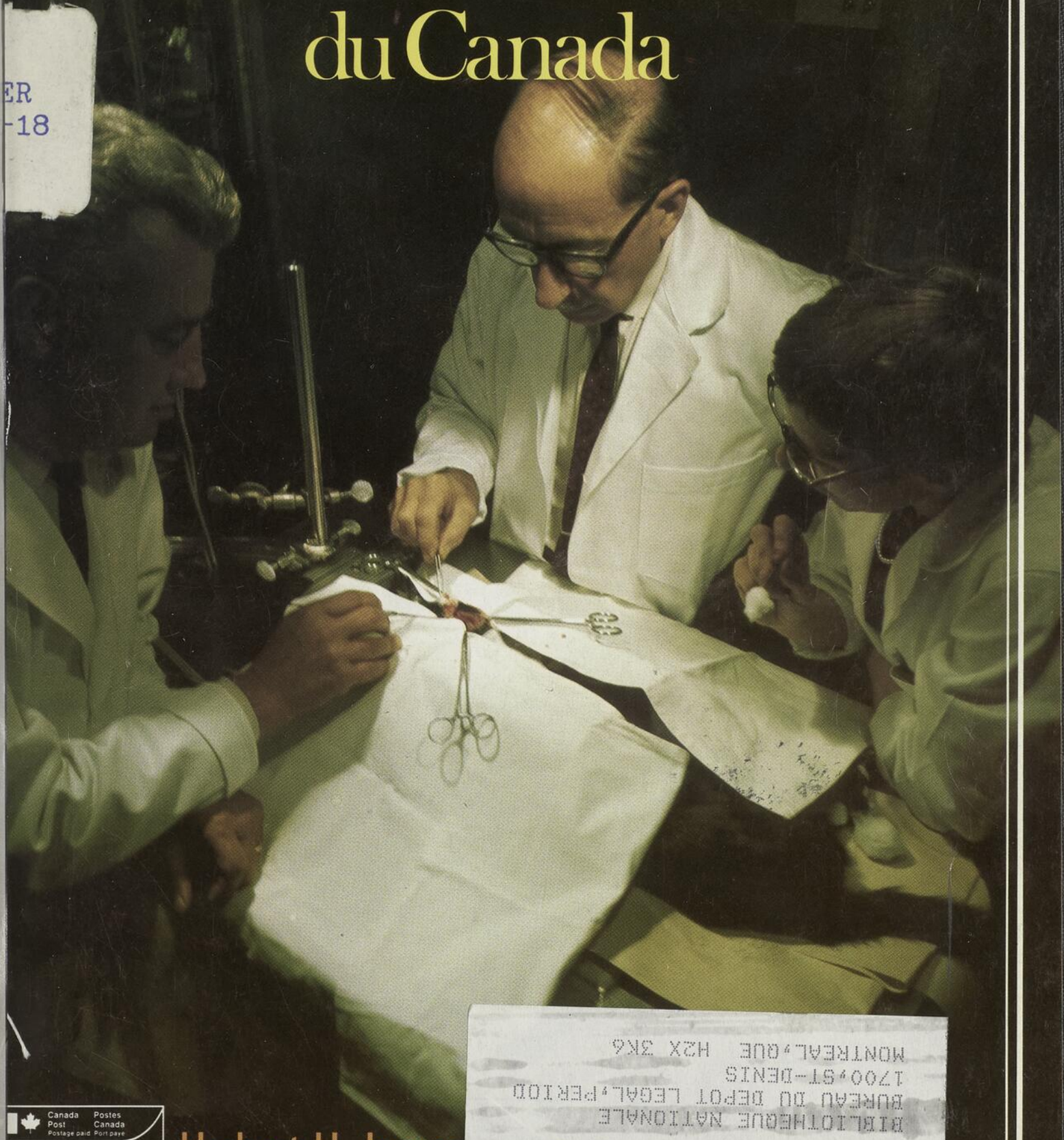
fondée en 1872

Vol. 108 Août 1979 No 8

L'Union Médicale du Canada



ER
-18

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

Canada Post Postage paid / Postes Canada Port payé
Bulk third class / En nombre troisième classe

Herbert H. Jasper

Prix de l'oeuvre scientifique A.M.L.F.C. 1978

Soulagement de la douleur arthritique

Motrin 400

(ibuprofène)

Très efficace

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

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

Bien toléré

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

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

Renseignements thérapeutiques à la page 869

Upjohn

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

7811 MARQUE DÉPOSÉE: MOTRIN CF 1029.1

Motrin
(ibuprofène)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Interactions médicamenteuses

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

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

Réactions défavorables: Les réactions défavorables suivantes ont été constatées chez des malades traités à l'ibuprofène:

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

Tractus digestif: Les réactions défavorables les plus fréquentes avec l'ibuprofène concernent le tractus digestif.
Fréquence de 3 à 9%: Nausées, douleur épigastrique, pyrosis.
1 à 3%: Diarrhée, troubles abdominaux, nausées et vomissement, indigestion, constipation, crampes ou douleurs abdominales, réplétion des voies gastro-intestinales (ballonement, flatulence).
moins de 1%: Ulcère gastrique ou duodénal avec saignement ou perforation, hémorragie gastro-intestinale, méléna, hépatite, ictère, anomalie de la fonction hépatique (TGOS, bilirubine sérique et phosphatase alcaline).

Système nerveux central:
Fréquence de 3 à 9%: Vertige
1 à 3%: Céphalée, nervosité.
moins de 1%: Dépression, insomnie.
Rapport de causalité inconnu: Parasthésie, hallucinations, anomalies oniriques.

Peau:
Fréquence de 3 à 9%: Eruption cutanée (y compris le type maculo-papuleux)
1 à 3%: Prurit.
moins de 1%: Eruption vésiculo-bulleuse, urticaire, érythème polymorphe.
Rapport de causalité inconnu: Alopécie, syndrome de Stevens-Johnson.

Vue et ouïe:
Fréquence de 1 à 3%: Tinnitus.
moins de 1%: Amblyopie (vue trouble, diminution de l'acuité visuelle, scotome, changement de la vision colorée). Tout trouble visuel durant un traitement à l'ibuprofène nécessite un examen ophtalmologique (Voir PRÉCAUTIONS).
Rapport de causalité inconnu: Conjonctivite, diplopie, névrite optique.

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

Sang:
Fréquence de moins de 1%: Leucopénie et baisse du taux de l'hémoglobine et de l'hématocrite.
Rapport de causalité inconnu: Anémie hémolytique, thrombocytopénie, granulocytopénie, épisodes de saignement (purpura, épistaxis, hématurie, ménorragie).

Appareil circulatoire:
Fréquence de moins de 1%: Insuffisance cardiaque chez les malades avec fonction cardiaque marginale, pression sanguine élevée.
Rapport de causalité inconnu: Arythmie (tachycardie sinusale, bradycardie sinusale, palpitations).

Allergies:
Fréquence de moins de 1%: Anaphylaxie (Voir CONTRE-INDICATIONS).
Rapport de causalité inconnu: Fièvre, maladie sérique, syndrome de lupus érythémateux.

Système endocrinien:
Rapport de causalité inconnu: Gynécomastie, réaction hypoglycémique.

Reins: Rapport de causalité inconnu: Diminution de la clairance de créatinine, polyurie, urémie.

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

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

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

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

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

Présentation: Comprimés dragéifiés de 200 mg (jaunes), 300 mg (blancs), et 400 mg (oranges) en flacons de 100 et de 1000.

Monographie envoyée sur demande.

7811 MARQUE DÉPOSÉE: MOTRIN CF 1029.1

MEMBRE ACIM

PAAB CCPP

Upjohn

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

Politique éditoriale

Le conseil de rédaction a entériné la politique éditoriale suivante qui sera progressivement implantée au cours de 1979. Sur un total moyen de 72 pages de texte, selon un ratio de publicité ne dépassant pas 45%, 30 pages seront consacrées au matériel scientifique original, 5 pages aux articles de revue générale d'acquisitions récentes, 4 pages à la culture biologique et médicale au sens large et 28 pages à du matériel programmé. Les 5 dernières pages comporteront des nouvelles et rubriques variées.

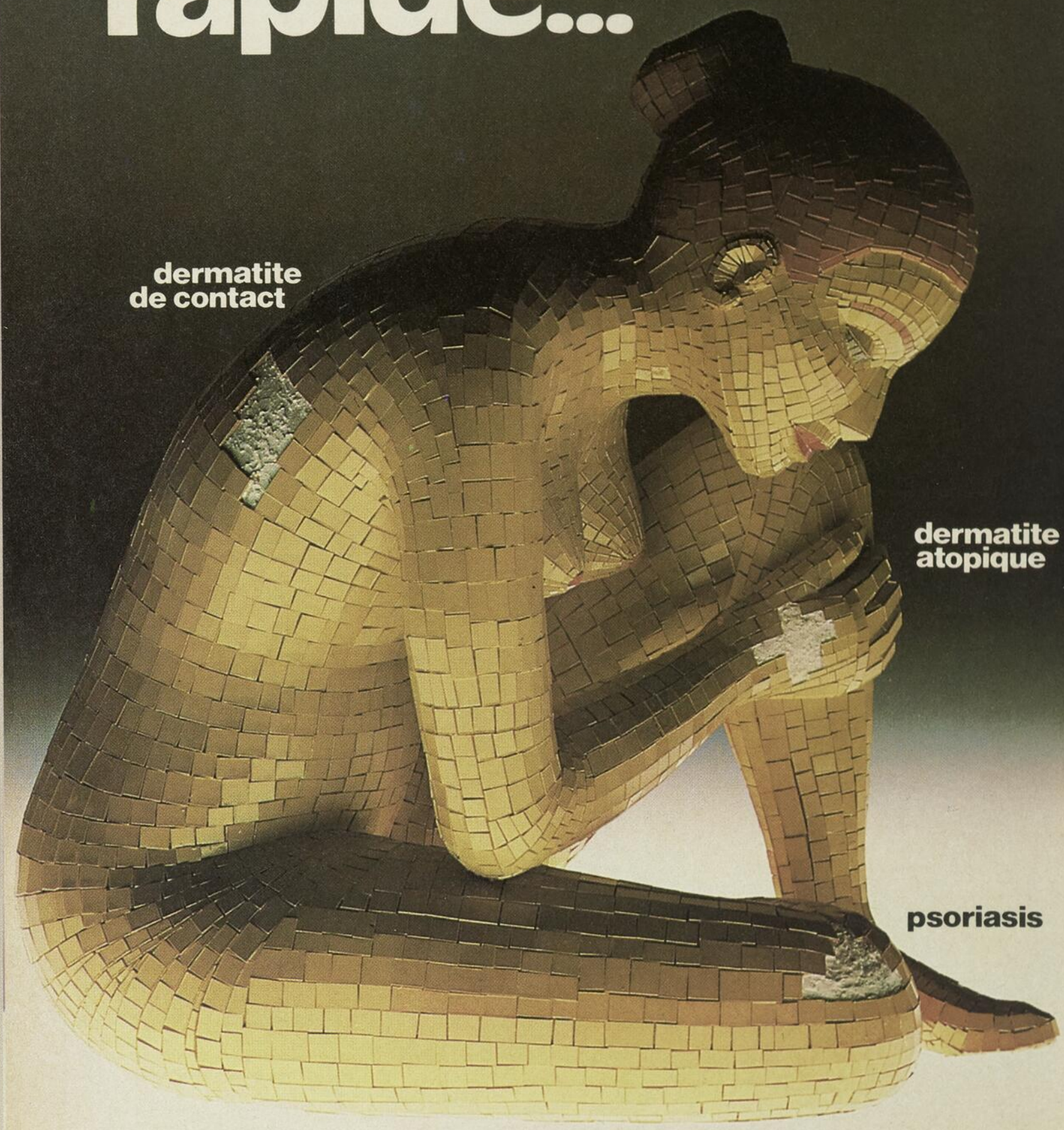
Tout matériel appartenant aux trois premières catégories, scientifique original, acquisitions récentes et culture, sera soumis aux conditions standard de publication. Les collaborateurs dans ces catégories sont invités à se référer à la vignette: "Conditions de publication".

Le matériel programmé sera sollicité spécifiquement auprès de collaborateurs qui seraient intéressés à prendre charge d'un cycle thématique qui comprendra un nombre variable de textes courts, factuels, pratiques ou théoriques, mais orientés selon des objectifs androgogiques bien définis. Les collaborateurs seront invités à utiliser, s'ils le désirent, SONOMED comme médium associé. Chaque cycle thématique fera l'objet d'une évaluation par le conseil de rédaction au moment de sa présentation initiale de même qu'au cours de son déroulement.

Collaborateurs

Une liste de collaborateurs sera progressivement constituée dans toutes les régions et spécialités selon un processus progressif. Les collaborateurs, artisans de la revue, seront, en quelque sorte, les représentants de l'Union Médicale du Canada dans leur milieu respectif. Chaque milieu qui désire collaborer activement à la revue est invité à désigner son collaborateur local.

Soulagement rapide...



SCHERING

Diprosone*

dipropionate de bétaméthasone 0,05%

Pour le soulagement rapide des dermatoses justiciables d'une corticothérapie

Dermatite de contact

Amélioration marquée ou modérée en l'espace de sept jours dans

90% **des cas †**

Effet favorable chez 34 sujets sur 38.

Dermatite atopique

Amélioration marquée ou modérée en l'espace de sept jours dans

86% **cas †**

Effet favorable chez 133 sujets sur 155.

Psoriasis

Amélioration marquée ou modérée en l'espace de sept jours dans

62% **des cas †**

Effet favorable chez 166 sujets sur 188.

Autres avantages:

- Pratiquement pas d'absorption généralisée †
- Excellente tolérance locale
- Posologie b.i.d. pratique et économique
- Très bons résultats sans pansements occlusifs
- Bien acceptée du point de vue esthétique

Pour une plus grande souplesse posologique, la DIPROSONE existe à faible teneur égale sous trois formes: crème, pommade et lotion.

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

Diprosone crème/pommade/lotion

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

INDICATIONS ET EMPLOIS CLINIQUES: La DIPROSONE exerce une action anti-inflammatoire, antiprurigineuse et anti-allergique dans le traitement local des dermatoses justiciables d'une corticothérapie.

CONTRE-INDICATIONS: Les stéroïdes topiques sont contre-indiqués en présence de:
1. Infections bactériennes, tuberculeuses et fongiques de la peau non traitées, et de certaines maladies virales comme l'herpès simplex, la varicelle et la vaccine.
2. Hypersensibilité à l'un des ingrédients des préparations.

MISE EN GARDE: L'innocuité des corticostéroïdes topiques en période de grossesse ou de lactation n'a pas été établie. Si l'on envisage l'emploi de corticostéroïdes topiques en de tels cas, on devra peser les avantages thérapeutiques anticipés contre les risques possibles du traitement pour le foetus ou le nourrisson.
Quand les corticostéroïdes topiques sont employés sous pansement occlusif, en particulier sur de grandes surfaces, il peut se produire une absorption percutanée suffisante pour provoquer une inhibition cortico-surrénale et d'autres effets généralisés. Les corticostéroïdes topiques ne doivent pas être employés pour usage ophtalmique.

