à titre de mesure protectrice contre les lésions de dégénérescence (par exemple, l'ostéoporose, la vaginite atrophique, le kraurosis vulvaire): 0,3 à 1,25 mg par jour en administration cyclique. Ajuster la posologie au plus faible niveau efficace. *Hypogénitalisme*—dans la recherche de la maturation sexuelle et somatique: 2,5 à 7,5 mg par jour, divisés en prises égales, pendant 21 jours. Observer un repos intermédiaire de 10 jours avant de reprendre le traitement. Si les règles ne sont pas déclenchées, répéter le traitement. Le nombre des traitements cycliques nécessaires varie selon la réponse de l'endomètre. Si les règles commencent avant la fin de l'intervalle de 10 jours, on reprend un régime cyclique de Prémarine—progestinogène de 20 jours comme dans les cas d'aménorrhée. *Aménorrhée*—pour reproduire le tableau hormonal ovarien, c'est-à-dire l'hémorragie d'un endomètre progestationnel, instaurer un régime cyclique de Prémarine-progestinogène de 20 jours à raison de 2,5 à 7,5 mg par jour divisés en prises égales. Au cours des cinq derniers jours d'œstrogénothérapie, ajouter une progestinogène orale. Si les règles surviennent avant la fin du traitement, interrompre le médicament et le reprendre le 5ème jour des règles. *Carcinome mammaire*—(à titre palliatif chez les femmes atteintes de cancer progressif, inopérable ou radio-résistant survenant plus de 5 ans après la ménopause): on suggère des doses de 10 mg, trois fois par jour pendant au moins trois mois. *Carcinome prostatique* (à titre palliatif lorsque la prostatectomie ne peut être pratiquée, que la résection n'a pas suffi ou que le néoplasme ne répond pas au tarissement de la source d'androgènes)—1,25 à 2,5 mg trois fois par jour. On peut évaluer l'efficacité du traitement par un dosage de la phosphatase alcaline ou par l'amélioration de l'état du malade.

PRÉSENTATION

No 865 comprimés dosés à 2,5 mg (violets). Flacon de 100.
No 866 comprimés dosés à 1,25 mg (jaunes). Flacons de 100, 1000, en PREM-PAC (4 x 21) et 100 PAC (6 x 100).
No 867 comprimés dosés à 0,625 mg (marron). Flacons de 100, 1000, PREM-PAC (4 x 21) et 100 PAC (6 x 100).
No 868 comprimés dosés à 0,3 mg (verts). Flacon de 100.
No 864 comprimés dosés à 0,9 mg (roses). Flacon de 100.

BIBLIOGRAPHIE

1. Smith, D.C., Prentice, R., Thompson, D.J. et Hermann, W.L., Association of Exogenous Estrogen and Endometrial Carcinoma, N. Engl. J. Med. 293: 1164-1167, 1975. **2.** Ziel, H.K., et Finkle, W.D., Increased Risk of Endometrial Carcinoma Among Users of Conjugated Estrogens. N. Engl. J. Med. 293: 1167-1170, 1975. **3.** Mack, T.M., Pike, M.C., Henderson, B.E., Pfeffer, R.I., Gerkins, V.R., Arthur, M., et Brown, S., Estrogens and Endometrial Cancer in a Retirement Community, N. Engl. J. Med. 294: 1262-1267, 1976.

Prémarine

pour traverser la ménopause et les années subséquentes.



PAAB CCPP MEMBRE ACIM

Il n'y a pas de substitut pour la qualité

Ayerst

LABORATOIRES AYERST
division de Ayerst, McKenna & Harrison, Limitée
Montréal, Canada

*déposé 5549/11/76/F

morts de leur infarctus sont passées de 60 à moins de 25 p. 100, et les embolies pulmonaires de 30 à environ 5 p. 100. Les effets sur les lésions périphériques ont été moindres sinon nuls. On peut conclure de ceci que les thrombo-embolies de la circulation veineuse ou artérielle ne sont pas une complication rare dans l'infarctus aigu du myocarde et que les anticoagulants oraux peuvent en diminuer la fréquence avec efficacité sans toutefois les éliminer. La morbidité d'un traitement aux anticoagulants oraux chez un malade hospitalisé a été étudiée dans un certain nombre de travaux portant sur plus de 10,000 cas et comportant des séries comptant moins de 100 et jusqu'à 8,000 malades dans chaque étude. La fréquence des grandes hémorragies s'établit à environ 4 p. 100 et la mortalité qui en résulte est de l'ordre d'environ 0,1 p. cent, chiffre qui se retrouve avec assez de constance d'une étude à l'autre. À la lumière de ces faits, il est intéressant de constater la diminution dans l'utilisation des anticoagulants, mais je crois que les médecins n'emploient pas habituellement les anticoagulants oraux dans la maladie coronarienne en raison de la nécessité de suivre la maladie de près et d'ajuster la posologie régulièrement; ces exigences sont devenues inacceptables au médecin en raison de la faible fréquence des complications d'origine thrombo-embolique. Vu le nombre des infarctus et la fréquence des complications qu'un médecin peut voir en clientèle, on ne doit pas s'attendre à ce qu'il rencontre souvent une attaque d'apoplexie ou une embolie pulmonaire massive; mais si l'on considère le nombre de malades qui font un infarctus du myocarde, on s'aperçoit que des milliers de malades meurent chaque année de complications thrombo-emboliques qui théoriquement, si elles étaient prévenues, pourraient assurer la survie d'entre 4 et 5,000 sujets. Il faudrait une très vaste étude portant sur plus de 20,000 ou 30,000 malades pour démontrer statistiquement l'influence sur la mortalité et même si le traitement s'avérait efficace à 75 ou 80 p. 100, ce nombre de cas serait nécessaire pour démontrer l'avantage du traitement. Mais comme je l'ai déjà souligné, toutes les études ont montré une diminution des thrombo-embolies. Il est donc permis de penser que s'il existait une autre forme de traitement elle serait particulièrement utile et acceptée par le corps médical.

TABLEAU III

PRÉVENTION DES THROMBOSES VEINEUSES (TVP) PAR L'HÉPARINOTHÉRAPIE À PETITES DOSES EFFET DANS L'INFARCTUS DU MYOCARDE

Auteurs	*Nombres de sujets*	*TVP (%)* *Témoins*	*Traités*
Handley*			
Gallus	212	23	9
Warlow	(50-114)	(18-29)	(3-23)

*p > 0.05

Le Dr Hirsh nous a décrit ce matin le concept de l'héparinothérapie à faibles doses qui a été appliqué au cours de plusieurs études à des malades avec infarctus du myocarde. Dans trois d'entre elles portant sur plus de 300 malades (Tableau III) on a observé une diminution dans la fréquence des thromboses veineuses profondes d'une moyenne de 23 à moins de 10 p. 100. Bien que l'étude de Hanley n'ait révélé aucun avantage, celles de Gallus et de Warlow ont montré un avantage et il est intéressant de constater que la diminution de fréquence des thromboses veineuses profondes était du même ordre que celles observées chez les malades soumis à la chirurgie non urgente, domaine dans lequel on possède une expérience beaucoup plus grande de cette forme de traitement. Il importe de se rendre compte que le résultat chez les malades ayant fait un infarctus du myocarde était essentiellement le même.

2) Thérapeutique thrombolytique

Le but de l'héparinothérapie à faibles doses est évidemment de prévenir la thrombose veineuse. Comme nous l'avons mentionné, la fréquence des thrombo-embolies ayant leur origine dans un thrombus pariétal est importante chez les malades qui ont fait un infarctus du myocarde mais il n'existe pas de données suffisantes sur l'effet de l'héparinothérapie à faibles doses sur les thrombi pariétaux et l'embolisation pour affirmer avec quelque certitude que cette forme de traitement est aussi efficace que l'anticoagulothérapie orale dans la réduction de cette complication. Il y a quelques années une étude de Stephenson a montré que des doses sous-thérapeutiques d'héparine réduisaient efficacement la fréquence des thrombi pariétaux mais comme il faut évidemment se fier à l'autopsie pour obtenir une confirmation de ces résultats, toute étude clinique pouvant fournir un nombre suffisant de sujets à l'autopsie atteint des proportions immenses malgré son importance, cet aspect du sujet demeure très difficile à prouver.

Une autre considération attrayante depuis quelques années a été la conduite du traitement des malades ayant fait un infarctus du myocarde fondé sur la thérapeutique thrombolytique. La streptokinase et l'urokinase ont été étudiées dans plusieurs essais cliniques. Les premières études au cours desquelles on avait traité des malades avec des infarctus aigus du myocarde dans les salles de médecine générale avaient conclu à une diminution importante de la mortalité avec l'usage de la streptokinase. Mais des études plus récentes au cours desquelles cette question fut examinée chez des malades en traitement dans des unités coronariennes ont conclu qu'il n'y avait aucune réduction significative de la mortalité chez les malades traités par rapport aux malades témoins. Nous devons donc nous rendre à l'évidence que la preuve n'a pas été faite que ces agents peu-

vent réduire la mortalité et comme ils n'ont été employés que pendant de courtes périodes de temps (de 12 à 24 heures) ils n'ont pas diminué la fréquence des complications thrombo-emboliques au cours de l'évolution de 2 à 4 semaines par comparaison à l'usage des anticoagulants oraux seuls.

3) Prévention secondaire

Laissons maintenant la conduite du traitement des malades avec infarctus du myocarde à la phase aiguë pour nous tourner vers la prévention des récidives d'infarctus du myocarde. Je ne commenterai pas l'usage chronique des anticoagulants oraux. Cette question a été souvent débattue et les études laisseraient entendre qu'il peut y avoir une légère diminution dans la fréquence des récidives d'infarctus particulièrement chez les malades de moins de 60 ans pour une période d'environ 1 an. Encore ici, l'usage prolongé d'anticoagulants oraux n'est pas pratique et peu de médecins, c'est-à-dire moins de 5 p. 100, aux E.U. y ont recours.

4) Les antiplaquettaires

L'infarctus récidivant du myocarde revêt certainement un intérêt très important aux yeux des cliniciens de sorte que le concept d'agents capables de modifier l'activité plaquettaire dans la prévention secondaire a suscité un grand intérêt. D'après les données présentées précédemment, illustrant le rôle des plaquettes dans la thrombose artérielle et les complications de l'artériosclérose, l'emploi de médicaments supprimant l'activité plaquettaire semble reposer en théorie sur une base parfaitement raisonnable.

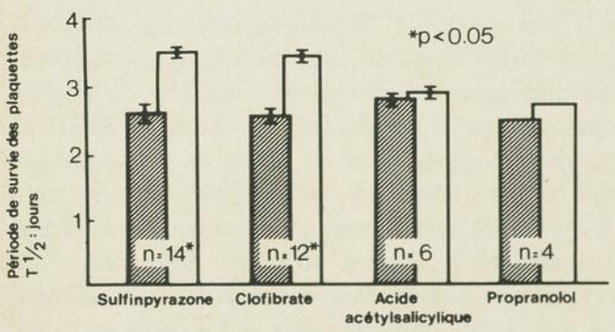
Nous avons obtenu la preuve, comme bien d'autres, que la survie des plaquettes est souvent diminuée dans la maladie coronarienne, et de fait, dans plus de la moitié de ces cas on découvre une survie plaquettaire plus courte que celle que l'on trouve chez des témoins normaux. De plus il est possible de démontrer qu'un certain nombre de médicaments peuvent rétablir une survie plaquettaire abrégée à une durée normale. La figure 1 illustre ce fait dans la maladie coronarienne, c'est-à-dire dans l'angine de poitrine stable avec artériosclérose coronarienne confirmée à l'angiographie. Les malades traités à la sulfinpyrazone ont une survie plaquettaire augmentée qui se rapproche de la normale; dans environ 70 p. 100 des cas, il y avait amélioration dans l'abrègement de la survie et dans environ 40 à 50 p. 100, elle était revenue à la normale. Le clofibrate aussi augmente la survie abrégée des plaquettes comme le Dr Jobin l'a mentionné. Par ailleurs, ni l'aspirine, ni le propranolol, n'ont exercé un effet dans notre expérience avec environ une douzaine de malades recevant une posologie de 160 mg de propranolol par jour.

Plusieurs chercheurs ont étudié le rôle des inhibiteurs plaquettaires dans la maladie coronarienne. Elwood a employé l'aspirine dans l'infarctus aigu du myocarde et ses résultats indiquent que les malades traités accusaient une diminution légère mais non significative du taux de récidive. Le Coronary Drug Project des E.U. a récemment fait rapport sur un groupe de malades traités à l'aspirine. Ceux-ci avaient fait leur infarctus entre 5 et 8 ans avant le début de l'étude et avaient reçu de l'aspirine pendant 1 à 2 ans; la fréquence des mortalités dans le groupe traité était moins élevée que celle observée chez les témoins. En raison du petit nombre de sujets, cette conclusion n'atteignait pas une signification statistique; il n'y avait pas non plus de diminution significative des infarctus du myocarde non fatals chez ces malades. Ces résultats ont mené à une étude de plus grande envergure organisée par le National Heart and Lung Institute sur le rôle de l'aspirine chez ces malades. D'autres études du même ordre portent sur l'effet du dipyridamole et de la sulfinpyrazone comme mesure de prévention secondaire. Il est possible que nous connaissions les conclusions de ces effets cliniques d'ici un an.

Le clofibrate a été employé dans plusieurs études sur la maladie coronarienne. Deux études ont été décrites il y a quelques années, l'étude écossaise et celle de Newcastle. L'une d'elles montrait une diminution importante de la mortalité alors que l'autre n'en montrait pas; cependant dans toutes les deux, on observait une diminution significative de la fréquence des mortalités chez les angineux. Dans une étude appelée «Coronary Drug Project», qui était probablement la mieux conçue et la mieux exécutée de toutes celles sur le clofibrate, on n'observa aucune diminution de la fréquence de l'infarctus du myocarde ou de la mortalité qui s'ensuit. Cette question est encore en suspens mais les données semblent très probantes à l'effet que le clofibrate ne diminue pas de manière significative la fréquence de l'infarctus du myocarde ou de sa mortalité.

Fig.1

EFFET DE LA MEDICATION ANTIPLAQUETTAIRE SUR LA MALADIE CORONARIENNE



Effet de la médication antiplaquettaire sur la demi-vie des plaquettes chez des patients souffrant d'insuffisance coronarienne.
Chez 36 patients ayant une survie plaquettaire raccourcie avant tout traitement on observe un effet bénéfique seulement dans le cas de la sulfinpyrazone et du clofibrate, tandis que l'aspirine et le propranolol, bien que mis à l'essai chez un petit nombre de patients, ne semble avoir aucun effet.

Dans une étude d'une conception différente, Blakely s'est servi de la sulfinpyrazone chez un groupe de malades randomisés dans un foyer de vieillards auxquels il a administré la sulfinpyrazone ou un placebo pendant une période de plusieurs années; il a trouvé une diminution importante du taux de mortalité chez les sujets qui recevaient la sulfinpyrazone comparé à ceux qui recevaient du placebo dans le sous-groupe de malades qui avaient déjà fait un infarctus du myocarde.

LA CHIRURGIE DU PONTAGE AORTO-CORONAIRE

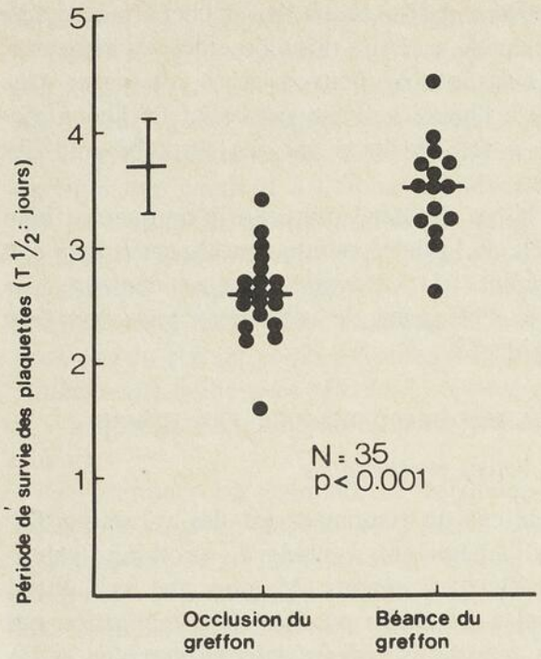
Passons maintenant à la question du rôle de la thérapeutique anti-thrombique dans le pontage des occlusions coronariennes. Vous savez sans doute que la plupart des greffons aorto-coronaires demeurent béants pendant de longues périodes de temps. Cependant de 5 à 10 p. 100 d'entre eux se bouchent tôt après l'intervention et autant d'autres se ferment dans une période de quelques mois ou années. Les occlusions précoces sont presque certainement dues à une thrombose causée par une erreur technique dans la pratique des anastomoses. Les occlusions tardives seraient dues à une prolifération de la tunique interne de cause inconnue. Les preuves accumulées jusqu'à maintenant suggèrent que les plaquettes pourraient jouer un rôle dans l'évolution de la prolifération de l'intima; quelques études récentes laissent entendre qu'il y a d'abord une thrombose circonférentielle qui intéresse le greffon et qui se transforme en prolifération de la tunique interne. Je ne voudrais pas donner l'impression que cette hypothèse est complètement établie mais simplement suggérer que l'usage d'anticoagulants ou d'agents antiplaquettaires semble un concept raisonnable dans l'occlusion des greffons de pontage.

Nous avons déterminé la survie des plaquettes chez les malades porteurs d'un pontage aorto-coronarien et chez un groupe de patients examinés pour symptômes qui suggéraient la possibilité d'une occlusion du greffon. Les patients de ce groupe (figure 2) dont la greffe était encore fonctionnelle avaient des plaquettes dont la survie était normale ou légèrement diminuée. Par ailleurs, nous avons été surpris d'observer que les malades avec occlusion de la greffe avaient une survie plaquettaire moyenne qui était distinctement plus courte que la normale et, comme l'on peut voir, la majorité des sujets dans ce sous-groupe accusaient une survie plaquettaire en dessous du taux de la normale. Bien que ce fut un groupe très biaisé de malades, les résultats indiquent que la survie plaquettaire peut d'une certaine manière servir à identifier les malades dont le greffon risque de se fermer; ceci nous permet de suggérer que les agents antiplaquettaires peuvent jouer un rôle dans le traitement de l'occlusion des greffons pour pontage.

Un rapport sur l'emploi des substances antiplaquettaires dans l'occlusion des greffons de pontage a été présenté par MacEnamy et coll. de Boston qui ont fait une étude sur environ 150 malades randomisés entre le traitement au placebo, à l'aspirine ou à la warfarine sur des périodes variant de un à deux ans. Les résultats montrent que, comparé au placebo dont la fréquence d'occlusion s'élevait à 28 p. 100, le traitement à l'aspirine ne produisait aucune diminution importante de l'occlusion de la greffe. Cependant, il est intéressant de constater que la warfarine a apporté une diminution de cette fréquence. Encore ici, il me faut dire qu'on ne peut conclure que les anticoagulants sont efficaces dans l'occlusion des greffes ni que les antiplaquettaires, dans ce cas l'aspirine, sont inefficaces dans la prévention de ces occlusions. Ce sujet nous intéresse et nous avons entrepris une étude de la sulfinpyrazone et l'occlusion des greffes. La randomisation de ces patients est fondée sur le temps de survie de leurs plaquettes qui me semble un aspect important à évaluer. Nous cherchons à savoir si l'abrègement de la survie plaquettaire peut contribuer à identifier le risque d'occlusion chez les malades et si par modification de cette survie plaquettaire par l'usage d'agents antiplaquettaires, il est possible d'améliorer le devenir de ces greffes.

En conclusion, à l'égard de la maladie coronarienne, je dirais que dans l'infarctus du myocarde en phase aiguë, la thrombo-embolie est une complication importante qui affecte tant la circulation veineuse qu'artérielle et que l'anticoagulation est efficace et

Fig. 2



Survie plaquettaire chez des patients symptômatiques après pontage aorto-coronarien.
Un raccourcissement significatif de la demi-vie n'est observe que chez les patients chez qui on a démontré, par artériographie, l'existence d'une obstruction du greffon.

indiquée chez les malades à haut risque. Il a été démontré que les coumarines diminuent la fréquence des thromboembolies artérielles et l'héparinothérapie à faibles doses, celle des thrombo-embolies veineuses. À mon avis nous ne pouvons nous prononcer avec certitude à l'heure actuelle sur l'effet de l'héparinothérapie à faibles doses sur les thrombo-embolies artérielles.

Dans le cas des dérivations aorto-coronaires, bien que le rôle de la thérapeutique antithrombotique soit présentement très attrayant, il n'en demeure pas moins que l'efficacité de ces agents reste encore à être démontrée.

LA MALADIE CARDIAQUE VALVULAIRE

1) Les valves prothétiques

Dans le cas du remplacement des valves cardiaques particulièrement à l'aide de prothèses valvulaires artificielles, depuis 25 ans que cet abord chirurgical a été rendu possible, la complication qui a le plus retardé le progrès dans ce domaine est la thrombo-embolie qui se manifeste après la mise en place de ces prothèses. Si l'on s'arrête au décompte de l'embolisation suivant la pose des valves plus anciennes faites de substances plus thrombogéniques, nous constatons qu'environ deux tiers de toutes les embolies se dirigeaient dans la circulation cérébrale, 15 p. 100 dans la circulation coronarienne et que les autres se dispersaient ici et là dans l'organisme. Lorsqu'une embolie de ce genre se produisait, environ 9 p. 100 de celles qui entraient dans la circulation cérébrale entraînaient la mort et dans les autres cas, la morbidité prolongée provoquée par cette catastrophe était peut-être encore plus significative. Environ un tiers des malades subissant une embolie coronarienne en mouraient; je crois que nous convenons tous que c'est là une complication très indésirable et dont les conséquences sont dévastatrices.

Selon Dvorjan, environ 30 p. 100 des patients qui portent une prothèse valvulaire aortique font une thrombo-embolie; chez les porteurs de prothèses valvulaires mitrales la fréquence est à peu près du même ordre alors qu'elle est légèrement moins élevée chez les porteurs de valves multiples.

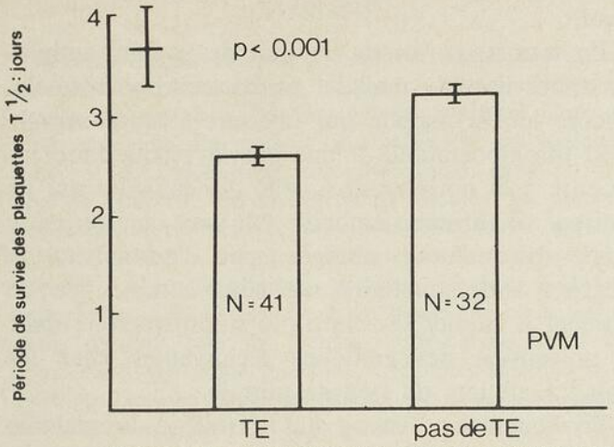
Même lorsque traités aux anticoagulants, les patients porteurs de prothèses valvulaires mitrales continuent à subir des embolisations à une haute fréquence comme si ces valves étaient si thrombogéniques en dépit de l'effet protecteur des anticoagulants, ces médicaments étant insuffisants pour supprimer cette complication. L'anticoagulation cependant semble très efficace dans la diminution de la fréquence des embolies chez les patients qui portent une prothèse valvulaire aortique.

Comme preuve de l'actualité de ce problème, les données récentes de Cleland sur des prothèses encore en usage montrent qu'il y a toujours une fréquence d'embolisation de 20 p. 100 chez les malades porteurs de valvules aortiques non traités aux anticoagulants et, même chez ceux qui reçoivent des anticoagulants, l'embolisation qui suit l'intervention pour valvule mitrale s'élève encore entre 15 et 20 p. 100 des cas.

La série de 6300 observations accumulées par York, Sharley & Starr Edwards suggère que l'embolisation se produit moins fréquemment lorsqu'on emploie des anticoagulants. Dans quelques autres études au cours desquelles les anticoagulants avaient été supprimés chez ces malades, on a observé dans les six à 12 mois qui suivirent un taux d'embolisation cinq fois plus élevé qui suggère fortement l'efficacité de la thérapeutique anticoagulante. De même dans le cas de la valve aortique, les malades traités aux anticoagulants peuvent être assez bien protégés contre les embolies surtout lorsqu'on les compare à ceux chez qui l'anticoagulation n'a pas été pratiquée et qui montrent une fréquence d'embolisation de 3 à 5 p. 100 par année. Le taux demeure beaucoup plus élevé chez les malades mitraux sans anticoagulation et même en présence de ces médicaments, le taux est encore de l'ordre de 3 à 4 p. 100 par année. Je dois donc conclure que nous devons accepter la thérapeutique anticoagulante et antithrombotique chez les malades à qui on pose une valve prothétique à moins qu'il n'existe une contre-indication majeure à cette forme de traitement. Je dois souligner immédiatement que les malades chez qui on pratique une homogreffe se comportent différemment. Ces valves de tissu organique, qu'il soit d'origine porcine ou obtenu d'homogreffes, entraînent une fréquence de thromboembolies beaucoup moins élevée et la plupart des auteurs sont d'avis que l'anticoagulation est superflue dans ces cas. À l'heure actuelle, nous arrivons au point où nous croyons que les dangers de l'anticoagulation sont presque aussi importants que ceux de l'embolisation. Et si je déclare que de 15 à 20 p. 100 des mitraux font une embolie cela signifie évidemment que 85 p. 100 n'en font pas. Le clinicien fait donc face à la prescription de ces médicaments et au contrôle qu'il doit exercer pendant toute la vie du malade tout en reconnaissant que dans 75 à 80 p. 100 des cas ces mesures ne sont pas nécessaires. Si la thérapeutique comportait quelque option à l'anticoagulation, celle-ci nous serait fort utile. Le genre de valve qui est greffée a son importance; dans le cas d'un malade qui ne peut tolérer l'anticoagulothérapie, le choix d'une homogreffe est évidemment logique et important.

La possibilité que d'autres formes de traitements comme la médication antiplaquettaire puissent être efficaces présente certains attraits si l'on considère que les complications de ce genre de traitement sont moindres que celles des anticoagulants. Se fondant encore sur les données de la survie des plaquettes chez les malades ayant une valve de remplacement (figure 3) on se rend compte que les porteurs de

Fig. 3

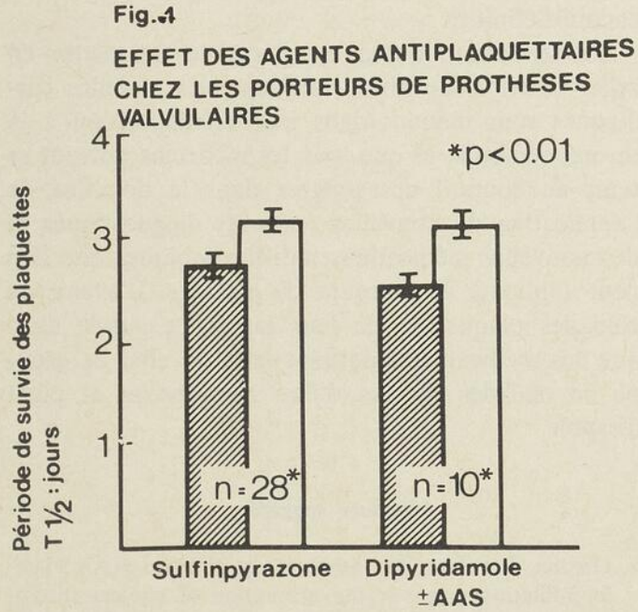


Mesure de la demi-vie plaquettaire chez les patients porteurs de prothèses valvulaires mitrales (PVM).
Malgré les surfaces artificielles moins thrombogènes des nouveaux implants, on observe, chez les patients ayant des antécédents d'accidents thromboemboliques (TE), une demi-vie raccourcie alors que chez les patients sans accident préalable (Pas de TE) la demi-vie plaquettaire est pratiquement normale.

nouvelles valves mitrales fabriquées de matériaux faiblement thrombogéniques ont des plaquettes dont le temps de survie est essentiellement normal. Par ailleurs, les patients chez qui l'on implante ces mêmes valves mais qui présentent des antécédents de thrombo-embolies montrent constamment une survie plaquettaire abrégée et ce groupe de malades possède une espérance de vie notamment plus brève que la normale. Essentiellement, il existe une corrélation entre la survie moyenne des plaquettes et la fréquence de l'embolisation pour une valve donnée. Nous avons constaté que les effets des agents antiplaquettaires sur la survie des plaquettes chez les porteurs de valves prothétiques traités à la sulfinpyrazone et au dipyridamole combiné à l'aspirine améliorent la durée de survie et même parfois la rend normale (figure 4). Une évaluation clinique du rôle de la médication antiplaquettaire sur la fréquence de l'embolisation des valves prothétiques a été entreprise par un certain nombre d'auteurs mais il n'existe qu'une seule étude avec témoins qui a été rapportée il y a quelques années par Sullivan et ses collaborateurs.

Ces derniers ont comparé la fréquence de l'embolisation chez un groupe de patients traités avec la coumadine seule avec un autre groupe comparable traité à la coumadine combinée au dipyridamole. Les résultats ont montré une diminution significative de la fréquence d'embolisation à moins de 2 p. 100 sur une période d'un an sans influencer le taux de mortalité. Les auteurs soulignent cependant que deux des malades du groupe témoin sont morts des suites d'une embolie par opposition à aucun des onze malades du groupe traité. Les mortalités dans ce deuxième groupe relevaient d'autres causes que l'embolie.

Fig. 4



Effet des agents antiplaquettaires sur la survie des plaquettes chez les patients porteurs de prothèses valvulaires.
Dans un cas (Sulfinpyrazone) comme dans l'autre (Dipyridamole ± ASA) on observe un allongement significatif de la demi-vie plaquettaire chez ces patients (colonne de droite) comparativement aux valeurs obtenues avant le traitement (colonne de gauche).

2) Les valves non opérées

Les malades atteints de sténose mitrale font des thrombus à différents endroits dont la valve, l'oreillette et son auricule qui servent de source d'embolie dans la grande circulation. Dans les articles qui traitent de ce problème, on relève que de 10 à 20 p. 100 des malades atteints de sténose mitrale font des embolies au cours de leur évolution. Dans environ 60 p. 100 des cas l'embole se loge dans la circulation cérébrale et, dans 15 à 20 p. 100 des cas, entraîne la mort du malade dès la première embolie. Chez les survivants, la récidive est la règle plutôt que l'exception et plus de la moitié d'entre eux font de ces récidives; les ⅔ d'entre elles se produisent dès la première année. Dans la plupart des séries de malades étudiés il est intéressant de constater que les embolies récidivantes sont rares dans la première ou la deuxième semaine mais qu'elles deviennent très fréquentes après deux semaines et jusqu'à environ trois mois.

Ces constatations ne se limitent pas à la sténose mitrale comme l'indique un rapport de Coulshed qui a comparé la sténose mitrale à l'insuffisance mitrale pour conclure que les malades qui font de l'insuffisance mitrale pure ou primaire subissent des embolies à une fréquence comparable à celle des malades qui font de la sténose mitrale.

On ne peut en conclure sur cette seule étude que

les malades qui font de l'insuffisance mitrale sont affranchis de cette complication bien que je crois que vous conviendrez tous que la fréquence dans ce cas est moins élevée que dans celui de la sténose mitrale.

Parmi les facteurs qui prédisposent aux embolies dans la sténose mitrale, l'âge assume une grande importance. Alors que la fréquence de l'embolisation dans la troisième décennie est très basse, elle augmente progressivement au cours de la sixième et de la septième décennie au point où environ 40 p. 100 des malades, si l'on en croit au moins une étude sur le sujet, font des embolies. Le rythme cardiaque possède aussi son importance. Le rythme sinusal n'entraîne pas souvent d'embolisation (moins de 1 p. 100 par malade par année) mais la fréquence dans la fibrillation auriculaire est environ cinq fois plus élevée. On ne doit pas en conclure pour autant qu'un malade qui fait de la sténose mitrale et qui possède un rythme sinusal soit à l'abri de cette complication. En réalité on a plusieurs fois rapporté dans la littérature médicale qu'environ 20 p. 100 des malades qui font des embolies ont un rythme sinusal lorsque se produit cette complication. Enfin, le débit cardiaque semble exercer une influence puisque les malades en défaillance cardiaque sont sujets à une plus haute fréquence d'embolisation que ceux qui sont bien compensés. Un des points les plus importants est peut-être de souligner que la gravité de la sténose ne fournit aucune corrélation avec la fréquence des complications thromboemboliques. Plusieurs médecins ont été témoins de la tragédie que présente par exemple une jeune femme avec une sténose mitrale moyenne, foudroyée par une embolie cérébrale massive.

En ce qui concerne la thérapeutique anti-thrombique chez les malades avec sténose mitrale, arrêtons-nous à la question qui est toujours posée, à savoir: quand devons-nous administrer des anticoagulants à un malade qui présente des signes cliniques de l'embolie cérébrale? Le danger naturellement dans ces cas tient au fait que les accidents cérébrovasculaires de natures emboliques peuvent être hémorragiques et qu'alors, l'emploi d'anticoagulants risque d'agraver le saignement. Ce n'est pas là une bonne réponse à la question mais je crois que les auteurs qui se sont penchés sur le problème ont conclu qu'il n'existe pas de danger important chez ces malades et qu'on doit envisager l'usage des anticoagulants surtout si l'ictus semble progresser. Évidemment, en présence de liquide céphalo-rachidien hémorragique ou d'une hypertension grave, on doit s'abstenir.

Les preuves de l'avantage qu'on peut retirer de l'anticoagulation à longue échéance dans l'embolisation cérébrale sont quelque peu plus persuasives et dans les études randomisées avec témoins, les données montrent constamment qu'il y a une diminution importante dans le taux de récidives de l'embolisation lorsque les anticoagulants sont employés. Il faut donc en venir à la conclusion que la plupart des malades devraient recevoir cette forme de traitement.

En terminant, disons un mot des agents antiplaquettaires dans la maladie cardiaque rhumatismale. Encore ici, le malade qui fait une sténose mitrale avec thromboembolie a une survie plaquettaire inférieure à la normale et à celle des malades qui ne font pas de thrombo-embolie. On peut corriger cette survie plaquettaire abrégée par l'administration d'agents antiplaquettaires et nous sommes en ce moment à étudier le rôle de la sulfinpyrazone dans la prévention des embolies récidivantes chez les malades atteints de sténose mitrale.

En conclusion, en ce qui a trait à la maladie cardiaque valvulaire et aux valves prothétiques, il semble que la thérapeutique anti-thrombique est efficace et indiquée chez la plupart des malades; la durée du traitement cependant reste à déterminer. Certains auteurs ont traité leurs malades pendant seulement de trois à six mois et d'autres pendant seulement un an ou deux. Ces malades exigent probablement une anticoagulothérapie pour toute la vie sauf ceux chez qui on implante une valve en tissu organique ou obtenue d'une homogreffe. Les malades porteurs de lésion valvulaire non opérée représentent aussi une indication pour l'anticoagulation particulièrement s'ils dépassent l'âge de 45 ans ou qu'ils font de la fibrillation auriculaire. Chez tous ces malades, l'étude des plaquettes et des agents antiplaquettaires est prometteuse mais rien n'est encore définitif.

En terminant, qu'on me permette de mettre en relief une fois de plus le fait que les malades cardiaques sont uniques dans leur prédisposition à la thromboembolie et que tous les médecins doivent se tenir au courant des progrès dans le domaine de l'application de nouvelles épreuves diagnostiques et des nouvelles médications anti-thrombiques que l'on peut appliquer à ce groupe de malades. L'avenir du rôle des plaquettes, de leur temps de survie ainsi que des médicaments antiplaquettaires chez ce groupe de malades promet d'être passionnant et plein d'espoir.

Lecture suggérée:

1. Genton, E., Gent, M., Hirsh, J. et Harker, L.A.: Platelet-inhibiting drugs in the prevention of clinical thrombotic disease. N.Engl. J. Med. **293:** 1174-1178, 1236-1240, et 1296-1300, 1975.
2. Genton, E., Barnett, H.J.M., Fields, W.S. et coll.: XIV Cerebral ischemia: the role of thrombosis and of antithrombotic therapy. Study group on antithrombotic therapy. Stroke **8:** 150-175, 1977.
3. The Coronary Drug Project Research Group: Aspirin in coronary heart disease. J. chron. Disease **29:** 625-642, 1976.
4. Chalmers, T.C., Matta, R.J., Smith, H., et Kunzler, A.-M.: Evidence favoring the use of anticoagulants in

acute myocardial infarction. N.Engl. J. Med. **297:** 1091-1096, 1977.

Résumé

L'auteur revoit dans ce travail l'efficacité des anticoagulants conventionnels, des traitements thrombolytiques, et des antiplaquettaires chez les malades souffrant d'une maladie cardiaque. En premier lieu, l'efficacité des antigoagulants et des traitements thrombolytiques dans la phase aigë de l'infarctus du myocarde est discutée. La place des antiplaquettaires dans la prévention secondaire après un premier infarctus du myocarde est ensuite analysée à la lumière des études cliniques récentes. L'auteur évalue ensuite l'efficacité de ces divers médicaments chez les malades qui ont subi un pontage aorto-coronaire, et chez ceux souffrant d'une maladie cardiaque valvulaire, soit avec prothèse valvulaire artificielle, soit avec valvulopathie. À ce dernier chapitre, l'auteur fait le bilan de l'efficacité respective des anticoagulants, des antiplaquettaires et de l'association de ces deux traitements.

Summary

The role of anticoagulants, thrombolytic treatment, and platelet-suppressive drugs in patients suffering from a cardiac disease is reviewed. In a first part, the author discusses the efficacy of these drugs in coronary disease. The role of heparin and vitamin K antagonists, and of thrombolytic therapy in the acute phase of myocardial infarction is discussed. Subsequently, the efficacy of platelet inhibiting drugs in the secondary prevention in patients having sufferel from a first myocardial infarction is analysed. In the second and third parts of the article, the author reviews the efficacy of these drugs in patients which have had an aortocoronary bypass, and in patients suffering from a heart valve disease, either with a prothestic heart valve, or a valvulopathy.

Discussion: 1ère partie:

LES THROMBO-EMBOLIES ARTÉRIELLES

CONTRE-INDICATIONS DES ANTI-AGRÉGANTS PLAQUETTAIRES.

Docteur Jobin — Les anti-agrégants plaquettaires et les anticoagulants peuvent-ils causer non pas des hémorragies, mais des complications thrombo-emboliques?