PRÉCAUTIONS: Les corticostéroïdes topiques doivent être employés avec prudence sur des lésions voisines de l'oeil.
Bien que les réactions d'hypersensibilité soient rares avec les stéroïdes topiques employés en applications locales, on doit cesser le traitement en présence de signes de sensibilisation, et prescrire des mesures thérapeutiques appropriées.
En cas d'infections bactériennes de la peau, on aura recours en premier lieu à des agents antibactériens appropriés. La DIPROSONE pourra, si c'est jugé nécessaire, être employée comme adjuvant pour enrayer l'inflammation, l'érythème et les démangeaisons. Si l'on n'observe pas d'amélioration symptomatique en l'espace de quelques jours à une semaine, on doit cesser les applications locales de DIPROSONE jusqu'à ce que l'infection soit enrayée.
Une absorption percutanée significative peut se produire lorsque des stéroïdes sont appliqués sur de grandes surfaces corporelles, particulièrement sous pansements occlusifs. Afin de réduire ce risque lorsqu'on envisage un traitement de longue durée, on devra interrompre périodiquement le traitement ou ne traiter qu'une région corporelle à la fois.
On doit aviser les malades qu'ils devront informer leurs médecins subséquents de l'emploi précédent de corticostéroïdes.
On ne doit pas appliquer de pansement occlusif en cas d'élévation de la température corporelle.

RÉACTIONS ANORMALES: Avec l'emploi de pansements occlusifs, les éruptions suivantes peuvent survenir: pustules, miliaire, folliculite et pyodermie. Les réactions cutanées suivantes ont également été signalées avec l'emploi de corticostéroïdes topiques: sécheresse de la peau, démangeaisons, sensations de brûlures, irritation locale, vergetures, atrophie de la peau, hypertrichose, modification de la pigmentation et infection secondaire. L'inhibition de la fonction cortico-surrénale a également été signalée à la suite de corticothérapie topique. Des cataractes sous-capsulaires postérieures ont été signalées avec l'emploi de corticostéroïdes par voie générale.

POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI: Appliquer une quantité suffisante de DIPROSONE pour recouvrir complètement la région affectée et frictionner légèrement pour faire pénétrer entièrement dans la peau. La fréquence usuelle d'application est deux fois par jour. Chez certains malades, une application moins fréquente peut suffire comme traitement d'entretien.

PRÉSENTATION: Crème et pommade DIPROSONE en tubes de 20g et 60g. Lotion DIPROSONE en flacons de plastique compressible de 30ml et 75ml.

Pour une documentation complète, veuillez consulter le Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques ou vous adresser à Schering Canada Inc., Pointe Claire, Québec H9R 1B4

*Marque déposée

SCHERING MEMBRE ACIM CCPP

fondée en 1872

L'Union Médicale du Canada

Volume 108
Numéro 8

Août 1979

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

Équipe de rédaction

Édouard Desjardins, *rédacteur en chef émérite*
André Arsenault, *rédacteur en chef*
Marcel Cadotte, *assistant rédacteur en chef*
Michel Copti, *rédacteur associé*
Jacques Tremblay, *rédacteur associé*
Normand Pilotte, *graphiste conseil*
Gabrielle Faucher, *assistante à la rédaction*

Répertorié dans le Current Contents / Clinical Practice / Life Sciences.

Conseil de rédaction:

Paul David, *président*
Jean-Marc Bordeleau
Monique Camerlain
Michel Dupuis
Michel Jutras
Marcel Lapointe
Bernard Lefebvre
Maurice McGregor
Yves Morin

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

membre du

CCAB AMN PAAB CCPP

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

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

Dépôt légal: Bibliothèque Nationale du Québec - RADAR ISSN 0041-6959

Dalmane® Roche®

Résumé posologique

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

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

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

Précautions
Sujets âgés ou affaiblis: Limiter la dose d'attaque à 15 mg afin de prévenir l'éventualité d'hypersédation, d'étourdissements et d'ataxie.
Troubles émotifs: Administrer prudemment aux malades fortement déprimés ou en phase de dépression latente évidente et ne pas négliger la possibilité de tendances suicidaires chez certains sujets; des mesures de protection s'imposent alors.
Potentialisation de l'action médicamenteuse: Prévenir les malades de s'abstenir de consommer des boissons alcooliques ou de prendre d'autres agents dépresseurs du SNC lors d'un traitement au 'Dalmane'.
Dépendance physique et psychologique: Administrer avec prudence aux malades portés à accroître la posologie d'eux-mêmes. Prévenir les malades de redoubler de vigilance dans toute situation exigeant une parfaite acuité mentale ou des réflexes rapides immédiatement après la prise du médicament. Si 'Dalmane' est administré pendant une période prolongée, il convient d'évaluer périodiquement la formule sanguine et les fonctions rénale et hépatique. Les mesures de précaution habituelles s'imposent chez ceux qui souffrent d'insuffisance rénale ou hépatique.

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

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

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

Monographie disponible sur demande.

®Marque déposée

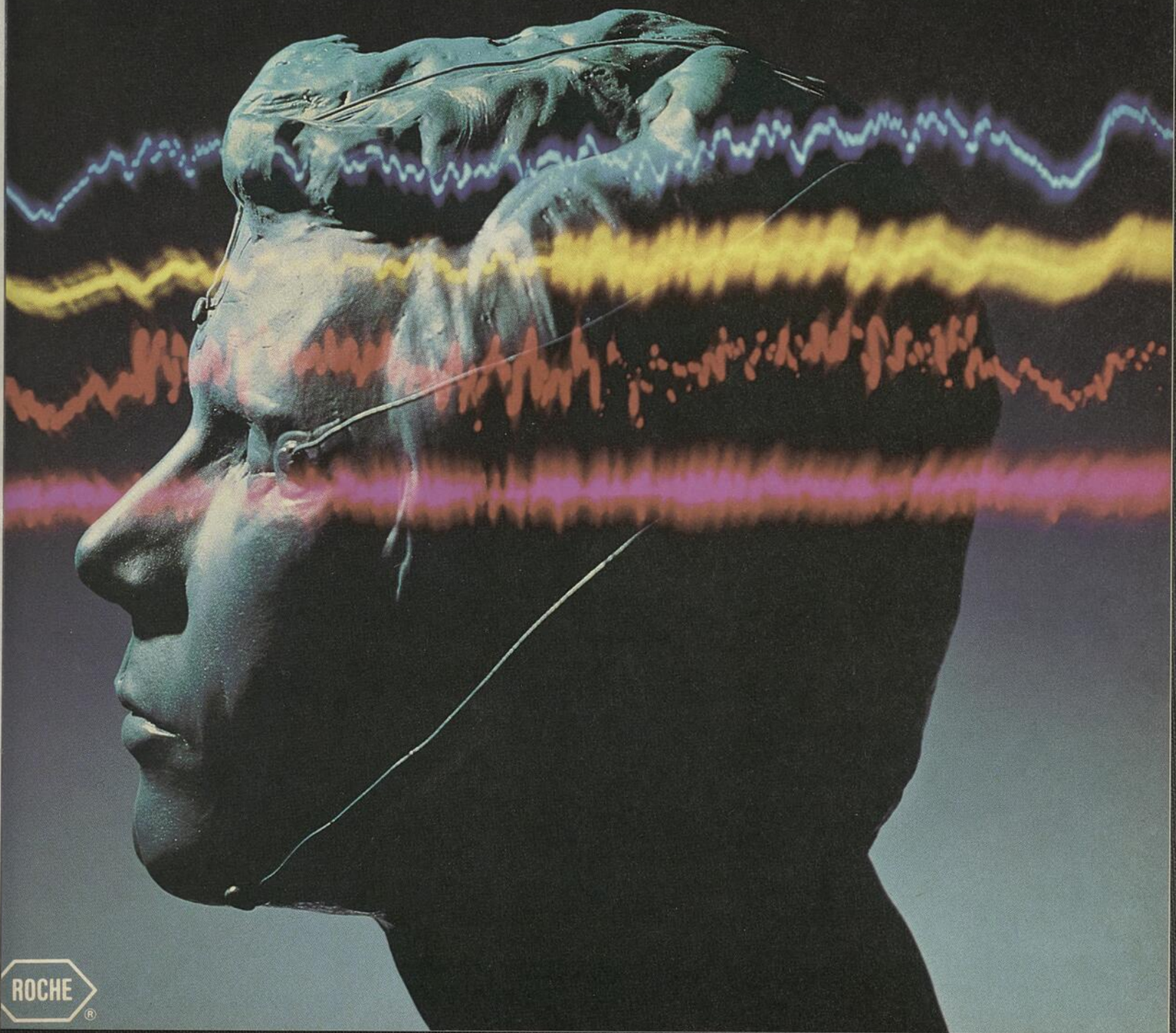
Références:
1. Kales, A. et coll., J. Clin. Pharm., *17*: 207, 1977.
2. Kales, A. et coll., Clin. Pharmacol. Ther., *18*: 356, 1975.
3. Kales, A., Scharf, M.B., The Benzodiazepines, Raven Press, 587, 1973.
4. Dement, W.C. et coll., The Benzodiazepines, Raven Press, 599, 1973.

ROCHE®
Hoffmann-La Roche Limitée
Vaudreuil, Québec
J7V 6B3

Can. 8076 PAAB CCPP

Seul le laboratoire
le sommeil permet
l'évaluer objec-
vement l'efficacité
ypnotique...

...et, selon des données
recueillies en
laboratoire de sommeil,
Dalmane® est
l'hypnotique de choix[1-4]

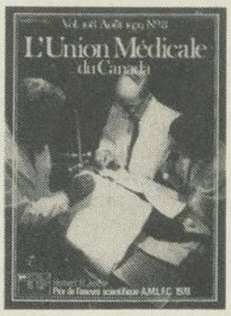


ROCHE®

Vol. 108 Août 1979 N° 8

L'Union Médicale du Canada

Our Front Page:
Herbert H. Jasper
Prix de l'Oeuvre scientifique
A.M.L.F.C. in 1978



Doctor Jasper is seen with the late Jean-Pierre Cordeau and with doctor Annie Courtois. The picture illustrates well the evanescent character of the object of the neurosciences especially in its most subtle and vulnerable manifestation: thought. We take this opportunity to honor the memory of Doctor Cordeau who died prematurely on September 2 1970.

Special Article

Philosophy or Physics — Mind or Molecules 882
Herbert H. Jasper (translated by Jacques Tremblay)

Continuing Medical Education

Periodic health examinations:
Is their value established? 904
Francine Lortie, Serge Monette

Contraceptive pill in women over forty 909
J.A. Jacques Desrosiers

Controversy around subjective side effects of drugs 919
Sylvie Laganière, Pierre Biron

Original Articles

Late skeletal manifestations in relation with hypogonadism due to parotiditis (mumps) and treatment with testosterone 922
N. Gahhos

Agranulocytosis after prolonged treatment with mellaril (thioridazine) 929
Jiri Toth

Reversed saphenofemoral flow in early primary varicose veins (Döppler and anatomic study) 933
Jean Ratte

New Concepts

Pregnancy, nervous system and folic acid 939
M.I. Botez and Bernard Lambert

Facts and Thoughts

The chronically-ill patient: a challenge 950
Michel Dupuis

An historic perspective about Health Services:
Part III — From the Castonguay-Nepveu Report to Bill 65
Part IV — Analysis of the Quebec Reform in the health field 953
Hubert Wallot

Editorial

On being known and recognized
André Arsenault

Pour l'hypertension ainsi que l'angine de poitrine ... nouveau

Corgard

NADOLOL

Le seul bêtabloqueur à dose quotidienne unique.

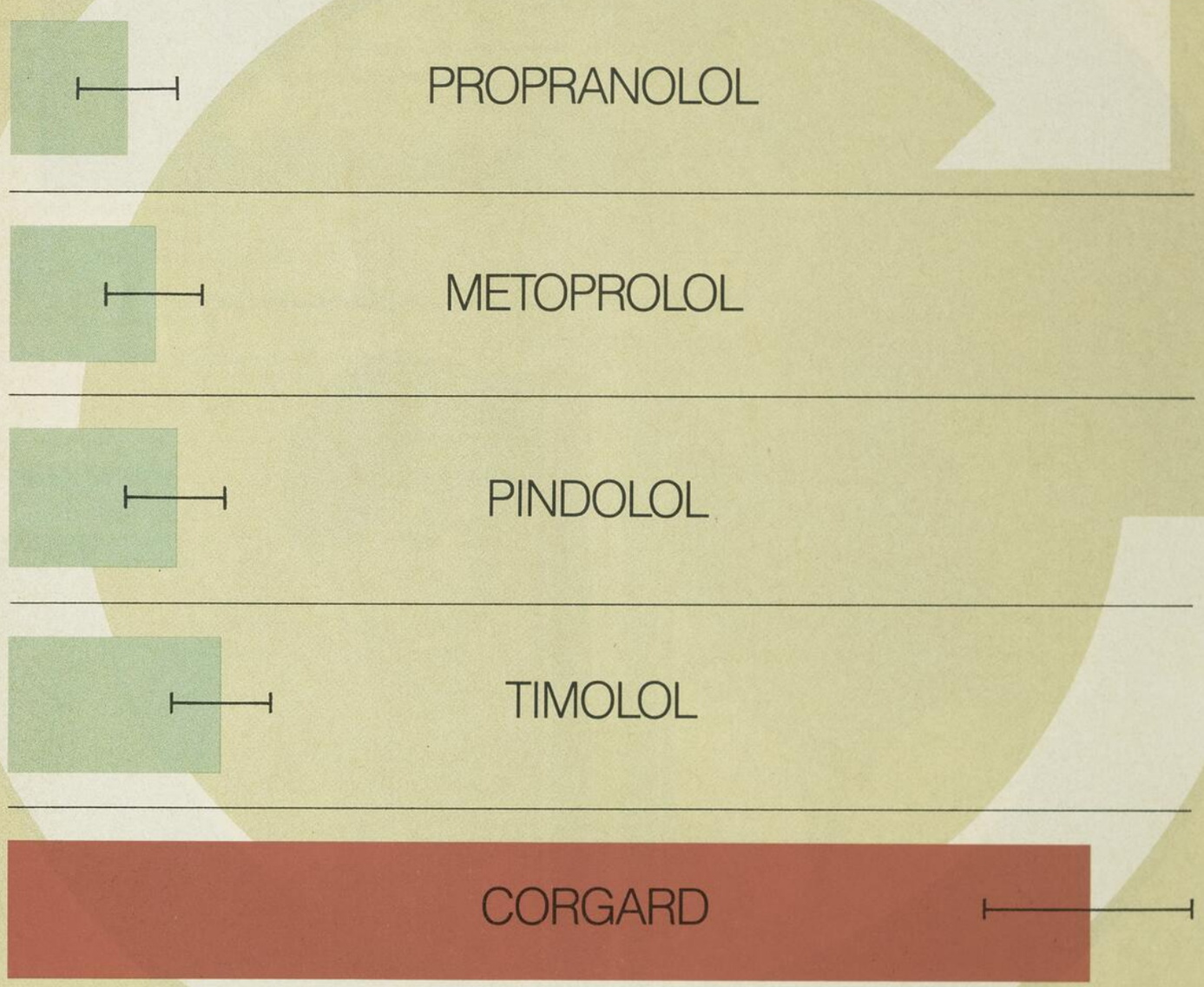
SQUIBB

Qualité Squibb—le Principe inestimable

APMR RAEPP MEMBRE ACIM
E.R. SQUIBB & SONS LTD.
2365 COTE DE LIESSE,
PAAB CCPP

Pour l'hypertension ainsi que l'angine de poitrine... le seul bêtabloqueur qui offre une protection de 24 heures avec une dose quotidienne unique.

Tableau comparatif des demi-vies biologiques après administration par voie buccale*



*D'après les monographies des produits.

Pour l'hypertension ainsi que l'angine... nouveau

Corgard

Le seul bêtabloqueur à dose quotidienne unique.

Efficacité démontrée, avec une dose quotidienne unique. Pour l'hypertension, un effet thérapeutique significatif chez 91,5% des malades.†

Effet de Corgard sur la tension artérielle diastolique en décubitus

Effet maximal: stabilisation de la tension artérielle à un niveau normal (90 mm Hg ou moins).
Effet satisfaisant: stabilisation de la tension artérielle entre 75% et 99% de la baisse requise pour atteindre un niveau normal (90 mm Hg).
Effet approprié: stabilisation de la tension artérielle entre 25% et 74% de la baisse requise pour atteindre un niveau normal (90 mm Hg).

Pour l'angine de poitrine, réduction de 59% de la fréquence des crises†

Innocuité relative démontrée Seuls les effets secondaires spécifiques à cette classe de médicaments ont été observés.

Collaboration accrue de la part du malade La commodité d'une dose quotidienne unique, prise avec ou sans nourriture, améliore la collaboration du malade.

Seul le médicament est actif Corgard n'est pas métabolisé, cette caractéristique peut contribuer à produire un effet thérapeutique prévisible.

Simplicité de la posologie de départ Pour l'hypertension et l'angine de poitrine, la posologie de départ se résume à un comprimé de 80 mg par jour. (Voir le guide thérapeutique au verso.)

†Documentation disponible au Squibb Institute for Medical Research.

COMPRIMÉS CORGARD
(nadolol) 80 mg

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE
Antiangineux et hypotenseur

EFFETS: CORGARD (nadolol) est un bloqueur des récepteurs bêta-adrénergiques dont l'action ne s'exerce pas uniquement sur le coeur.

Le mécanisme exact par lequel CORGARD produit son effet antiangineux n'est pas certain mais il se peut qu'il réduise les besoins du coeur en oxygène, en bloquant les augmentations de la fréquence cardiaque, de la pression systolique, et de la vitesse et de l'étendue de la contraction du myocarde qui sont causées par les catécholamines. Toutefois, les besoins en oxygène peuvent être augmentés par des effets tels que l'augmentation de la longueur des fibres du ventricule gauche, de la pression en fin de diastole et de la période d'éjection systolique. Quand l'effet physiologique net est avantageux pour les angineux, il se manifeste durant l'effort ou le stress par un retard du début de la douleur et une réduction de la fréquence et de la sévérité des crises d'angine. CORGARD peut donc augmenter la capacité de ces patients à travailler ou à faire de l'exercice.

Le mécanisme de l'effet antihypertenseur de CORGARD n'a pas encore été établi. Certains des éléments qui peuvent êtres impliqués sont:

(a) sa capacité compétitive à contre-carrer, au niveau des récepteurs bêta du coeur, la tachycardie causée par les catécholamines, diminuant ainsi le débit cardiaque.
(b) inhibition de la libération de rénine par les reins.
(c) inhibition des centres vasomoteurs.

Pharmacodynamie: Chez l'humain, environ 37 p. cent du nadolol, administré par voie buccale, est absorbé lentement. Environ 30 p. cent du nadolol sérique est lié aux protéines plasmatiques de façon réversible; une grande partie du médicament est distribuée hors des vaisseaux dans les tissus. La concentration sérique maximale est atteinte de 2 à 4 heures après l'administration par voie buccale; la concentration sérique stable est atteinte 6 à 9 jours après l'administration. À des doses thérapeutiques, la demie-vie biologique est de 20 à 24 heures.

Chez l'humain, le nadolol n'est pas métabolisé de façon décelable. Chez l'humain, après administration par voie buccale, en moyenne 20 p. cent du médicament était excrété dans les urines et 70 p. cent dans les selles. Chez les malades atteints d'insuffisance rénale, l'élimination du nadolol était proportionnelle à la clearance de la créatinine. Chez les malades atteints d'une insuffisance rénale grave (clearance de créatinine $<$ 5 ml/mn), la demie-vie biologique moyenne du nadolol était de 45 heures; la majeure partie du médicament était excrétée par des voies autres que les reins. L'hémodialyse permet de retirer le nadolol de la circulation sanguine.

INDICATIONS: Angine: CORGARD (nadolol) est indiqué comme agent prophylactique contre l'angine de poitrine.

Hypertension: CORGARD est indiqué chez les patients atteints d'hypertension légère ou moyenne. CORGARD est habituellement employé en combinaison avec d'autres médicaments, particulièrement les diurétiques du groupe des thiazides. Toutefois, il peut être essayé seul comme médication d'attaque chez les patients qui, selon le jugement du médecin, devraient recevoir un traitement initial au moyen d'un bloqueur bêta plutôt que d'un diurétique.

La combinaison de CORGARD avec un diurétique a été trouvée compatible et généralement plus efficace que CORGARD seul. On n'a observé aucun signe d'incompatibilité dans les quelques cas où CORGARD fut associé à des vasodilatateurs périphériques.

CORGARD n'est pas recommandé pour le traitement d'urgence des crises hypertensives.

CONTRE-INDICATIONS: Rhinite allergique, bronchospasme (y compris l'asthme bronchique), ou pneumopathie obstructive chronique grave (voir PRÉCAUTIONS).

Bradycardie sinusale. — Bloc A-V du deuxième ou du troisième degré. — Insuffisance ventriculaire droite secondaire à l'hypertension pulmonaire. — Insuffisance cardiaque (voir MISE EN GARDE). — Choc cardiogène. — Anesthésie au moyen de substances qui produisent une insuffisance du myocarde, par exemple l'éther.

MISE EN GARDE: Insuffisance cardiaque: Une grande prudence est nécessaire quand on administre CORGARD (nadolol) à des patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque. La stimulation sympathique est un principe vital qui maintient la fonction circulatoire en cas d'insuffisance cardiaque, et son inhibition au moyen du blocage des récepteurs bêta constitue toujours un risque potentiel d'une déficience plus grande de la contractilité du myocarde et du déclenchement de l'insuffisance cardiaque. Chez les patients sans antécédents d'insuffisance cardiaque, la déficience du myocarde d'une certaine durée peut, dans certains cas, causer l'insuffisance cardiaque. C'est pourquoi dès l'apparition du premier signe ou symptôme d'insuffisance cardiaque durant le traitement au CORGARD, les patients doivent recevoir des doses entières de digitale, et/ou un diurétique; de plus l'évolution de la maladie doit être étroitement surveillée.

CORGARD agit de façon sélective sans bloquer l'effet inotrope de la digitale sur le muscle cardiaque. Toutefois, l'effet inotrope positif de la digitale peut être réduit par l'effet inotrope négatif de CORGARD quand les deux médicaments sont administrés simultanément. Les effets de CORGARD et de la digitale sont additifs pour la dépression de la conduction A-V. Si l'insuffisance cardiaque persiste malgré une digitalisation adéquate et l'administration de dieurètique, on doit cesser le traitement au CORGARD (voir MISE EN GARDE ci-dessous).

Interruption brusque du traitement au CORGARD: Les patients atteints d'angine doivent être avisés de ne pas cesser brusquement l'ingestion de CORGARD. Des rapports ont signalé une exacerbation grave de l'angine, un infarctus du myocarde ou une arythmie cardiaque chez les patients atteints d'angine après l'arrêt brusque du traitement à base de bloqueurs bêta. Ces deux dernières complications peuvent survenir avec ou sans exacerbation de l'angine de poitrine.

C'est pourquoi, quand on envisage l'arrêt du CORGARD chez les patients atteints d'angine de poitrine, on doit diminuer graduellement la dose sur une période d'environ deux semaines, et surveiller étroitement le patient. On doit maintenir la même fréquence d'administration. Dans les situations d'urgence, le traitement au CORGARD doit être interrompu de façon progressive et sous étroite surveillance. Si l'angine s'aggrave ou si une insuffisance coronarienne aiguë apparaît, on recommande de reprendre au moins temporairement le traitement au CORGARD.

On a signalé des éruptions cutanées diverses et un xérosis de la conjonctive avec des bloqueurs bêta, y compris CORGARD. Un syndrome grave (syndrome oculo-muco-cutané) dont les signes comprennent la keratoconjunctivitis sicca, des éruptions psoriasiformes, l'otite et la sérosite sclérosante est survenu avec l'emploi chronique d'un bloqueur des récepteurs bêta adrénergiques (practolol). Ce syndrome n'a pas été observé avec CORGARD ou avec n'importe quelle autre substance semblable. Toutefois, les médecins doivent demeurer conscients de la possibilité de ces réactions, et doivent interrompre le traitement si elles surviennent.

Une bradycardie sinusale grave, causée par l'activité sans antagonisme du nerf vague, survient chez environ 3 p. cent des patients après l'administration de CORGARD. Dans de tels cas, on doit réduire la posologie ou envisager l'administration intravenineuse d'atropine. S'il n'y a pas d'amélioration, on doit envisager l'administration d'isoprotérénol par voie intraveineuse.

Chez les patients atteints de thyrotoxicose, CORGARD peut donner une fausse impression d'amélioration en réduisant les manifestations périphériques de l'hyperthyroïdie sans améliorer la fonction thyroïdienne; par conséquent, une brusque interruption de la médication peut entraîner une exacerbation des symptômes de thyrotoxicose, y compris la thyrotoxicose fulminante.

PRÉCAUTIONS: CORGARD (nadolol) doit être administré avec prudence aux patients enclins au bronchospasme non allergique (par exemple bronchite chronique, emphysème) car il peut inhiber la bronchodilatation causée par la stimulation endogène et exogène des récepteurs bêta par les catécholamines.

CORGARD doit être administré avec prudence aux patients sujets à l'hypoglicémie spontanée ou aux patients diabétiques (particulièrement quand le diabète est instable) qui reçoivent de l'insuline ou des substances hypoglycémiantes buccales. Les bloqueurs bêta-adrénergiques peuvent masquer les signes et les symptômes précurseurs de l'hypoglycémie aiguë. Le blocage bêta réduisant également la libération de l'insuline en réponse à l'hyperglycémie, il peut être nécessaire d'ajuster la posologie des médicaments utilisés d[a]
le diabète.

La posologie de CORGARD doit être ajustée indivuellement, quand il est employé simu
nément avec d'autres substances antihypertensives (voir POSOLOGIE ET ADMINIST
TION).

Les patients recevant des médicaments qui causent une baisse des catécholamines comm
réserpine et la guanéthidine, doivent être surveillés étroitement quand le CORGARD
administré simultanément. L'effet de blocage supplémentaire des catécholamines pro
par CORGARD peut entraîner une réduction excessive de l'activité du système nerv
sympathique au repos.

On doit effectuer les épreuves de laboratoire appropriées à intervalles réguliers et use
prudence chez les patients atteints d'hypofonctionnement rénal ou hépatique. CORGA
étant excrété principalement par les reins, une réduction de la posologie peut être nécess
en cas d'insuffisance rénale.

Chez les patients soumis à une intervention chirurgicale urgente ou non: La conduite du t
tement des patients recevant des bloqueurs bêta et qui sont soumis à une chirurgie urge
ou non est controversée. Bien que le blocage des récepteurs bêta-adrénergiques diminu
capacité du coeur à répondre aux stimulations des réflexes transmis par les mêr
récepteurs, l'arrêt soudain du traitement au CORGARD peut être suivi par des complicati
graves (voir MISE EN GARDE). Certains patients recevant des bloqueurs bêta ont été suje
une hypotension grave et prolongée durant l'anestésie. On a également signalé une diffic
à reprendre et à maintenir les battements cardiaques.

Pour ces raisons, on doit cesser graduellement le traitement au CORGARD chez les patie
atteints d'angine qui sont soumis à la chirurgie non urgente, selon les recommendati
mentionnées sous «Interruption brusque du traitement» (voir MISE EN GARDE). Les preu
disponibles suggèrent que les effets du blocage des récepteurs bêta causé par CORGA
sont pratiquement disparus 5 jours après l'arrêt de la thérapie.

En cas de chirurgie urgente, et parce que CORGARD est un inhibiteur compétitif
agonistes des récepteurs bêta-adrénergiques, on peut, si nécessaire, produire une invers
de ces effets en administrant des doses suffisantes de ces agonistes tels que l'isoprotér
ou le lévartérénol.

Usage durant la grossesse: CORGARD n'ayant pas été étudié durant la grossesse chez
êtres humains, on ne doit pas administrer le médicament aux femmes enceintes. L'usag
n'importe quel médicament chez les patientes en âge d'enfanter exige que les avanta
escomptés soient évalués en fonction des risques potentiels.

Chez la rate enceinte, le nadolol traverse facilement la barrière placentaire. On a égalem
décelé la présence de nadolol dans le lait des rates nourrices. Chez l'humain, on ne disp
d'aucun renseignement. Par conséquent, il n'est pas recommandé d'administrer ce méd
ment à la femme qui allaite.

Usage chez les enfants: Il n'existe aucune donnée sur l'emploi de CORGARD pou
traitement des enfants.

EFFETS NOCIFS: L'insuffisance cardiaque, le bloc A-V et le bronchospasme constituen
effets nocifs les plus graves.

La bradycardie grave (3 p. cent), les étourdissements (3 p. cent), la fatique (2 p. ce
l'hypotension (1 p. cent), l'insuffisance cardiaque (1 p. cent) et une sensation de froid (
cent) constituent les effets nocifs les plus fréquents.

Voici les effets nocifs spécifiques à chaque appareil de l'organisme:

Appareil cardiovasculaire: Insuffisance cardiaque, oedème pulmonaire, hypertrophie
diaque. — Trouble du rythme ou de la conduction incluant le bloc A-V, le bigéminisme
maladie d'Adams-Stokes. — Douleur précordiale — Bradycardie grave — Hypotens
hypotension orthostatique, syncope — Insuffisance vasculaire périphérique incluar
claudication intermittente et le refroidissement des extrémités — Oedème.