Dans l'infarctus du myocarde dont a parlé le Dr Genton, les statistiques montrent que même si la fréquence des thrombo-embolies diminue, le taux de décès reste le même. L'étude de Sullivan et coll. sur l'association des anticoagulants et des anti-agrégants plaquettaires chez les malades porteurs de prothèses valvulaires cardiaques conclut, même si elle ne porte que sur un petit nombre de malades, que le taux de mortalité ne change pas bien que les embolies artérielles sont moins fréquentes. Même s'ils permettent de diminuer la fréquence de certains problèmes thrombo-emboliques, les anticoagulants et les anti-agrégants plaquettaires peuvent-ils engendrer des complications thrombo-emboliques nouvelles?

Docteur Genton — Voici une question importante, car au moment où nous nous rendons compte que certains médicaments peuvent inhiber la coagulation et les fonctions plaquettaires, il est possible que ces médicaments aient une action nuisible sur des processus physiologiques ou pathogènes que nous ne connaissons pas encore. On ne peut certes pas écarter la possibilité du déclenchement d'arythmies dans l'infarctus du myocarde. Je choisis cet exemple parce qu'il y a quelques années l'on craignait que l'héparine, en facilitant la libération de la lipoprotéine-lipase n'entraîne une augmentation du taux d'acides gras libres dans la circulation et favorise ainsi les arythmies cardiaques. Si l'on revient aux travaux dont vous parlez, les causes de décès y sont variables et la fréquence d'une cause en particulier n'est pas plus importante dans le groupe anticoagulé que dans le groupe non anticoagulé. Votre question est importante mais dans l'état actuel de nos connaissances, je ne puis y répondre.

Docteur Hirsh — Je crois aussi qu'il est impossible de répondre à cette question. Dans les travaux que vous citez, au sujet de l'infarctus du myocarde, le nombre de malades décédés de thrombo-embolies ou d'embolies diverses est tellement faible si on le compare au nombre de malades décédés des seules complications de leur maladie coronarienne, qu'il ne permet aucune conclusion. Il faudrait multiplier vingt (20) ou trente (30) fois le nombre de malades inclus dans une telle étude. Le problème que vous posez est possible en principe, mais je ne connais aucune donnée permettant de confirmer ou d'infirmer qui'l existe vraiment.

Docteur Jobin — Je crois que certaines études expérimentales tendent à démontrer que chez l'animal, un thrombus coronarien obstructif est moins dangereux qu'un thrombus partiel mural. Si les anticoagulants et d'autres médicaments réduisent la taille des thrombi et les rendent partiels et non obstructifs, peut-être sont-ils responsables de certaines complications thrombo-emboliques? Je ne connais pas de preuves scientifiques que les anticoagulants soient la cause de telles complications, mais cette possibilité n'en demeure pas moins un aspect important de la question.

Docteur Genton — Nous voyons ici l'importance de trouver par des études cliniques la solution à des problèmes théoriques qui sont des hypothèses de travail. Rien ne peut remplacer une étude clinique bien planifiée faite par des chercheurs aussi objectifs que possible. Ainsi dans l'infarctus du myocarde, on sait que les causes de décès sont nombreuses. Si, comme le Dr Hirsh l'a mentionné, le traitement choisi n'agit que sur l'une des causes de décès et que cette cause n'est pas fréquente, le risque d'erreur dans l'interprétation des résultats devient tel qu'il faut être très prudent. C'est pour cette raison que des études comme celles qui se font actuellement avec la collaboration de plusieurs centres et qui portent sur un très grand nombre de malades sont essentielles. Même si elles sont difficiles, elles demeurent le seul moyen de résoudre certains problèmes cruciaux.

Docteur Turpie — L'on soulève maintenant l'hypothèse étonnante que l'aspirine puisse empêcher la formation, par la paroi artérielle, de la prostacycline qui joue un rôle préventif dans la thrombose.

Question — Les médicaments anti-plaquettaires utilisés seuls ou en association peuvent-ils vraiment causer des accidents hémorragiques graves?

Est-il possible de prévoir quel malade sera plus sensible que les autres à ces médicaments?

Docteur Hirsh — Il n'existe aucune preuve reliant la sulfinpyrazone ou le dipyridamole à une augmentation des accidents hémorragiques. Au cours des études faites avec chacun de ces médicaments, l'on s'attendait à trouver une tendance hémorragique chez les malades. Or le temps de saignement, utilisé comme témoin des fonctions plaquettaires n'est pas allongé chez les malades qui reçoivent l'un ou l'autre de ces deux médicaments. L'aspirine, comme vous le savez, allonge le temps de saignement. Aussi a-t-on recherché dans plusieurs études la tendance à saigner lors d'interventions chirurgicales chez les malades recevant de l'aspirine de façon prophylactique. On n'a retrouvé aucune augmentation du besoin transfusionnel ou de la fréquence des hématomes dans les plaies opératoires de ces malades après chirurgie abdominale. Donc, d'une façon générale et sans faire d'épreuves de dépistage, il a été impossible de prouver que les médicaments anti-plaquettaires augmentent la fréquence des hémorragies post-chirurgicales. Quant à la chirurgie de la hanche, le problème est difficile car le groupe témoin recevait de la warfarine au lieu de ne recevoir aucun traitement. À l'examen des résultats, il semble y avoir moins d'hémorragies graves avec les anti-agrégants plaquettaires qu'avec les anticoagulants mais le besoin transfusionnel fut le même dans les deux groupes de malades. La question reste ouverte, mais je crois que s'il existe un risque d'hémorragie avec l'aspirine, dans la chirurgie de la hanche, ce risque doit être minime.

Il existe cependant certains malades, par exemple les hémophiles, les sujets atteints de la maladie de Von Willebrand, les malades souffrant d'insuffisance rénale chez qui l'aspirine peut causer des hémorragies importantes. Cependant, si vous prévoyez utiliser l'aspirine de façon prophylactique, je ne crois pas qu'il soit indiqué de faire un dépistage de toutes ces affections car elles sont assez rares. Il est possible, en général, de savoir par des critères cliniques, qu'un malade peut être en insuffisance rénale. Chez les malades sans histoire de saignement, je ne crois pas nécessaire de faire des épreuves de dépistage.

Docteur Genton — Un autre point mérite attention et se rapproche des commentaires que le Dr Hirsh a faits plus tôt. Il s'agit de l'association des anti-agrégants plaquettaires avec les anticoagulants oraux. Si l'on donne par exemple de l'Anturan à des malades qui reçoivent déjà des anticoagulants oraux, il faut se rappeler que l'Anturan déplace le coumadin de son site de liaison protéique et potentialise ainsi beaucoup l'action du coumadin. Il ne s'agit cependant pas d'un effet permanent. La dose de coumadin nécessaire pour l'entretien se stabilisera à un autre niveau. Cependant, au moment de l'addition d'un anti-plaquettaire chez un malade qui reçoit du coumadin, il faut une surveillance étroite. Nous diminuons systématiquement de 30 à 50% la dose de coumadin dès le deuxième jour et nous contrôlons le temps de Quick durant les sept à dix jours qui suivent afin de réajuster les doses de coumadin.

INDICATIONS DES ANTI-AGRÉGANTS PLAQUETTAIRES

Question — Pourriez-vous préciser à l'intention des praticiens généraux quelles sont les indications de l'emploi des antiplaquettaires et quel médicament nous devons choisir?

Docteur Hirsh — Si l'on se rapporte aux résultats définitivement concluants, la seule affection où il est démontré que l'aspirine est efficace, est la thrombocytémie avec ischémie périphérique. Et il ne s'agit que de rapports anecdotiques et non d'études cliniques contrôlées. Ces malades consultent d'ailleurs les hématologues plutôt que les internistes. Quant aux autres états pathologiques dans lesquels on a étudié l'effet de l'aspirine, le Dr Genton a déjà mentionné que nous n'avons actuellement aucune preuve de l'efficacité de l'aspirine dans l'infarctus du myocarde. Les études cliniques en cours nous permettront d'en connaître davantage à ce sujet. Il n'existe même pas de preuve (en mars 1977) de l'utilité de l'aspirine dans les maladies vasculaires cérébrales. Par contre, il est démontré que l'association du dipyridamole et des anticoagulants oraux est utile dans la prévention des embolies chez les malades porteurs de prothèses valvulaires. Quant à la sulfinpyrazone, elle est efficace chez les malades qui ont des fistules artéro-veineuses pour des hémodialyses à long terme. Les études cliniques contrôlées qui sont en cours devraient nous permettre d'ici six (6) à douze (12) mois, d'en arriver à des attitudes thérapeutiques précises dans les maladies vasculaires cérébrales et dans l'infarctus du myocarde.

Docteur Jobin — Chez un malade qui souffre d'insuffisance coronarienne et qui fait de l'angine, ou qui a fait un infarctus du myocarde, recommandez-vous, à long terme, c'est-à-dire trois (3) mois après l'infarctus, de donner des antiplaquettaires ou de s'en abstenir, ou laissez-vous cette décision au médecin traitantt?

Docteur Hirsh — Cette décision relève du médecin traitant. N'oublions pas qu'au sujet de l'utilité de l'aspirine dans la maladie coronarienne, nous avons des résultats à tendance positive dans deux (2) études, ce qui n'a pas de valeur statistique. Tenant compte de cela, le médecin doit prendre sa propre

décision. Quant au dipyridamole, son efficacité semble prouvée dans certains états pathologiques, mais ce médicament n'a pas été suffisamment étudié dans la maladie coronarienne. Enfin les résultats obtenus démontrent que la sulfinpyrazone est efficace dans les fistules artério-veineuses. Une étude sur l'action de ce médicament dans la maladie coronarienne et dans la maladie vasculaire cérébrale est actuellement en cours. Nous en attendons les résultats.

CIGARETTE ET THROMBO-EMBOLIES ARTÉRIELLES

Docteur Simard — Le Dr Hirsh peut-il nous dire s'il est vrai que la cigarette augmente l'adhésivité et l'agrégation des plaquettes, en particulier chez le jeune adulte? La cigarette peut-elle être en cause dans les thrombo-embolies artérielles?

Docteur Hirsh — Il semble que la cigarette augmente le risque de certaines maladies thrombo-emboliques comme le démontrent les travaux de Framingham. Dans la maladie coronarienne en particulier, les données épidémiologiques suggèrent que la cigarette est un élément important de risque. Je ne suis pas certain cependant, que le mécanisme que vous mentionnez entre en jeu. Si quelqu'un me demandait de mesurer l'adhésivité de ses plaquettes avant et après qu'il ait fumé quelques cigarettes afin de savoir s'il peut commencer à fumer la cigarette, je trouverais cet examen non pertinent. Les travaux que vous mentionnez tendent à démontrer que la cigarette modifie certaines fonctions plaquettaires mais je ne crois pas qu'il existe de lien significatif avec les thrombo-embolies artérielles.

ANOVULANTS ET THROMBO-EMBOLIES

Question — Docteur Genton, pourriez-vous ajouter quelques commentaires sur le rapport possible entre l'administration d'oestrogènes à des jeunes femmes et la thrombose? Vous avez parlé du rôle des plaquettes dans les complications thrombo-emboliques qui surviennent chez ces jeunes femmes. Existe-t-il des solutions à ce problème?

Docteur Genton — Je crois qu'il n'existe plus de doute sur le rôle des oestrogènes dans les complications thrombo-emboliques. Il est certain que les oestrogènes modifient certaines épreuves de coagulation. Il faut cependant être prudent avant de conclure que les anomalies de la coagulation expliquent la fréquence des complications thrombo-emboliques. Autrement dit, l'incidence des thrombo-embolies augmente chez les femmes qui prennent des oestrogènes mais les raisons de cette augmentation demeurent inconnues. Bien que nous puissions noter le degré et la fréquence des modifications des différents tests de coagulation, il ne faut pas croire que ces courbes nous permettent de déceler quelles femmes sont exposées aux complications thrombo-emboliques, ou à quel moment le risque survient ou disparaît. Certaines complications sont survenues après quelques semaines de traitement, et d'autres, après plusieurs années. Il est impossible de savoir si ces femmes avaient déjà fait des complications asymptômatiques. Certaines femmes tolèrent bien une forme d'oestrogène et font des complications thrombo-emboliques si elles changent de médicament. De façon pratique, dans chaque cas il faut se demander au départ s'il existe des méthodes de contraception préférables à l'administration d'anovulants. Si la réponse est négative, il faut alors évaluer le risque de complications thrombo-emboliques chez cette femme. Si le risque semble trop élevé, cette femme ne doit pas recevoir d'anovulants oraux, même si ce traitement est la méthode de choix pour elle. Si le risque semble modéré, il faut informer la malade et décider avec elle de l'administration d'oestrogènes. Par la suite, si un nouvel élément de risque vient s'ajouter (par exemple une intervention chirurgicale non urgente) il faut cesser les oestrogènes suffisamment tôt avant l'intervention pour que les deux (2) risques ne s'additionnent pas. Certains auteurs rapportent que l'arrêt de la médication oestrogénique plusieurs semaines (environ un cycle complet) avant la chirurgie réduit la fréquence des complications thrombo-emboliques et même celle des scintigrammes positifs mais je me demande si ces études ont quelque valeur. La même prudence et l'arrêt des anovulants à la moindre augmentation des risques s'impose chez les femmes qui souffrent d'hypertension artérielle ou de problèmes connexes.

DÉPISTAGE CHEZ LES MALADES À RISQUE ÉLEVÉ

Question — Existe-t-il des méthodes de dépistage capables de nous indiquer chez quelles femmes le risque de thrombose est élevé?

Docteur Genton — Je crois que le dépistage est très important, mais nous ne possédons pas, en 1977, de test qui nous permette de faire ce dépistage. Bien que nous puissions étudier la coagulation de façon approfondie, doser divers facteurs de la coagulation et mesurer le taux d'oestrogènes circulants d'une malade, nous ne pouvons prédire quoi que ce soit. Le dosage de l'antithrombine III semble prometteur mais sa valeur est contestée. Un bon nombre d'études ont conclu que la diminution de l'antithrombine III n'est pas constante chez les malades sujets aux thromboses, et que les complications thrombo-emboliques ne récidivent pas seulement dans les cas où le taux d'antithrombine III est abaissé.

Question — Ne serait-il pas utile de mesurer la survie des plaquettes chez les malades à qui l'on prévoit donner des médicaments antiplaquettaires?

Docteur Genton — Non, car la survie des plaquettes peut être tout à fait normale même chez un malade susceptible de former un thrombus de quelques milliers de plaquettes à un endroit critique de son système cardiovasculaire, cette tendance ne se manifestant pas par une utilisation plus rapide (décelable) des plaquettes. De plus, il est possible que les fonctions des plaquettes soient normales. Notre but est de diminuer la réaction des plaquettes à un stimulus comme par exemple la rupture d'une plaque athéromateuse ou une sténose de la carotide. La décision du traitement à prescrire chez un malade dont le risque de thrombose est élevé ne doit donc pas s'appuyer sur ce genre de critère.

Que vaut alors la mesure de la survie des plaquettes? Cet examen peut nous aider à déceler parmi certains malades, par exemple des sujets atteints de maladie mitrale, ceux dont les plaquettes réagissent plus que les plaquettes normales à divers stimuli. Il nous permettrait ainsi de savoir pourquoi certains cas de maladie mitrale peuvent, malgré une demi-vie plaquettaire raccourcie, survivre vingt (20) ans pour finalement faire une complication thrombo-embolique. Il existe en effet certaines maladies comme l'homocystinurie, qui est une maladie métabolique congénitale, que certains malades peuvent tolérer toute leur vie alors que d'autres feront des épisodes thrombotiques dès l'adolescence ou au début de l'âge adulte; pourtant, l'épine irritative est toujours présente. Il est probable que les complications cliniques surviennent lorsque plusieurs causes sont présentes en même temps. Comment appliquer ce raisonnement à l'occlusion des vaisseaux de dérivation aorto-coronarienne par exemple? Il est fort possible que parmi les coronariens, il existe un groupe de malades dont les plaquettes réagissent davantage aux plaques athéromateuses après chirurgie qu'avant. Si tel est le cas, on peut s'attendre à ce que ces malades soient plus sujets à faire des thrombi plaquettaires récidivants. Si l'on peut diminuer la réactivité de leurs plaquettes, il est peut-être possible d'empêcher, chez ces malades, la formation itérative de thrombi plaquettaires au niveau de la lésion, et par conséquent d'empêcher l'occlusion du greffon.

ANTICOAGULANTS ET INFARCTUS DU MYOCARDE

Question — Dans l'infarctus du myocarde, recommandez-vous de donner des anticoagulants durant la phase aiguë seulement à l'hôpital, ou bien de continuer le traitement même quand le malade est sorti de l'hôpital? Et alors pendant combien de temps doit-on prescrire l'anticoagulothérapie?

Docteur Genton — Il existe des preuves convaincantes dans certains travaux, dont ceux du Ministère des Anciens Combattants, que l'anticoagulothérapie orale prolongée assure une certaine protection contre l'infarctus du myocarde. Cette protection n'est pas très importante et elle ne dure environ qu'un an. La majorité des cliniciens n'adoptent généralement pas ce mode de traitement. Pour ma part, je ne prescris pas d'anticoagulants pour une longue période à moins qu'il ne s'agisse d'un cas idéal, c'est-à-dire un malade intelligent, âgé de moins de soixante (60) ans et que son travail n'expose pas à des risques d'hémorragies. Si ce malade est d'accord, il est possible de continuer l'anticoagulothérapie durant environ un (1) an. Si l'on prévoit pour un malade, une anticoagulothérapie à long terme, il est très important de commencer le traitement au cours de l'hospitalisation afin de protéger ce malade contre les thromboses veineuses et contre la formation de thrombi muraux dans la zone infarcisée, et de diminuer ainsi le risque d'embolies. La plupart des malades sont soumis à une anticoagulothérapie de courte durée durant leur séjour à l'hôpital afin d'être protégés contre les thromboses veineuses et les embolies. Il s'agit en particulier des malades à risque élevé dont j'ai déjà parlé. Chez ces malades on doit cesser les anticoagulants à leur départ de l'hôpital.

Nous aborderons un autre problème, celui des embolies artérielles systémiques. Pendant combien de temps les malades doivent-ils être anticoagulés après une embolie? En général l'anticoagulothérapie dure de trois (3) à six (6) mois, après quoi elle peut être cessée, car on présume que le thrombus pariétal s'est organisé et recouvert d'endothélium et que le risque de nouvelles embolies a disparu. Tout comme le Dr Hirsh, je traiterais de la même façon un malade qui a fait un infarctus du myocarde compliqué d'une thrombose veineuse ou d'une embolie pulmonaire.

Question — Docteur Genton, nous basant sur le fait que dans 50% des cas l'infarctus du myocarde se complique de thrombi pariétaux et qu'un pourcentage significatif de malades font des embolies, suggérez-vous de prescrire des anticoagulants durant le séjour hospitalier à tous les malades qui ont fait un infarctus transpariétal ou croyez-vous qu'on doive s'abstenir d'anticoaguler certains malades?

Docteur Genton — Cette question soulève plusieurs points importants. Tout d'abord, la seule crainte du thrombus pariétal ou de l'embolie ne justifie probablement pas l'emploi des anticoagulants chez les malades dont l'infarctus n'intéresse pas toute l'épaisseur du myocarde. Cependant, ces malades peuvent avoir un risque important de thrombose veineuse et pour cette raison, ils devront être anticoagulés. Quant à l'importance de l'infarctus du myocarde, je ne connais aucun critère qui permette de savoir quels malades feront un thrombus pariétal et lesquels feront une embolie. Si l'on pousse ce raisonnement plus loin, on en conclut qu'il faut anticoaguler

tous les malades qui font un infarctus transpariétal. Je ne trouve aucun argument contre cette opinion. Je me rends compte cependant que dans la plupart des centres hospitaliers, on ne prescrit pas les anticoagulants de façon systématique à tous les malades qui font un infarctus transpariétal; cette pratique n'est peut-être pas basée sur des faits mais sur des impressions. Bref, je crois qu'il est raisonnable de prescrire des anticoagulants oraux dans un but préventif, à tous les malades qui font un infarctus du myocarde. La durée moyenne du traitement peut être de quatre (4) à six (6) semaines.

Docteur Hirsh — Le Docteur Genton pourrait-il compléter son commentaire en nous indiquant quel est le risque d'embolie grave après un infarctus transpariétal du myocarde et quel est le degré de protection que l'anticoagulothérapie apporte à ces malades?

Docteur Genton — D'après les constatations faites lors des autopsies, la fréquence des thrombi pariétaux diminue de 50 à 60% chez les sujets qui ont pris des anticoagulants. Selon une étude faite chez les anciens combattants, il semble y avoir aussi une diminution des embolies à partir des thrombi pariétaux. Dans cette étude, la fréquence des embolies cérébrales passe de 7% à 0% et celle des embolies pulmonaires passe de 25% à 5% ou moins. L'autre aspect de la question est le risque d'hémorragies durant le séjour à l'hôpital. Comme je l'ai déjà signalé, le danger d'hémorragies qui risquent d'être fatales est inférieur à 0.5%. La fréquence des hémorragies est d'environ 5% mais il ne s'agit généralement pas de pertes importantes. Le Dr Hirsh me demande combien de malades font des embolies. Je n'en sais rien car je crois que plusieurs embolies demeurent asymptômatiques. Je ne crois pas que 60% des embolies à départ cardiaque se logent dans le territoire cérébral car seulement 20% du débit cardiaque alimente ce territoire même si j'admets la possibilité de reflux. Je crois donc que la majorité des embolies se font dans la circulation générale et passent inaperçues. Hellerstein a démontré, il y a quelques années, que 35% des malades dont l'infarctus se compliquait d'un thrombus pariétal présentaient des signes d'embolies par voie générale, si on les recherchait vraiment. Un petit infarctus splénique peut facilement passer inaperçu si le malade ne présente pas de symptôme important et si vous n'entendez pas de frottement. Environ 5% des malades font des embolies cliniquement décelables, mais à l'autopsie on retrouve des embolies dans plus de 15% des cas. Nous ne savons donc pas la fréquence véritable de cette complication dans l'infarctus du myocarde.

Docteur Turpie — Il semble que l'on a beaucoup insisté sur l'emploi des anticoagulants durant la phase aiguë de l'infarctus du myocarde. Cependant, même si l'on s'en tient aux chiffres les plus conservateurs, 5% des malades feront des embolies symptômatiques et dans plus de la moitié des cas, il s'agira d'embolies cérébrales. S'il est possible de diminuer ce nombre de 50%, c'est une très bonne prophylaxie compte tenu de notre utilisation des médicaments et de ce que nous en attendons.

Question — Plusieurs médecins croient qu'il est dangereux d'anticoaguler les malades qui présentent un frottement péricardique à la suite d'un infarctus transpariétal. Le Docteur Genton est-il d'accord avec cette opinion?

Docteur Genton — Le commentaire du Docteur Turpie est important car certains travaux ont suggéré que chez les malades anticoagulés à la phase aiguë d'un infarctus du myocarde, le risque d'hémopéricarde ou de rupture du myocarde est plus élevé que chez les malades non anticoagulés. Or des études répétées ont prouvé que la rupture du myocarde n'est pas plus fréquente chez les malades anticoagulés, mais que l'hémopéricarde est plus fréquent. Je crois cependant que le critère de décision pour anticoaguler un malade n'est pas le frottement péricardique. Chez la plupart des malades qui font un infarctus transpariétal, il se produit une réaction inflammatoire du péricarde et il est fort possible que vous n'auscultiez pas ces malades au cours des cinq (5) minutes ou des cinq (5) heures où un frottement péricardique sera présent. Il n'est donc pas justifié de prétendre que l'on peut anticoaguler des malades qui n'ont pas de frottement péricardique et ne pas anticoaguler ceux qui présentent un tel frottement. Cependant si vous avez prescrit des anticoagulants à un malade et que vous entendez un frottement péricardique, surveillez ce malade. En général, le frottement va disparaître comme chez les malades non anticoagulés. Si le frottement persiste ou si surviennent des risques d'épanchement péricardique, vous devez cesser l'anticoagulothérapie. Dans une Unité de soins coronariens où sont passés en l'espace de cinq (5) ans 115 cas prouvés d'infarctus du myocarde par année, je n'ai vu qu'un seul cas d'hémopéricarde compliqué de tamponnade.

ANTICOAGULANTS ET FIBRILLATION AURICULAIRE

Question — Docteur Genton, les malades en fibrillation auriculaire devraient-ils tous être anticoagulés?

Docteur Genton — Si on les compare aux sujets en rythme sinusal, il est probablement juste de dire que pour chacun de ces malades, le risque d'embolie est élevé. Les causes habituelles de fibrillation auriculaire sont l'hyperthyroïdie, l'atonie myocardique, la maladie athéromateuse, l'embolie pulmonaire, et

la maladie mitrale. Les seuls malades dont le risque d'embolie est suffisamment élevé pour justifier une anticoagulothérapie systématique sont ceux qui souffrent de maladie mitrale ou de cardiomyopathie primaire. Chez les hyperthyroïdiens et les malades qui font une fibrillation auriculaire par athéromatose la fréquence des complications emboliques ne justifie pas l'emploi des anticoagulants avec le risque que ces médicaments comportent. Si ces malades font une embolie, il faut alors les anticoaguler et ne pas cesser le traitement. Je voudrais insister sur un autre aspect de la question. À moins d'une contre-indication sérieuse, il faut anticoaguler les malades âgés de plus de 45 ans et atteints de maladie mitrale, même s'ils sont en rythme sinusal. Il faut penser à une anticoagulothérapie prolongée même si un sujet atteint de maladie mitrale est âgé de moins de 45 ans s'il passe en fibrillation auriculaire. Doit-on anticoaguler un malade en fibrillation auriculaire chez qui on prévoit une cardioversion en pensant qu'au moment du retour en rythme sinusal le risque d'embolie peut s'élever? Bien que le risque soit réel, il n'est que d'environ 0.5%. La complication ne survient donc pas assez souvent pour qu'il soit nécessaire d'anticoaguler tous les malades qui auront une cardioversion. Si d'autre part, il s'agit de cas de maladie mitrale à qui vous croyez devoir donner des anticoagulants de façon prolongée, il faut absolument les protéger par une anticoagulothérapie commencée assez longtemps avant la cardioversion pour que le thrombus déjà présent dans l'oreillette puisse s'organiser et se recouvrir d'endothélium. Or ce processus est long. Je suggère donc pour ce genre de malade, de commencer l'anticoagulothérapie de deux (2) à trois (3) semaines avant la caridioversion.

Résumé

Les principaux sujets abordés dans cette discussion sont: les indications et les contre-indications des médicaments anti-plaquettaires; l'effet de la cigarette et des anovulants sur les thrombo-embolies humaines; les tests de dépistage des malades à risque élevé; la place des anticoagulants dans le traitement de l'infarctus du myocarde et des malades en fibrillation auriculaire.

Summary

The principal topics discussed are: the indications and contra-indications of platelet suppressive drugs; the effect of cigarette smoking and contraceptive pills on human thrombo-embolism; screening tests for detection of high-risk patients; the efficacy of anticoagulants in myocardial infarction; the indications for anticoagulant therapy in patients suffering from atrial fibrillation.

AVIS DE CHANGEMENT D'ADRESSE

(À faire parvenir UN mois avant la date d'entrée en vigueur)

Nom .....
(en caractères d'imprimerie)

Ancienne adresse .....
(en caractères d'imprimerie)

Nouvelle adresse .....
(en caractères d'imprimerie)

À partir du .....

Prière d'expédier à : **L'UNION MÉDICALE DU CANADA**

5064, Avenue du Parc, Montréal H2V 4G2

Travaux scientifiques: II

LE DIAGNOSTIC DES THROMBO-EMBOLIES VEINEUSES

Jack HIRSH* M.D., F.R.C.P.(C), F.R.A.C.P.

LA FRÉQUENCE DES EMBOLIES PULMONAIRES

Avant d'entreprendre l'étude détaillée du diagnostic des thrombo-embolies veineuses, il serait utile de traiter de leur fréquence.

Nous allons aborder cette question de trois points de vue différents. La mort par embolie pulmonaire constitue un aspect du problème. On a établi que cet accident est responsable d'environ 50,000 à 150,000 morts par année aux États-Unis. Ce taux est supérieur à celui des accidents fatals de la route mais il a ceci de différent qu'il touche un pourcentage important de sujets hospitalisés, atteints d'une affection terminale. Un grand nombre de victimes d'embolie pulmonaire étaient donc déjà atteintes d'une maladie mortelle. Il reste néanmoins qu'un pourcentage significatif de malades, soit environ 30 à 40%, hospitalisés pour quelque affection bénigne, auraient pu rentrer chez eux guéris s'ils n'avaient succombé à une embolie pulmonaire.

Une deuxième façon d'examiner le problème de fréquence de ces accidents consiste à étudier les données fournies par les autopsies. Si l'on en considère la fréquence chez les sujets hospitalisés qui passent à l'autopsie, on découvre que quelque 50 p. 100 de tous les sujets morts à l'hôpital étaient porteurs d'embolie dont la taille permet de conclure qu'ils ont été la cause ou un des facteurs causatifs de la mort dans 14 p. 100 des cas (cause dans 7 p. 100 des cas et facteur causal dans 7 p. 100 des cas). Il est évident que l'embolie pulmonaire est une des causes les plus importantes de décès chez les sujets hospitalisés.

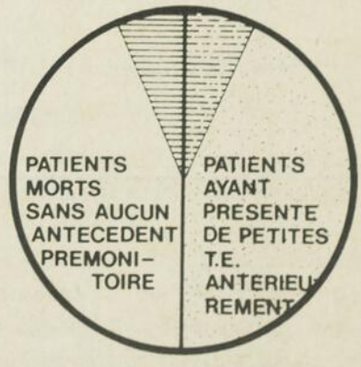
Enfin, il serait peut-être plus réaliste d'étudier le problème de l'embolie pulmonaire en se posant la question suivante: quelle est l'étendue du risque pour un malade atteint de certaines catégories de maladies de succomber à l'embolie pulmonaire? Considérons trois groupes de sujets. D'abord, si l'on ne fait pas appel à la prophylaxie, qu'on n'emploie pas de méthode de criblage et qu'on examine les patients de plus de 40 ans en chirurgie générale, la fréquence se situe alors entre 0,1 et 0,7 p. 100. Ces chiffres sont très élevés. Mais si l'on se reporte à l'article sur l'étude multi-centre mise en oeuvre par le Dr Kakkar, le nombre des morts attribuées à l'embolie pulmonaire dans le groupe témoin a atteint 0,7 p. 100. Il me semble que ce chiffre est plus élevé que celui qu'on constaterait aux États-Unis et au Canada dans les mêmes circonstances, c'est-à-dire en chirurgie générale chez les sujets de 40 ans; celui-ci se situerait probablement à 0,1 p. 100. Si l'on s'arrête à la chirurgie non urgente de la hanche, qui relève d'une technique relativement constante, on constate que d'un à 2 opérés sur 100 succomberont à une embolie pulmonaire à moins qu'on utilise un traitement prophylactique ou quelque méthode de criblage. Dans les interventions pour fracture de la hanche, les chiffres sont plus élevés encore. Or, la fréquence des infarctus du myocarde par exemple se situe autour de 0,2 p. 100.

CIRCONSTANCES DE SURVENUE DE L'EMBOLIE FATALE

Comment peut-on prévenir l'embolie pulmonaire fatale? Diverses stratégies peuvent être établies en se fondant sur les données de la figure 1. Le cercle représente les sujets qui succombent à une embolie pulmonaire importante. Si l'on subdivise ce nombre, il appert que la moitié des victimes d'embolie meurent brusquement sans aucun signe prémonitoire. Ils succombent à une embolie massive sans avoir présenté des antécédents de thrombose veineuse ou

MORTALITE DE LA
GRANDE EMBOLIE PULMONAIRE

fig.1



* Professeur agrégé, Départements de pathologie et de médecine, Université MacMaster, Hamilton, Ontario, Canada L8S 4J9.

d'embolie pulmonaire. Cependant, on découvre à l'autopsie que quelque 90 p. 100 de ces patients faisaient des caillots des membres inférieurs. Bon nombre d'entre eux avaient subi des embolies pulmonaires évoluant à bas bruit. Donc, bien qu'aucun incident n'ait permis de prévoir la complication, une bonne moitié des malades avaient un passé de maladie thrombo-embolique veineuse muette qui a donné naissance à l'embole massif. Quant à l'autre moitié des patients, ils présentaient des antécédents de maladie thrombo-embolique et comme nous le verrons plus tard au cours de ce colloque, il a été amplement démontré que si l'on traite par l'héparine une affection thrombo-embolique mineure ou de peu d'importance, spécifiquement une thrombose veineuse, on peut prévenir la catastrophe. Sur la figure 1, le triangle supérieur découpé dans le cercle représente les patients qui meurent d'embolie pulmonaire mais plus de 2 heures après la libération de l'embole. En d'autres termes, un faible pourcentage seulement des malades auraient pu être sauvés par des méthodes telles que l'embolectomie pulmonaire ou la thérapeutique thrombolytique. Même si l'embolectomie possédait une efficacité à 100 p. 100 et qu'on puisse compter sur des installations exceptionnelles permettant de brancher le patient en dérivation presque instantanément, on ne préviendrait l'exitus que chez un pourcentage relativement restreint de sujets, la majorité des décès survenant au cours de la première demi-heure après l'embolie massive avant qu'on puisse pratiquer une intervention chirurgicale de quelque nature ou administrer des agents thrombolytiques. Quelles stratégies pourrait-on utiliser pour tenter de prévenir l'embolie pulmonaire fatale? Dans le groupe sans antécédent thrombotique, il faudrait recourir à la prophylaxie ou à quelque procédé de sélection permettant de déceler la thrombose veineuse muette. Chez les sujets de l'autre groupe, on devrait posséder une forte dose de flair, confirmer l'incident mineur par des techniques diagnostiques et traiter à l'héparine. Évidemment, le groupe n'existerait pas si on recourait à l'héparinothérapie prophylactique ou au dépistage et au traitement des épisodes mineurs.

LA FRÉQUENCE DE LA THROMBOSE VEINEUSE ASYMPTOMATIQUE

Nous avons mis sur pied, il y a trois ans un protocole d'étude afin de confirmer la fréquence élevée des thromboses veineuses latentes. Nous avons procédé à l'évaluation des malades et des patients en postopératoire par la méthode de scintigraphie isotopique des jambes. Cette méthode, ainsi que nous le verrons dans quelques instants, permet d'examiner le patient chaque jour en période postopératoire. Nous avons examiné les 100 premiers sujets porteurs de thrombose révélée par veinographie et dépistée d'abord par la méthode de scintigraphie radioisotopique; nous avons procédé à l'examen clinique de leurs jambes avec les résultats suivants: 21 p. 100 des sujets examinés présentaient des signes cliniques de thrombose veineuse et 79 p. 100 n'en montraient pas. Dans la plupart des cas les thrombus confirmés par veinographie étaient de petite taille, mais occasionnellement, nous avons été étonnés du volume du thrombus révélé à la veinographie et qui nous avait échappé à l'examen clinique. Cette constatation a simplement confirmé ce que nous avaient appris les autopsies au cours des années, c'est-à-dire qu'un thrombus veineux important dans les membres inférieurs peut demeurer cliniquement inapparent.

DIAGNOSTIC DES THROMBOSES VEINEUSES

Le Tableau I montre les diverses méthodes de diagnostic des thromboses veineuses. D'abord, si on se fonde entièrement sur le diagnostic clinique, un grand nombre de thrombus nous échappent. Je tiens à pousser l'examen des autres caractéristiques puisqu'il est évident que le diagnostic clinique est très nettement imprécis. Il importe de souligner, au sujet du diagnostic de la thrombose veineuse, que celui-ci doit comporter deux volets ou objectifs.

Le premier porte sur le dépistage des malades présentant un risque élevé, et l'autre, sur ceux qui offrent quelque symptôme. Dans le choix des épreuves de dépistage, on doit s'arrêter à celles qui peuvent être répétées quotidiennement pendant la période de risque élevé. Ces épreuves doivent donc être simples, et non sanglantes. Lorsqu'on cherche à confirmer l'existence présumée d'une thrombose veineuse, l'épreuve est ordinairement appelée à ne servir qu'une fois. Ici, l'épreuve standard à laquelle les autres sont comparées est la veinographie. Certaines méthodes servent donc au dépistage et d'autres à confirmer la présence présumée de thrombose veineuse. J'établirai au passage la différence entre les deux genres d'épreuves.

DIAGNOSTIC CLINIQUE

Examinons d'abord la situation à laquelle on doit

TABLEAU I

LE DIAGNOSTIC DE LA THROMBOSE VEINEUSE

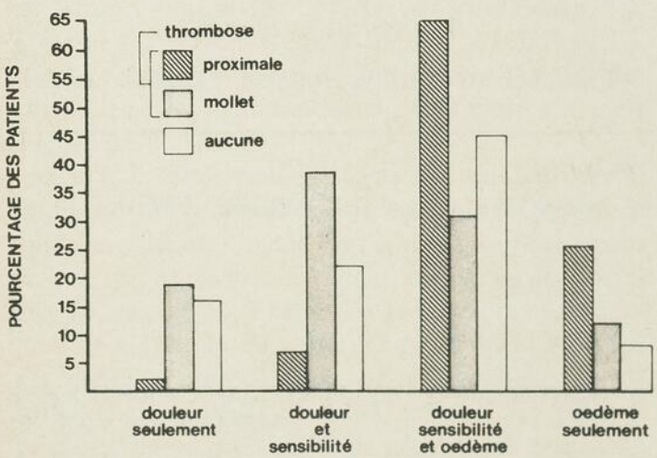
1. CLINIQUE
2. VEINOGRAPHIE
3. SCINTIGRAPHIE DES JAMBES AVEC FIBRINOGÈNE MARQUÉ A L'IODE 125
4. PLÉTHYSMOGRAPHIE PAR IMPÉDANCE
5. ULTRASONS PAR EFFET DOPPLER-FIZEAU
6. AUTRES TECHNIQUES

faire face lorsqu'on a dans son cabinet de consultation ou à l'hôpital un malade qu'on soupçonne être porteur de thrombose veineuse. Les signes cliniques sont les suivants: douleur dans la jambe, sensibilité particulièrement sur le trajet veineux, oedème du membre, signe de Homans positif, dilatation des veines superficielles, cyanose ou inflammation évidente de la jambe. Quelle valeur diagnostique peut-on attribuer à ces symptômes dans le dépistage des thromboses veineuses? Disons que s'ils étaient absolument spécifiques, nous n'aurions pas besoin de pratiquer d'autres épreuves. Évidemment, en face d'une phlébite bleue de Grégoire, ou phlegmasia caerulea dolens, on peut difficilement penser à autre chose qu'à une thrombose veineuse. Mais malheureusement, la plupart des malades que l'on soupçonne atteints de thrombose veineuse ne présentent pas des symptômes aussi évidents.

Nous avons procédé, il y a quelque temps déjà à une étude dont le protocole était le suivant: lorsque nous soupçonnions qu'un malade qui nous était dirigé faisait une thrombose veineuse, nous pratiquions un veinogramme si un tel risque nous paraissait réel. À l'instar de 4 ou 5 groupes qui ont publié leurs travaux sur le sujet, nous avons confirmé l'existence de l'affection dans seulement environ 50 p. 100 des cas. Dans 49 p. cent des 130 cas de notre étude, la phlébographie n'a pas confirmé la présence de thrombose. Deux questions se posent à la lumière de ces faits. La première est celle-ci: quelle certitude avons-nous que les résultats de la phlébographie sont exacts si un sujet présente des symptômes de thrombose veineuse?

Nous avons choisi d'accepter les résultats de la phlébographie à condition que celle-ci ait été pratiquée convenablement; nous avons suivi les sujets pendant 3 ans en nous interrogeant sur les risques

TABLEAU II



Étude chez 200 malades de la spécificité de trois des symptômes les plus fréquents de thrombose veineuse profonde au membre inférieur. Le diagnostic de thrombose ou d'absence de thrombose veineuse profonde a été établi par la veinographie.

TABLEAU III

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

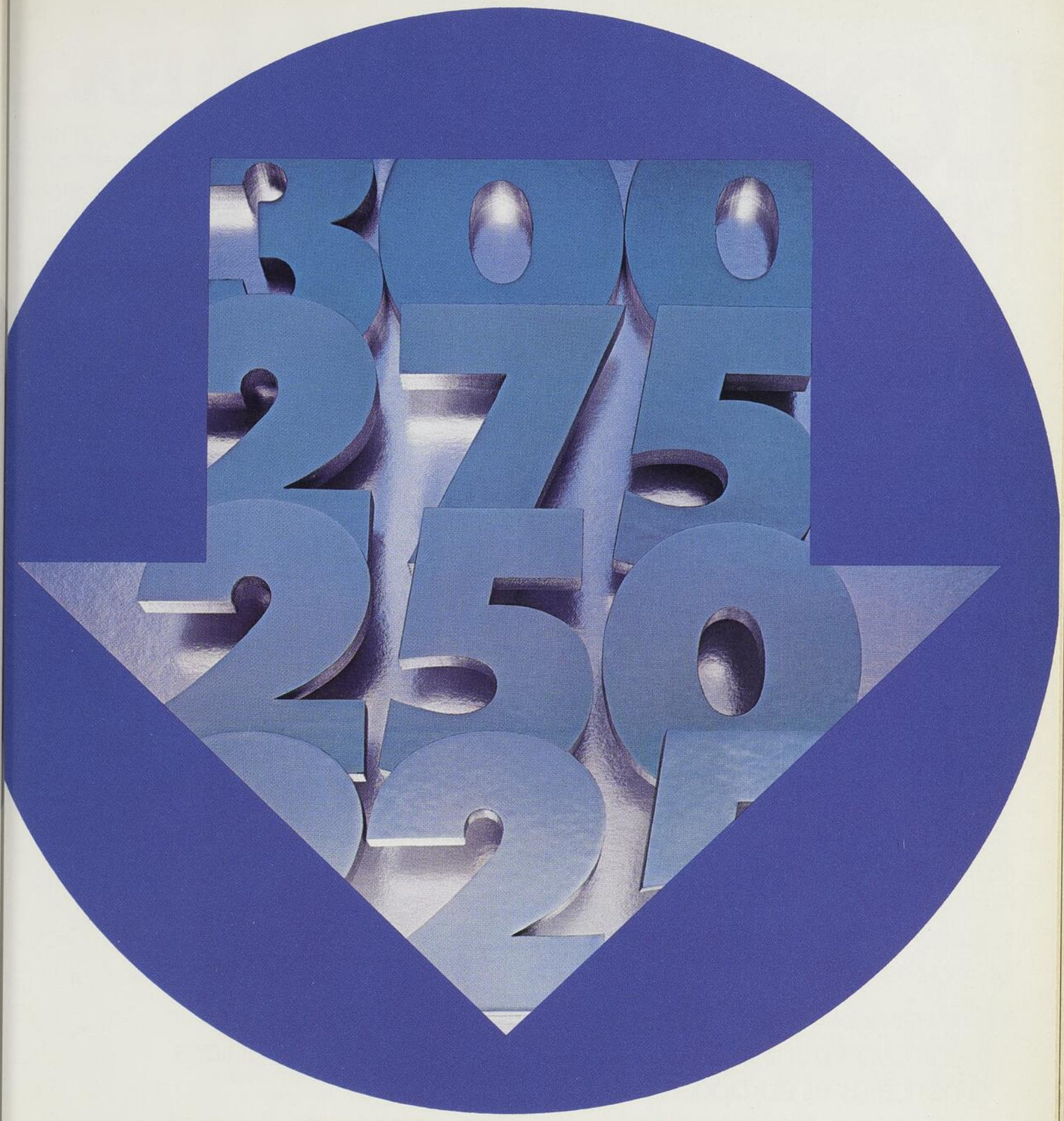
1- MUSCLE DECHIRE AVEC HEMATOME
2- RUPTURE D'UN KYSTE DE BAKER
3- SPASME MUSCULAIRE OU CRAMPE
4- ANTHRAX
5- COMPRESSION EXTERNE
6- DILATATION VEINEUSE/INFLAMMATION
7- THROMBO-NEVROSE

que ces malades, à veinogramme négatif en dépit des signes cliniques de la maladie, reviennent présentant une thrombo-embolie veineuse vérifiée en clinique. Nous nous réjouissons du fait qu'un veinogramme exécuté selon les règles de l'art soit une épreuve très fiable. La seconde question qui se pose est celle-ci: si ces malades ne faisaient pas de thrombose veineuse, qu'avaient-ils et quelle était la cause de la douleur dans leurs jambes?

Avant de répondre à cette dernière question, il convient d'étudier les données du Tableau II qui montre l'absence de spécificité de trois des symptômes les plus communs, la douleur, la sensibilité et l'oedème. Nous avons cherché la réponse chez 200 sujets présentant une thrombose dans les veines poplitées ou parapoplitées ou dans les veines du mollet ou qui n'avaient pas de thrombose. Si nous considérions le symptôme douleur seulement, ce critère ne permettait pas de différencier le groupe des thrombosés de l'autre et ainsi de suite. Nous avons été incapables, en présence des trois symptômes les plus fréquents, de différencier, même rétrospectivement, les deux groupes.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Si ces malades ne présentent pas de thrombose veineuse, qu'est-ce qu'ils ont? Le tableau III nous fournit une liste de possibilités. Chez un malade sur pied, par exemple, qui tente de courir et qui ressent une douleur aiguë dans la jambe, on pense à un muscle déchiré; il peut s'agir en fait d'une petite déchirure qui a produit un hématome musculaire pouvant simuler une thrombose veineuse. Hospitaliser ce sujet et le traiter à l'héparine sans avoir posé un diagnostic positif peut mener à un désastre. Et nous avons assisté à des tragédies d'envergure alors qu'après deux jours de traitement la jambe est littéralement gorgée de sang. La rupture d'un kyste de Baker ou kyste de la région poplitée peut aussi mener à un diagnostic erroné de thrombose veineuse. On sait que cet incident se produit en cas d'arthrite grave du genou, qu'il peut être consécutif à un trau-



Pr **LORELCO*** PROBUCOL comprimés de 250 mg

aide à abaisser l'hypercholestérolémie

Pr

LORELCO*

PROBUCOL

comprimés de 250 mg

UN NOUVEAU CHOIX POUR DIMINUER L'HYPERCHOLESTÉROLÉMIE

- PRODUIT INÉDIT MIS AU POINT PAR LE SERVICE DE LA RECHERCHE DOW
- CHIMIQUEMENT DISTINCT DE TOUT AUTRE AGENT HYPOCHOLESTÉROLÉMIQUE
- LORELCO A FAIT L'OBJET DE RECHERCHES TRÈS POUSSÉES
- ÉTUDIÉ AU CANADA DEPUIS 1969
- EFFICACITÉ PROUVÉE LORS D'ÉTUDES MENÉES À DOUBLE INSU COMPORTANT LE CROISEMENT DES TRAITEMENTS

Après plus de quatre années d'études en post-observation menées auprès de centaines de patients, des baisses significatives du taux moyen de cholestérolémie furent enregistrées pendant l'administration continue du médicament.

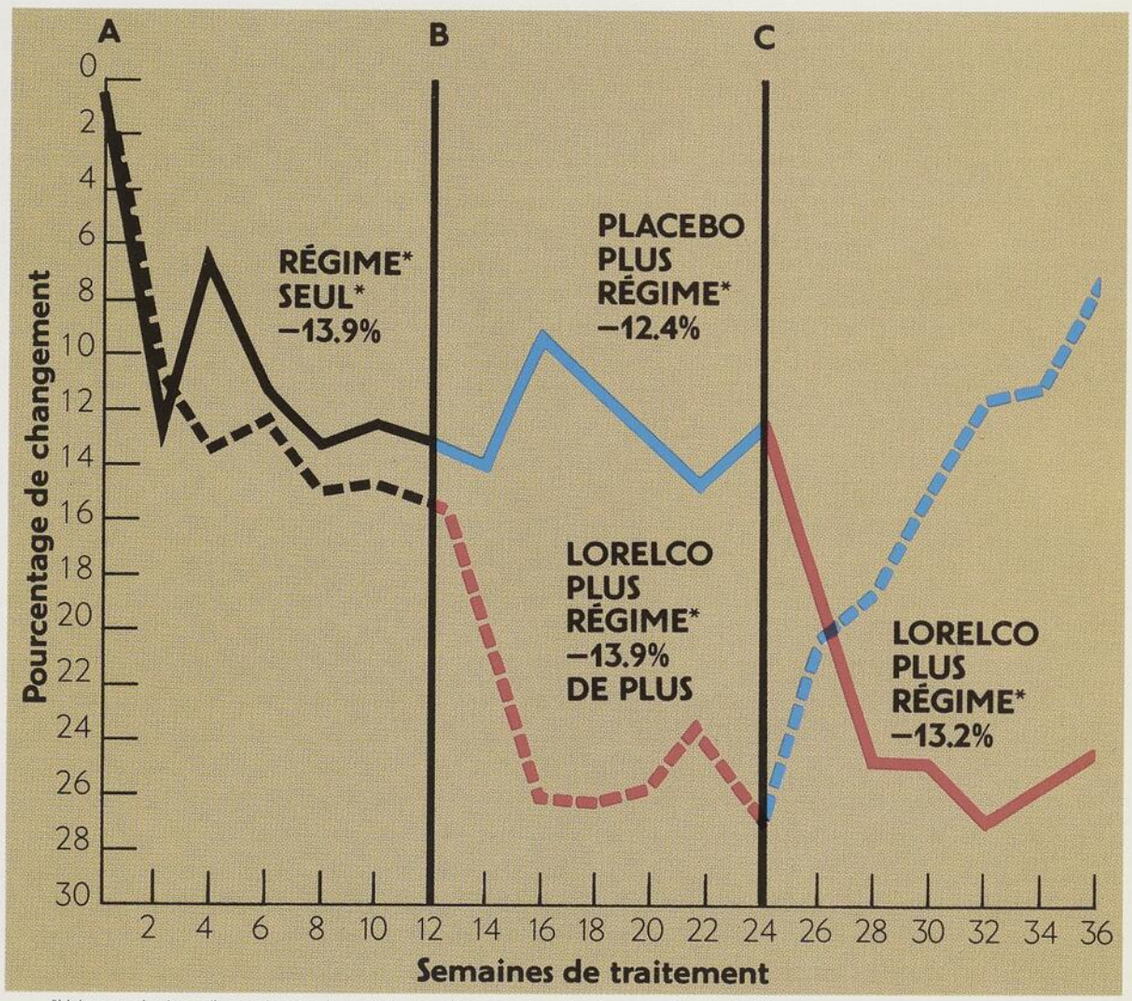
- Ces travaux ont fait l'objet de douzaines de publications et de communications aux congrès scientifiques canadiens, américains et européens.
- BONNE TOLÉRANCE

L'effet secondaire le plus fréquent est la diarrhée (1 cas sur 10). Seulement un patient sur 30 a dû interrompre le traitement à cause des effets secondaires.

LORELCO*

e LORELCO procure une réduction significative de la holestérolémie en plus de celle produite par le régime seulement.

Un régime à faible teneur en cholestérol et en gras saturés fut dministré à deux groupes de patients canadiens. Après 12 emaines, un des groupes a reçu du LORELCO (deux omprimés de 250 mg b.i.d.). Ces patients ont rapidement ccusé une diminution additionnelle de leur cholestérolémie... iminution qui s'est révélée significative par rapport à celle btenue avec le régime seulement.



*Valeurs calculées d'après les résultats de la dernière semaine de chaque période de l'étude.

es patients de l'autre groupe ont reçu du placebo. Le régime ut maintenu dans les deux groupes. On procéda ensuite à la ermutation des traitements chez les deux groupes.

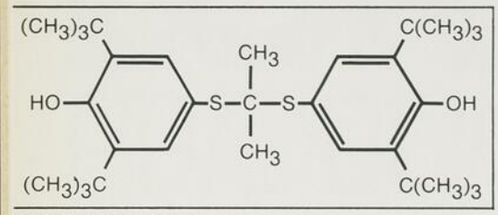
Une nette baisse de la cholestérolémie s'est manifestée chez les atients du groupe ayant reçu le LORELCO plutôt que le placebo. ar contre, les taux de cholestérol sérique ont augmenté apidement lorsque le groupe ayant reçu antérieurement le ORELCO commença à prendre du placebo.

orsqu'il s'agit de réduire le taux élevé de cholestérol chez vos atients, considérez l'emploi du LORELCO. LORELCO a été étudié t s'est avéré un agent extrêmement efficace et bien toléré.

Référence: LeLorier, J., M.D., Ph.D., F.R.C.P.(C)., Quidoz, S., R.N., Cacan, S., M.Sc., Huang, Yung-Sheng, Ph.D., Davignon, J., M.D., M.Sc., F.A.C.P., F.R.C.P.(C). "Diet And Probucol In Lowering Cholesterol Concentrations." Archives of Internal Medicine, Vol. 137, octobre 1977.

LORELCO*
PROBUCOL

AGENT ANTIHYPERCHOLESTÉROLÉMIQUE
Chimie



FORMULE MOLÉCULAIRE: $C_{31}H_{48}O_2S_2$

POIDS MOLÉCULAIRE: 516.84

LE NOM CHIMIQUE: 4,4' [(1-methylethylidene)bis(thio)] bis 2,6-bis(1,1-dimethylethyl)-phenol]

DESCRIPTION: Le probucol est une poudre cristalline blanche dont le point de fusion se situe entre 124 et 127°C. Le produit est presque insoluble dans l'eau et les solutions aqueuses diluées d'hydroxyde de sodium; il est soluble dans l'éthanol et très soluble dans le chloroforme et le benzène.

ACTION: Le mécanisme par lequel le probucol provoque une diminution du cholestérol sérique n'est pas connu. Les données obtenues à partir des études humaines et animales suggèrent que le médicament n'entrave pas l'absorption du cholestérol. Il n'y a aucun signe indiquant que le médicament augmente les réactions de desmostérol ou de 7-hydrocholestérol chez l'animal ou chez l'homme; il est par conséquent possible que le probucol intervienne à une étape précoce dans la synthèse du cholestérol. L'action du probucol semble être spécifique envers la diminution du cholestérol sérique et il n'a pas été possible de démontrer chez l'homme un effet reproductible au niveau des triglycérides étant donné que la triglycéridémie a parfois augmenté, est demeurée inchangée ou a diminué pendant le traitement.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE: Le LORELCO est indiqué comme adjuvant au régime dans le traitement de l'hypercholestérolémie associée à l'augmentation des lipoprotéines de faible densité, et il peut s'avérer utile pour abaisser les taux de cholestérol élevés chez les patients atteints d'hyperlipidémie mixte (hypercholestérolémie et hypertriglycéridémie), lorsque la composante hypercholestérolémique est la plus inquiétante.

CONTRE-INDICATIONS: Hypersensibilité connue au médicament. L'innocuité du LORELCO pendant la grossesse n'a pas été déterminée. Il ne faut donc pas administrer ce produit aux femmes enceintes ni aux mères qui allaitent leur enfant car les études effectuées chez l'animal démontrent que le produit est excrété dans le lait maternel.

AVERTISSEMENT: Il faut prendre des mesures anticonceptionnelles rigoureuses chez les femmes en âge d'enfanter. En cas d'interruption du traitement au LORELCO, il faut poursuivre ces mesures pendant au moins six mois.

En présence d'une hausse marquée et soutenue de la triglycéridémie, non reliée au régime alimentaire, il faut envisager l'interruption du traitement au LORELCO. (Voir MISE EN GARDE).

MISE EN GARDE: Avant d'amorcer un traitement au LORELCO (probucol), on devrait essayer de maîtriser l'hypercholestérolémie par des mesures diététiques appropriées, une réduction pondérale et par le traitement de toute maladie sous-jacente qui pourrait être la cause directe de l'hypercholestérolémie.

Etant donné que le LORELCO est destiné à une thérapeutique prolongée, on doit procéder aux études de base appropriées visant à déterminer la présence d'un taux élevé de cholestérol sérique. Il faut, par ailleurs, procéder à l'évaluation fréquente de la cholestérolémie pendant les premiers mois du traitement et également à intervalles réguliers par la suite. Une tendance favorable vers une baisse du cholestérol devrait se manifester dans les deux premiers mois du traitement au LORELCO. Il faut poursuivre ce régime thérapeutique aussi longtemps que cette tendance persiste et décider à la fin du quatrième mois si la baisse obtenue est suffisante.

Il faut également établir le taux basal de la triglycéridémie et mesurer la glycéridémie à intervalles réguliers. En cas d'élévation soutenue et marquée des triglycérides sériques pendant le traitement au probucol, on doit envisager la possibilité d'améliorer la fidélité au régime alimentaire, l'abstinence d'alcool, des restrictions caloriques plus poussées ou des modifications de la quantité d'hydrates de carbone ingérés. Si l'hypertriglycéridémie persiste, ne pas poursuivre le traitement au probucol.

Lors de l'administration simultanée du LORELCO et du clofibrate, l'expérience limitée accumulée à partir des études cliniques indique qu'une augmentation de la triglycéridémie peut parfois se manifester sans pour cela entraîner un effet additif apparent sur le cholestérol sérique. Ainsi, l'association du LORELCO et du clofibrate est déconseillée.

L'efficacité et l'innocuité du LORELCO chez les enfants n'ont pas été déterminées.

EFETS SECONDAIRES: Les effets secondaires associés au LORELCO (probucol) sont généralement de courte durée et d'intensité légère ou modérée.

Le système le plus souvent impliqué est le tractus gastro-intestinal. La diarrhée se manifeste chez environ 1 patient sur 10. Les autres réactions gastro-intestinales par ordre de fréquence décroissante sont: flatulence, douleur abdominale, nausées et vomissements. Ces effets sont habituellement passagers et nécessitent rarement l'interruption du traitement. Lors des études cliniques, le traitement au LORELCO fut interrompu chez environ 2% des patients à cause des réactions secondaires gastro-intestinales.

Les effets secondaires moins fréquents sont: hyperhidrose, sudation fétide et œdème angioneurotique; ces effets se manifestent chez moins de 1 patient sur 10.

On a rapporté un cas de réaction idiosyncrasique caractérisée par des bourdonnements, des palpitations, une syncope, des nausées et des vomissements et de la douleur dans la poitrine.

Les autres manifestations pour lesquelles aucune relation de cause à effet n'a été établie avec le LORELCO comprennent les céphalées, les étourdissements, la paresthésie et l'éosinophilie et ces réactions surviennent chez un sujet sur 50 environ; un taux d'hémoglobine et/ou un hématocrite diminués de façon constante sont observés chez un sujet sur 100 environ; on observe également chez un à six patients sur mille les effets suivants: éruption, prurit, impuissance, insomnie, conjonctivite, larmoiement, vision trouble, tinnitus, atténuation du goût et de l'odorat, augmentation d'un goitre multinodulaire, anorexie, aigreurs d'estomac, indigestion, vomissements, saignement gastro-intestinal, ecchymoses et pétéchies, thrombocytopénie, nocturie et névrite périphérique.

Des élévations supérieures aux valeurs normales des transaminases sériques (glutamique oxalo-acétique et glutamique pyruvique), de la bilirubine, de la phosphatase alcaline, de la créatinine phosphokinase, de l'acide urique, de l'azote uréique sanguin et du glucose sanguin ont été observées une ou plusieurs fois chez plusieurs patients traités au LORELCO (probucol). Dans la plupart des cas, ces phénomènes ont été passagers et pouvaient être associés à l'état clinique du patient ou à d'autres modalités thérapeutiques. Même si la relation cause à effet entre le probucol et ces réactions est incertaine, on ne peut exclure la possiblité que certaines de ces réactions sont reliées à l'administration du médicament. Lors des études contrôlées, la fréquence des anomalies relevées au niveau des épreuves de laboratoire n'a pas été plus élevée chez les patients traités au probucol que chez les patients ayant reçu du placebo.

PHARMACOLOGIE ANIMALE: On a démontré un effet hypocholestérolémique chez la souris, le rat, le cochon nain, le chien et le singe normaux pour lesquels on avait provoqué artificiellement par un régime une hausse des taux de cholestérol sérique. Cet effet n'a pas été modifié par la surrénalectomie ou l'oophorectomie préalable. A l'exception d'une étude effectuée chez la souris, aucun effet sur les triglycérides sériques n'a été démontré. Chez le rat, on a rapporté que le probucol protègeait et pouvait contribuer à la cicatrisation du myocarde endommagé chimiquement par l'isoprotérénol ou chirurgicalement par la ligature de la branche descendante de l'artère coronaire antérieure. Un tel effet n'a pas été mis en évidence chez le singe ni chez le cochon nain ayant subi cette intervention chirurgicale. Le probucol provoque une sensibilisation du myocarde à l'épinéphrine exogène ou endogène (voir TOXICITÉ) et cet effet semble être spécifique au chien.

Même si la structure du probucol s'apparente à celle de certaines hormones sexuelles synthétiques, les études n'ont pas démontré de propriétés oestrogènes ou androgènes du produit. Les recherches n'ont pas révélé la présence d'autres propriétés pharmacologiques du médicament.

PHARMACOLOGIE CLINIQUE: Le seul effet pharmacologique constant du probucol observé chez l'homme porte uniquement sur le cholestérol sérique. Il est impossible de prédire si un patient donné répondra ou non au médicament. En général, l'intensité de la réponse n'est pas accrue lorsqu'on excède les limites posologiques recommandées bien que le degré de la réponse soit relié de façon globale au taux de cholestérol sérique initial. Les études à brève échéance (3 mois) menées à double insu et comprenant un groupe témoin traité au placebo ont démontré que le LORELCO abaissait le cholestérol de 10% ou plus par rapport à la valeur initiale et cela chez 58% des patients; seulement 16% des patients traités au placebo pendant cette étude ont manifesté une telle baisse. Lors d'études similaires menées à longue échéance (12 mois), on a remarqué que 67% des patients traités au LORELCO présentaient, après une période de douze mois, un taux de cholestérolémie de 10% inférieur à la valeur initiale; par comparaison, seulement 32% des patients traités au placebo ont subi une baisse semblable.

Soixante-dix pour cent des 700 patients participant aux études ouvertes, non contrôlées et prolongées ont manifesté une diminution de la cholestérolémie d'au moins 10% après douze mois. Trois cent quinze des 700 patients initiaux ont poursuivi le traitement pendant au moins quatre ans, période après laquelle on a constaté une réduction moyenne de 20% du taux de cholestérol sérique par rapport à la valeur basale.

L'analyse des effets du probucol sur les patients groupés selon la classification de Fredrickson a démontré que le médicament abaissait la cholestérolémie chez les patients de type II, III et IV. Aucune réponse du taux de cholestérol sérique n'a été enregistrée chez le petit nombre de patients de type II homozygotes qui ont été traités avec le médicament.

Ni la race, ni l'âge, ni le sexe ne semblent influencer l'activité hypocholestérolémique du LORELCO et il n'y a aucun signe indiquant la présence d'un "phénomène de rebond".

Pour ce qui a trait à l'effet hypocholestérolémique, une réponse au traitement se manifeste généralement au cours des quatre premières semaines de traitement. On n'a pas démontré la présence d'un effet constant sur les triglycérides sériques ou sur les taux de phospholipides. L'administration prolongée du médicament n'a pas influencé les enzymes sériques, les épreuves des fonctions hépatique et thyroïdienne, la clearance urinaire de la créatinine, le test de tolérance au glucose, la réponse de l'insuline et de l'hormone de croissance aux hydrates de carbone administrés oralement, les paramètres hématologiques, le tracé de l'ECG ou la fonction corticosurrénale chez l'humain. Par contre, on a observé une diminution de l'excrétion urinaire de 24 heures des 17-céto stéroïdes et des métabolites de la 11-désoxycortisole chez certains patients prenant du LORELCO pendant une période prolongée. On n'attache cependant aucune importance clinique à ces observations. Une inversion apparente des variations diurnes normales des taux plasmatiques des 11 (OH) corticostéroïdes fut signalée par un chercheur qui attribue ce phénomène à un effet d'interférence au niveau de la fonction corticosurrénale par un test de tolérance au glucose d'une durée de 5 heures effectué à cette occasion. Le LORELCO n'entrave pas l'efficacité thérapeutique et ne modifie pas le dosage des anticoagulants ou des médicaments hypoglycémiants. Une élévation des taux de triglycérides sériques peut parfois se manifester lorsque le LORELCO est administré à des patients recevant déjà du clofibrate et l'expérience clinique limitée indique que les deux médicaments ne manifestent habituellement pas un effet hypocholestérolémique additif. (Voir MISE EN GARDE).

TOXICOLOGIE: Des études de toxicité approfondies furent menées avec le probucol chez la souris, le rat, le lapin, le singe, le cochon nain et le chien. En raison des quantités requises, il n'a pas été possible de déterminer une DL_{50} buccale exacte chez le rat et la souris. Des doses buccales uniques de 5280 mg/kg de poids n'ont pas causé de morts ni de signes cliniques de toxicité chez ces deux espèces. Les rats ont toléré des doses bucaccales quotidiennes de 3852 mg/kg pendant quatorze journées consécutives et des doses moyennes quotidiennes de 3196 mg/kg de poids, administrées dans la diète pendant 91 jours sans apparition d'effets nuisibles. Les épreuves de la fonction hépatique demeurées en deçà des limites normales, à l'exception de la glutamique déshydrogénase. Des doses de probucol de 800 mg/kg/jour, administrées pendant 24 mois à des rats, n'ont pas provoqué d'altérations cliniques ou pathologiques.

Les études de toxicité chronique effectuées chez le singe rhésus (macaque mulatta) à qui on a administré le probucol à raison de 500 mg/kg/jour pendant des périodes allant jusqu'à 8 ans n'ont pas indiqué la présence d'effets toxiques attribuables au médicament.

Toutefois, 12 des 31 chiens Beagle ayant reçu du probucol lors d'une étude de toxicité chronique de 2 ans sont subitement décédés de fibrillation ventriculaire. Les études subséquentes ont démontré que le probucol sensibilise le myocarde canin à l'épinéphrine exogène et endogène, provoquant ainsi une fibrillation ventriculaire. Par contre, l'administration intraveineuse d'épinéphrine n'a pas induit de fibrillation ventriculaire chez les singes traités au probucol. Au cours d'autres études, la fibrillation ventriculaire ne s'est manifestée chez les singes, les cochons nains ou les rats ayant reçu du probucol et dont le myocarde était en état de sensibilisation induite par la ligature chirurgicale de la branche ascendante de l'artère coronaire antérieure. Par contre, l'étude menée chez le rat, on a rapporté que l'examen macro- et microscopique du coeur démontrait significativement moins de lésions du myocarde chez les rats ayant reçu le probucol par rapport aux animaux témoins. Tel que mesuré par le taux de survie et l'examen microscopique du myocarde, l'administration de probucol n'a pas causé d'effets délétères chez les rats mâles ayant subi des myopathies cardiaques induites par une intervention chirurgicale provoquant une coarctation de l'oarte, ou chimiquement par l'injection intra-péritonéale de chlorure de cobalt ou d'isoprotérénol. On a rapporté significativement moins de dommages au myocarde chez les animaux traités au probucol comparativement aux témoins, chez les groupes traités à l'isoprotérénol.

Ces études indiquent que le phénomène de "sensibilisation du myocarde à l'épinéphrine causée par le probucol" observé chez le chien est spécifique à cette espèce.

Les études sur la reproduction menées chez le rat et le lapin n'ont révélé aucun signe d'altération de la fertilité ou de lésions du foetus pouvant être associées au probucol, bien qu'on ait démontré que le médicament traverse la barrière placentaire chez le rat. On a également démontré que le probucol est excrété dans le lait maternel.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION: La posologie recommandée pour les adultes est de 500 mg (deux comprimés de 250 mg) deux fois par jour, matin et soir, aux repas.

PRÉSENTATION: LORELCO est présenté sous forme de comprimés blancs latéraux contenant 250 mg de probucol et offert en flacons de 120 comprimés.

BIBLIOGRAPHIE: **1.** Drake, John W., Bradford, Reagan H., McDearmon, M. et Furman, Robert H.: The Effect of 4,4'-(Isopropylidenedithio)bis(2,6-di-tylphenol) (DH-581) on Serum Lipids and Lipoproteins in Human Subj Metabolism, Vol. 18, No. 11, 916-925 (1969). **2.** Barnhart, James W., I Sefranka, Joan A., B.S., et McIntosh, David D., A.B.: Hypocholesterolemic of 4,4'-(Isopropylidenedithio)bis(2,6-di-t-butylphenol) (Probucol). The ican Journal of Clinical Nutrition. Vol. 23, No. 9, 1229-1233 (197(Kritchevsky, David., Kim, Hong K., et Tepper, Shirley A.: Influence of (Isopropylenedithio)bis(2,6-di-t-butylphenol) (DH-581) on Experim Atherosclerosis in Rabbits. Proceedings Society Experimental Biology Medicine. Vol. 136, No. 4, 1216-1221 (1971). **4.** Kritchevsky, David.: Hypolipidemic Agents. Federation Proceedings. Vol. 30, No. 3, 835-840 (1 **5.** Kalams, Zannis, M.D., Dacquisto, Michael P., M.D., Kornett, George Biphenabid (Probucol): A New Hypocholesterolemic Agent. Current Therap Research. Vol. 13, No. 11, 692-694 (1971). **6.** Danowski, T. S., M.D., V J. W., M.D., Sunder, J. H., M.A., Gonzalez, A. R., M.D., Khurana, R. C., Jung, Y., M.D.: Endocrine and Metabolic Indices During Administration Lipophilic Bis-Phenol, Probucol. Clinical Pharmacology and Therapeutics 12, No. 6, 929-934 (1971). **7.** Miettinen, Tatu.: Mode of Actions of a Hypocholesterolaemic Drug (DH-581) in Familial Hypercholesterolaemia erosclerosis. Vol. 15, 163-176 (1971). **8.** Polachek, A. A., M.D., Katz, Hyma M.D., Sack, Josua, M.D., Selig, Joseph, M.S., et Littman, Maxwell, M.D., F Probucol in the Long-term Treatment of Hypercholesterolemia. Current Me Research and Opinion. Vol. 1, No. 6, 323-330 (1973). **9.** Molello, J. A., Ge C. G., et Robinson, V. B.: Toxicity of 4,4'-(Isopropylidenedithio)bis(2,6 butylphenol), Probucol, in Mice, Rats, Dogs and Monkeys. Demonstration Species-Specific Phenomenon. Toxicology and Applied Pharmacology. Vo 590-593 (1973). **10.** Marshall, F. N., et Lewis, J. E.: Sensitization of ephrine-Induced Ventricular Fibrillation Produced by Probucol in Dog. To ogy and Applied Pharmacology. Vol. 24, 594-602 (1973). **11.** Duncan, Charl et Best, Maurice M.: The Additive Effects of Clofibrate and Probucol (DH-58 Rat Serum Cholesterol. Atherosclerosis. **17:** 161-166 (1973). **12.** Harris, R S. Jr., M.D.: Long-term Oral Administration of Probucol 4,4'-(Isopropyl edithio)bis(2,6-di-t-butylphenol) (DH-581) in the Management of Hype lesterolemia. Journal of the American Geriatrics Society. Vol. XXII, No. 4, p (1974). **13.** Nash, David T., M.D.: Safety and Efficacy of Probucol During Year of Administration. The Journal of Clinical Pharmacology. Vol. 14, Nos. août-sept. (1974). **14.** Brown, Helen B., Ph.D., et de Wolfe, Victor G., M.D. Additive Effect of Probucol on Diet in Hyperlipidemia. Clinical Pharmac and Therapeutics. Vol. 16, No. 1, Part 1, pp. 44-50, juillet (1974). **15.** Miett T. A., M.D., et Toivonen, M.D.: Treatment of Severe and Mild Hypercho terolemia with Probucol and Neomycin. Postgraduate Medical Journal. 197 (Suppl. 8), 71-75. **16.** Innes, Ian R., M.D., Weisman, Harvey, Ph.D., et Davi William J., Ph.D.: Reduction in Infarct Size by Probucol after Coronary Liga (Sous presse.) **17.** Davidson, William J., Ph.D., Weisman, Harvey Ph.D., et I Ian R., M.D. Protection Against Isoproterenol-Induced Myocardial Lesions Probucol. (Rapport à paraître remis à la compagnie.) **18.** LeLorier, J., Ph.D., F.R.C.P.(C)., Quidoz, S., R.N., Cacan, S., M.Sc., Huang, Yung-Sh Ph.D., Davignon, J., M.D., M.Sc., F.A.C.P., F.R.C.P.(C). "Diet and Prob In Lowering Cholesterol Concentrations." Archives of Internal Medic Vol. 137, octobre 1977.

Monographie sur demande.

MEMBRE
ACIM

*Marque de commerce de The Dow Chemical Company

DOW*

DOW, PRODUITS PHARMACEUTIQUES

Dow Chemical of Canada, Limited
Richmond Hill, Ontario

matisme bénin, à une intervention chirurgicale au genou et que quelquefois, il survient indépendamment de toute chirurgie ou tout traumatisme.

Le kyste peut avoir été présent et asymptômatique pendant plusieurs années et à sa rupture son contenu s'infiltre entre les muscles du mollet et donne des symptômes d'inflammation qui rappellent ceux de la thrombose veineuse. Il existe d'autres états qui peuvent produire le même effet, notamment les crampes musculaires; l'anthrax ou la compression externe sont de ceux-là. Les sujets qui ont déjà eu des affections veineuses telles que des varices peuvent faire de l'oedème des jambes avec douleur récidivante mais sans thrombose. En dernier lieu, il existe un phénomène que j'appellerai thrombo-névrose et qui est le plus commun de tous. Il n'est pas décrit dans les manuels mais je dirais que quelque 80 p. 100 de tous les malades qui nous sont dirigés à la consultation pour thrombose veineuse récidivante souffrent de thrombo-névrose. Comment se produit la thrombo-névrose? La plupart du temps elle touche la femme (qui a pu prendre des anovulants mais ce n'est pas toujours le cas) qui se présente chez son médecin parce qu'elle a une douleur dans la jambe. Le médecin procède à l'examen et déclare «vous faites une phlébite». La malade est admise à l'hôpital et on la traite à l'héparine. Elle reçoit son congé mais la douleur persiste. Cette catégorie de patientes peut être hospitalisée cinq, voire dix fois; le diagnostic n'a jamais été établi, jamais confirmé. Elles se mettent à lire des manuels de médecine, se renseignent sur les embolies pulmonaires; ont-elles une douleur quelconque dans la poitrine, deviennent-elles quelque peu à court de souffle, elles se font ligaturer la veine cave avant même qu'on ait procédé à un veinogramme. Cette façon d'agir est étonnante mais elle se produit tous les jours. Je suis d'avis que la seule façon de prévenir un tel état de chose est de ne jamais poser un diagnostic de thrombose veineuse fondé sur des données cliniques seules à moins qu'on ne constate une phlébite bleue de Grégoire. Le prix élevé et la complexité des épreuves que je m'apprête à décrire ne sont rien en regard de l'angoisse et du coût que représente l'admission à l'hôpital de sujets qui n'ont pas de thrombose veineuse.

Je reviens au sujet de l'hématome. Environ trois jours après un hématome musculaire, le sang s'infiltre souvent jusque sous la malléole interne provoquant ainsi de l'oedème à godet et de la décoloration amenée par les pigments du sang. On peut déceler l'hématome intra-musculaire et partant, sa nature expansive, par des ultra-sons.

LA VEINOGRAPHIE

La veinographie est l'épreuve diagnostique fondamentale indispensable. Elle permet de dépister les thromboses veineuses dont on soupçonne la présence clinique. C'est une épreuve compliquée. Le succès de la méthode, qui est celle de Rabinov et Paulen, exige l'usage d'une table inclinable et autres conditions particulières. Cependant, tant qu'il n'existera pas de nouvelles techniques, c'est celle qu'il faut établir dans les hôpitaux et perfectionner selon les règles de l'art. L'examen bien réussi, donne un diagnostic définitif ou exclut la thrombose veineuse. L'inconvénient de la veinographie est qu'elle est douloureuse; de fait, environ 50 p. 100 des malades manifestent une douleur marquée, précoce, d'autres éprouvent une douleur tardive et on a relevé récemment dans la littérature médicale des articles faisant état du fait que chez 3 p. 100 des sujets qui ne font pas de thrombose veineuse, l'irritation causée par l'injection d'une substance de contraste peut provoquer une phlébite. Nous faisons donc face à un problème et c'est là une des raisons qui nous poussent à rechercher d'autres méthodes de confirmer la présence de thrombose veineuse dont on soupçonne l'existence.