Appareil respiratoire: Bronchospasme — Dyspnée — Toux

Système nerveux central: Étourdissements — Dépression, angoisses, nervosité, irritab
hallucinations —Léthargie, fatigue — Perturbations du sommeil incluant les insommies e
cauchemars — Paresthésies —Céphalées — Acouphènes — Difficultés à articuler

Appareil gastro-intestinal: Douleur ou oppression abdominale — Nausées, vomisseme
diarrhée, constipation, météorisme — Gastrite — Anorexie

Téguments (voir MISE EN GARDE): Éruption cutanée — Prurit — Sécheresse de la p

Atteintes oculaires: Conjonctivite — Trouble de la vision — Alacrymie

Atteintes diverses: Impuissance, diminution de la libido — Hypertrophie de la thyroïd
Congestion nasale, sécheresse de la bouche, sudation — Augmentation du poids corp

Épreuves de laboratoire: Les substances suivantes sont celles dont les taux ont été le
souvent anormaux: triglycérides sériques, glucose sanguin, potassium plasmatique, SG
SGPT, LDH et azote uréique sanguin.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE: Les signes les plus fréquents
surdosage aux bloqueurs bêta-adrénergiques sont les suivants: bradycardie, insuffisa
cardiaque, hypotension, bronchospasme et hypoglycémie.

Si le surdosage survient, on doit, dans tous les cas, interrompe le traitement au CORG
(nadolol) et surveiller étroitement le patient. De plus, si nécessaire, les mesures thérap
ques suivantes sont suggérées:

1. **Bradycardie:** Atropine ou autre médicament anticholinergique.
2. **Bloc cardiaque** (deuxième ou trosième degré): Isoprotérénol ou stimulateur cardia
transveineux (pacemaker).
3. **Insuffisance cardiaque:** Traitement habituel.
4. **Hypotension** (selon les facteurs associés): L'épinéphrine plutôt que l'isoprotérénol
norépinéphrine peut être utile, en plus de l'atropine et de la digitale.
5. **Bronchospasme:** Aminophylline ou isoprotérénol.
6. **Hypoglycémie:** Glucose intraveineux.

On doit se souvenir que CORGARD est un antagoniste compétitif de l'isoprotérénol.
pourquoi on peut s'attendre à ce que de fortes doses d'isoprotérénol produisent une inver
de plusieurs des effets des doses excessives du CORGARD. Toutefois, on ne doit pas nég
les complications d'un excès d'isoprotérénol.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION: On recommande d'administrer CORGARD (nad
une seule fois par jour. On peut administrer CORGARD sans égard aux repas car la prés
d'aliments dans le système gastro-intestinal n'altère pas le taux ou le degré d'absorptio
nadolol.

La posologie de CORGARD doit toujours être ajustée selon les besoins du patient d'aprè
directives suivantes:

Angine de poitrine: Le traitement au CORGARD doit être commencé par doses de 80 m
jour. Si on n'observe pas de résultat après 2 semaines, la posologie peut être augmentée
paliers de 80 mg toutes les deux semaines jusqu'à l'obtention d'un résultat satisfaisan
dose quotidienne maximale recommandée est de 240 mg. Chez le malade dont la
d'entretien est de 80 mg par jour, on peut faire l'essai d'une dose de 40 mg par jour, car,
certains cas, on a constaté l'efficacité d'un traitement à cette dose.

Pour l'angine de poitrine, la valeur et l'innocuité des doses dépassant 240 mg par jour
pas été établies.

Hypertension: Le traitement au CORGARD doit être commencé par doses de 80 mg par
S'il n'y a pas de résultat après une semaine, on peut augmenter la posologie par paliers
mg à intervalles d'une semaine jusqu'à l'obtention d'un résultat satisfaisant. La
quotidienne maximale recommandée est de 320 mg, bien que la plupart des patients n'a
besoin que de 240 mg ou moins.

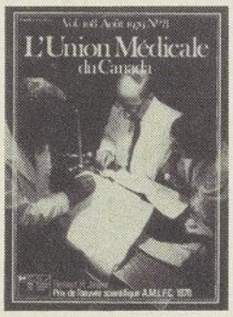
La valeur et l'innocuité des doses dépassant 320 mg par jour n'ont pas été établies.

PRÉSENTATION: Chaque comprimé bi-convexe blanc et rond sécable d'un côté et portant le
«SQUIBB» de l'autre, contient 80 mg de nadolol. Le CORGARD est disponible en boute
de 100 comprimés, et doit être gardé hermétiquement clos, à la température de la pièce.
téger de la chaleur, de la lumière et de l'humidité.

Vol. 108 Août 1979 N° 8

L'Union Médicale du Canada

Notre page couverture:
Herbert H. Jasper
Prix de l'Oeuvre scientifique
A.M.L.F.C. 1978



On voit le docteur Jasper entouré des docteurs Jean-Pierre Cordeau et Annie Courtois. Ce tableau illustre bien le caractère abstrait de l'objet de la discipline des sciences neurologiques dans sa manifestation la plus sublime mais aussi la plus vulnérable: la pensée. Nous en profitons pour honorer la mémoire de monsieur Cordeau décédé prématurément le 2 septembre 1970.

Article spécial

Philosophie ou physique — esprit ou molécules .. 882
Herbert H. Jasper (traduction de Jacques Tremblay)

Formation médicale continue

Les bilans de santé: une valeur sûre? 904
Francine Lortie, Serge Monette

La pilule contraceptive chez la femme de 40 ans et plus 909
J.A. Jacques Desrosiers

Les effets secondaires subjectifs des médicaments, quelle confusion! 919
Sylvie Laganière, Pierre Biron

Articles originaux

Manifestations squelettiques en relation avec l'hypogonadisme hypertrophique dû à une parotidite 922
N. Gahhos

Observation d'une agranulocytose sévère secondaire au mellaril 929
Jiri Toth

Reflux fémoral et insuffisance ostiale de la saphène interne 933
Jean Ratte

Concepts nouveaux

Acide folique, grossesse et système nerveux 939
M.I. Botez et Bernard Lambert

Documents et réflexions

Le malade chronique: un défi à relever 950
Michel Dupuis

Analyse des réformes sanitaires survenues au Québec
III — Du rapport Castonguay-Nepveu à la loi 65
IV — Analyse — conclusion 953
Hubert Wallot

Tribune éditoriale

D'être connu et reconnu 965
André Arsenault

Feriez-vous faire l'analyse du cholestérol sérique de cet homme?

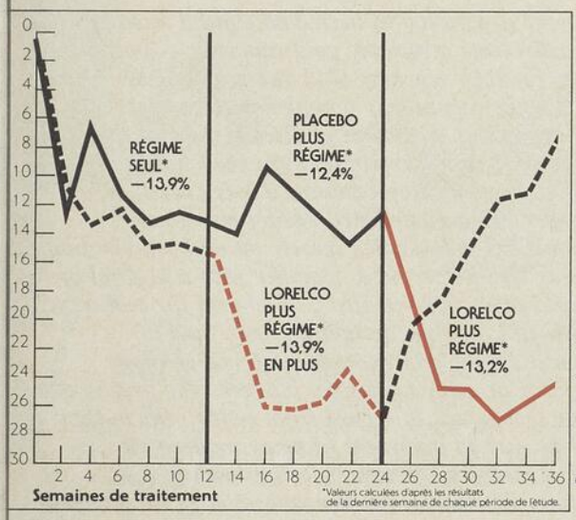
L'hypercholestérolémie: elle est rarement évidente, mais ses conséquences peuvent être graves.

De fait, environ quinze patients sur cent présentent des teneurs en cholestérol sérique supérieures à 265 mg%.(1) "Les hommes de moins de cinquante ans dont les teneurs en cholestérol sérique sont de 265 mg% ou plus, présentent un risque quatre fois plus grand de coronaropathie par rapport à ceux dont les teneurs sont inférieures à 220 mg%." (2)
Est-il possible que votre prochain patient présente de l'hypercholestérolémie? Dans ce cas, un régime faible en cholestérol et en graisses ainsi que le LORELCO* (probucol) peuvent être indiqués.

Heart Disease Epidemiology Study. Framingham, Mass. et the National Heart Institute, tional Institutes of Health, Public Health Service, U.S. Department of Health, Education and lfare, Washington, D.C.

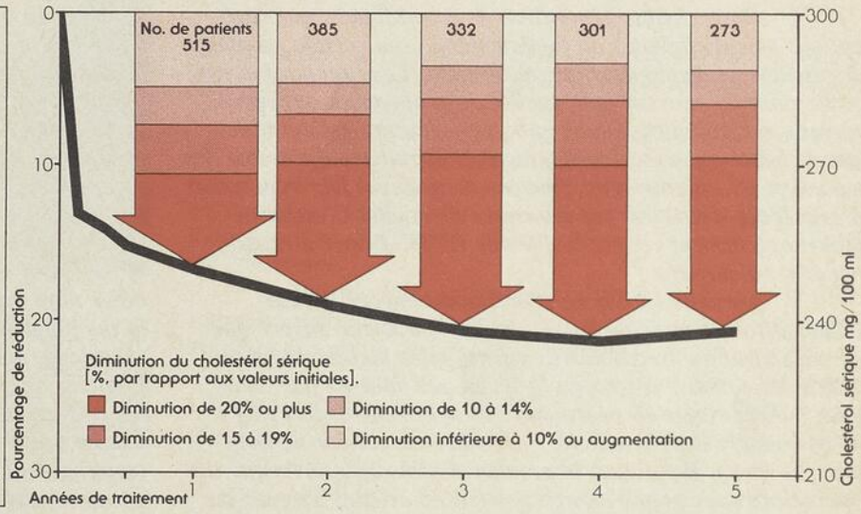
(2) Kannel, W.B. Normal Limits of Serum Cholesterol. Treatment of the Hyperlipidemic States. Charles C. Thomas, Springfield, Ill. 1971.

es études de courte durée nt démontré l'effet ypocholestérolémiant du ORELCO.



érence: J. Lelorier, S. Quidoz, S. Lussier-Cacan, H. Yung-Sheng et avignon. Diet and Probucol in Lowering Cholesterol Concentrations. . Int. Med. Vol. 137, octobre 1977.

Des études de longue durée corroborent l'effet hypocholestérolémiant du LORELCO au cours de plusieurs années de traitement.



Référence: Taylor, H.L., Nolan, R.B., Tedeschi, R.E., Maurath, C.J. Combined Results of the Study of Probucol at 1 gm/day in Eight Centres. Présenté au American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics à Atlanta, Georgia, du 29 au 31 mars, 1978.

LORELCO est très bien toléré
car il entraîne très peu d'effets secondaires. Ces effets, le plus souvent de nature gastro-intestinale, sont habituellement légers et passagers; ils ont nécessité l'arrêt du traitement chez seulement 2% des patients.

LORELCO n'a aucune interaction médicamenteuse connue
avec les anticoagulants, les antihypertenseurs ou les antidiabétiques et les diurétiques oraux souvent administrés en concomitance aux patients atteints de coronaropathie, de sorte qu'il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose.

LORELCO facilite la fidélité du patient au traitement
une posologie simple et commode de deux comprimés (2 x 250 mg) deux fois par jour pris avec le repas du matin et celui du soir, associée à une excellente tolérance, contribue à assurer la fidélité au traitement.

Pour un contrôle prolongé de l'hypercholestérolémie

LORELCO* PROBUCOL comprimés de 250 mg

DOW*
DOW, PRODUITS PHARMACEUTIQUES
Dow Chemical of Canada, Limited
380 Elgin Mills Road East, Richmond Hill, Ontario

*Marque de commerce de The Dow Chemical Company

MEMBRE ACIM PAAB CCPP

Renseignements thérapeutiques à la page 931

Philosophie ou physique esprit ou molécules

Herbert H. Jasper

Dans chaque génération de scientifiques, que leurs options soient cliniques ou fondamentales, un certain nombre d'individus se distinguent invariablement. Leur réputation est basée pour les uns sur leur qualité de professeurs ou leurs travaux scientifiques, tandis que pour d'autres il s'agira de leur habileté à porter des diagnostics, à traiter ou prévenir des maladies. Peu d'entre eux, finalement, gagnent leur réputation d'excellence dans tous ces domaines d'activité. C'est néanmoins exactement ce que le docteur H. H. Jasper a réussi pendant sa carrière.

Lorsque l'EEG ne représentait encore qu'une combinaison étrange de lettres, ce fut le docteur Jasper qui, en collaboration avec d'autres scientifiques maintenant mondialement connus, développa la technique pour en faire un outil indispensable en neurologie, en neuro-chirurgie et en neurobiologie expérimentale. Fondateur ou éditeur de nombreuses revues influentes, le premier à utiliser la technique des microélectrodes pour l'enregistrement de cellules uniques du cerveau humain, il fut l'innovateur de nombreuses méthodes électrophysiologiques modernes. Qu'il s'agisse de nouvelles instrumentations, de découvertes récentes en neurophysiologie ou de concepts en neurochimie, le docteur Jasper les maîtrise tous.

Sans oublier son talent piscicole pour la truite géante, son habileté de menuisier, sa maîtrise de la navigation à la voile qui, au moins en une occasion, sauva la vie, si ce n'est la dignité, de quelques neurophysiologistes assez éminents!

En bref, quelque soit le champ dans lequel le docteur Jasper s'engage, il le fait avec une extrême habileté et un grand enthousiasme. Je suis heureux d'ajouter ma contribution personnelle à l'éloge de cet homme peu commun qui tout au long des années a été, et est encore aujourd'hui, un des professeurs, des critiques et des collaborateurs qui m'ont le plus influencé. Je lui veux du bien.

le 6 juillet 1979

Nico M. van Gelder, Ph.D.

In every generation of basic and clinical scientists, a number of individuals invariably gain eminence. Some become known for their teaching skill and scientific accomplishments while others may distinguish themselves in the prevention, diagnosis or treatment of disease. Few in the group will, however, gain a reputation of excellence in all these fields of endeavour. Nevertheless, this is exactly what Dr. H. H. Jasper has accomplished during his career.

When EEG represented merely an odd combination of letters, it was Dr. Jasper who, together with a handful of other now world-renowned scientists, developed the technique to the point where it became an indispensable tool in neurology, neurosurgery and experimental neurobiology. Founder or editor of many influential journals, the first to use microelectrode techniques to record from single cells in the human brain, he was an innovator of many modern electrophysiological methods. Whether dealing with new instrumentation, rapid advances in neurophysiology or new concepts in neurochemistry, Dr. Jasper mastered them all. Let us not forget his skill in raising giant trout, his carpentry, or mastery of sailing which on at least one occasion saved the lives, if not the dignity, of some rather eminent neurophysiologists!

In short, whatever the domain or activity in which Dr. Jasper engages, he works with extreme skill and enthusiasm. I am glad to add my personal tribute to this unusual man who over the past years has been, and today still is, one of my most influential teachers, critics and collaborators. I wish him well.

July 6, 1979

Nico M. van Gelder, Ph.D.