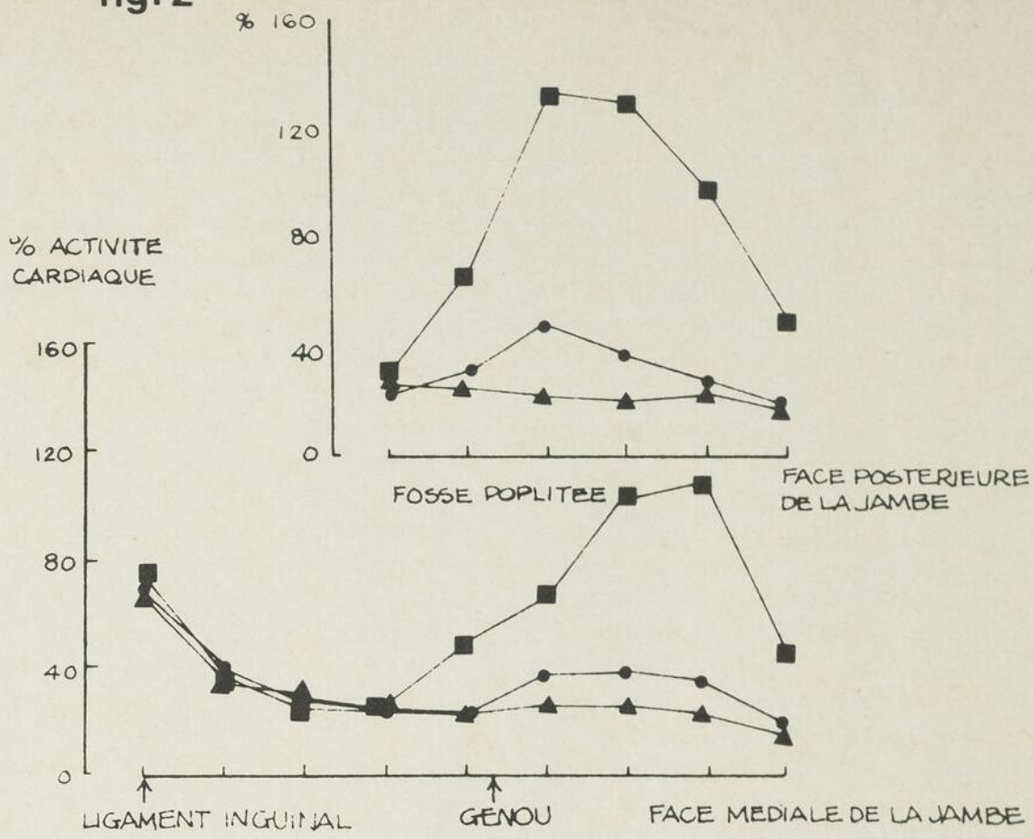
SCINTIGRAPHIE RADIO-ACTIVE DE LA JAMBE

Que doit-on penser des autres méthodes non sanglantes? L'une de ces méthodes est la scintigraphie radio-isotopique de la jambe. On peut la pratiquer de deux façons. D'abord, on peut l'utiliser en se fondant sur les probabilités, c'est-à-dire avant que ne survienne la période de risque élevé. Par exemple, si un malade doit subir une intervention chirurgicale, on peut injecter le fibrinogène radio-actif et pratiquer en postopératoire la scintigraphie tel que décrite plus loin, permettant de dépister une thrombose veineuse en formation. La deuxième méthode consiste à pratiquer l'épreuve de scintigraphie de la jambe à titre de mesure diagnostique, c'est-à-dire qu'on l'utilise chez le malade qui présente des symptômes de thrombose veineuse.

On injecte l'isotope puis on s'interroge sur la présence de l'accident de thrombose veineuse. Le diagnostic dans ce cas est limité du fait que le résultat positif ne peut bien devenir apparent que 72 heures après l'injection. Cependant l'épreuve est utile pour suivre l'évolution dans le mollet d'un thrombus veineux révélé par veinographie. On pratique l'épreuve principalement à cause des probabilités et à titre de mesure de dépistage chez les malades ou les opérés à risque élevé. On procède à l'examen au chevet du malade; on doit d'abord poser des repères sur le trajet veineux, de la cuisse au mollet, on injecte ensuite le fibrinogène radio-actif puis, on procède à la scintigraphie. S'il y a thrombus en formation, la substance radio-active s'accumule dans le thrombus et le compteur enregistre l'augmentation de la radio-activité en ce point. Cette méthode sensible et spécifique est maintenant normalisée et représente un critère sûr.

La figure 2 montre une scintigraphie en série chez

fig. 2



EXTENSION D'UN THROMBUS DE LA VEINE POPLITÉE À LA FÉMORALE

LÉGENDE: Malade avec affection hépatique et défaut de coagulation traité avec des petites doses d'héparine; aucune progression de la thrombose après l'arrêt de l'héparine. Scintigraphies en série de la jambe après injection de fibrinogène marqué à 125_1 chez un malade qui a fait une thrombose veineuse du mollet et de la région poplitée.

●—● Veinogramme 18 heures après l'injection de fibrinogène 125_1: Thrombose veineuse du mollet et de la fosse poplitée.

■—■ Veinogramme 8 jours plus tard: thrombus veineux impliquant le mollet, la fosse poplitée et la fémorale.

▲—▲ 3 jours après l'arrêt de l'héparine: absence de captation additionnelle de radio-activité.

un malade qui a fait une thrombose veineuse. La scintigraphie débute à la cheville; on déplace le compteur le long du trajet veineux jusqu'au genou, puis le long de la cuisse. Lorsque le thrombus se forme, l'appareil enregistre l'augmentation de la radio-activité au niveau du mollet et dans la région poplitée signant la présence de la thrombose.

La scintigraphie pose des problèmes. Outre son prix élevé sur lequel nous reviendrons plus tard, la méthode a ses limitations. D'abord, la sensibilité de l'épreuve est diminuée dans le tiers supérieur de la cuisse et elle est nulle au dessus du ligament inguinal à cause de la radio-activité d'arrière-plan. Cependant, elle est marquée lorsque le thrombus se forme dans la veine du mollet ou à la partie inférieure de la cuisse. Cette sensibilité limitée est particulièrement désavantageuse en cas de chirurgie de la hanche, intervention dans laquelle de nombreux thrombus se forment dans la région de l'intervention; un autre inconvénient de l'épreuve dans cette intervention est que l'appareil donne des résultats faussement positifs en présence d'extravasation de sang dans la plaie. Ces limitations de la sensibilité ne posent pas un problème sérieux dans les cas relevant de chirurgie ou de médecine générales puisqu'alors 90 p. 100 des thromboses surviennent dans le mollet ou s'étendent du mollet à la cuisse.

Parmi les causes des résultats faussement positifs de la scintigraphie au fibrinogène, la plus importante est la présence d'un hématome. Si le malade examiné a subi une fracture ou une interevntion orthopédique de la jambe, la scintigraphie peut être faussement positive puisque la formation d'un hématome est de règle, par exemple suite à une opération dans la hanche. Le résultat peut aussi être positif en présence d'inflammation ou d'oedème.

Les résultats obtenus au cours de sept études dans lesquelles les données de la scintigraphie diagnostique avec fibrinogène de la jambe ont été comparées à celles de la veinographie chez 436 patients de chi-

rurgie autre qu'orthopédique; les résultats ont été identiques dans environ 94 p. 100 des cas; l'épreuve a donc été hautement spécifique et sensible chez les sujets des services médicaux ou en cas de chirurgie dans les domaines autres que l'orthopédie. Elle est bien moins spécifique en chirurgie orthopédique et probablement parce que dans ces cas la thrombose se forme à un niveau plus élevé de la jambe. En orthopédie, les résultats de l'étude comparative avec la veinographie seraient probablement dans le rapport 65 à 70 p. 100 au lieu des 94 p. 100 cités plus haut.

En guise de conclusion, disons que la scintigraphie de la jambe est limitée du fait qu'elle est insensible aux thrombus formés au-dessus du ligament inguinal, que sa sensibilité est diminuée en cas de thrombus dans la partie supérieure de la cuisse et qu'elle donne des résultats faussement positifs dans les cas d'hématomes, ce qui pose un problème sérieux dans la chirurgie et les traumatismes de la jambe.

LA PLÉTHYSMOGRAPHIE PAR IMPÉDANCE

D'autres techniques non sanglantes que je tiens à mentionner sont la pléthysmographie et tout particulièrement la pléthysmographie par impédance électrique avec laquelle nous avons le plus d'expérience et le débitmètre de Doppler-Fizeau au sujet duquel je dirai aussi quelques mots. Les deux méthodes sont utilisées au chevet du malade.

PRINCIPES DE LA MÉTHODE

La figure 3 illustre le principe de la pléthysmographie à impédance. La méthode consiste à placer 2 paires d'électrodes autour du mollet du malade pour saisir la différence de potentiel entre les électrodes, celle-ci étant fondée sur la quantité de sang qui circule entre les électrodes. Un brassard posé autour de la cuisse du sujet est gonflé. À mesure qu'il se gonfle, le sang s'accumule dans le mollet provoquant une diminution de la résistance puisque le sang est un bon conducteur d'électricité.

PLETHYSMOGRAPHIE PAR IMPÉDANCE

fig. 3

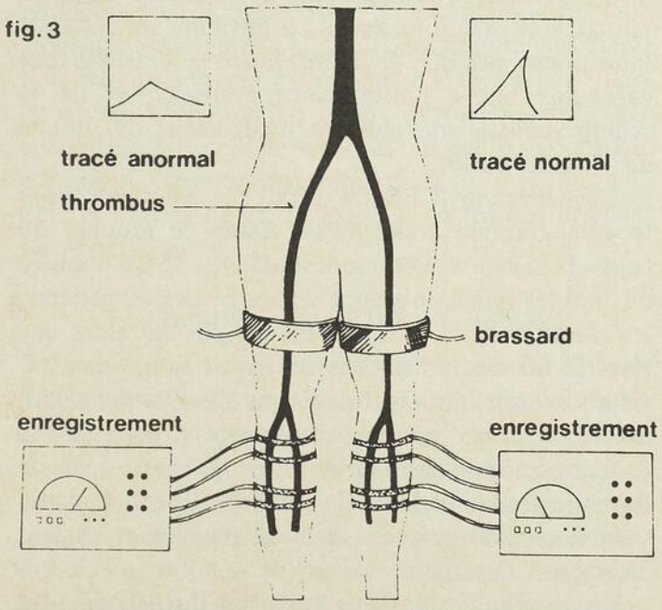
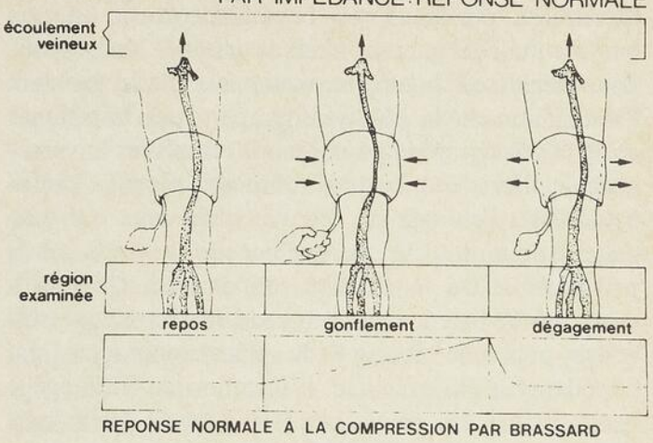


fig.4 PLÉTHYSMOGRAPHIE PAR IMPÉDANCE: RÉPONSE NORMALE



REPONSE NORMALE A LA COMPRESSION PAR BRASSARD

Le principe ressort plus clairement sur la figure 4 qui illustre une épreuve normale d'impédance. On utilise pour évaluer l'impédance électrique un papier à ECG. Le brassard est gonflé et le sang s'accumule dans le mollet; on note une diminution de la résistance électrique qui se traduit par une élévation du tracé sur l'appareil. Durant cette période, le volume de sang augmente; le brassard est dégonflé rapidement et on remarque une diminution marquée du volume sanguin illustrée ainsi. En présence d'obstruction de la veine fémorale ou de la veine poplitée par un thrombus, on note d'abord au cours du gonflage une variation de volume différente parce que les vaisseaux sont déjà distendus par l'obstruction. Plus particulièrement, la chute n'est pas la même au cours du dégonflement. Je n'entrerai pas dans le détail du procédé mais j'ajouterai simplement que des études sérieuses ont établi les critères d'une épreuve d'impédance positive et négative très sensible en présence de thrombose de la veine poplitée ou en amont.

SENSIBILITÉ ET SPÉCIFICITÉ

Nous avons étudié la sensibilité et la spécificité de la pléthysmographie à impédance en présence de thrombose des veines proximales. Nous avons examiné plus de 300 malades qui ont eu des veinogrammes bilatéraux et des épreuves d'impédance. Lorsque le veinogramme était normal, l'impédance était presque toujours normale aussi, soit chez 222 sujets sur 225; lorsque le veinogramme a révélé une thrombose des veines proximales, l'impédance l'a démontrée aussi, soit chez 59 de 64 sujets. Donc, la sensibilité et la spécificité de cette épreuve à l'égard de thromboses de la veine proximale sont très élevées.

ASSOCIATION DE LA SCINTIGRAPHIE DE LA JAMBE ET DE LA PLÉTHYSMOGRAPHIE PAR IMPÉDANCE

Tout ceci est intéressant mais devant un malade

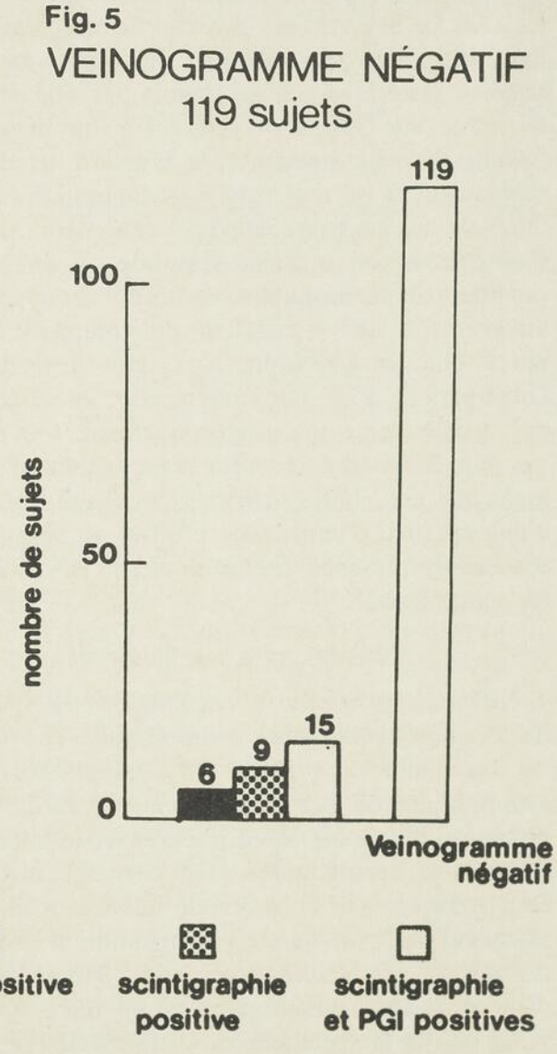
présentant une thrombose veineuse peut-on se poser simplement la question: ce malade a-t-il ou non une thrombose proximale ou ce malade a-t-il ou non une thrombose veineuse dans le mollet? Nous avons donc décidé de mettre en route une étude évaluant l'association de la pléthysmographie par impédance et de la scintigraphie pour venir à remplacer la veinographie dans les cas de thrombose veineuse présumée. Les sujets ont été recrutés chez ceux qui consultent pour douleur ou oedème de la jambe et le protocole a été le suivant: un examen clinique a confirmé l'existence probable de la thrombose veineuse puis une épreuve de pléthysmographie par impédance a été exécutée. L'injection de fibrinogène radio-actif a été suivie pendant jusqu'à trois jours de scintigraphie et de PGI. Le troisième jour tous les malades ont subi une veinographie sauf ceux chez qui le test au fibrinogène ou la scintigraphie avait donné des résultats positifs. Dans ces cas, en effet, la veinographie a été pratiquée plus tôt, et on a donc eu des veinographies pour tous les sujets, que les résultats des épreuves antérieures aient été positifs ou négatifs.

Des deux cents sujets à l'étude, 119 présentaient un veinogramme négatif c'est-à-dire qu'ils ne faisaient pas de thrombose veineuse et de ce nombre, ainsi que l'indiquent les données de la figure no 5, on a noté une faible fréquence de résultats positifs à la PGI ou à la scintigraphie de la jambe. Dans la plupart des cas, nous avons pu attribuer les résultats faussement positifs de l'impédance à l'insuffisance cardiaque ou, à l'insuffisance artérielle, et de la scintigraphie à une phlébite superficielle qui donne un résultat positif.

La figure no 6 illustre l'état des 86 sujets dont le veinogramme était positif. Dans ce groupe, 60 sujets faisaient une thrombose dans la fosse poplitée ou dans les veines en amont et chez 59 des 60 patients, les résultats de la PGI avaient été positifs alors que chez le 60ème la scintigraphie avait donné des résultats positifs. On croit donc que l'évaluation s'était avérée correcte pour tous les sujets porteurs de thrombose des veines proximales. Dans les cas de thrombose des veines du mollet, 21 diagnostics s'étaient avérés corrects et 5 cas seulement avaient échappé à l'examen.

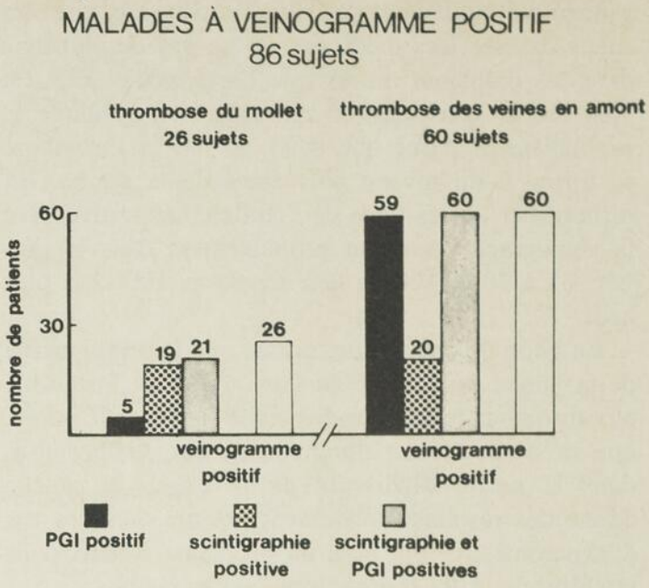
En examinant de plus près les thromboses des

Fig. 5



Importance de combiner la pléthysmographie par impédance avec la scintigraphie au fibrinogène marqué à ^{125}I, des jambes chez les malades à veinogramme négatif.

fig. 6



MALADES À VEINOGRAMME POSITIF

Malade avec affection hépatique et défaut de coagulation traité avec des petites doses d'héparine; aucune progression de la thrombose après l'arrêt de l'héparine.
Scintigraphies en série de la jambe après injection de fibrinogène marqué à 125_1 chez un malade qui a fait une thrombose veineuse du mollet et de la région poplitée.

●—● Veinogramme 18 heures après l'injection de fibrinogène 125_1: Thrombose xeineuse du mollet et de la fosse poplitée.

■—■ Veinogramme 8 jours plus tard: thrombus veineux impliquant le mollet, la fosse poplitée et la fémorale.

▲—▲ 3 jours après l'arrêt de l'héparine: absence de captation additionnelle de radio-activité.

veines du mollet, ou plus précisément la période de temps pendant laquelle le malade avait accusé des symptômes de thrombose veineuse, on s'est rendu compte que dans 4 des 5 cas les symptômes duraient depuis plus d'une semaine, 10 jours, 13 jours ou même plus de 30 jours. Si donc, nous avions eu dans le groupe d'étude uniquement les malades qui avaient accusé des symptômes pendant une semaine ou moins, un seul cas de thrombose du mollet aurait échappé à notre examen. Nous pouvons donc conclure, vu l'efficacité des épreuves, que celles-ci constituent des méthodes de rechange à la veinographie chez les sujets cliniquement présumés porteurs de thrombose veineuse.

Cette étude a permis de conclure que les deux épreuves combinées sont utiles, très sensibles et spécifiques et que si on obtient des résultats négatifs dans les deux cas, on peut présumer l'absence de thrombose veineuse d'importance clinique. Si la PGI donne des résultats positifs, la présence de thrombose clinique est confirmée; les résultats ne sont faussement positifs que dans 3 p. 100 des cas. Le médecin-clinicien possède désormais une technique de rechange à la veinographie chez les sujets présumés porteurs de thrombose veineuse. Les deux épreuves peuvent maintenant être exécutées dans à peu près tous les hôpitaux.

DÉBITMÈTRE À ULTRASONS DOPPLER-FIZEAU

L'appareil Doppler-Fizeau à ultrasons possède les mêmes limitations que le pléthysmographe à impédance. En effet, il est sensible au thrombus des veines proximales mais non à celles du mollet. L'appareil Doppler-Fizeau est muni d'une sonde que l'on appose sur la veine du malade; les ultrasons sont pulsés dans la veine, la fréquence est modifiée selon la vitesse de la circulation; il en résulte un décalage qui répond à l'effet Doppler-Fizeau et qui est enregistré sous forme de sons audibles. On place la sonde sur la veine puis on comprime le mollet; en l'absence d'obstruction, la circulation du sang augmente subitement et la sonde traduit l'accélération par un son qui évoque celui d'une sirène alors qu'en cas d'obstruction on ne perçoit aucun changement dans le son. À mon avis, la pléthysmographie est une technique supérieure parce que plus objective. À l'instar du stéthoscope, les ultrasons donnent un résultat subjectif.

DIAGNOSTIC D'EMBOLIE PULMONAIRE

Je terminerai mon exposé en traitant de certains aspects du diagnostic de l'embolie pulmonaire. Nous savons que le diagnostic clinique de cet accident n'est pas spécifique, que la radiographie du poumon est utile mais ne fournit pas un diagnostic précis, que le dosage des gaz du sang pareillement sont utiles sans toutefois permettre de poser le diagnostic, bref que le médecin doit recourir à des épreuves spécifiques pour déceler l'embolie pulmonaire. Les deux épreuves spécifiquement conçues à cette fin sont la scintigraphie et l'angiographie pulmonaires. Examinons l'usage de la scintigraphie pulmonaire. Une équipe de chercheurs d'Ann Arbor a publié le rapport d'une étude qui, à ma connaissance, n'a jamais été réfuté. Lorsque la scintigraphie du poumon et l'angiographie donnaient des résultats négatifs, on pouvait en toute probabilité exclure la présence d'embolie pulmonaire. La scintigraphie indiquait-elle une lésion segmentaire ou lobaire dans une région apparaissant normale à la radiographie, l'angiographie sélective était positive dans 80 p. 100 des cas; d'autre part, si la scintigraphie indiquait des lésions multiples ou une lésion unique non segmentaire, l'angiographie n'était positive que dans 10 p. 100 des cas. Il existe donc trois façons de rapporter les résultats de la scintigraphie pulmonaire; l'épreuve «normale», exclut la possibilité de l'existence d'une embolie pulmonaire; «probabilité élevée» indique que le sujet fait probablement une embolie pulmonaire; «faible probabilité» et dans ce cas, il faut reprendre l'étude et rechercher d'autres preuves diagnostiques. Si l'on traite les malades en se fondant sur une scintigraphie indiquant une faible probabilité, on risque fort de traiter pour embolie pulmonaire un grand nombre de malades qui n'en font pas.

Il existe une façon d'augmenter la spécificité de la scintigraphie pulmonaire par perfusion et c'est d'associer cette épreuve à la scintigraphie pulmonaire par ventilation. En effet, si ce dernier examen est normal, on peut conclure que le résultat positif de la scintigraphie par perfusion indique une obstruction pulmonaire artérielle, ordinairement d'origine embolique. L'artérite peut donner le change, mais c'est un phénomène peu commun. On augmente donc de façon marquée la spécificité du diagnostic en associant la scintigraphie par ventilation à la scintigraphie par perfusion.

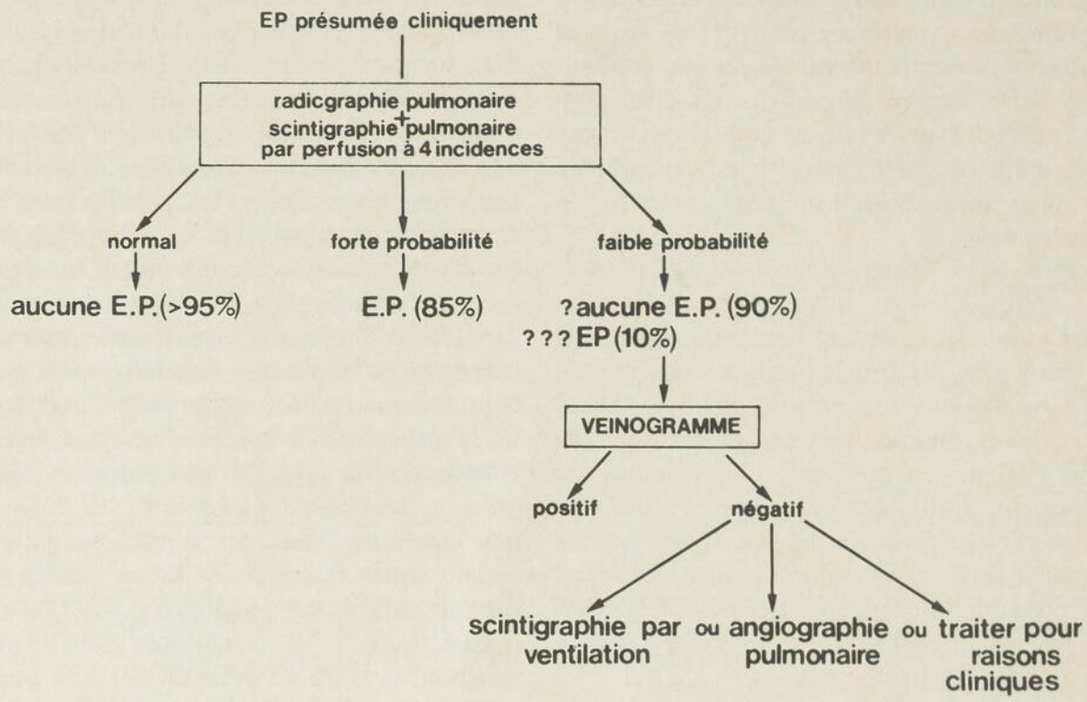
Quelquefois, si le diagnostic semble encore imprécis, on procède à l'angiographie pulmonaire. Mais, cet examen est sanglant et nous n'avons procédé à l'angiographie que dans moins de 5 p. 100 des cas. Nous pouvons généralement poser le diagnostic en nous fondant sur les autres épreuves.

TRAITEMENT PRATIQUE DE LA THROMBO-EMBOLIE VEINEUSE PRÉSUMÉE CLINIQUEMENT

Le Tableau no IV est un graphique d'acheminement qu'on peut utiliser, en cas de thrombo-embolie veineuse présumée en clinique. En cas de présomption d'embolie pulmonaire, on traite le malade avec de l'héparine et on procède à une radiographie pulmonaire et à une scintigraphie par perfusion permettant une vue globale. Si la scintigraphie est normale ou indique une forte probabilité on s'en tient là. La probabilité de la présence d'une embolie pulmonaire est en effet si forte qu'on poursuit l'héparinothéra-

TABLEAU IV

diagnostic et conduite du traitement
de l'embolie pulmonaire présumée cliniquement (EP)



pie. On peut toutefois procéder à d'autres épreuves. Le tableau devrait être modifié à la lumière de nouvelles expériences avec la technique. L'exécution de scintigraphies par ventilation a été facilitée depuis son invention et on y a recours plus tôt: on conclut à une forte probabilité après une scintigraphie par ventilation normale. Si la scintigraphie indique une faible probabilité, nous faisons alors face à un problème. La scintigraphie par ventilation nous est quelquefois utile mais parfois, elle ne l'est pas. Nous passons alors à un veinogramme qui, on le sait, donne un résultat positif dans environ 50 à 70 p. 100 des malades faisant une embolie pulmonaire. Si le veinogramme est positif, on traite le sujet pour embolie pulmonaire. Si le veinogramme est négatif, plusieurs choix s'offrent à nous. On peut fonder sa décision sur le tableau clinique ou on peut procéder à un angiogramme pulmonaire. Si l'on adopte ce mode d'acheminement, on réduit les risques à un minimum acceptable. La médecine clinique fait constamment face à des probabilités.

Le Tableau no V illustre un protocole utilisé alors que nous n'avions pas la scintigraphie de la jambe et la PGI. Aux hôpitaux qui ne possèdent pas les installations nécessaires à ces examens diagnostiques, c'est la technique que je recommande. Chez un malade présumé porteur de thrombose veineuse du mollet, on exécute un veinogramme ascendant; si les résultats sont normaux et acceptables, on conclut à l'absence de thrombose veineuse et on le malade fait une thrombose des veines fémorale ou iliaque, et que le veinogramme ascendant est normal alors que sa jambe entière est gonflée, on procède à un veinogramme pelvien (ordinairement par voie de la veine fémorale) en l'absence d'une bonne visualisation de l'iliaque commune. Cette technique est rarement requise. Ordinairement, une thrombose veineuse accompagnée d'oedème de la n'entreprend aucun traitement. Si l'on présume que

TABLEAU V

CONDUITE DU TRAITEMENT D'UNE THROMBOSE VEINEUSE PRÉSUMÉE CLINIQUEMENT. GRAPHIQUE D'ACHEMINEMENT À SUIVRE EN L'ABSENCE DE SCINTIGRAPHIE DES JAMBES ET DE PLÉTHYSMOGRAPHIE PAR IMPÉDANCE.

Etat morbide	*Examens complémentaires*
Thrombose présumée du mollet	Veinogramme ascendant: normal: aucun traitement
Thrombose veineuse présumée de la fémorale ou de l'iliaque	Veinogramme ascendant: normal: veinogramme pelvien: normal: diagnostic erroné
Petite embolie pulmonaire présumée	Radiographie pulmonaire Scintigraphie pulmonaire Veinogramme ascendant
	Veinogramme pelvien Angiogramme pulmonaire
Grande embolie pulmonaire présumée	Radiographie pulmonaire Scintigraphie pulmonaire et/ou Angiogramme pulmonaire
	Veinographie

jambe s'étend de bas en haut mais, à l'occasion, on peut choisir de pratiquer cet examen. Au cours de notre étude avec le pléthysmogramme à impédance, nous avons repéré deux malades avec veinogramme normal et impédance anormale. Lorsque nous avons procédé au veinogramme pelvien, nous avons décelé un thrombus dans cette région. On peut donc ordinairement se tirer d'affaire avec un veinogramme ascendant. En cas de petites embolies pulmonaires présumées, on compte sur la radiographie, la scintigraphie par ventilation et par perfusion et ordinairement un veinogramme ascendant. À l'occasion, on pratique un angiogramme pulmonaire. Si on présume l'existence d'une grande embolie pulmonaire, on choisit la radiographie pulmonaire et selon les possibilités existantes, une scintigraphie ou un angiogramme pulmonaire. Si le malade souffre d'affections cardiaque ou pulmonaire graves, la scintigraphie n'étant pas spécifique, on peut recourir à l'angiogramme pulmonaire.

CONCLUSIONS

En résumé, j'ai voulu établir que le diagnostic clinique de la thrombose veineuse et de l'embolie pulmonaire est à la fois grossier et non spécifique. Pour traiter convenablement un malade atteint de cette maladie, on doit recourir à des épreuves plus objectives. Actuellement et jusqu'à ce qu'on possède une plus grande familiarité des épreuves non sanglantes, la méthode à utiliser dans le diagnostic de la thrombose veineuse est la veinographie. Je suis persuadé que les techniques non sanglantes viendront à la remplacer. L'épreuve à recommander dans le diagnostic de l'embolie pulmonaire est la scintigraphie pulmonaire par perfusion et s'il est possible, il faut l'appuyer sur la scintigraphie par ventilation, et à l'occasion, augmenter encore l'efficacité des épreuves en procédant à une veinographie ou à une angiographie pulmonaire.

Lecture suggérées

1. Gallus, A.S., Hirsh, J., Hull, R., Van Aken, W.G.: Diagnosis of venous thromboembolism. Seminars Hemostasis Thrombosis. **2:** 203-231, 1976.
2. Hull, R., Van Aken, W.G., Hirsh, J., et coll.: Impedence plethysmography using the occlusive cuff technique in the diagnosis of venous thrombosis. Circulation **53:** 696-700, 1976.
3. Hull, R., Hirsh, J., Sackett, D.L., et coll.: Combined use of leg scanning and impedence plethysmography in suspected venous thrombosis. An alternative to venography. N.Engl. J. Med. **296:** 1497-1500, 1977.

Résumé

En introduction, l'auteur discute de la fréquence des embolies pulmonaires, des circonstances de survenue de l'embolie fatale, et de la fréquence de la thrombose veineuse profonde asymptômatique. Il aborde ensuite le diagnostic clinique de la thrombose veineuse, en analysant de façon critique la sensibilité et la spécificité des arguments cliniques, tels qu'appréciés par la confrontation de ceux-ci avec les méthodes diagnostiques objectives. La valeur des méthodes diagnostiques objectives est ensuite analysée: veinographie, scintigraphie radioactive de la jambe à l'aide du fibrinogène marqué à l'iode 125, pléthysmographie par impédance, débitmètre à ultrasons. Le diagnostic de l'embolie pulmonaire à l'aide de la scintigraphie et de l'angiographie est discuté. L'auteur termine par un exposé de la conduite pratique à envisager face à une thrombo-embolie veineuse présumée du point de vue clinique.

Summary

In the introduction, the author discusses the frequency of pulmonary embolism, the circumstances of occurrence of fatal pulmonary embolism, and the frequence of asymptomatic vein thrombosis. The value of the clinical diagnosis of deep vein thrombosis is then assessed, as to its sensitivity and its specificity, by comparing the clinical criteria for this diagnosis to the results of the objective invasive and non invasive methods. This is followed by an analysis of the value of the objective diagnostic methods: phlebography, leg scanning after injecting radioactive fibrinogen, impedence plethysmography, Doppler-Fizeau flowmeter. The value of pulmonary scintigraphy and angiography in the diagnosis of pulmonary embolism is discussed. The author concludes in proposing practical rules for the diagnosis of venous thrombo-embolism which is clinically presumed.

LA PRÉVENTION PHARMACOLOGIQUE DES THROMBO-EMBOLIES VEINEUSES

Edward GENTON*, M.D.

I - DÉFINITION ET AMPLEUR DU PROBLÈME

Le nombre des sujets frappés d'embolie pulmonaire chaque année aux États-Unis se situe entre 150 000 et 200 000 et cet accident est responsable de 7 p. 100 des morts au sein de la population adulte hospitalisée. Le diagnostic est posé très fréquemment à l'autopsie et plusieurs études ont permis d'établir que 30 à 50 p. 100 des sujets examinés sont atteints d'embolie pulmonaire qui dans bien des cas, a causé la mort.

Une fois que l'embolie pulmonaire s'est produite, le seul traitement efficace est l'héparine. L'héparine est relativement efficace, mais il est important de se rappeler que de nombreuses embolies se révèlent fatales avant même qu'un traitement approprié ait été amorcé. Bien plus, l'évolution naturelle de l'embolie pulmonaire clinique non traitée est la récidive et celle-ci s'avère mortelle dans 15 à 30 p. cent des cas. À l'autopsie on se rend compte que dans 75 à 85 p. 100 de ces cas, la victime avait subi, quelques jours ou quelques semaines avant l'accident mortel, une ou plusieurs embolies, qui n'avaient pas été décelées et qui, par conséquent, n'avaient pas été traitées.

Plusieurs études ont démontré que les embolies pulmonaires fatales frappent brusquement, et que 45 à 90 p. 100 des malades succombent dans l'heure qui suit l'apparition des symptômes, souvent même en quelques minutes. À la lumière de ces faits, nous devons donc nous appliquer à prévenir l'embolie pulmonaire plutôt qu'à tenter de la dépister ou de la traiter, la catastrophe se produisant souvent avant qu'on ait le temps d'appliquer le traitement.

On estime que 85 à 90 p. 100 des embolies pulmonaires naissent dans les grosses veines des jambes. Par la méthode très sensible et spécifique de scintigraphie de la jambe avec le fibrinogène marqué à l'iode-125, on a établi que dans un certain nombre d'études, l'échelle de fréquence des thromboses veineuses chez les sujets subissant une intervention non urgente est de 16 à plus de 40 p. 100 avec une moyenne située à 24 p. 100. Alors que tous les rapports d'études publiés font état de nombreuses thromboses, on se rend compte que leur nombre varie sensiblement selon les séries examinées. (Tableau I). Quant à la principale complication de la thrombose veineuse, l'embolie pulmonaire, ici encore plusieurs études ont démontré qu'elle est beaucoup plus fréquente qu'on l'aurait cru. Browse, par exemple, a étudié le cas de sujets subissant une intervention non urgente. Il a constaté, à l'instar d'autres auteurs, que la fréquence des thromboses des veines profondes a été relativement élevée et

TABLEAU I

INCIDENCE DES THROMBOSES VEINEUSES APRES CHIRURGIE ÉLECTIVE*

	Nombre de Patients		*Thromboses Veineuses %*
WILLIAMS	29		41
GORDON SMITH ET COLL.	50		42
KAKKAR ET COLL.	39		42
NICOLAIDES ET COLL.	122		24
GALLUS ET COLL.	118		16
BALLARD ET COLL.	55		29
LAHNBORG ET COLL.	54		11
ETUDE ECOSSAISE	128		37
ROSENBERG ET COLL.	89		44
GALLUS ET COLL.	412		16
	1,096	*Moyenne:*	24

*Détection par la technique du fibrinogène marqué à l'iode-125

*Professeur agrégé, Département de médecine, et vice-doyen, Faculté de médecine, Université MacMaster, Hamilton, Ontario, Canada L8S 4J9.

TABLEAU II

FACTEURS PRÉDISPOSANT À LA THROMBOSE VEINEUSE

Alitement
Obésité
Age avancé
Néoplasie maligne
Insuffisance cardiaque
Chirurgie
Traumatisme
Traitement aux oestrogènes
Antécédents de thrombo-embolie

que le nombre des embolies pulmonaires a été d'environ 20 p. 100. De plus, il a établi que 55 p. 100 des patients qui présentaient une thrombose veineuse ont fait une embolie pulmonaire et que presque toutes les embolies pulmonaires sont survenues dans le groupe des sujets porteurs de thrombose des veines profondes. En conséquence, je suis d'avis que nous devons avoir comme objectif de prévenir les thrombo-embolies qui sont des incidents courants, frappant certains groupes spécifiques de patients, et qui, par ailleurs, sont relativement difficiles à dépister en clinique. D'autre part, il serait peu pratique d'utiliser chez tous les sujets présentant un risque élevé des techniques diagnostiques très compliquées; si nous avons à notre porté des méthodes préventives efficaces et sûres, nous devrions y recourir.