Il me fait grand plaisir de pouvoir contribuer à ce symposium en l'honneur de Frank Schmitt, car il fait partie d'un groupe restreint, mais distingué, de chercheurs en sciences neurologiques qui eurent une influence considérable sur ma carrière au cours des quarante dernières années. Frank et son frère Otto ont été parmi les quelques physiciens qui ont introduit, au début des années trente, de nouvelles techniques plus complexes permettant d'analyser les propriétés de la structure moléculaire de la membrane nerveuse et de parfaire la compréhension des propriétés électriques de ces membranes, en termes de changement d'impédance et de flux ionique. J'étais bien loin de me douter à ce moment que Frank et moi partagions les mêmes objectifs ultimes, ma démarche originant de la philosophie, et la sienne de la physique. Depuis lors, ces objectifs sont devenus évidents, grâce aux travaux du Programme de Recherche en Sciences Neurologiques, tel qu'exprimé par Frank dans son introduction à: "The Neurosciences: Second Study Program":

S'il nous était donné de mieux comprendre les bases physiques du fonctionnement cérébral, il deviendrait possible de réaliser certains progrès substantiels permettant d'alléger le fardeau des maladies mentales, et de faire progresser notre compréhension de l'être humain en tant qu'individu cognitif. De la même façon, il deviendrait possible d'accéder à des niveaux supérieurs de capacité mentale, afin de pouvoir résoudre les problèmes urgents de la survie de l'espèce humaine, et d'ouvrir des avenues insoupçonnées jusqu'ici, qui permettent l'épanouissement de l'espèce . . . L'un des objectifs du Programme de Recherche en Sciences Neurologiques est d'établir un inventaire des théories physiques et biologiques pouvant permettre des découvertes-clé, de façon à résoudre certains des mystères complexes de la neurologie, y compris la relation existant entre les molécules et l'esprit.[48]

La description que je ferai aujourd'hui de mon changement à travers les dédales de l'exploration neurologique, est intitulée de façon à représenter cette préoccupation qui nous est commune, bien qu'elle nous vienne de deux points de vue d'origine bien différente: Philosophie ou Physique — Esprit ou Molécules.

Parmi les autres chercheurs qui ont grandement contribué à façonner ma carrière en sciences neurologiques dès le début des années trente, on peut aussi citer George Bishop, Herbert Gasser, Joseph Erlanger, Lorente de No, Lord Adrian, Sir Charles Sherrington, Sir John Eccles, Det Bronk, A. V. Hill, Ralph Gerard, K. C. Cole, Alex Forbes, Hal Davis, Ali Monnier, Alfred Fessard et Louis Lapicque. Ce jeune coquin Rushton vint aussi ajouter du piquant à cette époque passionnante de la neurologie par ses attaques enthousiastes de la théorie de Lapicque sur la chronaxie. Le coup de grâce a d'ailleurs été administré par Sir Henry Dale et Feldberg, lorsqu'ils établirent le mécanisme de la transmission chimique à la jonction neuro-musculaire et aux synapses du ganglion sympathique. De vives discussions entre Jack Eccles et Henry Dale ont animé tous les congrès de la Société de Physiologie, au moment de mon initiation à la neuro-physiologie. Ces individus ont été parmi les maîtres et collègues qui ont joué un rôle des plus actifs dans l'orientation de ma carrière à ses débuts, mais ils ont eu bien peu à faire avec son début. On nous a demandé de retracer l'origine et les influences qui ont contribué à nous diriger au cours des années dans le domaine des sciences neurologiques. A cette fin, je devrai aller beaucoup plus loin. Ma carrière a en effet commencé avant que j'aie la chance de m'associer avec ces héros et ces coquins du début des années trente. Conformément au biais macro-moléculaire de Frank Schmitt, je tenterai même de suggérer que mon bagage génétique serait le moteur initial qui m'a poussé inévitablement à l'adoption des sciences neurologiques comme mode de vie.

traduction de l'américain: Jacques Tremblay

Les années de formation: génétique et empreinte

L'environnement génétique, qui a pu influencer mon comportement à ce point, me vient d'un milieu familial de pionniers. Les ancêtres de mon père ont été parmi les premiers à s'installer en Amérique au temps de la colonie, insatisfaits qu'ils étaient des restrictions qu'on imposait alors à leur vie et à leur pensée, et prêts à s'aventurer sur un voilier à travers l'Atlantique en vue d'une vie nouvelle dans ce pays étrange et sauvage. Une fois la vie quelque peu établie et stabilisée dans l'Est des Etats-Unis, les gènes pionniers de mes ancêtres s'exprimèrent à nouveau. Mon arrière-grand-père se joignit à ces longues files de charettes couvertes en partance vers le pays de l'Oregon. Ce fut là que je suis né, trois générations plus tard.

Du côté de ma mère, il m'a été possible de retracer mes ancêtres jusque chez les Huguenots français, ce groupe coriace et très persécuté de protestants français réformistes des 16e et 17e siècles qui, malgré qu'on les ait massacrés par milliers, ont persisté dans leur lutte pour la liberté de pensée et de religion et qui se sont opposés à la tyrannie et l'oppression du gouvernement établi d'alors. Certains ont survécu au massacre de la Saint-Barthélémy pour se battre sans grande chance de vaincre. Finalement, après la révocation de l'Edit de Nantes en 1695, plusieurs ont dû s'enfuir et chercher refuge dans d'autres pays. Mes ancêtres se sont enfuis vers la Suisse où ils s'établirent dans une communauté isolée des sommets alpins, trouvant ainsi refuge à l'abri des attaques.

Les Huguenots ont gagné leur liberté et leur sécurité en Suisse. Deux cents ans plus tard, l'un de leurs descendants, qui vivait alors avec son épouse et ses neuf enfants dans un petit village alpin, ressentit le besoin de rechercher une vie et un avenir meilleurs pour sa famille dans les terres promises de l'Amérique. Eventuellement, ils arrivèrent aussi dans les grands territoires du Nord-Ouest. Là, le bagage génétique des pélerins et pionniers aux charettes couvertes se mêla au Huguenot, et c'est ainsi que je suis né. Je suis certain que ce bagage génétique, résultant de la combinaison du sang pionnier de l'Oregon et du militant réformiste français, alors en lutte avec le pouvoir établi de son temps, a pu déterminer ce choix de me diriger vers les sciences neurologiques. Ceci est d'autant plus vrai lorsque l'on considère l'environnement de ma tendre enfance.

Mon père cherchait à satisfaire son esprit avide par la religion et la vie intellectuelle, excellant dans les mathématiques et la philosophie, tout aussi bien qu'en génie. C'était un ministre dévoué, exemple vivant de son enseignement. Je devins convaincu que l'argent était à la racine de tout mal et que la pureté de la vie se trouverait mieux dans la pauvreté. "Cherchez d'abord le royaume de Dieu et le reste vous sera donné par surcroît". Ces directives se sont avérées de grande valeur pour la poursuite de ma carrière en sciences neurologiques et particulièrement en ce qui a trait à la pureté de la pauvreté!

C'est avec ce bagage génétique, de même qu'avec l'influence déterminante de l'exemple des enseignements de mon père, que je commençai ma carrière intellectuelle par des études philosophiques, complémentées d'une curiosité scientifique et d'un intérêt pour le génie. Je ne me souviens pas avoir effectué un choix délibéré d'orientation de carrière. Au grand désespoir de mes parents, je n'avais pas l'intention de devenir professionnel, de quelque nature que ce soit, non plus qu'un professeur d'université plus ou moins poussiéreux. On m'a alors pensé à la dérive. Je voulais seulement apprendre comment fonctionnait le cerveau et comprendre un peu mieux la signification propre de la vie, quelque soit l'endroit où mène cette démarche. Ceci était considéré comme du domaine de la fantaisie farfelue il y a cinquante ans, encore que certains aujourd'hui en pensent autant.

Lorsque j'ai fait mon entrée à l'Université Willamette en 1923, j'avais déjà décidé de me concentrer sur la philosophie et la psychologie bien que, comme mon père, j'étais fasciné aussi par la physique, la chimie et les sciences biologiques (malheureusement, je ne possède pas son génie de la mathématique). Je perdis rapidement mes illusions au sujet de cette approche purement philosophique de la nature du cerveau, de la réalité et de la signification de la vie. La psychologie semblait plus prometteuse, d'autant plus que les méthodes expérimentales qu'on y proposait semblaient laisser de la place à l'application de quelques-unes des méthodes issues des sciences physiques, des mathématiques et du génie, pour étudier la sensation, la perception, l'apprentissage, la motivation et même les fonctions mentales supérieures — la résolution des problèmes et "l'intelligence".

Ces événements datent d'avant l'avènement des amplificateurs à lampes et des oscilloscopes. On ne connaissait alors rien de précis sur les potentiels d'action nerveux ou musculaires, et personne ne se doutait encore de la nature chimique de la transmission synaptique neuromusculaire. Par contre, il me semblait alors que les philosophes s'étaient engagés dans un cul-de-sac en tentant de comprendre l'esprit à travers le seul processus du raisonnement intellectuel. Je n'étais cependant pas encore convaincu que les méthodes des sciences physiques puissent avoir beaucoup à offrir en termes d'approche méthodologique directe permettant la compréhension du fonctionnement cérébral. La psycho-physique avait l'avantage de fournir une quantification de l'expérience subjective, bien que le système nerveux central et le cerveau étaient encore considérés la plupart du temps comme une "boîte noire". Ainsi en fut-il de maintes théories et systèmes de la psychologie d'alors, incluant la psychanalyse. La connaissance des mécanismes d'action sous-tendant les fonctions mentales et les comportements était inadéquate et souvent considérée inutile. La question était de trouver le chaînon manquant entre le stimulus et la réponse, et de découvrir quelle était la contribution indépendante du cerveau en l'absence de stimulus spécifique dans l'environnement immédiat. L'éternel problème de la dichoomie cerveau-esprit continuait à planer à l'arrière-plan, tel qu'on l'avait abordé de bien des points de vue pendant mes études philosophiques. Etait-il possible qu'il s'agisse là de deux formes de réalité, intimement reliées mais non identiques? Serait-il un jour possible de comprendre le fonctionnement de l'esprit humain, à partir de la connaissance des fonctions cérébrales intimes et complexes? Avec certaines réserves, je conclus que nul ne pourrait jamais le savoir sans essayer. Mon enfance dans le Far West et le travail sur un ranch dans l'Est de l'Oregon m'avaient préparé à une approche pragmatique, suivant la philosophie de John Dewey et Charles Peirce, plutôt que l'idéalisme de Platon, Kant, Hegel et Berkeley.

Si je me remémore le passage des cinquante dernières années, je suis surpris de constater comment certaines expériences particulières semblent ressortir de la masse des événements, et comment ces expériences semblent avoir eu un effet continu sur mon orientation dans le domaine des sciences neurologiques. J'ai provisoi-

Rétablissons les faits

Les faits:
avec Aldomet*

les effets secondaires importants sont peu nombreux

Un traitement avec Aldomet* (méthyldopa, norme de MSD) ne dérange pratiquement pas le mode de vie de l'hypertendu

"ALDOMET* est un antihypertenseur très efficace dont l'efficacité demeure présente même durant plusieurs années de traitement. Les effets secondaires importants sont peu nombreux."[1]

Dans un sondage effectué chez 477 patients, 220 patients, dont 104 hommes, ont reçu une dose moyenne de 1 403 mg de méthyldopa par jour. "On a associé le traitement au méthyldopa à deux effets secondaires, soit la somnolence et la faiblesse des membres."[2]

"Avec l'administration de méthyldopa, les patients ne se sont pas plaints davantage de symptômes tels que:

- diarrhée
- impuissance
- impossibilité d'éjaculer
- vision brouillée
- dépression
- ou hypotension orthostatique."[2]

Les effets secondaires attribuables aux bêta-bloquants

Dans une étude portant sur l'utilisation du propranolol dans le traitement de l'hypertension et comprenant 450 patients, les auteurs font le commentaire suivant:

"On a dit que les avantages du propranolol à titre d'antihypertenseur comprenaient l'absence relative d'effets secondaires incommodants tels que léthargie, enchifrènement et impuissance... Toutefois, exception faite de l'enchifrènement, on n'a pas observé de différence dans la présente étude."[3]

Il serait bon de souligner que des rapports font encore état d'effets secondaires imprévisibles et incommodants après l'utilisation prolongée de bêta-bloquants.[4]

*®Marque déposée

Consulter la monographie pour obtenir de plus amples renseignements sur les réactions défavorable

1. Brest, A.N., "The Management of uncomplicated hypertension and the role of ALDOMET®" dans *Current Update—ALDOMET® (methyldopa, MSD) in the management of hypertension*, Merck Sharp & Dohme, West Point, Pa., 1978, p. 83-103.
2. Bulpitt, C.J. et Dollery, C.T., "Side effects of hypotensive agents evaluated by a self-administered questionnaire", *Br. Med. J., 3,* septembre 1973, p. 485-490.
3. "Veterans Administration Cooperative Study: Propranolol in the treatment of essential hypertension", *JAMA, 237,(21),* le 23 mai 1977, p. 2303-2310.
4. "Long-term safety of receptor-blocking drugs", (Editorial) *Lancet, 1, (8076),* le 10 juin 1978, p. 1242-1243.
(Citations 1, 2, 3 traduites)

es faits:

Aldomet*

peut convenir à un vaste choix d'hypertendus

Aldomet* convient à plusieurs types de patients

Types de patients Hypertendus atteints de:	Aldomet*†	Propranolol
Hypertrophie cardiaque	oui	utiliser avec prudence
Asthme bronchique	oui	contre-indiqué
Insuffisance rénale	oui	utiliser avec prudence
Diabète	oui	utiliser avec prudence
Enfants atteints d'hypertension	oui	utiliser avec prudence

†ALDOMET* peut même être administré aux hypertendus chez qui le choix exige que l'on tienne compte des avantages escomptés et des risques possibles du traitement.

Les faits:
avec Aldomet*

les chances de succès sont élevées

Aldomet* est un antihypertenseur très efficace

Dans plusieurs études, ALDOMET* a réduit de façon significative la pression sanguine chez 75 à 80 p.c. des patients.[5-7]

En outre, lorsqu'on l'administre avec un diurétique oral, on augmente son effet antihypertensif.[8]

Par ailleurs, en ce qui a trait aux autres traitements...

Le propranolol ne s'est pas révélé plus efficace qu'ALDOMET* pour réduire la haute pression.[9]

Dans une étude, on a rapporté que le propranolol, administré seul, a été efficace chez 52 p.c. des patients.[3]

5. Alcocer, L. et coll., "Hemodynamic and metabolic effects of methyldopa in the treatment of hypertension", *Curr. Ther. Res., 23, (1)*, janvier 1978, p. 65.
6. Sannerstedt, R. et coll., "Alpha-methyldopa in arterial hypertension, *Acta Med. Scandinav., 174,* 1963, p. 53.
7. Cannon, P.J. et Laragh, J.H., "Treatment of hypertension with alpha-methyldopa", *Pharmakotherapia, 1,* 1963, p. 171.
8. Gifford, R.W., "Hypertension—a practical guide to medical management" dans *The Hypertension Handbook*, Merck & Co. Inc., 1974, p. 83-112.
9. Prichard, B.N.C. et coll., "A within-patient comparison of bethanidine, methyldopa and propranolol in the treatment of hypertension", *Clin. Sci. Mol. Med., 51,* 1976, p. 575s-570s.

Les faits parlent d'eux-mêmes

Aldomet*

Les effets secondaires importants sont peu nombreux
Un vaste choix d'hypertendus peuvent en bénéficier
Les chances de succès sont élevées
Une posologie commode en deux prises par jour est possible

Aldomet* (méthyldopa, norme de MSD)

Le méthyldopa est contre-indiqué dans les cas d'affection hépatique évolutive et d'hypersensibilité. Il est important de savoir que pendant un traitement au méthyldopa, l'épreuve de Coombs peut devenir positive et que de l'anémie hémolytique et des troubles hépatiques peuvent survenir.