Avec cet objectif en vue, il est possible d'identifier les groupes de patients à haut risque comme ceux qui sont décrits au Tableau II et qui sont tous des candidats à la prophylaxie des thromboses veineuses.

II - AGENTS PHARMACOLOGIQUES

1 — Critères de choix

En se fondant sur nos connaissances, divers facteurs pouvant favoriser la formation de thrombus in vivo (voir l'article du docteur Turpie), le choix de mesures prophylactiques doit tenir compte:

1 — de la prévention des lésions des parois vasculaires
2 — de la prévention de la stase sanguine
3 — de l'altération du système de coagulation plasmatique
4 — de l'altération de la réactivité plaquettaire

Les critères gouvernant le choix d'un agent prophylactique optimal doivent donc être l'efficacité à prévenir la thrombose veineuse et l'embolie pulmonaire, sa sécurité, particulièrement à l'égard des complications hémorragiques, et sa commodité d'emploi pour les malades et les professionnels de la santé. De plus, il doit être pratique, disponible et économiquement acceptable.

En tenant compte de ces exigences et en excluant les mesures mises de l'avant par le docteur Turpie, je m'arrêterai donc à l'étude du dextran, de l'héparine et des substances anti-plaquettaires comme mesures de rechange en prophylaxie des thromboses veineuses.

2 — Le dextran

Le dextran, n'est pas un produit nouveau; il est offert dans le commerce et a été proposé comme agent antithrombotique depuis plusieurs années. C'est un polymère glucosique hydrolysé qui peut être présenté en poids moléculaire déterminé dans l'échelle de 40 000 à 70 000 où se manifeste son effet anti-thrombotique. Son mécanisme d'action n'est pas parfaitement élucidé mais on croit généralement qu'il agit sur les parois des vaisseaux sanguins pour affecter la réactivité plaquettaire et augmenter la susceptibilité du réseau de fibrine à la lyse spontanée. À titre d'agent prophylactique, on peut l'administrer en flacon de 500 ml pendant une période de plusieurs heures commençant avant ou pendant l'intervention, ensuite tous les jours ou tous les deux jours tant que dure la période de risque élevé. Plusieurs études ont servi à évaluer les effets du dextran dans un groupe varié de sujets et ont établi que c'est un agent prophylactique efficace (Tableau III).

Si on exclut une ou deux séries de sujets chez qui le dextran n'a pas été efficace, le produit a pu réduire la fréquence des thromboses veineuses de 25 p. 100 à 8 ou 10 p. 100. Cependant, quelques complications risquent de survenir, telles que la surcharge liquidienne, particulièrement chez les sujets âgés, ou les cardiaques; la nécrose tubulaire aiguë ainsi que quelques cas de réactions allergiques dont la fréquence est à peu près du même ordre que celles qui sont associées à l'administration d'anticoagulants ont aussi été observées.

3 — Les anticoagulants oraux

L'administration orale d'anticoagulants peut être considérée indéniablement comme une mesure antithrombotique prophylactique efficace (Tableau IV).

Ce fait a été confirmé pour la première fois dans

TABLEAU III

PRÉVENTION DE LA THROMBOSE VEINEUSE: EFFET DU DEXTRAN

	Patients		*Thrombose Veineuse %*	
Auteur	*Type*	*Nombre*	*Témoins*	*Dextran*
Hartshorn	Chir. gén.	200	15	15
London	Chir. gén.	100	34	14
Atik	Fr. hanche	126	5	0
Brisman	Chir. gén.	179	10	3
Evarts	Chir. hanche	106	54	14*
Bonnar	Chir. gyn.	260	11	1*
Carter	Chir. gén.	207	10	1
Rothermol	Chir. hanche	120	10	7
Stephenson	Chir. gén.	80	35	29*

*Détection par phlébographie ou par la technique du fibrinogène radioactif.

TABLEAU IV

PRÉVENTION DE LA THROMBOSE VEINEUSE: EFFET DES ANTIVITAMINES K

	Patients		*Thrombose Veineuse %*	
Auteur	*Type*	*Nombre*	*Témoins*	*Dextran*
Sevitt	Fr. hanche	300	29	3
Matis	Chir. gén.	11,600	1	0.2
Neu	Fr. jambe	100	10	0
Eskeland	Fr. hanche	200	18	8
Salzman	Fr. hanche	166	22	7
Harris	Chir. hanche	116	30	9
Hamilton	Fr. hanche	76	49	26*
Pinto	Chir. hanche	50	32	36*

*Détection par phlébographie ou par la technique di fibrinogène radioactif.

l'étude désormais classique de Sevitt qui a démontré, chez les sujets souffrant de fracture de la hanche, une diminution de la fréquence des thromboses veineuses de l'ordre de 29 à 3 p. 100 constatée en clinique et de 85 à 20 p. 100 constatée à l'autopsie et une diminution aussi impressionnante de la fréquence de l'embolie pulmonaire. Il y eut aussi de nombreuses autres études chez divers types de malades qui ont toutes conclu que les anti-coagulants oraux constituent une méthode prophylactique efficace contre les thromboses veineuses. Les complications associées à l'administration de ces substances sont bien connues et elles sont essentiellement de nature hémorragique. La fréquence des accidents hémorragiques, selon le groupe de malades en cause, peut se situer entre 4 à 5 p. 100 ou même jusqu'à 10 à 20 p. 100 et il est clair que les sujets qui viennent de subir une intervention chirurgicale présentent un risque d'hémorragie plus élevé que ceux qui n'ont pas subi un traumatisme de cette nature.

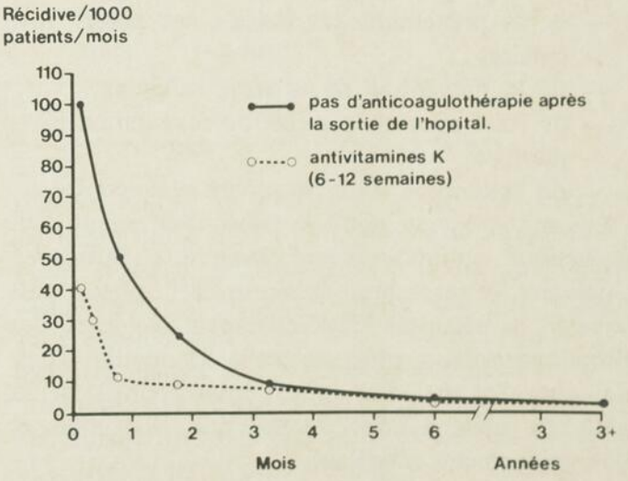
Ainsi que le docteur Hirsh l'a expliqué, l'usage des anticoagulants oraux est fondé sur leur faculté de modifier la synthèse des facteurs de coagulation sensibles à la vitamine K. Puisque les facteurs essentiels à la coagulation, notamment les facteurs IX et X, prennent plusieurs jours pour s'abaisser aux niveaux thérapeutiques recherchés, on doit tenir compte que leur action anti-thrombotique ne se produit pas avant ce moment. De plus, il n'est plus justifié d'utiliser des doses d'attaque du médicament comme c'était l'usage il y a quelques années, puisque en administrant des doses d'entretien plus faibles (10 à 15 mg par jour au maximum) pendant un certain laps de temps, on peut obtenir le même effet protecteur sans courir le risque d'hémorragie associé avec la chute précoce, dramatique, du niveau de facteur VII qu'entraîne l'administration de doses d'attaque massives.

Un autre aspect important des anticoagulants oraux consiste dans le fait que de nombreuses substances d'usage courant exercent une interaction avec les coumarines et qu'on en découvre une nouvelle presque chaque mois. Le médecin doit être conscient qu'il existe une longue liste de médicaments pouvant potentialiser ou diminuer les effets des anticoagulants oraux et qu'il est important de prendre bien soin de surveiller le temps de prothrombine chaque fois qu'il modifie le traitement du malade par l'addition ou le retrait d'un médicament.

Les anticoagulants oraux sont efficaces non seulement en prophylaxie primaire mais aussi en prévention secondaire de la thrombose veineuse, c'est-à-dire après que le malade déjà porteur d'une thrombose bien établie a reçu une dose thérapeutique d'héparine. Puisque le risque de récidive de la thrombose veineuse persiste après le traitement d'attaque, il est important et souhaitable d'utiliser les dérivés de la coumarine à titre de prophylaxie secondaire. Les données colligées par Coon & Willis (Figure 1) indiquent que les sujets hospitalisés non traités après une thrombose veineuse connaissent un taux de récidive particulièrement élevé, surtout dans les deux mois qui suivent, alors que chez les sujets en traitement externe observant un régime aux anticoagulants oraux pendant plusieurs semaines après une thrombose, le taux de récidive est significativement abaissé; on peut donc conclure que ces médicaments sont nettement efficaces en prévention secondaire.

Étant donné que la principale complication associée à l'usage d'anticoagulants oraux est l'hémorragie, et aussi parce que les patients en chirurgie générale présentent un risque hémorragique élevé s'ils sont en traitement avec de pleines doses de dérivés de la coumarine au moment de l'opération, la plupart des médecins n'utilisent pas ce traitement dans les cas d'intervention. C'est pourquoi, ils ont accepté aevc beaucoup d'enthousiasme le concept de l'héparinothérapie à faibles doses.

Fig. 1



Temps écoulé après la sortie de l'hôpital

Taux de récidive des accidents thromboemboliques d'origine veineuse après la sortie de l'hôpital. Noter l'effet significatif des antivitamines K comme prevention secondaire

4 — L'héparine à faibles doses

La justification de l'emploi de ce médicament a été jusqu'ici théorique mais nous allons aborder à l'instant le sujet des essais cliniques. Le principe de l'emploi de l'héparinothérapie à faibles doses est de traiter le patient avant que la thrombose ne se manifeste et l'on ne saurait trop insister là-dessus. Lorsqu'un sujet se présente avec une thrombose avérée, aucune forme de prophylaxie ne saurait inhiber le processus thrombotique en toute sécurité et nos commentaires ne s'adressent qu'à celui qui ne fait pas de thrombose au moment de l'installation du traitement. Celui-ci doit donc débuter avant que la thrombose ne s'installe.

Dans ce cas, l'héparine est administrée par voie sous-cutanée afin d'obtenir une absorption soutenue, lente et d'assurer le maintien d'un niveau faible mais relativement constant du médicament; il convient de répéter le traitement aux 8 à 12 heures en doses empiriques de 5,000 unités, avec possibilité de modifier la dose d'un malade à l'autre. La surveillance par coagulogramme est superflue parce que la dose d'héparine ne porte pas l'épreuve de coagulation à des niveaux thérapeutiques. (Figure 2).

TABLEAU V

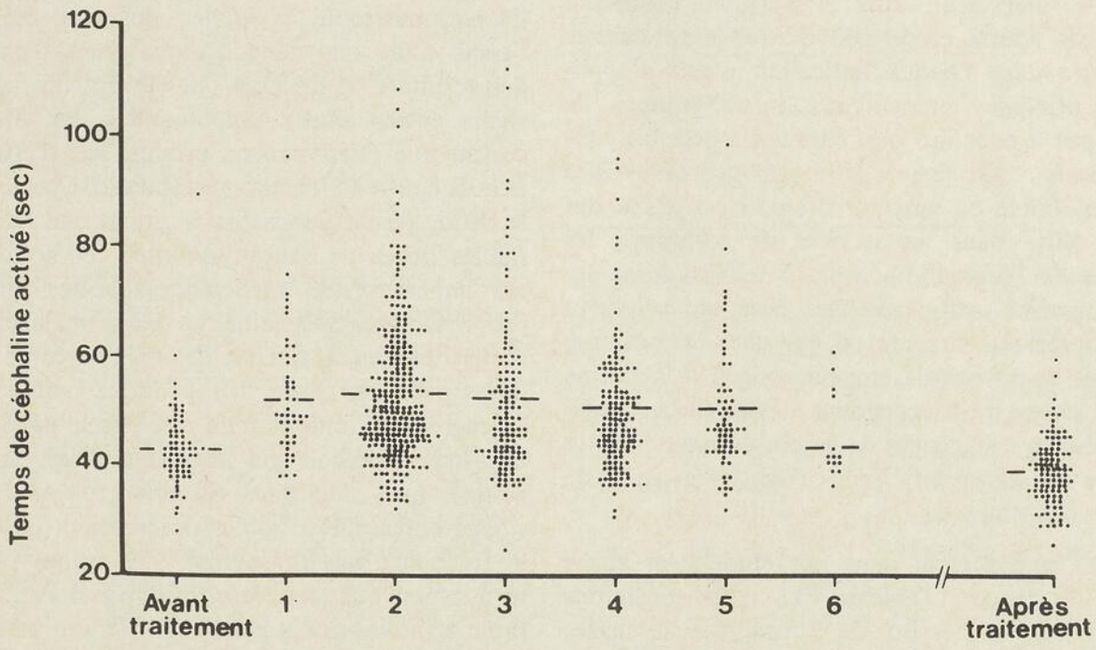
HÉPARINE (MINI-DOSE): SON ACTION EN CHIRURGIE GÉNÉRALE

	Nombre de Patients	*Thrombose Veineuse %*	
		Témoin	*Traités*
WILLIAMS GORDON-SMITH KAKKAR NICOLAIDES GALLUS BALLARD LAHNBORG SCOTTISH ROSENBERG GALLUS ABERNETHY* INTERNATIONAL COVEY*	3620 (56-1292)	27 (6-44)	7 (1-15)

*P > 0.05

L'héparinothérapie a été mise à l'essai chez un certain groupe de malades. C'est avec les patients en chirurgie générale que l'on a accumulé plus d'expérience. Le Tableau V fournit une liste de ces essais avec témoins chez 3,000 sujets ayant subi une intervention d'ordre général; les groupes à l'étude variaient de 50 sujets à 1,200 ou plus. Les résultats indiquent que le nombre des thromboses veineuses en postopératoire a subi une réduction de 27 p. 100 chez les témoins à moins de 10 p. 100 chez les sujets traités. Seuls Abernaty et Covey n'ont pas obtenu des résultats de cet ordre dans leurs séries d'essais mais la fréquence dans les groupes témoins était dans leurs groupes de l'ordre de 10 et de 5 p. 100 respectivement, ce qui implique que le nombre des thromboses veineuses dans le

Fig. 2



Nombre d'heures écoulées après injection de 5000 u. d'Héparine par voie sous-cutanée.

Valeur (en secondes) du temps de cephaline activé après mini-dose (5000 u. s/c) d'Heparine. Dans la plupart des cas, il n'y a pas d'allongement du temps de céphaline. Seuls quelques patients font exception a la regle (>80 sec.)

TABLEAU VI

HÉPARINE (MINI-DOSE): ACTION EN CHIRURGIE DES TUMEURS MALIGNES

	Nombre de Patients	*Thrombose Veineuse %*	
	Patients	*Témoins*	*Traités*
GORDON-SMITH KAKKAR SCOTTISH ROSENBERG GALLUS REM	382 (32-134)	49 (22-59)	13 (7-30)

groupe traité à l'héparine n'a pas été significativement abaissé.

Dirigeons maintenant notre attention sur l'infarctus du myocarde. Il y a eu trois principales études chez ces groupes de sujets qui ont démontré que la fréquence des thromboses des veines profondes a diminué de 23 à 25 p. 100 à moins de 10. p. 100, c'est-à-dire que les résultats ont été du même ordre que dans le groupe des chirurgies non urgentes. Ce groupe de malades de médecine a été le seul chez qui les effets de l'héparinothérapie à faibles doses ont été étudiés. Bien qu'on doive faire preuve de circonspection dans l'extrapolation des données d'un groupe de sujets à un autre, il n'est pas nécessaire de recourir à une étude coopérative multi-centres d'envergure dans chaque indication avant d'appliquer les principes énoncés aux autres groupes. Je n'hésite pas à conclure que chez les sujets hospitalisés exposés à un risque de thrombose des veines profondes, faible ou moyen, comme c'est le cas des malades alités dans les services de médecine, les avantages de l'héparinothérapie à faibles doses seraient du même ordre que chez ceux qui subissent une opération non urgente ou que chez les porteurs d'infarctus du myocarde en phase aiguë. L'héparine à faibles doses n'est cependant pas également efficace chez tous les groupes de sujets, comme l'illustre le groupe des cancéreux inclus dans les groupes de chirurgie non urgentes.

Si nous considérons, dans nos études, les sujets porteurs de cancer (Tableau VI), nous constatons que, chez eux, le nombre de thromboses veineuses est deux fois plus élevé que chez les non cancéreux et l'efficacité des faibles doses d'héparine, bien que statistiquement significative, n'atteint que la moitié environ de ce qu'elle est chez les non cancéreux. L'explication de ce fait est que les facteurs de thrombose chez ces sujets sont plus nombreux et dépassent le seuil de protection qu'offre l'héparine à faible dose; en conséquence, il faudrait probablement augmenter les doses d'héparine pour contrer la formation de thrombose. Chez certains d'entre eux, il serait même nécessaire d'administrer la dose thérapeutique complète d'héparine qui évidemment exposerait à l'hémorragie les sujets subissant une intervention chirurgicale. Donc, alors qu'il est acceptable, jusqu'à un certain point, de généraliser, on doit aussi individualiser nos conclusions lorsqu'on a devant soi un sujet qui court un risque particulier de thrombose. Le malade cancéreux est donc un malade qui profitera moins de l'héparinothérapie à faibles doses que le non cancéreux.

L'échec du traitement est encore plus retentissant chez ceux qui subissent une arthroplastie de la hanche et selon moi, cette constatation s'applique probablement aussi dans le cas des traumatismes graves des os longs. Dans les études à cet effet, la valeur de l'héparinothérapie à faibles doses a été mise à l'essai; alors que dans quelques-unes d'entre elles, des résultats significatifs ont été obtenus, dans plusieurs autres études avec témoins, les auteurs ont conclu que l'héparine ne produit pas d'effets significatifs contre la thrombose veineuse. Chez ces sujets, le risque de thrombose est si grand que l'héparine à faibles doses ne saurait retarder cet accident et il est impérieux de rechercher d'autres traitements prophylactiques. On aimerait bien, par exemple, associer deux médicaments, disons, l'héparine à faibles doses avec une autre thérapeutique mais, à mesure qu'augmente l'inhibition du mécanisme hémostatique, le risque d'hémorragie augmente aussi. Si l'on reconnaît que, sauf dans certains groupes choisis de sujets, l'héparine à faibles doses réduit efficacement la fréquence des thromboses des veines profondes, la question qui se pose ensuite est si l'héparinothérapie à faibles doses peut aussi réduire la fréquence

TABLEAU VII

HÉPARINE (MINI-DOSE):
ACTION SUR L'ENSEMBLE DES PHÉNOMENES THROMBOEMBOLIQUES POST-OPÉRATOIRES

		*Thrombose Veineuse***		*Embolie Pulmonaire*	
Patients	*N*	*N*	*%*	*Arguments cliniques*	*A l'autopsie*
Témoins	2076	164	25	24	16
Malades Traités*	2045	48	8	8	2

*5,000 u.i. d'héparine aux 8 heures pour 7 jours.
**1292 jambes examinées par la technique du fibrinogène-I 125.
Résumé des résultats de l'étude internationale dirigée par Dr V. V. Kakkar.

TABLEAU VIII

ACTION DES MÉDICAMENTS ANTIPLAQUETTAIRES SUR L'INCIDENCE DES THROMBOSES VEINEUSES

						Résultats					
						No. de patients		*Thrombose Veineuse %*		*Embolie Pulmonaire %*	
Médicaments	*Auteur / année*	*Dose*	*Maladie*	*Diagnostic*		*Traités*	*Témoins*	*Traités*	*Témoins*	*Traités*	*Témoins*
Aspirine	Slazman	1971	1200 PO	hanche	Clinique	43	—	9	—	9	—
	M R C	1972	600 PO		Scintigraphie	153	150	27	22	—	—
	O'Brien	1973	2400 PO	thorax	Scintigraphie	19	20	74	65	—	—
	Harris	1974	1200 PO	hanche	Veinographie	51	—	35	—	0	—
	Clagett	1974	1300 PO		Scintigraphie	56	49	12	20	—	—
Dipyridamole	Browse	1969	400 PO		Clinique	315	334	2	4	0.3	0.6
	Salzman	1971	400 PO	hanche	Clinique	34	—	18	—	9	—
Sulfinpyrazone	Evans	1975	800	Thromb. vein. récidivante	Clinique	30	20	10	40	—	—
Hydroxychloroquine	Carter	1971	600 PO		Clinique	284	281	0	9	1	6
			600 PO		Veinographie	26	26	0	23	—	—
	Carter	1974	800 PO		Scintigraphie	107	97	5	16	0	0

Légende: PO = période post-opératoire.

TABLEAU IX

PROPHYLAXIE DE LA THROMBO EMBOLIE VEINEUSE
RÉSUMÉ

	Efficacité	*Sécurité*	*Facilité d'application*	*Acceptabilité*	*Faible cout*
Méthodes physiques: — Conventionnelles	−	+	−	−	+
Méthodes physiques: — Nouvelles	+	+	±	±	±
Antivitamines K	+	−	−	−	+
Dextran	±	±	±	±	−
Héparine	+	+	+	+	±
Antiplaquettaires	?	+	+	+	+

des embolies pulmonaires. Il y a deux ans, au cours d'un essai multicentre, bien organisé, comprenant plus de 4,000 sujets (Tableau VII) randomisés en deux groupes, l'un servant de témoin et l'autre recevant l'héparinothérapie à faibles doses, on a de nouveau confirmé la diminution du nombre des thromboses veineuses profondes et les embolies pulmonaires, cliniquement manifestes ou dépistées à l'autopsie, ont été nettement plus rares chez les sujets traités à l'héparine à faibles doses, Or, dans un article de publication récente, des auteurs ont émis l'opinion que l'effet n'a peut-être pas été aussi important qu'on l'avait cru d'abord puisque dans une autre série de sujets les résultats n'ont pas été du même ordre. La conclusion principale dans les deux séries néanmoins a été que le nombre des embolies pulmonaires a été significativement diminué par les faibles doses d'héparine. Un fait troublant demeure cependant et c'est que malgré la diminution marquée de la fréquence des thromboses veineuses chez les sujets héparinisés, la plupart des études ont quand même révélé une fréquence résiduelle d'embolies pulmonaires de l'ordre de 5 à 10 p. 100. On sait par exemple que la thrombose des veines profondes débutant dans le mollet s'étend aux veines poplitée et fémorale. Or l'extension de la thrombose à ces veines augmente probablement le risque d'embolie pulmonaire et sûrement l'éventualité d'une embolie massive fatale. On est donc en droit de se demander si chez les sujets qui, en dépit du traitement à l'héparine, ont eu un accident thrombotique au niveau du mollet, la prophylaxie a influencé l'extension de la thrombose.

Une étude récente, portant sur plus de 1,000 cas, a révélé que chez les 134 témoins qui ont présenté une thrombose veineuse, près de 30 p. 100 des thrombus se sont étendus aux veines proximales plus importantes. Par contre, chez le petit nombre de malades héparinisés qui ont fait une thrombose veineuse, le taux d'extension n'a été que de 17 p. 100, c'est-à-dire de la moitié à peu près. Ces constatations permettent de supposer que non seulement la fréquence des thromboses veineuses est diminuée chez les sujets qui ont reçu un traitement prophylactique à l'héparine mais que chez ceux qui ont fait une thrombose en dépit du traitement, le nombre des extensions a aussi été réduit.

On n'a pas établi de façon satisfaisante, cependant, la valeur de l'héparinothérapie en comparaison avec d'autres prophylaxies. Dans une étude entre plusieurs qui ont comparé les effets de la coumarine à ceux de l'héparine, cette dernière s'est révélée

supérieure aux dérivés de la coumarine; cependant, l'administration de la coumarine a été instaurée en postopératoire seulement et il est reconnu que son effet ne se ferait sentir qu'après plusieurs jours. Nous devons nous rappeler ce que le docteur Hirsh nous a dit aujourd'hui, que chez de nombreux sujets, la thrombose survient le premier ou le deuxième jour après l'intervention. Le dextran s'est révélé moins efficace que l'héparine à faibles doses dans une étude multi-centre conduite en Écosse. La stimulation électrique du mollet au cours de l'intervention a aussi été évaluée et s'est révélée inférieure à l'héparinothérapie. D'autre part, une étude chez des sujets subissant une opération de la hanche a montré que l'héparine à faibles doses a été moins efficace que la coumarine ou le dextran et même que l'aspirine chez un nombre restreint de sujets, bien que la fréquence des thromobses veineuses ait été de 35 p. 100 dans ce dernier cas; taux de prophylaxie assez discutable, semble-t-il.

Les complications hémorragiques déclenchées par l'héparine chez les sujets subissant une intervention non urgente ou une opération de la hanche et participant aux essais, ne se sont pas avérées graves. Dans la plupart des cas, la vie du patient n'a pas été compromise; le problème fut presque toujours causé par la formation d'hématomes. Il reste que cet accident n'est pas à négliger quand il survient chez un opéré dans la hanche et il ne faudrait surtout pas en minimiser l'importance. On peut conclure de ces faits que l'héparinothérapie à faibles doses répond aujourd'hui à la plupart des critères de prophylaxie optimale et qu'elle est indiquée chez les sujets qui sont exposés à un risque modéré de thrombose veineuse. L'héparine doit être administrée aux 8 à 12 heures tant que dure le risque.

5 — Les agents antiplaquettaires

Notre étude ne saurait être complète si elle ne traite pas au moins brièvement des agents antiplaquettaires dans la prophylaxie des thromboses veineuses. Cette catégorie de médicaments comprend une liste de substances décrites comme utiles en clinique pour supprimer la fonction normale des plaquettes en doses appropriées.

Le Tableau VIII résume les résultats des diverses études organisées pour évaluer les effets de l'aspirine, du dipyridamole, de la sulfinpyrazone et de l'hydroxychloroquine en prophylaxie des thromboses veineuses. Quant à l'aspirine, les études les plus sérieuses et les plus importantes, telles que celle du CMR ont conclu que cette substance n'est pas efficace. Cependant, d'autres études ont conclu à l'efficacité de l'aspirine dans la prévention de l'embolie pulmonaire chez les opérés dans la hanche. Malheureusement dans la plupart des études à ce jour, le protocole n'a pas répondu aux critères des essais bien conduits à mon point de vue, le rôle de l'aspirine

Neosporin*

solution oto-ophtalmique et onguent

Indications: solution oto-ophtalmique: Prophylaxie et traitement des infections oculaires.
Onguent: Infections oculaires externes dues à des germes sensibles.
Contre-indications: Hypersensibilité à l'un quelconque des composants du produit.
Précautions: Comme avec les autres préparations antibiotiques, l'usage prolongé peut entraîner une pullulation de germes non sensibles, y compris de champignons. Si cela se produit, les mesures appropriées doivent être appliquées.
Solution oto-ophtalmique: Ne doit pas être employée en application sous-conjonctivale ou intraoculaire, ni pour l'irrigation des trajets fistuleux à proximité de l'œil ou de l'orbite.
Posologie: solution oto-ophtalmique: On suggère 1 ou 2 gouttes dans l'œil affecté 2 à 4 fois par jour, ou plus souvent au besoin.
Onguent: Appliquer 2 à 5 fois par jour sur la région affectée.
Présentation: solution oto-ophtalmique: Composition par ml: sulfate de polymyxine B, 5 000 unités; sulfate de néomycine, 2,5 mg; gramicidine, 0,025 mg. En flacons plastiques de 10 ml avec stilligoutte.
Onguent: Composition, par gramme: sulfate de polymyxine B, 5 000 unités; bacitracine zinc, 400 unités; sulfate de néomycine, 5 mg, dans un excipient de pétroléine à bas point de fusion. En tubes de 3,5 g (avec embout ophtalmique).

Cortisporin*

suspension ophtalmique et onguent

Indications: suspension ophtalmique: Traitement des infections et de l'inflammation ophtalmiques: conjonctivite bactérienne non purulente, allergique, printanière et phlycténulaire; épisclérite et blépharite non suppurées; kératite interstitielle, sclérosante, postopératoire ou de l'acné rosacée; brûlures chimiques et thermiques de la cornée.
Onguent: Inflammation du secteur antérieur de l'œil, y compris les infections bactériennes dues à des germes sensibles. Aussi, pour le traitement des affections allergiques et des brûlures chimiques et thermiques de la cornée.
Contre-indications: Ce médicament est contre-indiqué dans les conjonctivites et les blépharites suppurées aiguës, les lésions tuberculeuses, fongiques ou virales de l'œil, y compris la kératite arborescente et les affections intéressant le segment postérieur de l'œil. Ce produit est contre-indiqué chez les sujets ayant déjà manifesté une hypersensibilité à l'un quelconque de ses composants.
Précautions: L'emploi ophtalmique prolongé de la stéroïdothérapie en application locale peut causer chez certains sujets une élévation de la tension intraoculaire. Dans les maladies où il y a amincissement de la cornée, on a signalé des cas de perforation au cours de l'emploi de topiques stéroïdiques.
Comme avec toute préparation antibiotique, l'usage prolongé peut entraîner une pullulation de germes non sensibles, y compris de champignons. Si cela se produit, les mesures appropriées doivent être appliquées.
Surdosage, traitement: Symptomatique.
Posologie: suspension ophtalmique: 1 ou 2 gouttes dans l'œil toutes les 3 ou 4 heures; au besoin, plus souvent dans les cas aigus.
Onguent: Appliquer une très mince couche 2 à 4 fois par jour. Dans les affections chroniques de l'œil, l'arrêt du traitement doit se faire graduellement en réduisant progressivement la fréquence des applications pour atteindre éventuellement une seule application par semaine.
Présentation: suspension ophtalmique: Composition de la suspension stérile, par ml: sulfate de polymyxine B, 10 000 unités; sulfate de néomycine, 5 mg; hydrocortisone, 10 mg (1%). En flacons plastiques de 7 ml avec stilligoutte.
Onguent: Composition, par gramme: sulfate de polymyxine B, 5 000 unités; bacitracine zinc, 400 unités; sulfate de néomycine, 5 mg; hydrocortisone, 10 mg; dans un excipient de pétroléine à bas point de fusion. En tubes de 3,5 g (avec embout ophtalmique).

Calmic Limited
LaSalle, Qué.
Une compagnie Wellcome

*Nom déposé C-4015



Neosporin*

solution oto-ophtalmique stérile
(Polymyxine B, Néomycine, Gramicidine)

Une formule qui fait double emploi

Pourquoi? Parce que grâce à son action bactéricide à large spectre vos patients reçoivent un traitement rapide et efficace contre presque tous les organismes pathogènes des yeux et des oreilles, incluant *Pseudomonas aeruginosa*, le plus résistant des pathogènes de l'œil.

NEOSPORIN peut être utilisé comme agent thérapeutique et prophylactique dans une grande variété d'infections des yeux et des oreilles: conjonctivite, blépharite, kératite et otite externe.

NEOSPORIN: La formule logique.

Lorsqu'une démangeaison et une douleur accompagnent l'infection

Cortisporin*

Pour les yeux:
La suspension ophtalmique stérile (Polymyxine B, Néomycine, Hydrocortisone)
L'onguent ophtalmique stérile (Polymyxine B, Néomycine, Bacitracine, Hydrocortisone)
Pour les oreilles:
Les gouttes otiques (Polymyxine B, Néomycine, Hydrocortisone)

Calmic Limited
LaSalle, Qué.

*Nom déposé

en prophylaxie des thromboses veineuses n'est pas encore établi. De même l'efficacité du dipyridamole (Persantine) demeure douteuse. La sulfinpyrazone n'a pas été vraiment mise à l'épreuve dans l'embolie pulmonaire. Seul Evans a organisé des essais avec un petit groupe de sujets et il a conclu que le nombre des thromboses veineuses récidivantes a diminué avec le traitement à la sulfinpyrazone (ANTURAN).

Il est intéressant de noter que parmi les antiplaquettaires, c'est l'hydroxychloroquine qui s'est révélée la plus efficace en prophylaxie des thromboses veineuses. En effet, trois études et deux auteurs indépendants ont conclu à l'efficacité de l'hydroxychloroquine dans cette indication.

III - CONCLUSION

Le Tableau IX résume les diverses thérapeutiques utilisées en prophylaxie des thromboses veineuses et les classe aux termes des critères que nous avons fixés au début, c'est-à-dire aux points de vue de l'efficacité, de la sécurité, de la commodité de leur emploi, de leur acceptabilité et de leur prix. À ce jour, la seule conclusion que nous puissions tirer est qu'il n'existe pas de prophylaxie optimale: les anticoagulants oraux sont nettement efficaces et relativement peu coûteux mais ils ont leurs limitations. Le dextran est probablement efficace et les autres substances laissent des doutes quant à leur efficacité et elles ne sont sûrement pas bon marché. En revanche, l'héparine en faibles doses est efficace, sûre, facile à administrer et généralement bien acceptée. Cependant, elle est coûteuse. Les antiplaquettaires semblent intéressants mais, à mon avis, il serait difficile de les accepter aujourd'hui à la lumière des données existantes. En résumé, la prophylaxie des thromboses veineuses constitue pour le clinicien un objectif très souhaitable, réalisable par diverses méthodes. Bien qu'aucun des médicaments que j'ai mentionnés ne soit vraiment idéal, il semble bien que chez des sujets donnés qui seraient aptes à en profiter, on doit adopter un traitement prophylactique après avoir choisi avec soin l'agent ou la combinaison d'agents qui paraît le plus efficace.

Résumé

Après avoir défini la nature et l'ampleur du problème à résoudre, l'auteur établit les critères de choix des agents pharmacologiques à utiliser, et fait ensuite le bilan des essais thérapeutiques faits jusqu'à maintenant avec le dextran, les antagonistes de la vitamine K, l'héparine à faibles doses, et les agents antiplaquettaires. Il approfondit davantage le sujet de l'héparinoprophylaxie à petites doses, en discutant en particulier de l'efficacité de cette approche préventive dans diverses maladies chirurgicales et médicales, de ses risques de complication hémorragique, et des maladies où cette tentative de prévention est tenue en échec.

Summary

After defining and explaining the importance of the problem, and after discussing the criteria of choice of ideal pharmacological agents for prevention of venous thromboembolism, the author reviews the results obtained in clinical trials with dextran, oral anticoagulants, low dose heparin, and platelet suppressive drugs. The subject of prophylaxis with low-dose heparin is further developed, with special attention given to the success and failure obtained with heparin in the various medical and surgical diseases, and to the risks of hemorrhage.

Lecture suggérée

Gallus, A.S., Hirsh, J.: Prevention of venous thromboembolism. Seminars Hemostasis Thrombosis. **2**: 232-290, 1976.

LES MÉTHODES PHYSIQUES DE PRÉVENTION DES THROMBO-EMBOLIES VEINEUSES

Alexander G.G. TURPIE, M.B., FRCP(G); MRCP(Lond.); F.R.C.P.(C), FACP[1]

INTRODUCTION

La prophylaxie anticoagulante des thromboses veineuses a fait l'objet d'études approfondies qui ont confirmé l'efficacité de l'héparinothérapie à faibles doses. En dépit des preuves accumulées, cependant, cette prophylaxie ne fait pas l'unanimité des spécialistes pour diverses raisons.

Tout d'abord, il existe une possibilité que le traitement provoque des hémorragies graves bien qu'au cours des études prospectives, il n'ait pas causé ce problème. Deuxièmement, dans certaines situations où les risques sont élevés, dans la chirurgie non urgente de la hanche par exemple, en dépit du traitement à l'héparine, la fréquence des thromboses veineuses est élevée. Enfin, dans un certain nombre d'interventions, la médication prophylactique peut retarder l'hémostase et pour cette raison, elle est contre-indiquée, notamment en cas de craniotomie ou d'autres opérations en neurochirurgie. Or, de vingt à trente p. 100 des patients de ce groupe font en post-opératoire des thromboses veineuses entraînant 1 p. 100 de décès par embolies pulmonaires.

Des méthodes de rechange de l'héparinothérapie à faibles doses doivent être mises au point et on a effectivement proposé et évalué en clinique un certain nombre de mesures non pharmacologiques, soit la déambulation précoce, la compression externe, l'élévation et les exercices passifs ou actifs des jambes, la stimulation électrique des muscles du mollet et la compression pneumatique intermittente du mollet. Ces mesures sont fondées sur les facteurs étiologiques de la pathogénie des thromboses veineuses, c'est-à-dire la diminution de la circulation veineuse dans les jambes pendant et après l'intervention chirurgicale.

On préconise certaines manoeuvres simples visant à stimuler le retour veineux dans les membres inférieurs telles que la physiothérapie intensive et la mobilisation précoce; l'efficacité de ces mesures a été évaluée en clinique.

Le docteur Hirsh a décrit plus tôt au cours de ce colloque les aléas du diagnostic clinique des affections thrombo-emboliques veineuses et il est probable que les résultats des premières études concernant les méthodes physiques sans mesures diagnostiques objectives sont faux. Cependant, Wilkins et ses collaborateurs avaient procédé en 1952 à une étude très valable. Ces chercheurs ont établi que l'usage de bas élastiques pouvait réduire la fréquence des embolies pulmonaires fatales ou non fatales au sein d'une grande population hospitalière. Ils ont étudié près de 5 000 malades, en médecine ou en chirurgie et l'autopsie a révélé que 6 sujets sur 51 dans le groupe témoin avaient fait une embolie pulmonaire et il n'y eut qu'une victime dans un groupe de 60 sujets composant le groupe traité. Deux sujets du groupe témoin et aucun du groupe traité avaient succombé à l'embolie pulmonaire.

La plupart des embolies pulmonaires ont pour origine une thrombose veineuse des jambes et le sujet a suscité un grand nombre d'études de la prophylaxie des thromboembolies veineuses. Une méthode prophylactique optimale doit être efficace, sûre et bien acceptée par les malades, les infirmières et les médecins. De plus, elle devrait nécessiter un minimum d'examens de contrôle en laboratoire, être facile à appliquer et peu coûteuse. La meilleure façon d'évaluer les méthodes prophylactiques est de procéder à des essais prospectifs randomisés et d'utiliser des méthodes diagnostiques objectives telles que la scintigraphie au fibrinogène, la pléthysmographie par impédance ou la veinographie par contraste.

LES MÉTHODES PHYSIQUES TRADITIONNELLES

Le Tableau I comporte les méthodes prophylactiques physiques évaluées au cours d'essais cliniques prospectifs. Ces techniques se sont révélées efficaces dans l'augmentation de la vélocité linéaire de la circulation dans les veines des jambes. Dans la majorité des études, le diagnostic de thrombose veineuse a été établi par scintigraphie au fibrinogène.

Ces essais ne peuvent être comparés les uns aux autres car les techniques ont varié selon les divers types de prophylaxie utilisés. Le Dr Flanc de King's College Hospital à Londres a organisé une étude pour évaluer les exercices des jambes, le port des bas élastiques et l'élévation des jambes. Les 130 patients évalués étaient tous hospitalisés pour chirurgie abdomino-thoracique si l'on considère le groupe

[1] Professeur agrégé, Département de pathologie, Hamilton, Ontario L8L 2X2.

TABLEAU I

MÉTHODES PHYSIQUES CLASSIQUES ÉVALUÉES AU COURS D'ESSAIS CLINIQUES PROSPECTIFS

Auteurs	*Méthode*	*% des Thromboses Veineuses*		*Remarques*
		Témoins	*Prophylaxie*	
FLANC ET COLL 1969	Exercices des jambes-bas élastiques — élévation des jambes	35	25	Scintigraphie de la jambe non randomisée
FLANC ET COLL 1969	Exercices des jambes-bas élastiques — élévation des jambes	61	24	Sous-groupe-opération majeure chez les plus de 60 ans
TSAPOGAS ET COLL 1970	Physiothérapie intense	14	4	Veinographie N.S.
ROSENGARTEN ET COLL 1970	Bas élastiques compressifs	32	32	Petit nombre — scintigraphie
ROSENGARTEN ET LAIRD 1971	Elévation des jambes	31	33	Petit nombre — scintigraphie
SABRI ET COLL 1967	Mouvement passif des jambes	28	6	Scintigraphie
BROWSE ET COLL 1974	Bas élastiques	29	24	Scintigraphie: une jambe comparée à l'autre
BROWSE ET COLL 1974	Elévation des jambes	16	20	Scintigraphie en per-opératoire seulement

dans son ensemble, il n'y eut pas de différence chez les sujets qui ont reçu un traitement prophylactique et les témoins mais ainsi que l'indique la 2ème ligne du Tableau 1, dans le sous-groupe de patients de plus de 60 ans qui ont subi une opération majeure, il semble y avoir eu des avantages marqués à l'usage de ces méthodes. D'autre part, cet essai a fait l'objet de critiques parce que les témoins n'étaient pas concurrentiels. Avec des méthodes prophylactiques semblables, Tsapogas et ses collègues ont démontré une tendance marquée en faveur du traitement préventif au cours d'une étude dans laquelle le diagnostic de thrombose veineuse a été posé par veinographie. Cependant, les données des auteurs n'ont pas atteint une signification statistique. Par ailleurs, Rosengarten a étudié 50 patients portant des bas élastiques et ils n'ont constaté aucun avantage à la mesure. Une deuxième étude a conclu à l'inefficacité de l'élévation des jambes.

Sabri et ses collaborateurs ont rapporté une diminution significative des thromboses veineuses en utilisant un appareil qui assure alternativement l'extension et la flexion plantaire passives du pied. Bien que la méthode se soit avérée efficace chez les patients de chirurgie abdomino-thoracique, elle est trop encombrante pour être utilisée couramment. Browse et ses collaborateurs ont procédé à une étude dans laquelle une des jambes du patient sert de témoin à l'autre et il a établi dans un groupe et dans un sous-groupe, que les bas élastiques, l'élévation des jambes combinée au port du bas élastique n'ont pas offert une prophylaxie efficace contre la thrombose veineuse post-opératoire.

L'analyse des résultats de toutes ces études révèle que l'utilisation de méthodes simples pour augmenter la circulation veineuse ne procurent que de rares avantages, pour peu qu'il y en ait, dans la prévention des thromboses veineuses post-opératoires.

LA PRODUCTION DE CIRCULATION VEINEUSE PULSATILE

Une deuxième méthode de prévention de la stase des membres inférieurs consiste à produire une circulation veineuse pulsatile. Celle-ci peut être obtenue en favorisant la contraction des muscles du mollet à l'aide d'un courant électrique. On se sert d'électrodes pour l'application du courant ou on utilise des pompes pneumatiques pour fournir une compression intermittente.

Cinq études randomisées ont servi à évaluer les effets de la stimulation électrique post-opératoire des muscles du mollet avec une scintigraphie pour le dépistage des thromboses veineuses. (Tableau II) Dans trois de ces études, celles de Browse et Negus, celle de Nicolaides et celle de Dejode, une jambe fut choisie pour servir à l'épreuve et fut stimulée pendant l'opération alors que l'autre a servi de témoin.

On compara ensuite la fréquence des thromboses dans la jambe stimulée et la jambe témoin. Les études de Browse et coll. et celle de Negus ont démontré que la stimulation réduit de façon marquée l'avènement de la thrombose veineuse post-opératoire alors que l'étude de Dejode n'a pas confirmé ces effets. On n'a pas pu expliquer la différence des résultats fournis par ces études. Les deux autres études ont servi à comparer la fréquence des thromboses veineuses entre les groupes de patients. L'étude de Becker et Schampi a démontré sur un petit nombre de sujets une diminution significative de la fréquence des thromboses chez les sujets ayant subi

TABLEAU II

PROPHYLAXIE DES THROMBOSES VEINEUSES: STIMULATION ÉLECTRIQUE DU MUSCLE DU MOLLET EN PER-OPÉRATOIRE

Auteurs	*% des Thromboses Veineuses* *Témoins*	*avec prophylaxie*	*Remarques*
BROWSE ET NEGUS 1970	21	8	Comparaison des jambes 110 patients
NICOLAIDES ET COLL 1972	15	2	Comparaison des jambes 60 patients
DEJODE ET COLL 1973	15	13	Comparaison des jambes 64 patients N.S.
BECKER & SCHAMPI 1973	31	5	Comparaison des patients
ROSENBERG ET COLL 1975	41	30	Comparaison des patients; tendance chez les non cancéreux N.S.

une cholécystectomie ou une prostatectomie alors que les travaux de Rosenberg n'ont pas révélé dans l'ensemble une réduction du nombre des thromboses veineuses mais ils ont tout au plus dénoté une tendance à la diminution chez les patients subissant des opérations mineures.

La stimulation électrique des muscles du mollet est une manoeuvre douloureuse et elle ne devrait être utilisée que chez les sujets anesthésiés. Cependant, les résultats des essais cliniques semblent indiquer qu'elle représente une technique préventive efficace, particulièrement en cas de chirurgie bénigne.

Un certain nombre d'instruments ont été conçus pour réaliser une compression intermittente du mollet. La plupart d'entre eux utilisent des bandes ou des bottes qui sont gonflées à l'air délivré par une machine à air comprimé ou par des pompes électriques. Les bottes de plastique gonflables sont reliées à la pompe qui dans l'expérience décrite ici est mue à l'électricité. La pompe gonfle rapidement la botte jusqu'à concurrence de 40 mmHg pendant 12 secondes de chaque minute. Au cours des expériences cliniques, cette pompe a augmenté de façon marquée la circulation pulsatile dans les jambes. On a essayé de nombreuses variations dans la durée du cycle, le rythme de l'augmentation de la pression et l'augmentation de pression réalisée.

Un bon nombre d'études prospectives ont été conçues pour évaluer l'efficacité de ces méthodes prophylactiques contre les thromboses veineuses (Tableau III). Je répète qu'elles ne sont pas strictement comparables à cause des différences de pression et de durée des cycles.

Sabri et ses collaborateurs ont rapporté en 1975 que la compression uniquement per-opératoire du mollet, a réduit le pourcentage des thromboses veineuses de 31% à 5% après des opérations de chirurgie générale non urgentes. Au cours de cette étude, la compression a été appliquée à une jambe seulement, l'autre servant de témoin.

D'autre part, Hills et ses collaborateurs ont utilisé la compression en per-opératoire et pendant 24 heures en post-opératoire. Les sujets furent choisis au hasard dans deux hôpitaux (voir a et b au tableau III) et dans un des hôpitaux, ils ont inclu dans le groupe d'étude les patients porteurs d'affec-

TABLEAU III

PROPHYLAXIE DES TROMBOSES VEINEUSES: COMPRESSION INTERMITTENTE DU MOLLET

Auteurs	*Compression*	*Groupes de Patients*	*% des Thromboses* *Témoins*	*Prophylaxie*	*Remarques*
SABRI ET COLL 1971	Per-opér.	tous	31	5	Comparaison des jambes
HILLS ET COLL 1972	Per-opér. et 24 h post-opér.	a) non cancéreux b) non cancéreux et cancéreux	21 40 50	2,4 5 55	Comparaison des patients
ROBERTS & COTTON 1974	Per-opér.	Tous	26	6,4	Comparaison des jambes
CLARK ET COLL 1974	Per-opér. et 24 h post-opér.	1	20	0	Comparaison des jambes
ROBERTS ET COTTON1975	Per-opér.	11	—	12,8	Heparine à faibles doses Placebo
LEE ET COLL 1976	Per-opér. jusqu'à ambulation	11	—	0	Comparaison des patients IPG — témoins non concurrents
TURPIE ET COLL 1976	5 jours post-opér.	Neurol.	19	1,5	Comparaison des patients

tions cancéreuses. Les sujets furent suivis par scintigraphie pendant 7 jours en post-opératoire. La prophylaxie s'est révélée efficace chez les opérés pour tumeurs non cancéreuses mais il n'y eut pas de différence notable dans la fréquence des thromboses veineuses chez les sujets opérés de cancers. Roberts et Cotton utilisèrent la compression du mollet en per-opératoire seulement et ils ont constaté une amélioration importante chez tous les sujets et particulièrement chez ceux qui avaient des cancers.

Il y eut quelque différence dans la durée des cycles de compression dans ces études, ce qui peut expliquer les différences constatées chez les deux séries de sujets opérés pour tumeurs malignes; de plus, dans l'étude de Roberts les patients ont été suivis seulement trois jours après l'intervention alors que ceux de Hills ont été suivis sept jours.

Clark et ses collaborateurs ont fait appel à la compression du mollet pendant l'intervention et pendant 24 heures après. Ils ont comparé les jambes entre elles et ils ont constaté une amélioration importante du nombre des thromboses veineuses lorsqu'ils ont utilisé la compression du mollet. Cependant, les patients ne furent suivis par scintigraphie que 3 jours.

Roberts et Cotton ont procédé à une seconde étude au cours de laquelle ils ont utilisé l'héparinothérapie à faibles doses en plus de la compression du mollet chez les patients présentant un risque élevé et ils ont démontré que les résultats n'ont pas été supérieurs à ceux qu'ils ont obtenus avec la compression per-opératoire du mollet.

Dans l'étude de Lee rapportée dans Surgery, Gynecology and Obstetrics, 1976, le protocole fut différent. Les sujets n'étaient pas randomisés et les auteurs sont arrivés à la conclusion que la compression intermittente du mollet représente une mesure prophylactique efficace contre l'embolie pulmonaire fatale. Cependant la méthodologie de l'étude n'était pas orthodoxe et les conclusions des auteurs ne sont probablement pas justifiables.

Nous avons fait l'expérience de la compression du mollet chez des opérés en neurochirurgie. La compression fut appliquée immédiatement après l'opération et maintenue pendant cinq jours. Dans les cas où les sujets purent marcher avant que les 5 jours aient été écoulés, le traitement prophylactique fut interrompu. Plus de 120 patients furent randomisés prospectivement en groupes témoins et traités et le nombre des thromboses veineuses fut réduit de 19 p. 100 à moins de 2 p. 100 pendant les 5 jours de traitement. Cependant chez les sujets du groupe traité présentant encore un risque élevé après les 5 jours et qui demeurèrent sous surveillance, un nombre significatif de thromboses survinrent tardivement particulièrement chez ceux qui étaient paralysés.

Les principaux avantages de cette méthode préventive résident dans l'absence d'effets secondaires et dans son utilisation dans les cas où le traitement avec des anticoagulants est contre-indiqué.

COMMENTAIRES ET CONCLUSION

Les constatations les plus importantes au sujet des méthodes prophylactiques non pharmacologiques utilisées contre les thromboses veineuses peuvent être résumées ainsi: l'ambulation précoce, la compression du membre avec des bas élastiques et l'élévation de la jambe ne donnent que des résultats mitigés. Ces techniques ont pour avantage d'être peu coûteuses mais elles sont difficiles à appliquer de façon générale parce qu'elles exigent la présence de personnel supplémentaire pour surveiller les patients et les encourager à poursuivre le traitement.

La stimulation électrique semble efficace après les interventions abdomino-thoraciques mais dans la plupart des études, les patients n'ont pas été suivis plus de 5 jours. Or, cette mesure serait probablement inefficace dans les cas où le risque de thrombose veineuse persiste après l'opération. L'un des principaux inconvénients de la méthode est qu'on doit la réserver aux sujets anesthésiés.

La compression pneumatique du mollet s'est révélée efficace au cours d'un certain nombre d'études cliniques. La valeur des essais peut être limitée cependant par suite de l'absence de surveillance chez les sujets présentant un risque soutenu ainsi qu'il est apparu particulièrement au cours des essais en post-chirurgie neurologique. La technique présente aussi un problème d'acceptation de la part du sujet si la prophylaxie doit être prolongée.

La compression intermittente du mollet, cependant, est une méthode qui promet d'être efficace et qu'on se doit d'étudier davantage. On s'attend particulièrement à l'amélioration des appareils à compression et dans la conception du bandeau afin de rendre la méthode plus acceptable par le malade. D'autres améliorations permettront sans doute l'emploi de ces dispositifs chez les sujets en traction orthopédique et une prophylaxie efficace, qui reste à définir, s'impose sérieusement dans ces cas.

Dans l'avenir, il serait important de procéder à des essais cliniques bien conçus dans les populations représentant un risque élevé et particulièrement dans les domaines où il n'existe pas de prophylaxie efficace.

Finalement, une théorie intéressante, chez les patients pour qui l'hémorragie représente un risque majeur, consisterait à utiliser la compression du mollet suivie de l'administration prophylactique de faibles doses d'héparine lorsque le risque d'hémorragie est passé.

Résumé

L'administration prophylactique de petites doses d'héparine pour prévenir les thrombo-embolies veineuses est

contre-indiquée chez certains malades à cause du risque d'hémorragie dans des organes vitaux. Pour d'autres groupes de malades, cette prophylaxie n'est pas efficace. L'auteur passe en revue dans cet article les méthodes physiques de prévention de thrombo-embolies veineuses, et leur utilité chez ces groupes de malades. Il discute en particulier des méthodes mécaniques qui préviennent la stase sanguine dans les veines profondes des membres inférieurs et accélèrent le débit sanguin veineux. Parmi celles-ci, la technique de compression intermittente du mollet grâce à des jambières pneumatiques gonflables de façon intermittente a donné des résultats prometteurs dans des essais thérapeutiques conrôlés, tout particulièrement chez des malades atteints d'une affection neurologique médicale ou chirurgicale. Une autre approche de prévention pour ces malades serait l'utilisation de la compression intermittente du mollet durant la période critique de la maladie, suivie de l'administraton de petites doses d'héparine lorsque le risque d'hémorragie s'est estompé.

Summary

Low-dose subcutaneous heparin prophylaxis against venous thrombosis is contraindicated in some patients because of the risk of haemorrhage into certain vital areas, and has been shown to be ineffective in other groups of patients. In this article, the author reviews alternative methods of prophylaxis against venous thrombosis for use in these groups of patients. He deals particularly with mechanical methods which prevent stasis in the deep veins of the legs and promotes blood flow. These methods include the use of intermittent calf compression using a variety of inflatable plastic cuffs and leggings which have given promising results in clinical trials, especially in neurological and neurosurgical patients. Another approach to prophylaxis in this group of patients would be the use of intermittent calf compression during the critical phase of the disease followed by low-dose subcutaneous heparin after the risk of haemorrhage is over.

LE COLLÈGE ROYAL DES MÉDECINS ET CHIRURGIENS DU CANADA

EXAMENS

Les examens du Collège royal ont lieu en septembre de chaque année. Les candidats qui espèrent se présenter aux examens devront noter les points suivants:

1. Chaque candidat éventuel doit soumettre une demande d'appréciation préliminaire de sa formation.
2. Les candidats qui poursuivent leur formation au Canada devraient soumettre une demande d'appréciation préliminaire de leur formation au moins un an avant la date des examens auxquels ils désirent se présenter, c.a.d. avant le 1er septembre de l'année précédente. Les candidats qui ont obtenu toute ou la majeure partie de leur formation à l'extérieur devraient soumettre leur demande d'appréciation préliminaire de leur formation au moins dix-huit mois avant la date des examens, c.a.d. avant le 1er mars de l'année précédente. Seuls les candidats dont la formation a été appréciée pourront se présenter aux examens.
3. Les candidats qui ont fait apprécier leur formation de la façon indiquée ci-dessus et qui désirent se présenter aux examens devront faire part au Collège de cette intention, par écrit, avant le 1er février de l'année de l'examen. Sur réception de cet avis le Collège obtiendra les rapports d'appréciation en cours de formation au sujet du candidat et les ajoutera dans son dossier. Les candidats seront avisés par la suite s'ils sont éligibles aux examens et si oui, ils recevront la formule d'inscription.
4. On peut obtenir la documentation suivante du bureau du Collège:
   a) la formule de demande d'appréciation préliminaire de la formation;
   b) le livret de renseignements généraux au sujet des normes de formation et des examens;
   c) les feuillets décrivant les normes de formation et les examens au sujet de chaque spécialité. Les candidats devront mentionner la(les) spécialité(s) qui les intéresse(nt);
   d) la liste des programmes de formation au Canada qui sont agréés par le Collège royal.
5. Toute demande doit être adressée comme suit:

Division de la formation et de l'évaluation
Le Collège Royal des Médecins et Chirurgiens du Canada,
74, avenue Stanley, Ottawa, Ontario K1M 1P4
Tél.: (613) 746-8177

TRAITEMENT DES THROMBO-EMBOLIES VEINEUSES

Jack HIRSH* M.D., F.R.C.P.(C), F.R.A.C.P.

Il convient de commencer cet exposé en donnant le principe du traitement de la thrombose veineuse. Le but de cette thérapeutique est d'empêcher le thrombus, une fois qu'il est formé, de se développer, de se propager davantage le long de la veine et de produire ensuite des symptômes post-phlébitiques, et enfin de causer des embolies pulmonaires importantes. Comme le docteur Genton l'a indiqué, il ne fait aucun doute à l'heure actuelle, quelle que soit l'étude sur laquelle nous nous appuyions, que l'héparine est un agent très efficace dans la prévention de l'extension des thromboses établies, dans la prévention des embolies pulmonaires chez les patients atteints de thrombose veineuse et également dans la prévention des embolies récidivantes.

Les seules questions que suscite le traitement à l'héparine concernent les modalités de son administration. Au cours de cette communication, j'aimerais m'attacher à quatre sujets controversés soulevés par cette thérapeutique. En premier lieu, devons-nous administrer la même dose à chaque malade ou bien devons-nous plutôt ajuster la posologie selon les résultats d'une épreuve in vitro de coagulation du sang? Deuxièmement, si on décide d'ajuster la posologie individuellement et de surveiller le traitement à l'héparine, à quelle épreuve de laboratoire faut-il recourir? Y-a-t-il une épreuve qui soit meilleure que les autres? Troisièmement, faut-il administrer l'héparine par perfusion intraveineuse continue ou par injections espacées? Enfin, pendant combien de temps faut-il poursuivre le traitement à l'héparine chez les patients présentant des accidents thrombo-emboliques veineux démontrés et doit-on faire suivre ce traitement par l'administration orale d'anticoagulants?

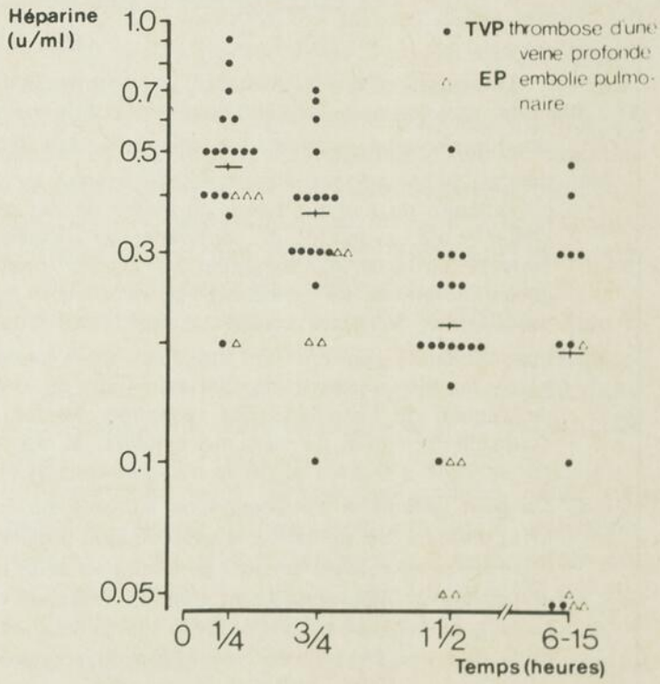
FAUT-IL ADMINISTRER L'HÉPARINE EN DOSE UNIFORME OU DOIT-ON AJUSTER LA POSOLOGIE INDIVIDUELLEMENT?

Comme il a été expliqué plus tôt au cours de ce colloque (voir anticoagulants et autres médicaments antithrombotiques), l'administration de la même dose d'héparine à tous les malades donne des résultats très variés si on a recours à l'épreuve du temps de céphaline activé pour contrôler le médicament; ainsi, quinze minutes après l'injection intraveineuse d'une dose d'attaque de 70 un. d'héparine par kg., on a noté que le temps de céphaline activé variait entre 50 et 190 secondes selon les patients.[1]

Parallèlement, si on mesure le taux d'héparine, on observe également des différences marquées au niveau de cet indicateur; à la figure 1, nous voyons les résultats de la même étude alors que le dosage de l'héparine par le test de neutralisation par la protamine a été utilisé au lieu du temps de céphaline activé et nous pouvons constater qu'environ quinze minutes après l'administration de la dose normali-

Fig. 1

VARIATIONS DES TAUX PLASMATIQUES D'HEPARINE CHEZ LES MALADES TRAITES PAR UNE INJECTION STANDARD D'HEPARINE



Explication: titrage de l'heparine par la methode du sulfate de protamine. Les malades ont reçu une injection de 70u d'heparine/Kg. 90 minutes plus tard, on amorçait une perfusion continue de 400u d'heparine/24 heures.

* Professeur agrégé, Départements de pathologie et de médecine, Université MacMaster, Hamilton, Ontario, Canada L8S 4J9.

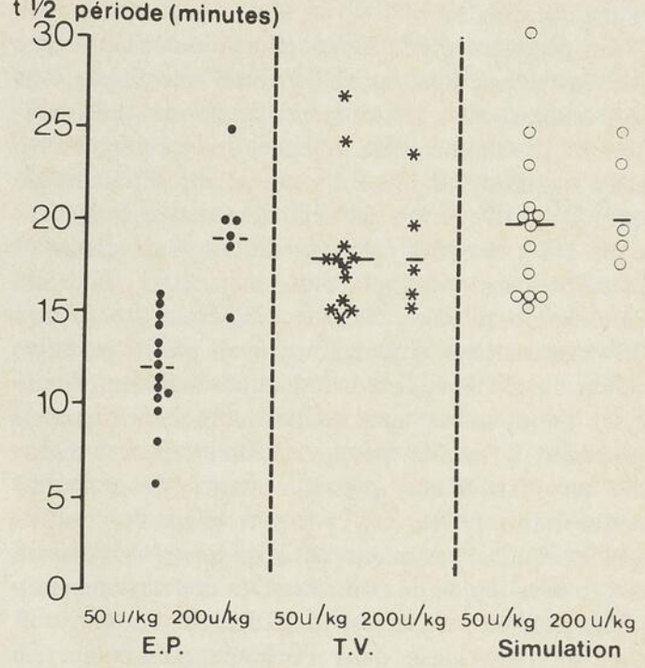
sée, deux malades avaient un taux d'héparine d'environ 0,2 unités tandis que plusieurs avaient des taux supérieurs à 0,7 unités. Il est clair également qu'au bout d'une heure et demie, deux patients n'avaient plus d'héparine circulante décelable; par ailleurs, chez les malades soignés par perfusion continue, à raison de 400 unités par kg par 24 heures, l'administration étant commencée 90 minutes après la dose d'attaque, 5 malades ne présentaient aucune héparine circulante de 6 à 15 heures après le début de la perfusion. Un fait intéressant est apparu quand nous avons séparé les patients selon leur atteinte: thrombose veineuse ou embolie pulmonaire. Comme le montre la figure 1, les patients ayant présenté une embolie pulmonaire, particulièrement, de même que ceux qui avaient de gros thrombi veineux ont semblé moins sensibles à l'héparine.

Nous avons donc examiné l'élimination de l'héparine chez les malades ayant présenté une thrombose veineuse et chez ceux atteints d'embolie pulmonaire. Nous avons noté que la demi-vie de l'héparine chez les malades souffrant de thrombose veineuse était en moyenne juste un peu supérieure à 60 minutes, c'est-à-dire d'une durée comparable au temps obtenu pour le groupe de contrôle; dans certains cas, la demi-vie était plus courte, mais il s'agissait de malades présentant de gros thrombi. Par contre la demi-vie de l'héparine chez les malades atteints d'embolie pulmonaire était nettement plus courte que celle notée en présence de thrombose veineuse. Les patients souffrant d'embolie pulmonaire éliminaient l'héparine plus rapidement, fait qui corrobore l'observation courante que certains malades présentant une embolie pulmonaire ou une thrombose veineuse massive requièrent de fortes doses d'héparine au tout début du traitement. Nous avons trouvé cette découverte intéressante, mais comme le nombre de sujets était petit, nous avons décidé d'étudier ce phénomène de plus près dans des conditions expérimentales.

Nous avons donc produit expérimentalement des thrombi veineux et des embolies pulmonaires chez des lapins et nous y avons examiné la demi-vie de l'héparine.[2] Voici ce que nous avons trouvé: chez les animaux chez lesquels nous avions provoqué des thrombi de la veine jugulaire, la demi-vie de l'héparine administrée à raison de 50 unités par kg ou de 200 unités par kg était de 20 minutes. Les lapins ayant présenté des thromboses veineuses ne différaient pas tellement des lapins témoins opérés pour les besoins de l'expérience. Quand nous avons donné aux lapins une dose d'héparine comparable à celle qu'on administre habituellement à l'homme, nous avons obtenu une réduction significative de la demi-vie dans les cas d'embolie pulmonaire; par contre quand nous avons augmenté les doses et administré une dose d'héparine beaucoup plus forte, la demi-vie a été normale. Si on transpose ces données à l'homme, elles appuient alors la suggestion formulée

Fig. 2

EFFET DE LA POSOLOGIE
(5-10 min. après E.P./T.V./simulation)



Thromboembolies expérimentales chez le lapin.
Période plasmatique de l'heparine dans l'embolie pulmonaire (E.P.)•; la thrombose veineuse (T.V.)* et après une operation simulee o.

déjà depuis quelque temps, que nous devrions probablement administrer des doses d'attaque d'héparine plus fortes au début de l'embolie pulmonaire et de la thrombose veineuse massive.

Y-A-T-IL DES PREUVES CLINIQUES INDIQUANT QUE LE TRAITEMENT À L'HÉPARINE DOIT ÊTRE SURVEILLÉ?

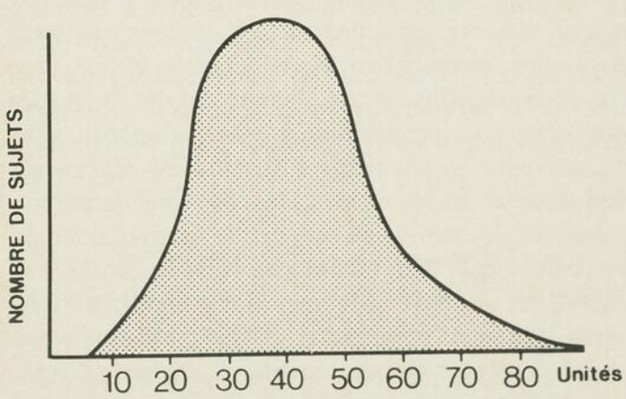
La dose d'héparine administrée doit-elle déterminer une réponse particulière? Ces épreuves in vitro valent-elles vraiment quelque chose? Est-ce que nous nous leurrons? Nous savons, d'après les expériences, que la propagation de la thrombose peut être prévenue en donnant suffisamment d'héparine pour doubler environ le temps de coagulation ou augmenter le temps de céphaline activé pour le porter de 1½ à 2½ fois la valeur de contrôle. Par ailleurs, les rapports cliniques nous apportent également quelques preuves; il existe deux études où il a été démontré que la récidive d'accidents thrombo-emboliques veineux est moins fréquente quand l'effet de l'héparine, mesuré soit par le temps de coagulation, soit par le temps de céphaline activé, se situe dans les limites d'un écart établi; cet écart est environ deux fois le temps de coagulation de contrôle ou deux fois le temps de céphaline activé[3,4].

Il y a également quelques preuves dans l'étude sur l'administration de l'urokinase dans l'embolie pulmonaire à l'effet que les saignements sont moins fréquents quand l'héparine est administrée par perfusion continue, l'allongement du temps de coagulation demeurant alors inférieur à une certaine limite maximale.[4]

La première étude a été effectuée à l'Université McMaster par Basu et coll.[3] Je ne citerai pas tous les résultats, mais je résumerai les observations concernant la relation entre le temps de céphaline activé et le risque de récidive d'accident thrombo-embolique. Quand le temps de céphaline activé était inférieur à 50 secondes (1¼ fois le temps de contrôle) pendant trois jours ou plus, il y avait 25% de chances de récidive clinique; s'il était supérieur à 50 secondes chaque jour, il n'y avait pas de manifestation de récidive. Il existe d'autres manières d'analyser ces données, mais quelle que soit la façon de procéder, il semble que les récidives aient toujours été plus fréquentes quand le temps de céphaline activé était inférieur à 1½ fois la valeur de contrôle que lorsqu'il était maintenu à un niveau dépassant 1½ fois le temps de contrôle. Des conclusions similaires peuvent être tirées de l'étude sur l'administration de l'urokinase dans l'embolie pulmonaire où l'on a eu recours au temps de coagulation du sang complet pour surveiller le traitement à l'héparine.[4]

Pour ce qui est du risque de saignement, les données de cette dernière étude chez des malades traités à l'héparine font apparaître un gradient dans le pourcentage de complications hémorragiques par rapport au temps de coagulation. Quand le temps de coagulation était supérieur à 60 minutes, les saignements se produisaient chez 20% des malades à comparer à 5% quand il variait entre 30 et 60 minutes et 0% quand il était inférieur à 30 minutes. L'héparine était administrée en perfusion continue.

Fig.3



POSOLOGIE D'HEPARINE x 10^3/24h.

Variation individuelle de la posologie nécessaire. Courbe de distribution des besoins d'héparine pour atteindre un niveau thérapeutique de 60 à 90 secondes dans l'épreuve du temps de céphaline active. (Normale 40 sec.) Héparine administrée en perfusion continue.

QUELLE EST LA DOSE D'HÉPARINE REQUISE?

Si nous admettons l'existence d'un écart thérapeutique quand l'héparine est administrée en perfusion continue, cet écart se situant approximativement à deux fois la valeur du temps de coagulation de contrôle, quelle est la dose d'héparine requise pour atteindre cet écart chez divers malades? La figure 3 illustre la variation des besoins en héparine sur une période de 24 heures. Les besoins moyens en héparine se situent entre 30 000 et 40 000 unités par 24 heures.[3] Certains patients ont besoin de doses bien moindres, d'autres de doses bien plus fortes. Il existe un autre facteur intéressant: il arrive que certains malades dont l'état nécessite beaucoup d'héparine au tout début du traitement (malades présentant souvent des embolies pulmonaires ou des thrombo-embolies veineuses massives) ont besoin de moins en moins d'héparine au fur et à mesure qu'ils accusent une amélioration clinique. Donc, si vous surveillez le malade et si vous lui administrez, disons, 70 000 unités par 24 heures, il est possible que vous vous rendiez compte 3 jours plus tard que ce malade n'a plus besoin de 70 000 unités par 24 heures. La conclusion pratique est que vous ne pouvez pas exercer de surveillance seulement le premier ou le deuxième jour, mais qu'il faut continuer les contrôles. De plus les patients dont l'état requiert de faibles doses d'héparine (peut-être parce qu'ils présentent une défaillance rénale ou de la congestion du foie), voient leurs besoins en héparine augmenter au fur et à mesure que leur état clinique s'améliore. En administrant 30 000 unités d'héparine par 24 heures à tous les patients, de 60 à 70% d'entre eux reçoivent le médicament à des doses thérapeutiques la plupart du temps, alors que les besoins en héparine de 30 à 40% des malades sont inférieurs ou supérieurs à cette posologie.

COMMENT SURVEILLER LE TRAITEMENT À L'HÉPARINE?

On a utilisé de nombreuses épreuves pour surveiller le traitement à l'héparine: temps de coagulation du sang complet, temps de coagulation activé, temps de recalcification, temps de céphaline activé, temps de thromboplastine partielle, temps de thrombine, temps de coagulation avec le Xa, dosage de l'héparine. Nous n'avons aucune preuve à l'effet qu'une épreuve soit supérieure aux autres. Quelques points importants à retenir pour la surveillance du traitement à l'héparine: l'épreuve doit être sensible à l'héparine, le laboratoire d'hématologie doit avoir démontré cette sensibilité à l'héparine ajoutée in vitro, les résultats doivent être reproductibles, enfin elle doit être relativement bon marché et pratique.

On a tout d'abord utilisé des temps de coagulation de sang complet, mais comme ces examens doivent être effectués au chevet du malade, différentes autres épreuves à faire sur du plasma ou du sang citraté

ant été introduites: temps de céphaline activé, temps de coagulation activé en sang complet recalcifié. Ces épreuves ont démontré leur grande utilité et, à notre avis, sont aussi bonnes que le temps de coagulation du sang complet mais plus reproductibles dans le contrôle du traitement à l'héparine. En ce qui nous concerne, nous avons recours au temps de céphaline activé; d'autres se servent du temps de coagulation activé en sang complet recalcifié. Je crois qu'ils sont d'égale valeur. D'autres encore ont recours au temps de thrombine; le temps de thrombine calcique est probablement aussi bon. L'important est d'utiliser une épreuve qui soit reproductible et sensible à l'héparine.

PERFUSION CONTINUE OU INJECTIONS ESPACÉES?

Je ne crois pas que nous ayons la réponse à cette question et pourtant je suis sûr que la plupart d'entre vous avez pris connaissance d'une étude effectuée à Boston par le docteur Salzman et coll.[5] Ils ont réparti au hasard en 3 groupes des patients chez qui on avait posé un diagnostic clinique de thrombose veineuse, diagnostic confirmé dans la plupart des cas par veinographie. Dans le premier groupe, on a administré de l'héparine aux malades par injections intraveineuses aux quatre heures dans le but de maintenir leur temps de céphaline activé à environ 1½ à 2½ fois la valeur de contrôle trois heures après l'injection. Le 2e groupe a reçu de l'héparine par voie intraveineuse aux quatre heures sans contrôle de laboratoire; le 3e groupe s'est vu administrer l'héparine en perfusion continue: dose d'attaque de 5 000 à 10 000 unités puis les perfusions nécessaires pour maintenir le temps de céphaline à environ 1½ ou 2½ fois la valeur de contrôle. Mais on ne nous dit pas dans cette étude combien de malades du premier groupe ont effectivement vu leur temps de céphaline se maintenir entre 50 et 80 secondes, 3 heures après l'injection. D'après moi, il s'agirait là d'un exploit peu commun! Il serait très difficile d'y arriver. Bien que cela ait été un de leurs objectifs, les expérimentateurs n'ont pas communiqué leur niveau de réussite sur ce point: à mon avis, c'est une des grandes lacunes de cette étude. Notons cependant, que des résultats intéressants ont été obtenus.

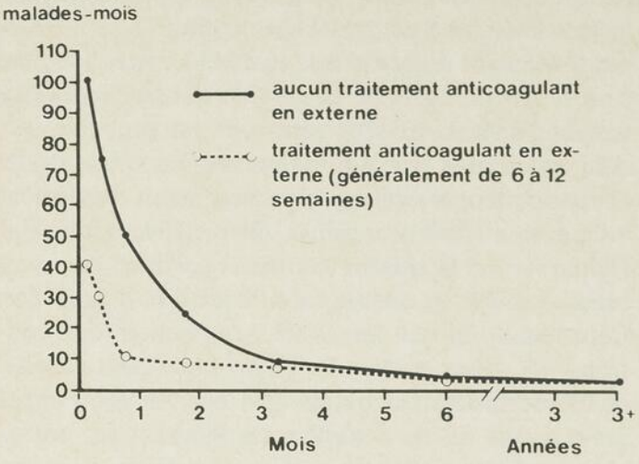
Tout d'abord, les récidives ont été très rares dans chaque groupe. Il n'y a eu qu'un cas clinique d'embolie pulmonaire dans chaque groupe, ce qui nous indique que si on donne suffisamment d'héparine (dans le cas des patients non contrôlés, 5 000 unités aux quatre heures) il est très improbable qu'on ait à faire face à des récidives. Toutefois, les saignements dont on a fait état ont été nettement plus importants (10 fois plus importants), particulièremen les hémorragies graves, quand l'héparine était administrée en injections espacées avec ou sans contrôle plutôt qu'en perfusion continue avec contrôle. Il s'agissait d'un groupe de sujets particulier incluant plusieurs patients en période post-opératoire chez qui le risque d'hémorragie est plus grand. Il ne fait aucun doute qu'il soit bien préférable d'administrer l'héparine en perfusion continue à des malades présentant un grand risque d'hémorragie (comme c'est le cas au cours de la période qui suit immédiatement l'opération). Par contre, il est probable que si le malade n'a pas subi d'intervention chirurgicale, l'héparine en injections espacées serait également utile et peu souvent nuisible. Nous avons administré l'héparine en perfusion continue pendant de nombreuses années et c'est la façon dont il faut procéder. Cependant, s'il est impossible d'effectuer des contrôles de laboratoire, s'il s'agit d'un petit hôpital ou d'une institution qui n'offre pas de soins infirmiers suivis ou de contrôles cliniques, il est probablement plus sûr d'administrer l'héparine en injections espacées plutôt qu'en perfusion continue.