INDICATIONS: Hypertension permanente de caractère modéré ou grave.

RÉSUMÉ POSOLOGIQUE: Le traitement est habituellement amorcé à raison de 250 mg, deux ou trois fois par jour, pendant les 48 premières heures. On peut, par la suite, régler la posologie jusqu'à l'obtention des résultats désirés, de préférence à intervalles d'au moins deux jours. La dose quotidienne maximale de méthyldopa est de 3 g. Dans les cas d'insuffisance rénale, des doses plus faibles peuvent suffire. La syncope observée chez des malades âgés a été attribuée à une sensibilité accrue chez ceux qui souffraient d'artériosclérose avancée. On peut l'éviter en diminuant la posologie. Il se manifeste occasionnellement de l'accoutumance au cours du deuxième ou du troisième mois qui suit le début du traitement. L'augmentation de la posologie du méthyldopa ou l'addition au traitement d'une thiazide rétablira souvent une maîtrise efficace de la tension artérielle.

CONTRE-INDICATIONS: Maladie du foie en évolution telle qu'une hépatie aiguë ou une cirrhose, sensibilité reconnue au méthyldopa, ne convient pas dans les cas d'hypertension bénigne ou labile répondant à un traitement au moyen de sédatifs légers ou de thiazides seules, dans les cas de phéochromocytome et de grossesse. L'administrer avec prudence aux malades ayant déjà souffert d'affection ou d'insuffisance hépatique.

PRÉCAUTIONS: De rares cas d'anémie hémolytique acquise se sont produits durant le traitement au méthyldopa. S'il y a des possibilités d'anémie, faire la détermination du taux d'hémoglobine ainsi qu'une hématocritie. S'il y a anémie, faire les examens de laboratoire appropriés pour déceler la présence d'hémolyse. En cas d'anémie hémolytique, arrêter le méthyldopa. On a obtenu une prompte rémission de l'anémie simplement en cessant l'administration du méthyldopa ou en instaurant un traitement aux corticostéroïdes.

Cependant, dans de rares cas, des décès sont survenus. Il arrive que chez quelques malades soumis à un traitement continu au méthyldopa, les résultats de l'épreuve directe de Coombs deviennent positifs. On n'a pas déterminé le mécanisme exact de cette réaction ni sa portée. La fréquence de la positivité de l'épreuve de Coombs est en moyenne de 10 à 20 p.c. selon les auteurs.

Advenant un résultat, on le constate d'ordinaire dans les douze mois qui suivent le début du traitement au méthyldopa. Le retour à un résultat négatif survient dans les semaines ou les mois qui suivent l'arrêt du traitement. S'il arrive qu'une transfusion sanguine soit nécessaire, on pourra mieux évaluer l'épreuve croisée de compatibilité sanguine si l'on sait déjà que l'épreuve de Coombs est positive. L'épreuve de compatibilité mineure de malades chez qui le résultat de l'épreuve de Coombs est alors positif peut indiquer une incompatibilité. Il faut dans ce cas faire une épreuve indirecte de Coombs. Si elle est négative, on pourra alors faire la transfusion de ce sang dont la compatibilité a, par ailleurs, été prouvée par l'épreuve croisée de compatibilité majeure. Devant un résultat positif, il revient à l'hématologue ou au spécialiste en problèmes de transfusion de déterminer l'opportunité d'une transfusion.

On a remarqué en de rares occasions une leucopénie réversible portant surtout sur les granulocytes. On a rapporté quelques rares cas d'agranulocytose clinique, mais la numération des granulocytes et des leucocytes est rapidement revenu à la normale après l'abandon du médicament.

On a parfois observé de la fièvre au cours des trois premières semaines de traitement au méthyldopa, fièvres s'accompagnant, dans certains cas, d'éosinophilie ou d'anomalies dans une ou plusieurs explorations fonctionnelles du foie. Un ictère accompagné ou non de fièvre peut également survenir; habituellement, les premiers symptômes se manifestent au cours des deux ou trois premiers mois du traitement. On a rapporté de rares cas de nécrose hépatique fatale. La biopsie du foie pratiquée chez plusieurs malades souffrant d'insuffisance hépatique a révélé un foyer microscopique de nécrose, phénomène compatible avec une hypersensibilité au médicament.

On doit procéder périodiquement à une exploration fonctionnelle du foie, à des numérations leucocytaires ainsi qu'à la détermination de la formule différentielle leucocytaire, au cours des six à douze premières semaines de traitement, ou chaque fois que se déclare une fièvre inexpliquée. En présence de fièvre, d'anomalies dans les tests de la fonction hépatique ou d'ictère, il faut arrêter le traitement. Lorsque le méthyldopa est administré avec d'autres médicaments antihypertensifs, il peut potentialiser l'action de ces derniers. Une surveillance étroite des malades s'impose afin de déceler tout effet secondaire ou toute manifestation inusitée d'idiosyncrasie au médicament.

Il peut être parfois nécessaire de réduire les doses d'anesthésiques dans le cas des malades traités au moyen d'ALDOMET* Si, au cours de l'anesthésie, de l'hypotension se manifeste, on peut habituellement la maîtriser à l'aide de vasopresseurs. Les récepteurs adrénergiques restent sensibles pendant le traitement au méthyldopa. De l'hypertension peut parfois se manifester chez les malades traités à l'aide d'ALDOMET* et qui subissent une dialyse, ce procédé éliminant le médicament.

Dans de rares cas, on a observé des mouvements choréo-athétosiques involontaires chez les malades traités à l'aide du méthyldopa et souffrant d'une affection cérébrovasculaire bilatérale grave; il faut arrêter le traitement dès l'apparition de tels symptômes.

Le méthyldopa produisant une fluorescence dans l'urine, aux mêmes longueurs d'onde que les catécholamines, on peut croire, à tort, à la présence de ces substances dans l'urine et poser, de ce fait, un diagnostic erroné de phéochromocytome. Le méthyldopa ne doit donc pas être employé comme moyen de diagnostic du phéochromocytome.

Emploi chez la femme enceinte: A l'heure actuelle, l'expérience clinique et les études à long terme sur l'effet du méthyldopa chez la femme enceinte sont encore limitées. C'est pourquoi l'utilisation de ce produit, en cas de grossesse avérée ou soupçonnée, nécessite que l'on soupèse les avantages du médicament pour la mère en regard des risques éventuels pour le foetus.

RÉACTIONS DÉFAVORABLES: *Troubles cardio-vasculaires:* On a noté une aggravation de l'angine de poitrine; réduire la posologie si des signes d'hypotension orthostatique apparaissent; il se produit, à l'occasion, de la bradycardie. *Troubles neurologiques:* Les effets associés à un abaissement efficace de la tension artérielle sont les suivants: vertiges, étourdissements et symptômes d'insuffisance cérébrovasculaire. La somnolence, habituellement passagère, se produit parfois au début du traitement ou chaque fois que l'on augmente la dose. La céphalée, l'asthénie ou la faiblesse sont aussi des symptômes passagers qu'on observe au début du traitement. On a rarement rapporté de la paresthésie, du parkinsonisme, des troubles psychiques comprenant cauchemars, psychose ou dépression légères et réversibles et un seul cas de paralysie bilatérale de Bell. *Troubles gastro-intestinaux:* Il se produit parfois des réactions que l'on peut soulager en diminuant la dose. Ce sont: légère sécheresse de la bouche et certains symptômes gastro-intestinaux comprenant la distension abdominale, la constipation, la flatulence et la diarrhée; il se produit rarement des nausées et des vomissements. *Troubles hématologiques:* On a rapporté la positivité de l'épreuve directe de Coombs, de l'anémie hémolytique acquise, de la leucopénie et de rares cas de thrombocytopénie. *Troubles toxiques et allergiques:* On a parfois rapporté de la fièvre associée au médicament, des anomalies dans l'exploration fonctionnelle du foie avec ictère et atteinte hépatocellulaire (voir la rubrique PRÉCAUTIONS) ainsi qu'une élévation de l'urée sanguine. On a rarement noté de l'éruption cutanée, de la sensibilité de la langue ainsi que de la glossophytie, de la pancréatite et de l'inflammation des glandes salivaires. *Troubles endocriniens et métaboliques:* On a rapporté, quoique rarement: le gonflement des seins, la galactorrhée, la diminution de la libido, l'impuissance; le gain pondéral et l'oedème se manifestent parfois et on peut les soulager par l'administration d'un diurétique thiazidique.

Si l'oedème s'accentue et si des signes de congestion pulmonaire apparaissent, cesser l'administration du médicament. *Troubles divers:* On a rapporté de l'enchifrènement occasionnel, de l'arthralgie et de la myalgie légères; il peut arriver que l'urine exposée à l'air devienne foncée.

RENSEIGNEMENTS COMPLETS SUR DEMANDE.

PRÉSENTATION: Les comprimés ALDOMET* sont laqués, jaunes, biconvexes et ils portent sur un côté le sigle MSD. **Ca 8737**—Le comprimé porte l'inscription MSD 135 sur une face; il renferme 125 mg de méthyldopa et il est présenté en flacons de 100 et de 1 000. **Ca 3290**—Le comprimé porte l'inscription MSD 401 sur une face; il renferme 250 mg de méthyldopa et il est présenté en flacons de 100 et de 1 000. **Ca 8733**—Le comprimé porte l'inscription MSD 516 sur une face; il renferme 500 mg de méthyldopa et il est présenté en flacons de 100 et de 250. **Ca 3293**—L'injection d'ester d'ALDOMET* HCl, solution limpide et incolore, renferme 250 mg de chlorhydrate de méthyldopate injectable aux 5 mL. Présentée en ampoules de 5 mL.

ADM-9-471-JA-F

PAAB
CCPP

MSD
MERCK SHARP & DOHME CANADA LIMITÉE
C.P. 1005, POINTE-CLAIRE, DORVAL H9R 4P8

rement étiqueté ces expériences empreintes, par analogie avec les mécanismes de même nom qui ont été décrits au début de la vie animale. Un de ces événements dominants s'est produit lors de mes deux premières années à l'Université Willamette, alors que je travaillais à temps partiel à l'hôpital psychiatrique de l'Etat pour tenter de boucler mes fins de mois. Ayant fait la connaissance de la fille, par ailleurs fort jolie, du directeur de l'hôpital, le privilège d'assister aux conférences du personnel m'a été consenti et il m'a été possible d'interviewer et de vivre en compagnie de certains des patients. Ce fut une de mes premières expériences de l'effet de la maladie cérébrale sur le fonctionnement de l'esprit; j'en fus profondément troublé. Je fus également impressionné par la précarité de l'équilibre mental. Mes notions philosophiques de la relation existant entre le cerveau et l'esprit devaient être reconsidérées, vu que les processus intellectuels et le monde mental dans lequel vivaient ces patients apparaissaient si différents, en même temps que si semblables aux nôtres. J'ai été également profondément affligé par la souffrance de ces patients et par notre incapacité à leur fournir un traitement efficace. J'ai été aussi fortement impressionné par la valeur de ces déviations de l'activité mentale pour mieux comprendre la fonction cérébrale normale, et cette impression ou empreinte m'est restée; ma carrière toute entière fut ainsi orientée.

C'est aussi à ce moment que ces impressions furent renforcées par une autre expérience personnelle, impliquant cette fois l'un de mes meilleurs amis et confrères, lequel était alors l'un des étudiants les plus brillants de l'Université Willamette. Ce jeune homme prometteur devint tellement dérangé et confus dans ses efforts d'adaptation à la vie universitaire et à la pensée, et en particulier au conflit existant entre les croyances religieuses et les enseignements philosophiques, qu'il a été incapable de faire face aux problèmes intelleectuels qu'il expérimentait, et en vint à se suicider. J'ai trouvé dans ces expériences la motivation qui m'a permis de réaliser ma première thèse au Collège Reed à Portland, en Oregon. Cette thèse a tenté d'analyser objectivement les causes de telles tragédies de la vie étudiante. Intitulée "Optimism and pessimism in college environments", elle a été publiée deux ans après ma graduation en 1927 dans le "Journal of Sociology". Ce fut ma première publication quasi-scientifique[15]. Ces expériences ont marqué définitivement l'orientation de mes intérêts dans le domaine des sciences neurologiques, en m'inculquant un biais permanent envers l'importance individuelle et sociale (et potentiellement de la tragédie) du désordre et de la maladie mentale, et envers la nécessité d'étudier les maladies mentales pour comprendre le fonctionnement du cerveau et de l'esprit.

J'ai également eu l'occasion de subir une autre empreinte, alors que j'étais étudiant au Reed College. J'avais un confrère de classe et collègue du département de psychologie, Louis Goodman, qui s'était immergé dans l'étude de la psychanalyse, pendant que je m'immergeais moi-même dans l'étude de la psychologie comportementale et réflexe, laquelle était en vogue à ce moment. Louis Goodman et moi-même furent presque renvoyés du Collège Reed, en raison de certaines expériences psychologiques extra-curriculaires qui nous avaient permis d'étudier les effets de certaines substances hallucinogènes sur nous-mêmes. Avant leur fin soudaine, ces expériences produisirent une impression indélébile sur chacun de nous. Cette empreinte a dû être également efficace chez Louis Goodman, vu qu'il est devenu l'un des pharmacologues les plus prestigieux d'Amérique. De mon côté, j'ai été très impressionné par l'importance des effets qu'une très petite quantité de substance chimique pouvait avoir sur l'ensemble de l'organisation perceptuelle et intellectuelle de l'esprit humain. Cette impression a constitué un autre biais de ma carrière, bien qu'elle n'ait porté fruit que quelque quarante ans plus tard, lorsque je me suis aventuré dans le domaine de la neuro-chimie et de la neuro-pharmacologie, dans un effort de compréhension des mécanismes synaptiques cérébraux, et dans une recherche des corrélats chimiques de certains états de conscience.