Si par contre on a facilement accès aux méthodes de laboratoire pour surveiller étroitement ces patients, il faut se rappeler que, selon les données actuelles, il y a probablement moins d'hémorragies quand l'héparine est administrée par perfusion continue. Il serait utile que des études additionnelles soient faites à ce sujet.

PENDANT COMBIEN DE TEMPS FAUT-IL POURSUIVRE LE TRAITEMENT À L'HÉPARINE?

Nous n'avons vraiment pas de données solides sur cette question. Les résultats des études sur les animaux semblent indiquer qu'il faut continuer le traitement à l'héparine pendant au moins 7 jours. Les recherches cliniques chez les malades ayant une thrombose veineuse démontrée n'ont pas produit grands résultats à l'exception peut-être d'une étude rétrospective effectuée par le docteur Coon. Le docteur Coon a trouvé qu'en milieu hospitalier la récidive se produisait plus fréquemment si l'héparine était administrée pendant 2 ou 3 jours au lieu de 7 à 10 jours. Notre façon de procéder chez les malades dont le diagnostic de thrombose veineuse ou d'embolie pulmonaire est confirmé est la suivante: administrer l'héparine pendant environ 7 à 10 jours; commencer le traitement à la warfarine environ au 5ème jour, à des doses quotidiennes de 10mg et réduire progressivement l'héparine au fur et à mesure que la warfarine entre en action. Les temps de prothrombine indiquent qu'il n'est pas nécessaire de modifier la posologie de la warfarine à cause de l'héparine puisque l'héparine administrée en perfusion continue à doses suffisantes pour doubler le temps de céphaline activé a très peu d'effet sur le temps de prothrombine. Il n'est donc pas nécessaire de réajuster la dose de warfarine, mais au bout de 3 ou 4 jours nous observons une élévation du temps de céphaline activé et il nous faut alors diminuer progressivement la dose d'héparine.

Fig. 4



Taux de recidives des thromboembolies veineuses apres le depart de l'hôpital (d'apres Coon et Willis(7), 1973)

LES ANTIVITAMINES K APRÈS LE TRAITEMENT À L'HÉPARINE

Le docteur Genton a abordé ce sujet au cours de notre colloque: doit-on faire suivre un traitement à l'héparine par l'administration d'antivitamines K chez les malades ayant une thrombose veineuse établie et chez ceux présentant une embolie pulmonaire? Une fois de plus, il n'y a, sur ce sujet, que peu de données sûres sur lesquelles nous pouvons nous appuyer. La figure 4 est tirée de l'étude du Dr Coon; cette analyse rétrospective semble indiquer que la récidive parmi les patients qui quittent l'hôpital se produit moins fréquemment chez les malades qu'on renvoie à la maison avec un traitement aux antivitamines K que chez ceux qui ne sont pas soumis à ce traitement à leur sortie de l'hôpital. Il ne s'agit pas d'une étude dans laquelle les sujets ont été répartis au hasard; c'est, au contraire, l'analyse rétrospective d'une grande quantité de données. Au bout de trois mois de traitement, il ne semble plus y avoir de différence dans la fréquence des récidives, que le patient prenne ou non des antivitamines K. Sullivan et coll. font état d'une étude randomisée portant sur la prévention secondaire des thrombo-embolies veineuses dans laquelle les malades étaient répartis au hasard selon la durée du traitement aux antivitamines K, durée qui variait entre 6 semaines et 6 mois; ils ont conclu qu'à moins qu'un stimulus constant de thrombose ne soit présent, il n'y a pas d'avantage à prolonger le traitement pendant six mois au lieu de six semaines. Dans le cas où le malade est hospitalisé à la suite d'une infection ou d'un cancer, alors on a intérêt à poursuivre le traitement pendant six mois.

Nous résumons, succinctement dans le Tableau 1 nos recommandations au sujet du traitement; dans la pratique quotidienne, nous nous écartons très souvent de ces directives. J'ai indiqué ici les cas extrêmes. Dans le cas d'un malade présentant une thrombose veineuse dans le mollet, thrombose démontrée résultant d'une provocation précise, comme c'est le cas dans la période post-opératoire, si le thrombus est petit et le diagnostic est confirmé par un veinogramme, il est probable qu'un traitement à l'héparine pendant le séjour à l'hôpital soit suffisant. Nous procédons alors de la façon suivante: dans le cas d'un patient relativement jeune, nous continuons l'administration orale d'anticoagulants pendant 2 à 4 semaines. Chez un malade plus âgé, en présence de toute difficulté dans le contrôle de l'antivitamine K, nous traitons la thrombose d'une petite veine du mollet par l'héparine jusqu'à ce que le patient soit revenu sur pied. Dans le cas d'une thrombose des veines poplitée, fémorale ou iliaque, le risque de récidive est beaucoup plus grand: il faut donc faire suivre le traitement à l'héparine par l'administration de coumarine pendant 3 à 6 mois, dans le but de permettre le maximum de recanalisation de la thrombose des veines poplitée ou fémorale. Dans le cas d'un patient présentant une petite embolie pulmonaire, particulièrement si la scintigraphie est équivoque, il est difficile de trancher si nous ne voulons pas procéder à un angiogramme; nous décidons donc de faire un veinogramme et si cet examen est normal de soigner le malade de 7 à 10 jours jusqu'à ce qu'il soit sur pied. Par contre, si le patient a subi une grosse embolie ou une embolie dont le diagnostic ne fasse aucun doute, ou si l'embolie est associée à une thrombose veineuse, alors il faudra prolonger le traitement et faire suivre l'héparine d'un traitement à la coumarine pendant 3 à 6 mois. Bien sûr, il y a des groupes intermédiaires. Au malade qui a

TABLEAU I

TYPE D'ÉPISODE THROMBO-EMBOLIQUE	RÉGIME D'ANTICOAGULATION RECOMMANDÉ
1- Thrombose veineuse du mollet	Héparine jusqu'à mobilisation complète
2- Thrombose de la veine fémorale	Héparine suivie de coumarine pendant 3 à 6 mois
3- Petite embolie pulmonaire	
a - veinogramme normal	Héparine pendant 7 à 10 jours ou jusqu'à mobilisation complète
b - veinographie positive	Héparine suivie de coumarine pendant 3 à 6 mois
4- Grande embolie	Héparine jusqu'à mobilisation complète suivie de coumarine pendant 3 à 6 mois

Traitement recommandé dans les thrombo-embolies veineuses.

présenté une embolie pulmonaire grave, nous donnons toujours suite au traitement à l'héparine par un antivitamine K pendant 3 à 6 mois, qu'il y ait eu ou non des manifestations de thrombose sur le veinogramme.

Voilà donc les situations extrêmes; nous enfreignons souvent ces règles et il peut arriver que nous soignions une petite embolie pulmonaire chez un malade dont le veinogramme est normal par des anticoagulants administrés oralement pendant 4 à 6 semaines. Nous croyons que ces directives sont raisonnables.

LES ENZYMES FIBRINOLYTIQUES

Voyons maintenant quelle est la place d'un traitement thrombolytique par la streptokinase ou l'urokinase dans les accidents thrombo-emboliques veineux. Les données actuelles semblent indiquer fortement qu'il est possible de dissoudre des thrombi veineux aigus au moyen de la streptokinase et presque certainement par l'urokinase à condition cependant qu'il s'agisse bien de thrombi aigus et que leur apparition remonte à moins de 4 jours; plus le thrombus est récent, meilleures sont les chances d'en réaliser la lyse. Toutefois le traitement à la streptokinase (ou à l'urokinase) comporte un plus grand risque d'hémorragie et son utilisation n'est à envisager dans les cas de thrombose veineuse aiguë que lorsque le malade n'a pas subi d'intervention chirurgicale dans les 7 jours précédant les manifestations de la thrombose veineuse. Encore une fois ce traitement s'applique si le thrombus est gros, s'il est aigu; peut-être faudrait-il également qu'il soit localisé dans une veine proximale et préférablement chez un sujet jeune. Dans ces conditions alors, on peut envisager un traitement thrombolytique.

Dans l'embolie pulmonaire, nous avons de bonnes preuves — les meilleures se retrouvent dans l'étude sur l'administration de l'urokinase et de la streptokinase dans l'embolie pulmonaire[8] — que le traitement thrombolytique avec la streptokinase ou l'urokinase produit une lyse rapide du caillot. Comme vous le savez certainement, la conclusion de cette étude a été qu'il n'y avait aucune différence dans le taux de mortalité enregistré dans les groupes soignés à l'urokinase et à la streptokinase et ceux qui étaient traités à l'héparine. Ceci s'explique peut-être par le fait qu'il ne s'agissait pas d'une étude portant sur la mortalité après l'un ou l'autre traitement. Y-a-t-il des cas où il faut envisager un traitement thrombolytique de l'embolie pulmonaire grave? Nous avons l'habitude d'utiliser l'héparine comme agent principal dans le traitement de l'embolie pulmonaire, mais chez le malade qui de toute évidence ne répond pas à ce médicament, qui baisse malgré l'héparine, dont l'embolie pulmonaire massive est démontrée, nous envisagerions de lui administrer de la streptokinase ou de l'urokinase en plus de l'héparine ou comme alternative à l'héparine.

CONCLUSION

Je tiens à insister sur le fait que le médicament le plus important que nous ayons dans le traitement des accidents thrombo-emboliques veineux est l'héparine et que pour chaque patient présentant une thrombose veineuse aiguë ou une embolie pulmonaire aiguë soigné avec un agent thrombolytique, nous en traitons 50 ou 60 avec l'héparine. L'héparine est donc le médicament numéro 1, le médicament le plus important à notre disposition pour le traitement des accidents thrombo-emboliques veineux.

Résumé

Au sujet de l'héparinothérapie chez ces malades, l'auteur discute des aspects suivants: dose uniforme d'héparine ou posologie ajustée individuellement, preuves cliniques indiquant que le traitement à l'héparine doit être surveillé par des tests, posologie et surveillance du traitement à l'héparine, mode et durée d'administration de l'héparine. Il discute ensuite de la place des antivitamines K après le traitement à l'héparine, et enfin de l'efficacité des enzymes thrombolytiques en phase aiguë des thrombo-embolies veineuses.

Summary

The author discusses in the first part the following aspects of the administration of heparin: standard dose or adjusted dose to the individual requirements, clinical evidence of the necessity of controlling heparin therapy with biological tests, dose and control tests of heparin therapy, techniques and duration of administration of heparin. In the second part, the author discusses the usefulness of vitamin K antagonists at the end of the treatment with heparin, and he summarizes the clinical efficacy of fibrinolytic enzymes in the treatment of acute venous thromboembolism.

BIBLIOGRAPHIE

1. Hirsh, J., Van Aken, W.G., Gallus, A.S., et coll: Heparin Kinetics in venous thrombosis and pulmonary embolism. Circulation **53**: 691-695, 1976.
2. Van Aken, W.G., Chiu, H., Hirsh, J., et coll: Increased heparin clearance in experimental pulmonary embolism (abstract). Thrombosis Haemostasis **38**: 86, 1977.
3. Basu, D., Gallus, A.S., Hirsh, J., Cade, J.: A prospective study of the value of monitoring heparin treatment with the activated partial thromboplastin time. N. Engl. J. Med., **287**: 324-327, 1972.
4. Urokinase Pulmonary Embolism Trial: A national cooperative study. Circulation (supp. II) **47**: 1-108, 1973.
5. Salzman, E.W., Deykin, D., Shapiro, R.M., Rosenberg, R.: Management of heparin therapy. Controlled prospective trial. N. Engl. J. Med. **292**: 1046-1050, 1975.
6. Coon, W.W., Willis, P.W.: Thromboembolic complications during anticoagulant therapy Arch. Surgery **105**: 209-212, 1972.
7. Coon, W.W., Willis, P.W.: Recurrence of venous thromboembolism. Surgery **73**: 823-827, 1973.
8. Urokinase-Streptokinase Embolism Trial — Phase 2 Results: A cooperative study. J. Am. Med. Ass. **229**: 1606-1613, 1974.

Discussion: 2ème partie:

DISCUSSION: 2ème PARTIE: LES THROMBO-EMBOLIES VEINEUSES

HÉPARINOTHÉRAPIE.

Question — Pour l'héparinothérapie par voie sous-cutanée, l'héparine calcique est-elle préférable à l'héparine sodique?

Docteur Hirsh — Quelques uns parmi vous ont certainement lu des publications récentes selon lesquelles l'héparine calcique serait supérieure à l'héparine sodique, sur le plan théorique. En réalité, quatre (4) ou cinq (5) études ont été publiées au cours de la dernière année, dans lesquelles sont comparées l'héparine calcique et l'héparine sodique. Il s'agit de travaux sérieux et, à l'exception d'une étude faite chez un petit nombre de sujets normaux, toutes les autres, faites chez des malades hospitalisés, n'ont pas pu mettre en évidence la supériorité de l'héparine calcique sur l'héparine sodique. De plus, la revue des publications comparant les risques et les avantages d'une forme d'héparine sur l'autre dans l'héparinothérapie prophylactique en chirurgie générale ou en chirurgie de la hanche, ne permet pas à mon avis, de conclure que l'héparine calcique est préférable à l'héparine sodique. Donc l'étude vraiment objective de tous les travaux publiés sur cette question permet de constater que la fréquence des hémorragies et le taux de succès sont à peu près les mêmes avec l'héparine sodique qu'avec l'héparine calcique. Il n'existe donc pas de différence significative entre ces deux formes d'héparine. Quand à moi, je préfère l'héparine sodique pour une question de moindre coût.

Question — Lorsqu'il s'agit d'héparinothérapie intraveineuse, s'il est impossible d'avoir une pompe à débit continu, que pensez-vous de l'injection d'un certain bolus d'héparine toutes les deux (2) heures?

Docteur Hirsh — C'est une excellente façon d'administrer l'héparine.

Question — Ce mode d'administration est-il préférable à l'injection intraveineuse d'héparine toutes les quatre (4) à six (6) heures?

Docteur Hirsh — En principe oui, si le malade a des solutés intraveineux en permanence et que par cette voie vous pouvez injecter l'héparine toutes les deux (2) heures ou même toutes les heures. Vous pouvez prescrire entre 1000 et 2000 unités d'héparine toutes les heures et c'est une méthode efficace et sûre d'administrer l'héparine. Il existe aussi plusieurs manières d'administrer l'héparine en perfusion continue sans l'aide d'une pompe, mais je crois qu'elles ne sont pas supérieures à celle-ci: il s'agit d'utiliser un système pédiatrique à microgouttes, dont on laisse écouler 30 à 40 ml toutes les heures. Je ne crois pas cependant que cette méthode soit plus avantageuse que les injections données toutes les heures. Le seul inconvénient de l'administration intermittente d'héparine est l'obligation qu'elle impose au personnel infirmier.

Docteur Jobin — Vous avez discuté précédemment la question de l'héparinothérapie intraveineuse en perfusion continue ou en injections intermittentes données toutes les quatre (4) heures, et vous avez indiqué les avantages et les inconvénients de chaque méthode. Lorsque les possibilités de soins infirmiers et de contrôles biologiques de la thérapie sont limitées et nous obligent à opter pour une héparinothérapie intermittente, devons-nous surveiller le traitement par des tests de laboratoire? De quelle façon?

Docteur Hirsh — Même dans ces circonstances il faut surveiller le traitement, mais dans une optique différente cependant. Il faut contrôler la dose d'héparine pour être certain d'avoir un effet anticoagulant. Par exemple, si le but de l'héparinothérapie est d'obtenir un certain effet, 24 heures sur 24, et qu'il s'agit d'un cas d'embolie pulmonaire ou de thrombose veineuse importante, il est fort possible que 5000 unités d'héparine toutes les quatre (4) heures ne soient pas suffisantes. Le fait que chez 70 malades étudiés on n'ait observé qu'une seule récidive d'embolie pulmonaire ne m'impressionne pas. Il se peut en effet que la récidive d'embolie pulmonaire ne survienne que chez le 200ème malade. Les contrôles biologiques sont indiqués à deux (2) moments, mais pas nécessairement chaque jour. Tout d'abord, deux (2) heures après une injection d'héparine, il faut s'assurer qu'on a obtenu une hypocoagulabilité efficace et dans le cas contraire, il faut augmenter la dose d'héparine. Par la suite, quand le malade a reçu six (6) ou sept (7) injections

d'héparine, il faut vérifier trois heures et demie après une dose d'héparine, qu'il n'y a pas d'effet anticoagulant cumulatif. Ce sont là les deux (2) points à surveiller, le plus important étant l'efficacité du traitement.

HÉPARINOPROPHYLAXIE ET CHIRURGIE

Question — L'anticoagulothérapie prophylactique est-elle courante dans les milieux que vous connaissez? Par contre, l'abstention de cette pratique est-elle encore justifiable en 1977?

Docteur Turpie — Dans l'hôpital où je travaille, nous avons trois groupes principaux de malades en soins post-opératoires. D'abord les malades de neurochirurgie auxquels il est évident qu'on ne peut pas administrer d'héparine même à faibles doses. Nous avons aussi un groupe important de malades en orthopédie. L'héparinothérapie prophylactique n'ayant pas vraiment fait ses preuves dans ce domaine, nous préférons surveiller les malades qui présentent un risque élevé de thrombose, en nous servant des méthodes que le Dr Hirsh vous a déjà décrites: la pléthysmographie à impédance et la scintigraphie des membres inférieurs au fibrinogène marqué. Quant au troisième groupe, important lui aussi, des malades de chirurgie générale, nous conseillons aux chirurgiens de faire une héparinothérapie prophylactique à faibles doses car son efficacité dans la prévention des thromboses veineuses et probablement des embolies pulmonaires est démontrée de façon assez claire.

Docteur Hirsh — Je suis tout à fait d'accord avec le Dr. Turpie et je crois que nous pouvons même subdiviser le groupe de malades dits à risque élevé, car il faut sélectionner les cas. Par exemple, si l'on vous demande en 1977 s'il est bien de s'abstenir d'héparinoprophylaxie chez une femme de 55 ans, plutôt obèse, qui vient de subir une résection antérieure du côlon ascendant en raison d'un adénocarcinome, vous devez répondre qu'il s'agirait là d'une erreur. En effet les chances d'avoir un effet protecteur sont telles que s'abstenir d'hépariner cette malade serait la traiter de façon inadéquate. S'il s'agit d'une femme de 49 ans, mince, qui vient de subir une cholécystectomie pour une cholécystite chronique, je crois que l'héparinothérapie est discutable et qu'une réponse catégorique est difficile. C'est peut être le genre de cas où l'augmentation du débit sanguin par des méthodes physiques serait suffisante. Dans les cas extrêmes c'est-à-dire les malades à risque élevé indiscutable, la question de l'héparinothérapie ne se pose même pas. Chez les sujets où le risque de thrombose est faible, il serait préférable d'en connaître davantage sur les autres formes de prophylaxie.

Question — Que font les chirurgiens à Hamilton?

Docteur Hirsh — Nous en sommes encore à étudier diverses formes de prophylaxie de sorte que nous nous assurons, pour cette étude, que les malades sont au moins sélectionnés pour faire partie du groupe témoin ou du groupe soumis à l'une ou l'autre forme de prophylaxie. Nous ne permettons pas qu'un malade soit laissé sans prophylaxie s'il n'a pas d'abord passé une pléthysmographie ou un scintigramme des membres inférieurs. Je crois qu'il est très important de dire que s'il est impossible de déterminer quel est le risque de thrombose chez un malade, on protège ce malade aussi bien que possible avec de petites doses d'héparine. Sur une longue période, le dépistage systématique des thromboses chez les malades coûte beaucoup plus cher que l'héparinoprophylaxie. Aussi ne le faisons-nous que pour étudier d'autres méthodes de prophylaxie. Ainsi nous vérifions en ce moment la valeur des doses préopératoires d'héparine et la possibilité que l'héparine administrée deux (2) fois par jour en période postopératoire assure une protection suffisante. Il est même possible que la dose efficace d'héparine soit encore inférieure à celle que nous administrons. Si ce que nous croyons est exact, l'héparinoprophylaxie deviendrait plus acceptable chez un malade de 40 ans qui subit une cholécystectomie, et nous pourrions prescrire aux malades à léger risque de thrombose des doses beaucoup plus faibles d'héparine. Il est cependant très peu probable que des doses aussi faibles soient efficaces dans les cas de chirurgie pour néoplasie parce que, comme le docteur Genton l'a mentionné, l'héparinothérapie pré-opératoire, et l'héparine injectée trois fois par jour après intervention n'assurent même pas une protection complète chez ces malades. Nous tentons donc actuellement d'adapter le mode de prophylaxie et la dose d'héparine au risque de thrombose. Je répète cependant que s'il est impossible de faire un dépistage systématique advenant des thromboses chez les malades, on est tenu de faire de la prophylaxie des thromboses.

Docteur Turpie — J'allais justement soulever cette question, docteur Hirsh. En effet, nous savons très bien qu'une jeune femme mince de 39 ans, peut mourir d'embolie pulmonaire. Or si nous connaissons un traitement prophylactique efficace, nous devons l'appliquer.

Docteur Hirsh — Revenons au prix de l'efficacité et prenons le cas très extrême d'un jeune homme qui peut mourir d'embolie pulmonaire, même si cela est très rare. Il s'agit de savoir si l'on envisage de traiter avec des faibles doses d'héparine, deux millions de garçons de 16 ans afin d'empêcher un décès, ou si les complications du traitement seront assez fréquentes parmi ces deux millions de cas pour vous faire abandonner cette pratique. Par contre, le cas de la jeune femme de 39 ans est

difficile. Nous ne connaissons pas le risque d'hémorragie et je doute que même une étude comportant 400 malades dans le groupe témoin comme dans le groupe traité, puisse nous apporter la réponse. Je crois que le risque d'embolie pulmonaire chez une jeune femme de 39 ans est inférieur à 1 p. 1000 et le risque d'embolie pulmonaire fatale est peut-être de 1 p. 5000. Faut-il alors, afin d'empêcher un seul décès, exposer au risque de l'héparinothérapie à faibles doses, les quelque 2000 autres femmes de cet âge chez qui le risque d'embolie n'existe pas? S'il survenait parmi ces personnes héparinées, un ou deux cas d'hématôme infecté qui se complique de septicémie fatale? Il faut réfléchir sur ces points. Si vous travaillez dans un hôpital où l'héparinothérapie à faibles doses ne se pratique pas, il vaut mieux commencer avec le groupe de malades où les indications d'hépariner sont certaines.

Docteur Jobin — Le docteur Hirsh pourrait-il résumer cette question et nous tracer quelques lignes générales et précises de conduite? Où se trouve la démarcation entre le risque de thrombose suffisant pour justifier une héparinothérapie à faibles doses et le risque d'une protection obtenue au prix de graves complications ou d'un coût excessif?

Docteur Hirsh — D'une façon générale, le groupe à risque élevé comprend des malades âgés de plus de 40 ans qui doivent subir une intervention chirurgicale de plus de 30 minutes et qui devront rester au lit au moins deux (2) ou trois (3) jours après l'opération. Ceci exclut cependant les herniorraphies, les ouvertures d'hématômes et d'autres interventions du même genre. Par contre, à l'intérieur de ce groupe, certaines interventions comportent un risque beaucoup plus grand de thrombose. Par exemple, chez un malade âgé de 30 ans qui subit une colectomie totale pour une colite ulcéreuse, le risque de thrombose veineuse et d'embolie pulmonaire est élevé parce qu'il l'est déjà avant toute chirurgie. Ce malade doit recevoir une héparinothérapie prophylactique. L'âge de 40 ans est une limite bien arbitraire. Dans les études épidémiologiques partout sur les décès par embolie pulmonaire, la courbe ascendante commence vraiment à s'accentuer vers l'âge de 50 ans, tandis que les embolies pulmonaires sont très rares avant l'âge de 30 ans.

ANTICOAGULATION PROPHYLACTIQUE DURANT LA GROSSESSE

Question — Quel serait le traitement prophylactique indiqué chez une femme enceinte qui a déjà fait une phlébite lors d'une grossesse antérieure? Peut-on l'empêcher de faire une nouvelle phlébite?

Docteur Hirsh — Voici une question très difficile. Il faudrait d'abord être tout à fait certain que cette femme a fait une thrombose veineuse, prouvée par une veinographie. Si cette femme désire vraiment devenir enceinte de nouveau, on doit vérifier l'état actuel des veines par une nouvelle veinographie. Si l'examen montre des séquelles de l'obstruction antérieure des veines principales des jambes, il faut prévenir la malade qu'une nouvelle grossesse la soumet à un risque plus grand que chez une personne normale, d'aggraver sa thrombose et même de faire une embolie pulmonaire, peut-être fatale. D'après notre expérience personnelle et celle d'autres milieux, l'anticoagulothérapie prophylactique poursuivie durant toute la grossesse peut diminuer ce risque. Si cette femme tient beaucoup à avoir un enfant et si elle accepte le traitement prophylactique, le risque est acceptable. Nous suggérons alors une héparinothérapie sous-cutanée à des doses modérées variant de 7,500 à 10,000 unités toutes les douze (12) heures, afin d'avoir un certain effet sur les épreuves de coagulation. Si la malade est déjà enceinte, j'aborderais le problème de la même manière, en expliquant à cette femme les risques accrus de thrombose et d'embolie et l'efficacité de l'anticoagulothérapie prophylactique. Mon premier choix serait l'héparinothérapie sous-cutanée. Si la malade ne peut pas tolérer les injections sous-cutanées d'héparine durant toute sa grossesse, il faudrait prescrire les anticoagulants oraux au cours du second trimestre et au début du troisième. Il s'agit encore de risques calculés; vous pouvez réussir à empêcher l'extension de la thrombose dans 90% des cas et frapper le mauvais cas qui fera quand même une embolie pulmonaire fatale.

Question — Y aurait-il d'autres questions ou d'autres commentaires?

Docteur Hirsh — On m'a demandé comment investiguer une femme enceinte chez qui l'on craint une thrombose veineuse, et si la veinographie et le scintigramme des membres inférieurs sont contre-indiqués. Il n'y a aucune contre-indication à la veinographie durant la grossesse. Ce qui est contre-indiqué, c'est d'exposer le foetus aux radiations ionisantes. Or il est possible de faire une veinographie des membres inférieurs sans exposer le foetus, si l'on protège l'abdomen de la mère avec un écran de plomb; on peut même examiner les veines jusqu'au ligament inguinal. Si l'on complète cet examen par une méthode inoffensive comme la pléthysmographie, il est possible de confirmer le diagnostic de thrombose. Il est très important de faire un diagnostic précis car nous avons vu un certain nombre de femmes enceintes présenter un oedème unilatéral sans qu'il s'agisse de thrombose veineuse. Au cours de la grossesse, deux (2) phénomènes se produisent. D'abord, le drainage lymphatique est insuffisant et il peut même devenir à peu près inefficace. Si en plus l'utérus comprime un côté plus que l'autre, un oedème unilatéral peut alors apparaître. Je ne crois

pas que le diagnostic de thrombose veineuse doive être porté dès l'apparition d'un oedème unilatéral durant la grossesse car les implications d'un tel diagnostic sont telles, au cours de la grossesse, que les preuves doivent précéder la conclusion.

Résumé

Les principaux sujets discutés sont: certains aspects pratiques de l'administration de l'héparine pour les traitements curatifs, les politiques générales à envisager à propos de l'administration préventive de petites doses d'héparine en post-opératoire pour diverses catégories de malades opérés, compte tenu de l'efficacité, des risques d'hémorragie, et du coût, et l'anticoagulation prophylactique durant la grossesse.

Summary

The principal topics discussed are: some practical aspects of the administration of heparin in the treatment of venous thromboembolism, general policies of prophylactic administration of low dose heparin in the post-operative period which should be considered, taking account of the efficacy, of the risk of bleeding, and of the cost. The prophylactic anticoagulation during pregnancy is also discussed.

La FAMILLE de LAXATIFS

Senokot

Un concentré de séné standardisé

Au choix:

COMPRIMES
GRANULES
SIROP
SUPPOSITOIRES
Senokot/S (avec DSS)

Renseignements complets sur demande.

Purdue Frederick
Toronto, Canada M4A 1A9
THE PURDUE FREDERICK COMPANY (CANADA) LTD. TORONTO, CANADA
MEMBRE
ACIM

supplément historique

BIOGRAPHIES DE MÉDECINS DU QUÉBEC

Édouard DESJARDINS

LE DOCTEUR ROBERT GIFFARD (1587-1668)

Giffard naquit à Marlay en 1587. Il arriva à Québec en 1627 comme médecin sur un vaisseau de la Compagnie de la Nouvelle-France. En 1628, à son second voyage au Canada, il fut fait prisonnier par les Anglais et conduit en Angleterre. La Compagnie de la Nouvelle-France lui concéda le 15 janvier 1634 la Seigneurie de Beauport; il arriva avec de futurs colons le 4 juin 1634 dans le port de Québec.

Le docteur Giffard se construisit une maison à Beauport à l'aide d'un charpentier et d'un maçon; cette maison fut incendiée en 1879; Montcalm, en 1759, y aurait installé son quartier général.

Robert Giffard fit partie du premier conseil souverain de la Nouvelle-France, formé en 1648, de M. d'Ailleboust, du Père Jérôme Lallemant et des Sieurs de Chavigny, Godefroy et Giffard.

Giffard fut médecin et colon.

LE DOCTEUR ÉTIENNE BOUCHARD (1622-1676)

Il arriva au Canada le 22 septembre 1653, en même temps que ses collègues chirurgiens Louis Chartier et Pierre Piron.

Après avoir rompu son engagement, il s'engagea, le 3 mars 1655, envers les colons de Ville-Marie, à les soigner gratuitement, moyennant la somme de 100 sous payés annuellement par chacun, en deux versements.

Il fut médecin de l'Hôtel-Dieu de Montréal; abandonné par sa femme, il mourut chez son confrère, le chirurgien Martinet.

LE DOCTEUR MICHEL SARRAZIN (1659-1734)

Michel Sarrazin naquit à Nuits sous Beaune, en Bourgogne. Il obtint son diplôme de docteur en médecine à l'Université de Reims.

En 1668, il fut chirurgien major des troupes à Québec; en 1693, il fut nommé médecin de l'Hôpital Général de Québec.

En 1694, il retourna en France pour se perfectionner et, à son retour au Canada sur le voilier «La Gironde», il lutta contre une épidémie de typhus et il sauva la vie de l'évêque de Québec, Monseigneur de Saint-Vallier.

Elu membre de l'Académie des Sciences de France pour ses travaux sur la faune canadienne: le lynx, le rat musqué, le chevreuil, l'orignal, le porc-épic et le castor.

Il identifia 200 plantes canadiennes et il écrivit un mémoire sur la production du suc d'érable.

Il opéra deux religieuses pour ce que l'on croit avoir été un cancer du sein. Il suggéra comme traitement de la variole la sarracenia canadensis. Comme médecin du Roi, il recevait des émoluments de 300 livres par année; il ne chargeait rien aux colons.

Il mourut le 8 septembre 1734 après deux jours de maladie: la variole hémorragique.

LE DOCTEUR JOURDAIN LAJUS (1672-1742)

Né au Béarn, en France, il était à Québec en 1697. Il avait en 1730 sa résidence dans la rue Sous-le-Fort.

Il était déjà en 1712 lieutenant du premier chirurgien du Roy. Il était souvent appelé devant la Cour comme expert médico-légal. Il occupa la charge de médecin de l'Hôpital Général de Québec de 1715 à 1725.

Il acquit sa renommée comme médecin-chirurgien quand il soigna Mgr de Lauberivière, en août 1740, arrivé à Québec à bord du «Rubis» sur lequel il avait contracté une maladie contagieuse qui l'emporta le 20 août 1742.

LE DOCTEUR ADRIEN DUCHESNE (1630-1656)

Venu au Canada en 1618, il semble qu'il aurait accompagné les frères Kirke en 1629.

Le docteur Robert Giffard retournant en France, le docteur Duchesne demeura le seul chirurgien des colons installés à Québec.

Il fut envoyé à Trois-Rivières en 1634 par Samuel de Champlain; il retourna à Québec en 1637.

Il fut le premier expert médico-légal de la Nouvelle-France, car, en 1639, il fit l'autopsie princeps du Canada.

En 1645, il oeuvrait à Trois-Rivières. En 1648, il était à Québec. Douze ans plus tard, il habitait la Guadeloupe. Il y mourut à une date inconnue.[1]

[1]Consulter docteur Marcel Cadotte, L'Union Méd. Canada.

LE DOCTEUR JOSEPH BENOIT (1672-1742)

Comme chirurgien major, le docteur Joseph Benoit était appelé à visiter les hôpitaux du Canada, dont l'Hôtel-Dieu de Montréal et l'Hôpital Général des Frères Charon.

Il fut nommé médecin à Montréal en 1736 où il réussit des cures difficiles; il semble qu'il soit considéré comme le spécialiste du cancer. Il guérit une religieuse de l'Hôtel-Dieu, mais il fut moins heureux dans les soins qu'il rendit à madame d'Youville.[2]

Il mourut le 16 novembre 1742.

[2]À consulter: Gilles Janson in L'Hôtel-Dieu de Montréal, H.M.H., Montréal, 1972.

la suite page suivante

LE DOCTEUR CHARLES ALAVOINE (1695-1764

Le docteur Alavoine et sa famille arrivèrent en Nouvelle-France au début du XVIIIe siècle. Ses parents émigrèrent peu après sa naissance.

Alavoine fit son apprentissage de chirurgien à Montréal et commença l'exercice de sa profession en 1717. Il fut employé comme chirurgien sur les vaisseaux du Roi jusqu'en 1721.

Il s'installa à Trois-Rivières en 1722, puis à Laprairie et il fit un court séjour à Montréal.

En 1727, il reçut une commission de chirurgien à l'Hôtel-Dieu de Trois-Rivières; dès ce moment, il continua sa carrière dans cette ville où il mourut d'ailleurs en 1764.

LE DOCTEUR JEAN-FRANÇOIS GAULTIER (1708-1756)

Né en Normandie, il fut nommé chirurgien du Roy pour le Canada. En 1742, il arriva à Québec sur le «Rubis». Avant son départ de Paris. il fit un stage dans les hôpitaux de la capitale pour y connaître l'évolution, le diagnostic et le traitement des maladies contagieuses qui font rage en Nouvelle-France.

> Le ministre de la Marine de France apprend bientôt que:
> le Sieur Gaultier excite l'émulation des autres par l'assiduité qu'il donne aux leçons autant que les devoirs de sa profession lui en laissent le loisir.[1]

Ce qui lui valut d'être nommé Conseiller au Conseil supérieur en 1745. Le 5 mai 1750, l'intendant Bigot lui accorde 400 livres pour le récompenser de son zèle au travail.

On croit «qu'il mourut victime de l'épidémie transmise par la frégate «Le Léopard», un des vaisseaux qui conduisit en 1756 Montcalm à Québec».

> Gaultier était un savant modeste qui attacha, comme Sarrazin, son nom à des découvertes botaniques . . . Il démontra à l'Académie des Sciences la supériorité de la capillaire du Canada sur celle de France. Une plante canadienne fut appelé *Gaultier*.[2]

Gaultier soumit également un travail sur le sucre d'érable à l'Académie des Sciences de Paris. Gaultier eut le privilège d'accompagner Kalm dès son arrivée à Québec le 6 août 1749.

LE DOCTEUR ANDRÉ ARNOUX (1710-1760)

Le chirurgien militaire André Arnoux s'embarqua en juin 1749 sur la frégate La Diane qui faisait voile vers le Canada.

André Arnoux était chirurgien en second affecté aux troupes de terre. Il était à la tête de l'hôpital ambulant de l'armée fonctionnant à Carillon le 8 septembre 1755, puis au même endroit dans l'armée de Montcalm et celle de Lévis, dès mai 1758.

Il remplaça au pied levé le chirurgien major Solémond qui se noya accidentellement le 18 juillet 1755.

Le docteur André Arnoux était à la tête du corps médical français durant la guerre de 1754 à 1760 et il se conduisit comme un véritable chef. Il servait durant l'hiver comme chirurgien à l'Hôtel-Dieu de Montréal et à l'Hôpital Général des Soeurs Grises de Montréal.

Suivant les ordres qu'il avait reçus, André Arnoux n'était pas à la bataille des Plaines d'Abraham, mais Montcalm blessé fut transporté dans sa maison, où son frère Blaise Arnoux prit soin du général à l'article de la mort.

Il retourna en France après la reddition.

LE DOCTEUR FERDINAND DE FELTZ (1710-1776)

C'est à titre de recrue que de Feltz arriva en Nouvelle-France en 1740, sur le vaisseau du Roi "Le Rubis", où il eut l'occasion de traiter les gens du bord, victimes d'une épidémie de typhus.

Un an plus tard, il était chirurgien de l'Hôtel-Dieu de Québec, puis en 1742, chirurgien major de Montréal où il joua le rôle de chirurgien attitré à l'Hôtel-Dieu de Montréal et où il remplaça à l'occasion le docteur Joseph Benoit.

Il resta au Canada après la conquête et retourna en France en 1766.

LE DOCTEUR BERNARD DUGERGÈS (1721-1792)

Médecin diplômé de l'Université de Montpellier qui accompagnait les troupes de Montcalm lors de la bataille des Plaines d'Abraham.

Le docteur Dubergès s'installa après la conquête anglaise d'abord à l'Ile d'Orléans, puis à Montmagny et à Québec.

LE DOCTEUR FRANÇOIS LAJUS (1721-18)

Né à Québec, il exerçait la profession de chirurgien dès 1752 dans sa ville natale. Il était aussi marguillier en charge de la Fabrique de Notre-Dame de Québec en 1768.

François Lajus était médecin des Récollets et l'un des premiers membres du Bureau d'examinateurs médicaux qui fonctionna à Québec en 1789. Il a signé le certificat décerné à Pierre de Sales Laterrière en 1789.

Il signa l'acte de décès d'Oliva en 1796.

LE DOCTEUR PHILIPPE LOUIS-FRANÇOIS BADELART (1728-1802)

Chirurgien, aide major des armées du roi, né à Saint-Sauveur de Coucy, diocèse de Laon, le docteur Badelart servit en France d'où il se rendit, en 1757, au Canada comme officier militaire médical. Il était à son départ de France chirurgien major du régiment de Berry.