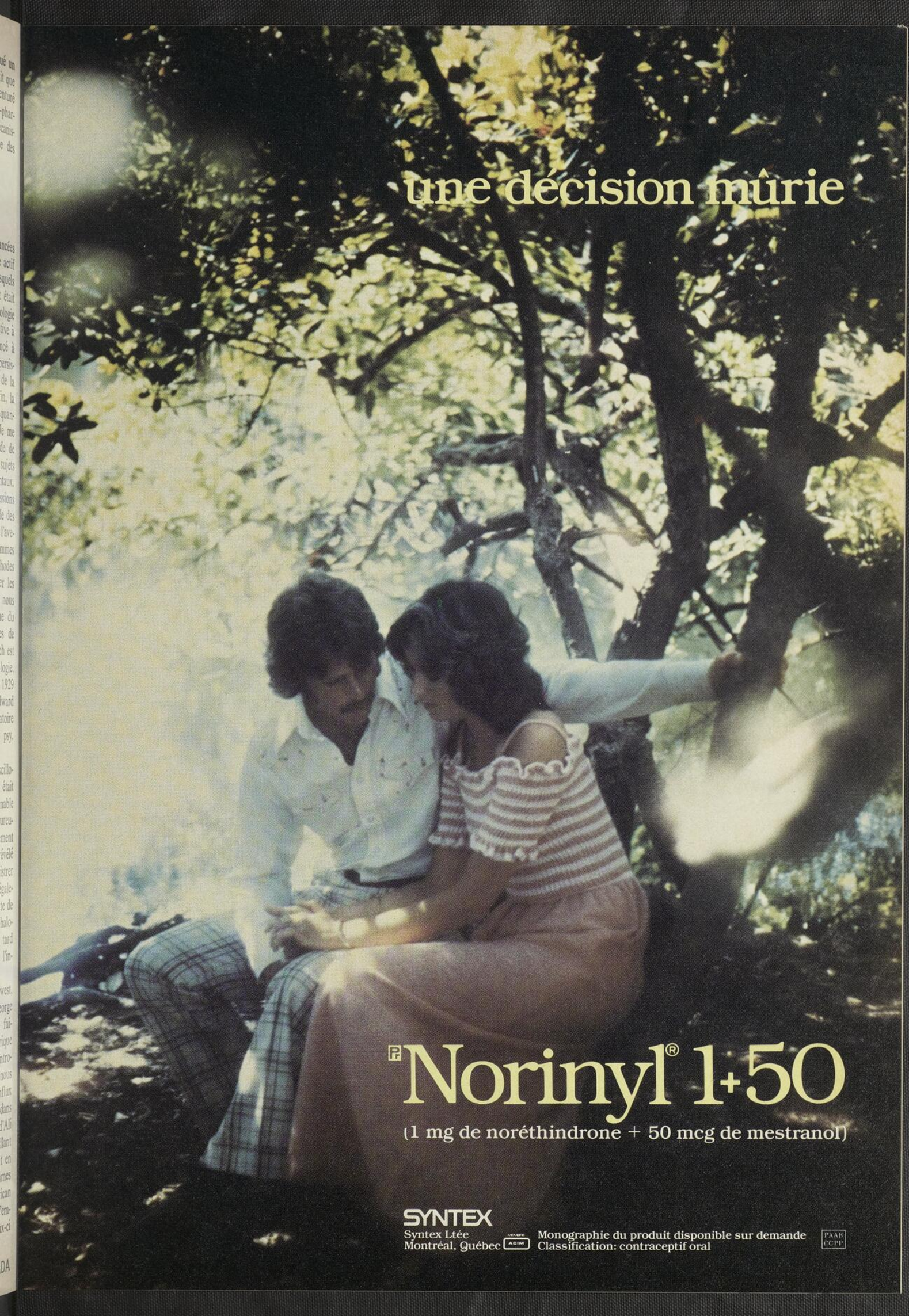
De la psychologie à l'électro-physiologie

En 1929, dès le début de mes études avancées à l'Université d'Oregon, je faisais partie d'un groupe actif d'étudiants en psychologie expérimentale, parmi lesquels se trouvait Ted Ruch. Le directeur du département était alors Edmund Conklin, un spécialiste de la psychologie anormale, lequel devait contribuer de façon significative à mon orientation dans cette direction. J'ai commencé à étudier la perception visuelle du mouvement, la persistance rétinième, l'imagerie de l'idée, le phénomène de la réversibilité de la forme et de la perception et, enfin, la persistance du comportement[16]. J'ai même tenté de quantifier l'illusion de mouvement du phénomène phi. Je me suis aussi initié aux méthodes expérimentales d'étude de l'apprentissage et du rappel mnémonique chez les sujets humains, aussi bien que chez les animaux expérimentaux.

Ted Ruch et moi avons eu de longues discussions jusque tard dans la nuit avec nos collègues de l'Ecole des études avancées de l'Université d'Oregon, concernant l'avenir de la psychologie expérimentale. Nous en sommes tous les deux venus à la conclusion que des méthodes plus directes devaient être développées pour étudier les mécanismes du fonctionnement cérébral. Aucun de nous n'était satisfait de la phénoménologie psychologique du moment, en dépit de l'amélioration des méthodes de quantification. Lorsqu'il a quitté l'Oregon, Ted Ruch est allé à Yale se joindre à John Fulton en neurophysiologie, et je suis moi-même allé à l'Université d'Iowa de 1929 à 1931, pour étudier sous la direction de Lee Edward Travis, lequel venait tout juste d'établir un laboratoire d'électro-physiologie au sein du département de psychologie.

En Iowa, les amplificateurs à lampes et les oscillographes à miroirs étaient disponibles, si bien que l'on était alors capable d'enregistrer avec une précision raisonnable l'activité électrique des nerfs et des muscles. Malheureusement, les amplificateurs construits pour l'enregistrement de l'activité nerveuse et musculaire ne nous ont pas révélé le rythme alpha, lorsque nous avons tenté d'enregistrer l'activité électrique cérébrale. Nous ignorions alors également que Hans Berger, en Allemagne, venait tout juste de publier son premier article: "Uber das Elektrenkephalogram des Menschen"[3]. Ce n'est que deux ans plus tard que j'ai entendu parler des travaux de Berger, par l'intermédiaire d'Adrian.

De ma position avantageuse dans le Midwest, il me devint vite possible d'entrer en contact avec George Bishop et Howard Bartley de Saint-Louis, lesquels faisaient leurs premières observations de l'activité électrique du cerveau. Il y eut aussi Gasser et Erlanger qui introduisirent l'oscilloscope à rayons cathodiques. Ceci nous permit d'obtenir les premières images précises de l'influx nerveux et des composantes du potentiel d'action dans les nerfs périphériques. Un jeune Français du nom d'Ali Monnier travaillait alors dans leurs laboratoires, allant ainsi de la physique à la physiologie, un cheminement en sens inverse par rapport au mien. Nous nous sommes rencontrés pour la première fois au Congrès de l'American Physiological Society, à Chicago. Son style m'a plu d'emblée. Nous avons discuté des travaux de Lapicque, ceux-ci


une décision mûrie
Pr Norinyl® 1+50
(1 mg de noréthindrone + 50 mcg de mestranol)
SYNTEX
Syntex Ltée
Montréal, Québec
ACIM
Monographie du produit disponible sur demande
Classification: contraceptif oral
PAAB
CCPP

m'ayant intrigué depuis déjà quelque temps. Ali Monnier retourna à Paris pour y installer un laboratoire d'électrophysiologie, équipé d'oscilloscopes à rayons cathodiques qu'il ramenait de Saint-Louis. Je pris bientôt la décision d'aller à Paris pour travailler avec lui et déterminer la véracité de cette idée d'isochronisme dans la transmission de l'influx nerveux aux jonctions synaptiques et neuro-musculaires.

Heureusement, la Fondation Rockefeller, par l'intermédiaire du Conseil National de la Recherche, a donné son approbation à ce projet. Le travail pendant deux ans avec Ali, à la suite de mon doctorat en Iowa, s'est avéré une expérience extraordinaire, à la fois du point de vue scientifique et personnel. Ali était un véritable biophysicien, capable de travailler avec les formulations mathématiques complexes des théories de l'excitabilité nerveuse et d'arriver à une certaine valeur prédictive. Il m'a donné de nombreuses leçons d'électrophysiologie et, ensemble, nous avons appris beaucoup sur les principes de l'excitabilité, de la conduction et de la rhythmique au sein de la membrane nerveuse. Cependant, nous en avons démontré beaucoup plus à propos des pseudo-chronaxies qu'à propos de la valeur de la chronaxie en elle-même. Nous avons montré qu'il y avait une relation linéaire entre le courant et la fréquence de décharge répétitive dans le nerf du crustacé[29]. C'est Ali qui m'a introduit auprès d'Adrian, Eccles, Sherrington, A.V. Hill, Bronk, Fessard, Gerard, Gasser, Erlanger, F.O. Schmitt, Rushton et bien d'autres.

Ma carrière en neuro-physiologie fut alors bien établie, grâce à cette association personnelle fort plaisante avec Ali Monnier, bien que mes objectifs par rapport aux sciences neurologiques n'aient point changé depuis le début. Nos cheminements se séparèrent lorsque je m'intéressai à l'électro-encéphalographie, en 1933, alors que je travaillais dans les nouveaux laboratoires d'électro-physiologie établis grâce à une subvention de la Fondation Rockefeller à l'Hôpital Bradley de l'Université Brown. C'est là qu'Ali et moi avons fait nos dernières expériences communes sur la synapse artificielle, démontrant dans un nerf de homard que l'impulsion au sein d'un nerf pouvait exciter et générer une autre impulsion nerveuse dans une fibre adjacente, sans l'aide d'une synapse[30]. Ceci a par la suite été appelé "éphapse" par Arvanitaki. Harry Grundfest a d'ailleurs résumé de très bonne façon les fonctions réciproques des "éphapses" et des synapses dans le premier Programme d'Etude en Sciences Neurologiques[12].

L'axonologie, au sens strict du terme, fut alors laissée de côté pour quelque temps. Ali Monnier est retourné à ses études bio-physiques des membranes nerveuses qu'il avait interrompues en 1939 au début de la guerre. Herbert Gasser, qui venait tout juste de s'installer à l'Institut Rockefeller de Saint-Louis, devint un ami et un conseiller scientifique de grande valeur, grâce à mon amitié avec Ali Monnier. Je respectais beaucoup, mais ne suivais pas toujours ses recommendations. Il pensait que je perdais probablement mon temps en entreprenant des études de l'activité électrique du cerveau, car il pensait qu'il était peu probable que l'on apprenne quoi que ce soit des ondes cérébrales, vu qu'elles représentaient probablement seulement une sommation complexe de la masse des potentiels d'action nerveux, dont l'analyse aurait été elle-même beaucoup trop compliquée pour être utile. Je prétendais, un peu naïvement, qu'il devait y avoir bien plus que des potentiels d'action impliqués dans l'activité électrique du cerveau et que, à long terme, nous pourrions enregistrer des signes électriques d'activité cérébrale chez des animaux et des hommes pendant leur comportement. L'électro-encéphalogramme était particulièrement sensible aux états de conscience altérés dans le sommeil et l'éveil, aux états métaboliques anormaux du cerveau, de même qu'aux états d'excitabilité généralisée, montrant particulièrement des changements frappants au cours des décharges épileptiques.

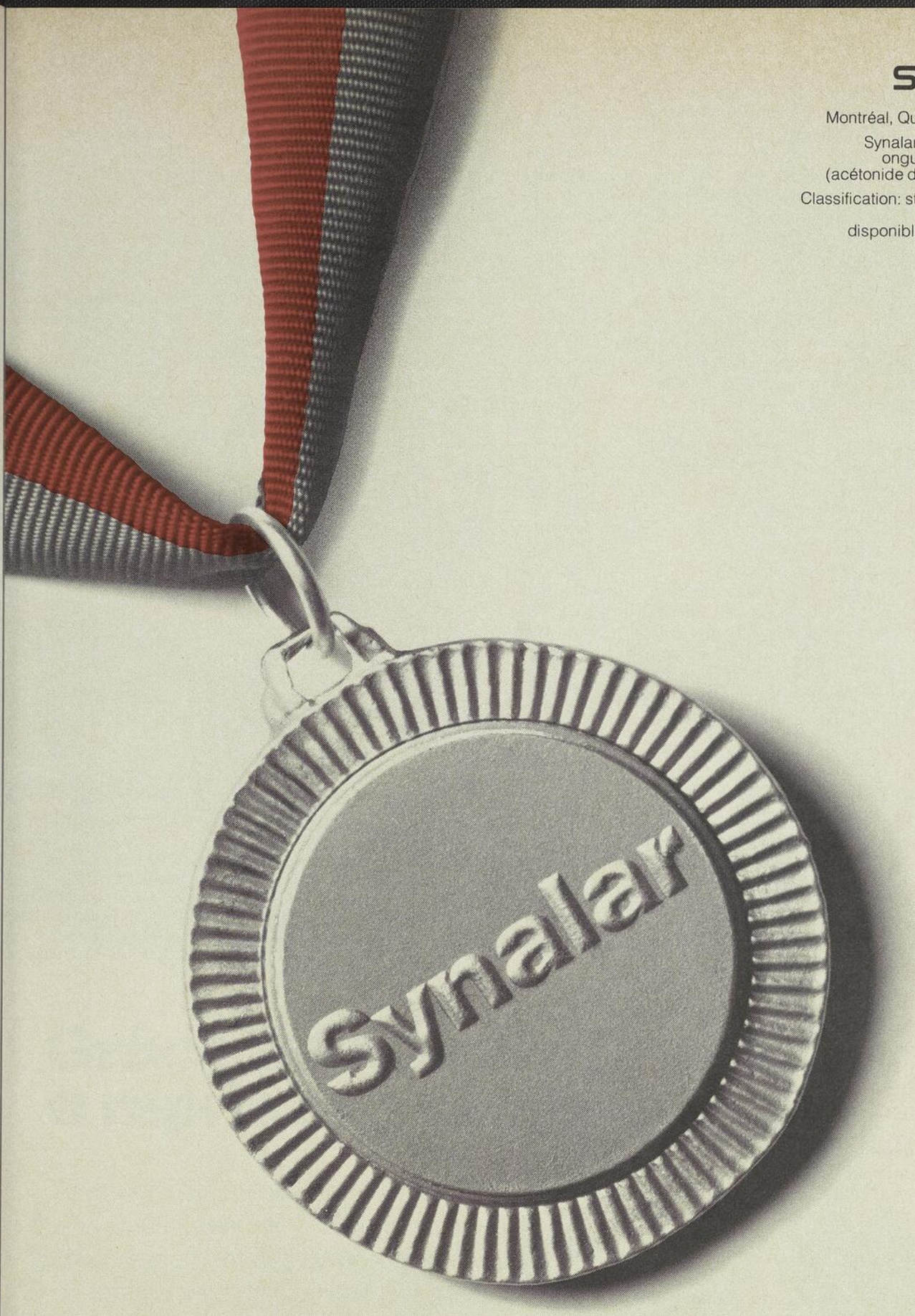
A l'aide d'électrodes implantées chez les animaux libres de leurs mouvements ,il a été démontré que toutes les parties du cerveau, en surface et en profondeur, étaient affectées par des stimuli sensoriels spécifiques qui avaient une signification pour le comportement de l'animal non anesthésié. Des expériences de conditionnement ont montré que les réponses pouvaient aussi se produire indépendamment des stimuli sensoriels. Certaines explications cliniques, tels le diagnostic et la localisation d'un processus épileptique dans le cerveau humain, la localisation de lésions cérébrales, de même que de maladies métaboliques, devinrent alors immédiatement très évidentes. Je n'avais alors encore aucun entraînement en médecine, mais ceci a représenté un autre tournant mais non un changement d'objectif. Mon contact avec des biophysisiens, tels que Ali Monnier, Frank Schmitt et K.C. Cole, m'avait fourni des perspectives d'avenir très stimulantes. Mais il semblait qu'il se passerait encore beaucoup de temps, avant que notre connaissance des propriétés moléculaires du tissu nerveux puisse être appliquée à la compréhension de la relation cerveau-esprit. Mes études philosophiques m'avaient amené à poser certaines questions concernant le réductionnisme lié à l'approche moléculaire de ce problème. N'étions-nous pas alors sur une fausse route, ce qui augmentait notre compréhension de phénomènes de plus en plus petits?