En 1758, il épousait à l'Ancienne Lorette la veuve Riverin dont l'époux était, de son vivant, négociant et colonel de milice.

Badelart devait avoir un caractère difficile, car il ne s'entendait pas avec Montcalm, ni avec son épouse. Chirurgien dans les troupes de Montcalm, Badelart était, le 13 septembre 1759, à la bataille des Plaines d'Abraham où il fut fait prisonnier par le sergent Fraser à qui il rendit son épée. Après la cession du pays, il fut relâché et il reprit l'exercice de sa profession à Québec. Il fut nommé chirurgien des milices canadiennes et on le nomma chirurgien de la garnison de Québec le 15 mai 1776.

Sir Guy Carleton choisit la docteur Badelart comme assistant chirurgien de l'Hôpital Militaire de Québec et le désigna comme inspecteur des malades souffrant de la maladie de la Baie St-Paul.

Un de ses rapports fut publié dans la *Gazette de Québec*.

Pehr Kalm a beaucoup apprécié les travaux de Badelart.

(suite à la page 244)

---

[1]AHERN — Note pour servir à l'histoire de la médecine au Bas-Canada, Québec, 1923.

[2]Ibidem.

(suite de la page 243)

LE DOCTEUR JACQUES DENECHAUD (1728-1810)

Le docteur Dénéchaud arriva à Québec en 1752. Il était chirurgien et apothicaire à l'Hôtel-Dieu.

Il fut le dernier médecin né en France, attaché à l'Hôtel-Dieu comme médecin après la conquête.

Il aimait beaucoup cet hôpital où il avait passé une partie de sa vie.

Il laissa ses instruments et ses médicaments à l'Hôtel-Dieu dans son testament.

Il était un homme de génie plaisant par la douceur de sa conversation. Il assistait avec bonté ses malades et possédait des qualités qui feront chérir sa mémoire, disait le docteur Joseph Morrin.[1]

LE DOCTEUR JOHN-MERVIN NOOTH (circa 1740-1828)

Le docteur John Mervin Nooth a été reconnu comme un homme éminent. Il était botaniste, chimiste et médecin.

Il étudia la médecine à Edimbourg où, en 1766, il soutint pour obtenir un doctorat, une thèse en latin de 38 pages sur le rachitisme.

Il fut chirurgien à Halifax et à New York; le 28 novembre 1775, il fut nommé Surveyor and Physician Extraordinary to the Hospitals in North America. Il suivit les troupes américaines jusqu'à Québec. A la signature de la paix en 1783, il était à New York.

Il semble que le docteur Nooth s'installa à Québec en 1788; la Gazette de Québec annonça son arrivée le 16 octobre sur le navire Carleton.

En 1789, le docteur Nooth commença une correspondance avec le naturaliste, explorateur et botaniste Sir Joseph Banks.

En 1790, on apprend à Québec «qu'il était un médecin habile que les Académies de France envient à l'Angleterre». A Québec, la profession médicale le reconnaissait comme un «leader»; il fut le médecin des divers gouverneurs du Canada.

En 1797, en buvant du vin, il aspira un plomb de fusil récélé au fond de la bouteille et qui se logea dans une division de la bronche gauche.

Deux ans plus tard, il expulsa ce corps étranger.

Le docteur Nooth succéda au docteur Bowman dans l'enquête entreprise sur le Mal de la Baie St-Paul. Son rapport aux autorités aurait été transmis aux autorités anglaises. Dans une lettre retrouvée, Nooth écrivait à Hugh Finlay:

> A variety of diseases are by the inhabitants of this province called the mal de la baye de St. Paul, which are nothing more than the venereal disease aggravated by neglect or mismanagement or such cancerous or cutaneous affections as daily occur in other parts of the world.[1]

Le 3 janvier 1804, Nooth présenta devant les membres de la Medico-Chirurgical de Londres, l'histoire de son cas. Il avait quitté Québec pour Londres en 1799, où son existence semble s'être déroulée paisiblement.

Le 3 février 1817, il était nommé Compagnon de l'Ordre Militaire du Bain.

Il mourut à Bath, le 3 mai 1828.

LE DOCTEUR LATHAM (17 -)

Le docteur Latham fut un des premiers chirurgiens anglais à Québec. Chirurgien du 1er Régiment d'infanterie à la garnison de juin 1768 à août 1785, il a introduit au Canada l'inoculation préventive de la variole. Il a d'abord en 1768 inoculé quatre soldats de son régiment qui, six jours plus tard, retournaient à leur poste.

Le docteur Latham, pour donner confiance aux citoyens de Québec, proposa d'inoculer une de ses filles âgée de près de trois ans.

Latham utilisait la méthode du grand inoculateur anglais nommé Sutton. En 1769, il avait déjà inoculé 303 personnes.

Après un séjour à New York, il revint à Montréal et à Québec. Le 12 octobre 1786, il prend bureau chez madame Soupiran et il s'associe au docteur James Bowman.

LE DOCTEUR JAMES FISHER (-)

On commença à s'intéresser au docteur James Fisher lorsque, le 12 novembre 1783, Haldimand annonça que le médecin et juge Adam Mabane avait demandé d'être relevé de son poste de chirurgien de Québec et qu'il avait été remplacé par le docteur James Fisher.

A la même époque, un comité de membres du Conseil législatif avait été chargé de faire enquête sur les moyens d'encourager l'agriculture et d'augmenter la population du Québec;

---

[1]AHERN — Notes pour servir à l'histoire de la médecine au Bas-Canada. Québec, 1923, p. 152.

[1]Gabriel Nadeau — Le docteur John Mervin Nooth, Un. Méd. Canada, *74:* janvier 1945.

(suite à la page 247)

VOUS POURRIEZ FACILEMENT PARLER ANGLAIS DANS 3 MOIS!



Cet enregistrement GRATUIT vous le prouvera.
La méthode Linguaphone, renommée dans le monde entier, peut vous faire apprendre une nouvelle langue aussi simplement que vous avez appris votre langue maternelle.
Vous ÉCOUTEZ d'abord les mots, vous en COMPRENEZ le sens et vous PARLEZ ensuite. Le cerveau fonctionne de cette façon pour assimiler une nouvelle langue. Ça semble facile: ça l'est! Plus de 3,000,000 de gens, de par le monde, ont déjà étudié une langue seconde avec Linguaphone.
Nous pourrions vous en dire plus, mais mieux vaut essayer par vous-même! Nous vous ferons parvenir GRATUITEMENT un disque ou une cassette "échantillon" qui vous prouvera qu'avec la méthode Linguaphone, vous pouvez apprendre une langue seconde plus facilement que vous ne le pensiez.
Et, ce qui est bien, c'est que vous étudiez chez vous, quand ça vous tente et au rythme qui vous convient.
Nous enseignons 34 langues différentes.

Linguaphone

L'Institut Linguaphone du Canada Ltée, 2239, rue Yonge, Toronto, Ontario M4S 2B3

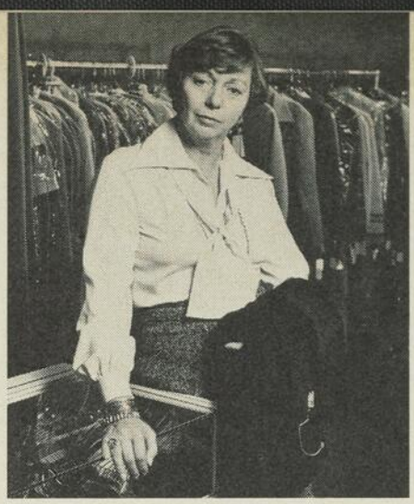
J'aimerais recevoir gratuitement votre disque ☐ cassette ☐ et votre brochure explicative.
Je voudrais apprendre à parler anglais ☐ allemand ☐ espagnol ☐ italien ☐ autre _____ (précisez)

Nom _____ (en lettres moulées) Age _____ (si moins de 18 ans)

Rue _____ App. _____ Tél. _____ (facultatif)

Ville _____ Prov. _____ Code Postal _____


gravement
malade
...à
son
insu



ses lipides sont très élevés

Les statistiques confirment que chez les sujets même légèrement hypercholestérolémiques (taux de cholestérol se situant entre 250 et 350 mg/ml) le risque d'accidents vasculaires est de trois à cinq fois plus élevé que chez les normocholestérolémiques pendant une période de cinq ans. Le sujet dont l'hypercholestérolémie est prononcée et persistante (taux au-dessus de 350 mg/100 ml) n'échappe presque jamais aux accidents vasculaires prématurés impliquant le cœur ou le cerveau. Quant au malade dont les taux de cholestérol se maintiennent à des taux supérieurs à 500 mg/100 ml, il est aussi gravement atteint que le porteur d'une tumeur cancéreuse.[1]

Devant ces faits, il est bon que le dosage des lipides sériques fasse systématiquement partie des examens de santé.

Lorsqu'une hyperlipidémie a été dépistée, logiquement, la première étape du traitement est la modification du régime alimentaire. Mais le régime seul ne réussit pas toujours à abaisser suffisamment le taux de lipidémie et d'ailleurs, qui ne s'écarte jamais d'un régime alimentaire restrictif! La deuxième étape est logiquement l'administration d'ATROMIDE-S* (clofibrate).
ATROMIDE-S, seul ou en traitement d'appoint du régime diététique s'est révélé efficace dans l'abaissement à la fois des taux de cholestérolémie et de triglycéridémie. D'autre part la réduction des taux s'est maintenue tant que l'administration d'ATROMIDE-S a été maintenue. Le traitement est efficace, simple et bien accepté — la posologie d'attaque et d'entretien est de 4 capsules par jour en prises fractionnées. L'effet hypolipidémiant d'ATROMIDE-S est ordinairement décelable durant le premier mois de cure et la réduction des taux des lipides est d'autant plus marquée que les concentrations initiales étaient plus élevées.

1. Friedman, Meyer, médecin,
Plasma Cholesterol Concentration,
JAMA, Vol. 198, No 6, 7 nov. 1966.

Atromide-S (clofibrate)

pour abaisser les taux de lipidémie

MEMBRE ACIM

5601B/12/76/F

LABORATOIRES AYERST, division de Ayerst, McKenna & Harrison, Limitée, Montréal, Canada
Fabrication canadienne selon accord avec IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED

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

Atromide-S*
(clofibrate)

l'hypolipidémiant sûr et efficace

Indications ATROMIDE-S est indiqué dans les cas où la diminution de la lipidémie est souhaitable, par exemple, en présence d'hypercholestérolémie et d'hypertriglycéridémie. **Contre-Indications** La sécurité du clofibrate chez les femmes enceintes n'a pas été établie. On peut administrer le médicament aux femmes fécondes non enceintes à condition qu'elles observent très strictement les mesures anticonceptionnelles. Lorsqu'elles désirent une grossesse, elles doivent abandonner le traitement au clofibrate plusieurs mois avant la conception. On ne doit pas administrer ce médicament aux femmes allaitantes. On ne peut en indiquer l'usage chez les enfants, les essais pertinents n'ayant pas été pratiqués. ATROMIDE-S ne doit pas être employé en présence d'insuffisance hépatique ou rénale. **Mesures de prévoyance** L'ATROMIDE-S doit être administré avec prudence lorsque ce traitement s'ajoute à une thérapeutique anticoagulante. On réduira celle-ci du tiers et même de la moitié (selon le cas individuel) afin de maintenir le temps prothrombinique au taux souhaitable pour prévenir toute complication hémorragique. On doit procéder à de fréquentes déterminations prothrombiniques jusqu'à ce qu'il ait été établi avec certitude que les niveaux en sont stabilisés. Les mesures de prévoyance et les réactions anormales sont consignées dans la brochure scientifique sur le produit. **Posologie et mode d'emploi** Pour usage chez les adultes seulement — La dose est d'une capsule (500 mg) quatre fois par jour. **Présentation** No 3243 — La capsule renferme 500 mg de clofibrate et le conditionnement est en flacons de 100 et de 360. Bibliographie et renseignements supplémentaires sur demande.

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

LABORATOIRES AYERST,
division de
Ayerst, McKenna & Harrison, Limitée,
Montréal, Canada

Fabrication canadienne selon accord avec
IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LTD.

*déposée

(suite de la page 244)

le docteur James Fisher soumit le 19 décembre 1784 un mémoire à ce comité comprenant des solutions possibles à ces deux questions et, en plus, sur l'état de la médecine au pays.

Ce mémoire fit choc, car Fisher spécifiait que le nombre de médecins qualifiés était minime, alors que les charlatans étaient très nombreux.

Il insistait sur le fait qu'il n'y avait aucune loi réglant la pratique médicale, que «celui qui voulait pratiquer cette profession n'avait qu'à s'annoncer, ni connaissances, ni études, ni examens étaiet écessaires».[1]

Le docteur Fisher suggérait en conséquence d'instituer à Québec et à Montréal des bureaux d'examinateurs médicaux qui auraient mission d'examiner les candidats soucieux de se qualifier pour devenir médecins approuvés.

Le comité auquel le docteur Fisher fit rapport transmit, en 1786, à Lord Dorchester, le gouverneur général, la proposition suivante: à savoir le contrôle systématique de la pratique, de la médecine, de la chirurgie et de l'obstétrique. Le comité terminait le rapport en soulignant que:

> les représentations du chirurgien de la garnison de Québec, le docteur Fisher et du docteur Charles Blake, chirurgien de Montréal méritaient l'attention de la Législature.[2]

Le comité qui rédigea ce rapport à Lord Dorchester était composé de MM. DeLéry, président, de Longueuil, Holland, Davidson, de Boucherville et Sir John Johnson.

Lord Dorchester, le 13 juin 1787, demanda à Lord Sidney d'envoyer un médecin qualifié, d'où l'Acte 28 Geo II, Cap. VIII, appelée l'Ordonnance de Lord Dorchester de 1788 datée du 30 avril 1788.

En 1789, le docteur Fisher fut nommé membre du premier bureau d'examinateurs en médecine pour Québec. Il était à ce moment médecin de la Communauté de l'Hôpital Général de Québec et il le demeura jusqu'à son départ pour l'Ecosse, en 1816.

Il eut comme élèves les docteurs François Fortier et François Blanchet; ce dernier lui dédia son volume paru à New York en 1800, intitulé «Recherches sur la médecine».

[1]AHERN — Notes pour servir à l'histoire de la médecine au Bas-Canada. Québec, 1923, p. 215.

[2]Arch.Can., 1907. Documents constitutionnels, p. 610.

Le docteur Fisher fut aussi médecin des Ursulines de Québec de 1807 à 1816.

LE DOCTEUR FREDERIC GUILLAUME OLIVA (1749-1820)

Allemand d'origine, il serait venu au Québec avec les troupes de Brunswick. En 1782, il signait: chirurgien major. Il pratiquait alors à St. Thomas.

Il arriva à Québec en août 1786. Il fut l'un des membres du premier Bureau d'examinateurs médicaux en 1789; il était du jury qui jugea le dossier du docteur de Sales Laterrière.

On soignait alors les malades attaqués par la picote à la chaleur et avec force boisson. Le docteur Oliva est le premier qui ait introduit une méthode opposée. La vaccine n'était pas encore découverte et il avait soin d'inoculer la petite vérole l'automne ou le printemps prescrivant aux patients de sortir tous les jours.[1]

LE DOCTEUR JOHN BUCHANAN (-1815)

Le docteur John Buchanan arriva au Canada en 1802. Chirurgien des armées anglaises, à son arrivée, il fut attaché à la garnison de Montréal d'abord, puis à celle d'York, du Fort George et enfin à celle de Québec. Il avait obtenu en 1802 sa licence ad practicandum.

Le docteur John Buchanan était un ami de Philippe Aubert de Gaspé.

LE DOCTEUR WILLIAM HOLMES (1764-1834)

Le docteur William Holmes arriva au Canada sous l'uniforme de chirurgien d'un régiment anglais. Il reçut, en 1790 son certificat ad practicandum.

Il fut chirurgien de l'Hôtel-Dieu de Québec, de 1791 à 1833 et médecin de l'infirmerie des Ursulines.

Il était un des médecins dont parla Philippe Aubert de Gaspé dans ses Mémoires.

LE DOCTEUR FRANÇOIS RIEUTORD (1766-1819)

Né à Château Richer, il était le

[1]AHERN — Notes pour servir à l'histoire de la médecine dans le Bas-Canada. Québec, 1923.

Motrin
(ibuprofène)

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

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

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

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

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

Précautions: Etre prudent chez les malades ayant des antécédents d'ulcération gastro-inestinale.

Il a été rapporté que l'ibuprofène a été associé à une amblyopie toxique. Il importe donc d'avertir les sujets traités à l'ibuprofène de consulter leur médecin, en cas de troubles de la vue, quels qu'ils soient, pour subir un examen ophtalmologique complet. Discontinuer le traitement en cas de signe d'amblyopie toxique.

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

Appareil gastro-intestinal: Nausées, vomissement, diarrhée, constipation, dyspepsie, douleur épigastrique et selles positives au gaïac. Il y a eu quelques cas d'ulcération gastrique ou duodénale, dont certains avec complication de saignement ou perforation.

Système nerveux central: Vertige, étourdissement, céphalée, anxiété, confusion mentale et dépression.

Réactions ophtalmologiques: Certains malades prenant l'ibuprofène ont eu la vue trouble et d'autres, rares du reste, ont eu des hallucinations visuelles. De plus, trois cas d'amblyopie toxique associée à l'ibuprofène ont été publiés. Bien que les médecins responsables n'aient pas pu établir un rapport définitif entre la cause et l'effet, ils ont considéré ces cas comme étant reliés à la médication. La condition se caractérisait par une diminution de l'acuité visuelle et une difficulté à distinguer les couleurs. D'autres troubles (généralement un scotome central de la rétine) ont été observés au cours de l'examen du champ visuel. Ces symptômes sont disparus après que le traitement fut discontinué.

Réactions cutanées: Eruptions maculo-papuleuses, urticaire et prurit généralisé ont été signalés au cours du traitement à l'ibuprofène. Des cas d'oedème ont également été signalés de temps à autre.

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

Symptômes et traitement du surdosage: Un cas de surdosage fut rapporté. Un enfant âgé d'un an a ingéré 1200 mg d'ibuprofène et n'a subi aucune réaction fâcheuse, sauf une somnolence le lendemain. Les niveaux sanguins d'ibuprofène ont atteint 711 µg/ml, ce qui est considérablement supérieur à ceux de 90 µg/ml qui ont été enregistrés auparavant comme étant les niveaux les plus élevés chez des adultes ayant reçu une dose orale unique de 800 mg. Le niveau de la TGPS a été de 72, neuf jours après l'ingestion d'ibuprofène.

On ne connaît aucun antidote spécifique. En cas de surdosage, il importe de prendre aussitôt les mesures requises pour enrayer la progression de l'absorption et pour maintenir le débit urinaire. Le médicament s'élimine rapidement, et l'excrétion est virtuellement complète en six heures.

Posologie et mode d'administration: Pour obtenir un effet thérapeutique rapide, au début du traitement, surtout dans les cas où l'on passe au Motrin à partir d'autres agents anti-inflammatoires, on conseille de donner le Motrin à la posologie quotidienne de 1200 mg répartie en 4 doses. Cette posologie peut être diminuée ou augmentée, suivant l'effet thérapeutique réalisé, mais elle doit toujours être répartie en quatre doses. La posologie quotidienne ne peut pas dépasser 2400 mg. Lorsque l'effet maximal est réalisé, la posologie d'entretien doit se situer entre 800 et 1200 mg par jour. Vu l'absence d'expérience clinique, l'ibuprofène n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 12 ans.

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

Upjohn

MEMBRE ACIM

777 MARQUE DÉPOSÉE: MOTRIN CF 9223.1

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

fils d'un chirurgien des armées de Montcalm, le docteur Jean-Baptiste Rieutord (1732-1818) et de Pélagie Perron, François Rieutord étudia à New-Brunswick, ville de New Jersey, la médecine.

De retour à Québec, il obtint en 1795 sa licence ad practicaudum.

Il exerça sa profession à Trois-Rivières où exerçait son père, le docteur Jean-Baptiste Rieutord.

LE DOCTEUR DANIEL ARNOLDI (1773-1849)

Le docteur Daniel Arnoldi fut le premier président du Collège des Médecins et Chirurgiens du Bas-Canada, poste qu'il occupa de 1847 à 1849. Après une cléricature auprès de ses aînés, médecins ou chirurgiens de Montréal, il passa avec succès ses épreuves orales devant le Bureau des Examinateurs et reçut son permis de pratique le 22 juin 1795.

En 1818, le docteur Arnoldi prit comme associé son neveu, le docteur Peter Diehl, fils de Phoebe Arnoldi, soeur de Daniel et de John Justus Diehl. Le docteur Henry Munro fit sa cléricature auprès du docteur Arnoldi. Ce dernier avait, en 1822, fait partie du Bureau des Médecins examinateurs de Montréal. Il dut démissionner pour faire place aux médecins du Montreal General Hospital.

En 1837. le docteur Daniel Arnoldi était médecin de la Prison de Montt réal.

LE DOCTEUR JOHN WHITELAW (1774-)

Né en Ecosse, il vint d'abord à Québec comme professeur de la «Grammar School». Il changea bientôt de vocation et il retourna en Ecosse où il étudia la médecine à l'Université d'Edimbourg.

Il revint à Québec où il obtint sa licence de pratique le 21 juin 1826.

Un de ses premiers malades fut le docteur Douglas qui le prit comme associé à son bureau de consultation.

Il se fit rapidement une belle clientèle et il donnait des conférences publiques sur la physiologie et la chimie.

Il décida un jour de laisser Québec pour l'Ontario. Il exerça sa profession à Toronto, après quelques stages à Brockville et à Kingston.

Il choisit enfin une seconde carrière en acceptant le poste de principal au Grammar School de Niagara. Ce fut la fin de sa vocation médicale.

LE DOCTEUR FRANÇOIS-XAVIER BLANCHET (1776-1830)

Né à Saint-Pierre, Rivière du Sud, il était le fils d'un agriculteur, J.B. Blanchet et de Geneviève Picard, des Trois-Maisons. Il fit ses études secondaires au Séminaire de Québec, après lesquelles il devint clerc-docteur chez le docteur James Fisher.

Il se rendit ensuite à New York, en 1800, où il défendit en anglais une thèse intitulée: «Recherches sur la médecine ou application de la chimie à la médecine». Cette thèse lui valut un doctorat.

De retour à Québec, il obtint en 1820 son certificat ad practicandum. Il enseigna la médecine à son cabinet de consultation; on compte le docteur Jacques Labrie parmi ses meilleurs élèves.

Le docteur François-Xavier Blanchet fut député à la Chambre de 1809 à 1816 et il fut un des fondateurs du journal «*Le Canadien*». Certains de ses articles lui attirèrent les foudres des autorités sous forme d'un emprisonnement pour délit d'opinion. Ses compagnons de cellules étaient Pierre Bédard, Joseph Levasseur Borgia et Jean T. Taschereau.

Pierre-Georges Roy a dit que sa réputation égalait sa renommée politique.

> Sous les rapports de sa profession et des sciences, le docteur Blanchet se montra toujours le sincère ami des lumières et il travailla sans cesse à donner du relief à la partie canadienne des médecins du Québec, dont il était le doyen.[1]

LE DOCTEUR WILLIAM ROBERTSON (1784-1844)

Né en Angleterre, il fit ses études médicales à l'Université d'Edimbourg. Après quoi, il s'enrôla dans l'armée avec le grade d'assistant-chirurgien où il fut mis en fonction en 1806 à l'Ile du Cap Breton. Il fut licencié en 1815 pour pratiquer au Bas-Canada.

Il a participé à la guerre de 1812, contre les Américains; il était présent à l'attaque du Fort de Niagara. À la déclaration de paix de 1815, il s'installa à Montréal.

Il fut un des fondateurs de l'Institution Médicale de Montréal et de la Faculté de Médecine de l'Université McGill, où il enseigna avec succès, car il était excellent chirurgien. Il faisait partie du Montreal General Hospital.

(à suivre)

---

[1]P.G. ROY — La famille Juchereau-Duvernay, 276=277.

TABLE DES ANNONCEURS

Ayerst, Laboratoires (Atromide-S) 245-6-7

Ayerst, Laboratoires (Inderal) 152-3-4

Ayerst, Laboratoires (Premarin) 187-8-9-190

Banque Canadienne Nationale 136

Boehringer, Ingelhein (Canada) Ltée
(Catapres) ..... 249-50 et 3e page de la couv.

Boehringer, Ingelhein (Canada) Ltée
(Persantine) 167-8-9-170

Calmic Limited (Neosporin — Cortisporin) 224-5

Ciba (Ludiomil) ..... 178 et 4e page de la couv.

Collège Royal des Médecins & Chirurgiens du Canada
(Avis concernant les examens) 231

Dow Chemical (Canada) Ltée
(Lorelco Probucol) 207-208-209-210

Geigy, Produits Pharmaceutiques (Anafranil) 142-3-4

Laboratoires Cooper (Elixophillin) 162

Linguaphone, Institut 244

Merck, Sharp & Dohme Canada Limitée (Sinemet) 148-9

Nordic Pharmaceutiques Ltée (Maxeran) 138-9

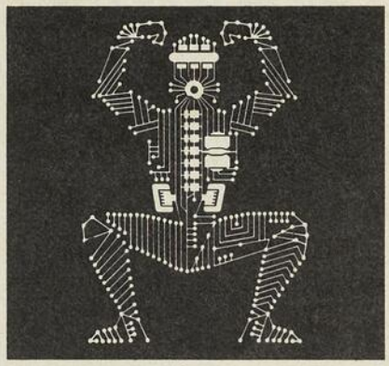
Purdue Frederick (Senokot) 241

Upjohn, Compagnie du Canada (Depo-Medrol) 151

Upjohn, Compagnie du Canada
(Motrin) ..... 2e page de la couv. et 248

Catapres®

chlorhydrate de clonidine



GUIDE THÉRAPEUTIQUE

Composition
chlorhydrate de 2- (2,6-dichloro-phénylamino)-2-imidazoline

Indications
Catapres s'est révélé efficace dans le traitement de l'hypertension à tous les stades.

Contre-indications
On ne connaît aucune contre-indication absolue à Catapres.

Mise en garde
En cas d'arrêt du traitement par Catapres, pour quelque raison que ce soit, on devra procéder graduellement sur plusieurs jours. On rapporte de rares cas de crises hypertensives réactionnelles à la suite d'un arrêt brusque du traitement à fortes doses. La reprise de la thérapeutique à la dose antérieure met fin à ces poussées hypertensives; cependant, si une maîtrise plus rapide s'impose, une perfusion i.v. d'agents alpha-inhibiteurs, tels que la phentolamine (5 à 10 mg, à 5 minutes d'intervalle, jusqu'à un maximum de 30 mg), permettra de diminuer la pression sanguine.

Précautions à prendre
Les malades présentant des antécédents dépressifs, soumis à un traitement par Catapres doivent faire l'objet d'une étroite surveillance, car l'on a signalé quelques récidives chez des sujets prédisposés.

Comme le brusque retrait de Catapres entraîne, en de rares cas, un surcoît des catécholamines du sang circulant, la prudence s'impose quant à l'administration concomitante de médicaments affectant le métabolisme ou l'absorption tissulaire de ces amines (IMAO et antidépresseurs tricycliques respectivement).

On a signalé quelques cas d'un syndrome du type Raynaud; il convient donc de se montrer prudent chez les malades atteints de la maladie de Raynaud ou de thrombo-angéite oblitérante.

Catapres exerce un effet dessiccatif sur la muqueuse oculaire, ce qui a provoqué de rares ulcérations de la cornée.

Comme c'est le cas de tout médicament éliminé en majeure partie dans les urines, des doses plus faibles de Catapres se révéleront souvent efficaces chez les malades présentant une certaine insuffisance rénale.

On observera les précautions habituelles durant le premier trimestre de la grossesse. Les expériences effectuées sur des animaux n'ont révélé aucun effet délétère sur le foetus, bien que l'on ait constaté une diminution de la fécondité.

Effets secondaires
Les plus courants sont une légère sédation et de la xérostomie en début de traitement. Ces réactions ne présentent d'ordinaire aucune gravité et sont le plus souvent transitoires et fonction de la dose.

On a rapporté quelques cas de rétention liquidienne et de gain pondéral en début de traitement. Il s'agit là d'une réaction habituellement passagère, et l'administration concomitante d'un diurétique aura raison de l'oedème.

Parmi les autres effets médicamenteux indésirables, l'on signale: vertiges, céphalées, sécheresse, picotement des yeux ou sensation de cuisson, ulcérations de la cornée (en de rares cas), agitation nocturne, nausées, euphorie, constipation, impuissance (en de rares cas) et agitation après retrait du médicament. On a parfois remarqué une pâleur faciale après administration de fortes doses.

Des études de la formule sanguine et des fonctions rénale et hépatique n'ont révélé aucune réaction toxique. La thérapeutique de long cours a démontré une absence de réaction adverse sur les taux d'azote uréique; chez les malades présentant déjà une atteinte rénale, rien ne laisse prévoir une détérioration supplémentaire de la circulation rénale, malgré une chute de la tension artérielle.

Posologie
La dose d'attaque est de 0,05 à 0,1 mg, 4 fois par jour. On pourra augmenter la dose à quelques jours d'intervalle jusqu'à obtention de l'effet thérapeutique optimal. *Si Catapres est administré seul*, la dose d'entretien se situe habituellement entre 0,2 et 1,2 mg par jour, en plusieurs prises. On recommande d'administrer la dernière dose au coucher afin de maîtriser l'hypertension durant le sommeil.

Catapres administré conjointement avec un diurétique
Catapres a été administré, avec d'heureux résultats, conjointement avec des diurétiques tels le chlortalidone, le fursémide et les dérivés de la thiazide. Avec l'emploi concomitant d'un diurétique, des doses plus faibles de Catapres ou du diurétique suffisent habituellement à maîtriser l'hypertension. Dans ces conditions, une posologie quotidienne de 0,3 à 0,6 mg de Catapres en doses fractionnées parvient d'ordinaire à maîtriser *l'hypertension bénigne à modérée*.

Présentation
1. Comprimé à 0,1 mg— Comprimé blanc, sécable, portant l'inscription ½ sur une face et la marque Boehringer Inglelheim sur l'autre. En flacons de 100 et de 500 comprimés.

2. Comprimé à 0,2 mg— Comprimé orange, sécable, portant l'inscription ½ sur une face et la marque Boehringer Ingelheim sur l'autre. En flacons de 50 et de 500 comprimées.

Combipres: Chaque comprimé dragéifié rose renferme 0,1 mg de Catapres et 15 mg de chlortalidone. En flacons de 50 et de 500 comprimés.

Pour de plus amples détails, veuillez consulter la monographie Catapres ou votre visiteur médical Boehringer Ingelheim.

Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée
2121, Transcanadienne, Dorval, Québec H9P 1J3

B-251F-77

PAAB
CCPP

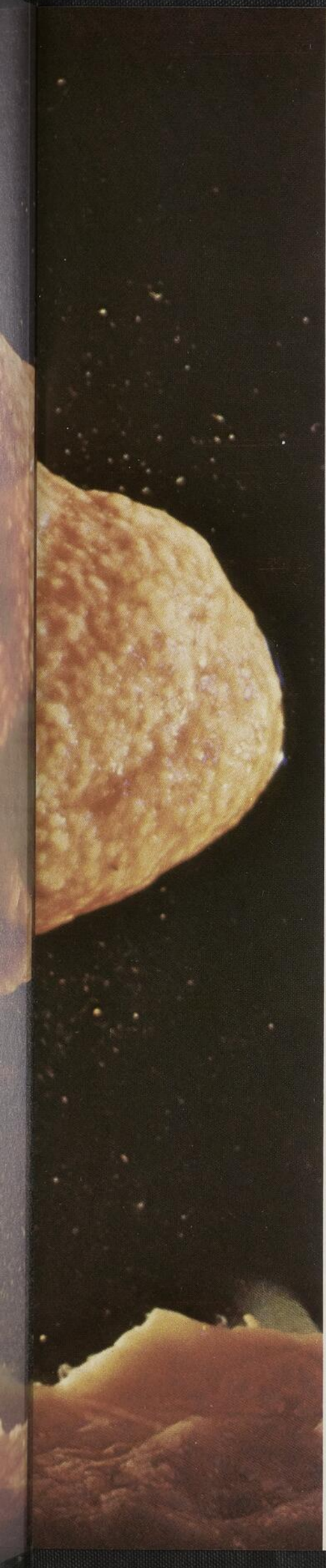
Il a suffi d'une simple hypertension pour amorcer

cette vision apocalyptique du rein

Rein d'une femme de 59 ans, atteinte d'hypertension maligne.
Ce rein atrophié est constitué de tissus cicatriciels disséminés,
de nombreuses pétéchies hémorragiques et d'un kyste.

Photo post mortem, par Lennart Nilsson,
exclusivement pour Boehringer Ingelheim.





Pour atteindre une tension artérielle normale



Catapres®

Comprimés à 0,1 mg et à 0,2 mg

— le médicament qui facilite la vie de l'hypertendu

Commencez le traitement avec Catapres

lorsque les diurétiques ne conviennent pas

Associez Catapres

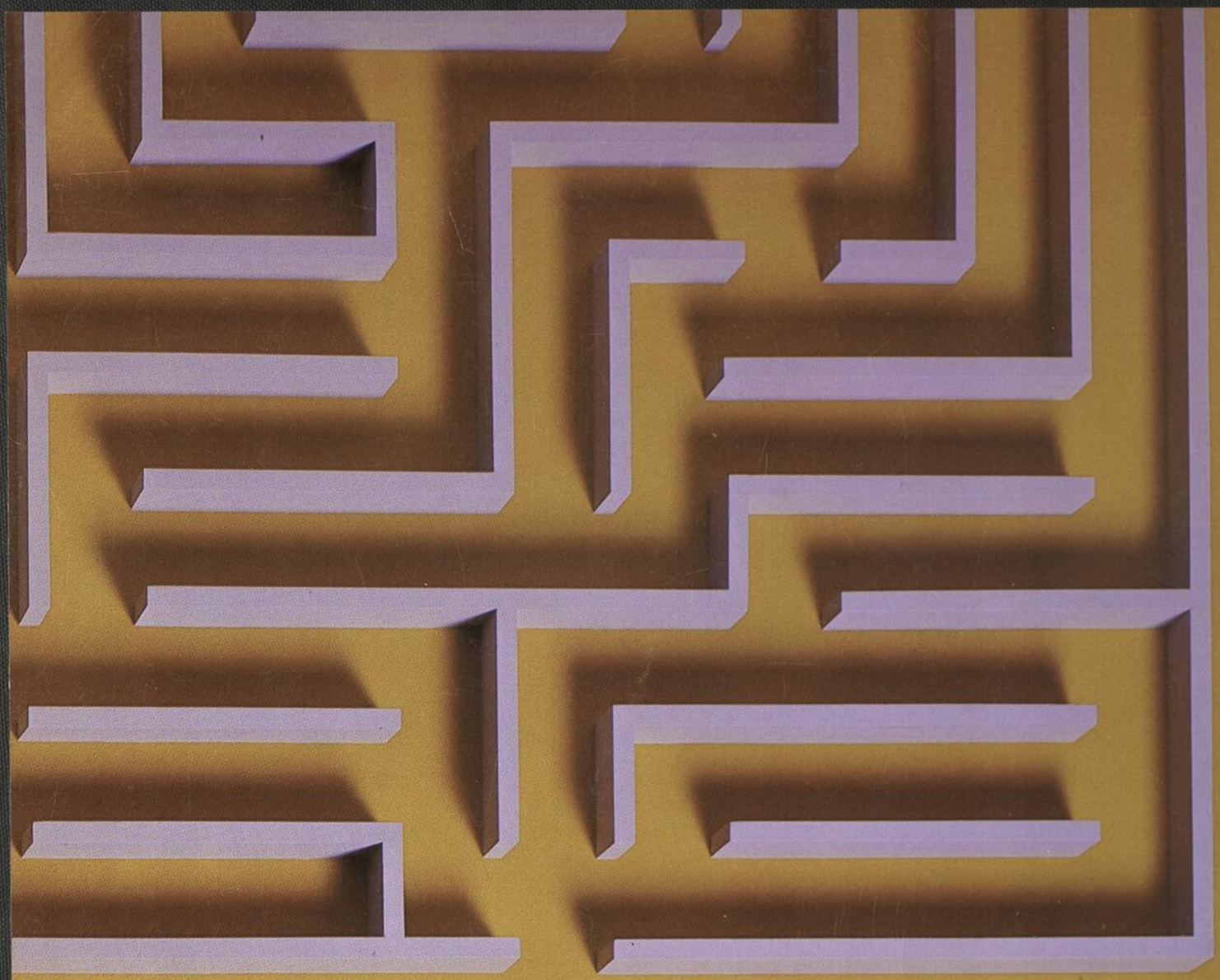
à un diurétique, lorsque ce dernier ne peut réussir seul à maîtriser l'hypertension.

Catapres ne cause pas trop d'inconvénients

"Si l'on considère que l'emploi de la clonidine permet généralement de maîtriser l'hypertension avec peu d'effets secondaires, il faudrait toujours penser à ce produit lorsqu'on choisit un hypotenseur pour le traitement d'un nouveau cas."
Brit. J. Clin. Pract., 6, 203, 1973

BOEHRINGER INGELHEIM

Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée



Ludiomil®

simplifie le traitement de la dépression

Le Ludiomil est un nouvel antidépresseur tétracyclique dont les caractéristiques pharmacologiques font qu'il présente des avantages par rapport aux antidépresseurs plus anciens. En effet, le Ludiomil est non seulement doué d'un spectre d'action étendu, s'exerçant dans une vaste gamme d'états dépressifs, mais son activité anticholinergique est également moindre que celle des tricycliques. Il en résulte que ses effets secondaires peuvent être moindres que ceux de ces agents. Le Ludiomil exerce par ailleurs un effet sédatif sur la composante anxieuse de la dépression. Deux caractéristiques du Ludiomil, entre autres, sont d'une importance particulière dans le traitement ambulatoire de la dépression: la première est son action rapide, grâce à laquelle il est possible d'obtenir un soulagement des symptômes chez le déprimé dès la première semaine de traitement; la seconde est la possibilité de conduire le traitement à raison d'une seule dose par jour, administrée au coucher (une fois que la posologie optimale a été fixée). Cette posologie simplifiée, à dose quotidienne unique, fait que le Ludiomil constitue un traitement pratique, en même temps qu'efficace, de la dépression.

C-6044 – 4

CIBA

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