Les enregistrements à l'aide d'amplificateurs de courant direct et les études préliminaires à l'aide de micro-électrodes m'avaient convaincu qu'il y avait beaucoup plus dans l'activité électrique cérébrale que la sommation de potentiel d'action nerveux[17-19]. Est-ce que la réponse devait nous venir d'études plus raffinées des propirétés biophysiques de la membrane nerveuse de cellules isolées et de synapses ou encore de la structure microscopique et des inter-connexions d'assemblage neuroniques de grandes tailles, ainsi que de leur organisation fonctionnelle en relation avec les processus mentaux et avec le comportement?

En collaboration avec Léonard Carmichael, alors directeur du département de psychologie à Brown, il m'a été possible de confirmer plusieurs des découvertes de Berger concernant l'électro-encéphalogramme humain, et ce, grâce aux excellents amplificateurs et à l'équipement d'enregistrement construit par notre ingénieur en électronique Howard Andrews[20-24]. Nous étions alors en contact étroit avec Hal Davis et Alex Forbes de Boston, de même qu'avec Adrian et Matthews à Cambridge, ce qui permettait une compétition fort stimulante dans ces premiers jours du développement de l'électro-encéphalographie.

En 1935, je suis retourné à Paris pour défendre ma thèse de doctorat sur les propriétés électriques des systèmes neuro-musculaires du crustacé, tout en présentant une seconde thèse sur l'électro-encéphalographie. Ce fut cette seconde thèse, la moins importante, qui a créé le plus d'intérêt à ce moment. Alfred Fessard faisait parti de l'audience. Il avait déjà amorcé des expériences électro-encéphalographiques importantes qui devaient mener vers un développement rapide de cette technique en France. Fessard, de même que G. Durup, ont probablement été les premiers à observer le conditionnement du rythme alpha l'humain, grâce à l'observation fortuite suivant laquelle une stimulation lumineuse de courte durée était efficace, lorsque répétitive, pour bloquer le rythme alpha, et ce, même quand la lumière était éteinte entre ces stimuli[6]. Fessard avait été préparé à cette observation par son entraînement en psychologie chez Henri Piéron.

En 1935, alors que j'étais en Europe, j'ai visité



SYNTEX
Syntex Ltée
Montréal, Québec H4P 2B5

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

Classification: stéroïde topique
Monographie
disponible sur demande

MEMBRE ACIM

PAAB CCPP

Un service exceptionnel dans le domaine des stéroïdes topiques

Hans Berger à Jena, de même que Tonnies et Kornmuller au Buch bei Berlin où ils travaillaient très activement à l'étude électro-encéphalographique d'animaux expérimentaux, dans les laboratoires de l'institut de Recherches d'Oscar Vogt. J'ai été très impressionné par les travaux d'Oscar et Cecile Vogt, bien que j'étais un peu sceptique par rapport à leur subdivision cytoarchitectonique du cerveau, parce qu'elle me semblait trop poussée, subdivision que Kornmuller tentait d'ailleurs de confirmer par l'étude des types ou configurations locales de l'activité électrique spontanée.

Je suis retourné aux Etats-Unis en passant par l'Angleterre où j'ai comparé les résultats d'Adrian et Matthews de Cambridge avec ceux de Grey Walter et Golla de Londres. Nous entretenions tous de grandes espérances pour l'avenir de l'électro-encéphalographie, en dépit de notre compréhension très rudimentaire de ses fondements physiologiques. Il n'y avait aucun doute que l'amélioration des techniques d'étude de l'activité électrique cérébrale, chez l'animal et l'homme en comportement éveillé, offrirait des possibilités stimulantes d'amélioration des connaissances du mécanisme cérébral sous-jacent des processus mentaux et du comportement. Des applications dans le domaine du diagnostic et de la compréhension des altérations de la fonction cérébrale, à la fois pour les maladies neurologiques et psychiatriques, ont grandement contribué au développement rapide de l'électro-encéphalographie au cours des années trente.

Il y eut aussi, à ce moment, une autre rencontre qui s'est avérée fort utile. Wilder Penfield est venu donner une conférence à l'Université de Brown et nous nous sommes rencontrés dans notre laboratoire d'électro-encéphalographie nouvellement construit. Bien qu'un peu sceptique, il avait trouvé extrêmement intéressante l'idée d'utiliser l'électro-encéphalographie chez l'épileptique, et il accepta d'en faire l'essai. Nos intérêts communs pour le cerveau et pour le ski nous ont immédiatement rapprochés, l'attrait du ski dans les montagnes des Laurentides était tout à fait majeur. Une première collaboration a été rendue possible en déménageant d'abord de Providence à Montréal et en m'installant ensuite à l'Institut Neurologique de Montréal en 1938. Cette collaboration s'est avérée des plus plaisantes et productives, car Penfield était un véritable scientifique, aussi bien qu'un grand neuro-chirurgien et un philosophe. Ensemble, nous avons pu étudier le cerveau humain et vérifier nos hypothèses sur des animaux expérimentaux.

Vint ensuite la guerre. Nous nous sommes alors intéressés à l'application des techniques électro-physiologiques à l'étude des lésions cérébrales et nerveuses, à quelques efforts infructueux pour effectuer la sélection des pilotes à l'aide d'électro-encéphalographie, à l'étude de l'évanouissement et au développement de mesures de protection pour les pilotes impliqués dans la bataille d'Angleterre, à l'étude du mal de mer et au développement de remèdes pouvant servir aux soldats pendant la traversée de la Manche, en vue de l'invasion de la France et, enfin, aux études des réactions cérébrales face aux antibiotiques qui venaient tout juste d'être découverts (25). J'étais alors très occupé, d'autant plus que j'ai profité d'un cours accéléré de trois ans à McGill pour obtenir mon diplôme de médecin et que je me suis marié à une Canadienne dont le support m'a été extrêmement précieux.

Les possibilités offertes par l'Institut Neurologique de Montréal pour l'étude de l'organisation fonctionnelle du cerveau humain, utilisant la stimulation électrique et, soit l'enregistrement direct à l'aide d'électrodes implantées, soit l'examen des parties exposées du cerveau de patients éveillés et capables de rapporter leurs expériences subjectives, nous fournit une masse imposante de données à travers les années. Penfield et moi avons résumé ces observations en 1954, en même temps que nous avons fourni quelques interprétations préliminaires, et souligné certaines questions encore sans réponse[42].

Nous nous devions de profiter au maximum de cette situation expérimentale unique où il était possible de combiner les observations électro-physiologiques et psychologiques, chez un sujet capable de réponses verbales et de descriptions de son vécu subjectif, tout en assurant, bien entendu, les conditions nécessaires au traitement neuro-chirurgical et au bien-être des patients (figure 1). Avec les techniques relativement rudimentaires que nous possédions, il nous a été possible de mettre en évidence la localisation de certaines aires sensorielles

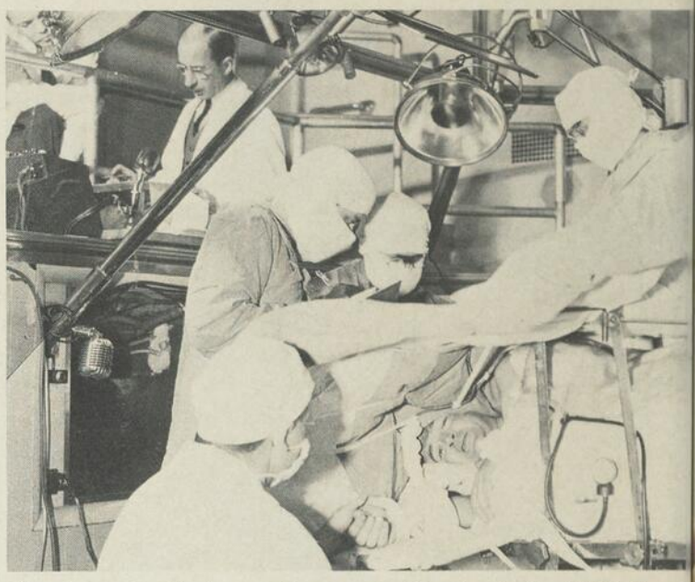


Fig. 1 — Installation typique pour l'étude de l'activité électrique du cortex cérébral humain. Dans une enceinte vitrée, on voit le docteur Jasper en train de procéder à l'enregistrement de l'activité électrique cérébrale, tel qu'enregistré à l'aide d'électrodes placées sur la surface du cerveau, (n'apparaissant pas sur cette image) chez un patient opéré pour épilepsie focale par le docteur Penfield et ses associés, à l'Institut Neurologique de Montréal. On voit le Dr Courtois regardant le tracé EEG dans la galerie.

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]

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

Anafranil®
Geigy

Dorval, Qué.
H9S 1B1

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

Renseignements thérapeutiques à la page 928

G-7004-R

simples et la représentation motrice au sein du cortex cérébral, de même que d'observer l'interférence, la distorsion et l'arrêt de fonctions plus complexes tels la parole, la perception et l'enregistrement mnémonique. Le rappel d'expériences visuelles et auditives, à l'aide de stimulations électriques, ou pendant la décharge épileptique dans les régions temporales chez certains patients souffrant de cette maladie, a été particulièrement frappant mais difficile d'interprétation. La stimulation électrique des aires de la parole a toujours servi à son arrêt ou à sa distorsion, jamais à sa création. Ainsi, si les sites d'encodage de l'information, rappelée par la stimulation de régions localisées des lobes temporaux, étaient situés sous les électrodes de stimulation, pourquoi ces sites n'étaient-ils pas aussi bloqués? Est-ce que les sites d'encodage étaient localisés ailleurs, mais activés par la stimulation temporale locale? L'enregistrement mnémonique pouvait être bloqué par la stimulation électrique du système limbique (amygdales et hippocampe), mais il semblait peu probable que les circuits synaptiques complexes sous-jacents, servant à l'enregistrement mnémonique, puissent être situés uniquement dans ces structures relativement simples. De plus, pourquoi certains rappels mnémoniques pouvaient être évoqués chez seulement certains patients épileptiques, et pourquoi n'y avait-il qu'un seul rappel chez chacun de ces patients?

Penfield émit l'hypothèse qu'il devait y avoir un système spécialisé de neurones, indépendants de ceux qui étaient impliqués à la réception et au traitement de l'information sensorielle, et dans l'exécution directe du comportement moteur. Il nomma cette structure hypothétique "système centrencéphalique", par analogie avec le plus haut niveau d'intégration neuronique de Hughlings Jackson. L'expérience consciente, telle qu'opposée aux fonctions sensorimotrices inconscientes, semblait requérir l'activation du système centrencéphalique, avec la stimulation simultanée des circuits thalamocorticaux impliqués dans la transmission et le traitement d'information sensorielle, spécifique et détaillée, de même que dans l'évocation de réponses motrices suivant des modèles pré-établis. Cette hypothèse fut un réel défi qui suscita un courant de recherches neurophysiologiques beaucoup plus précis.

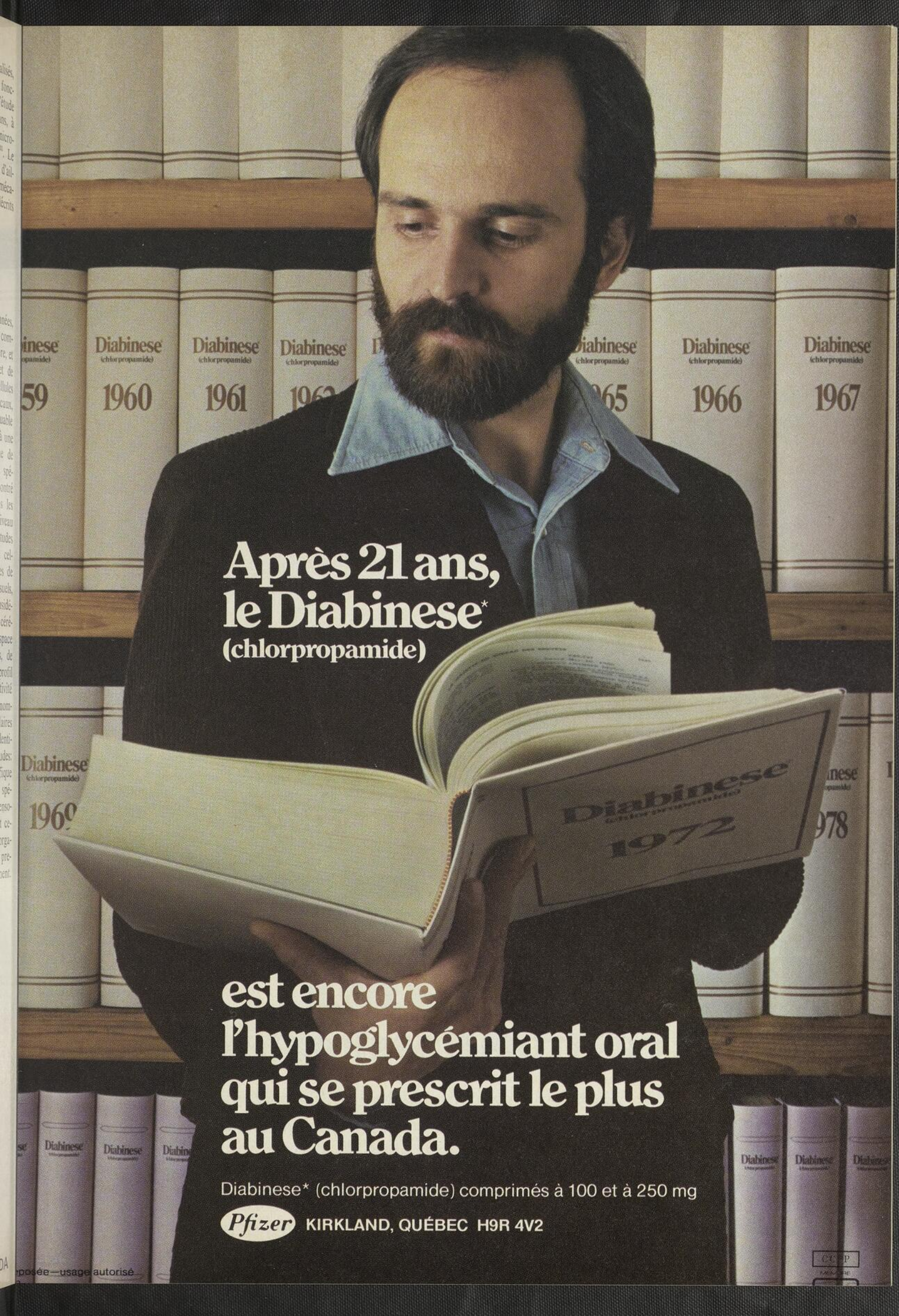
Moruzzi et Magoun[40] ont alors présenté leur découverte neurophysiologique concernant la formation réticulée, laquelle se distinguait clairement des principales voies sensorielles et motrices, en même temps qu'elle apparaissait contrôler certains états comportementaux de sommeil et d'éveil, et exercer un contrôle général de l'activité électrique sur l'ensemble des structures corticales et sous-corticales, de même que sur leurs projections vers les arcs réflexes au niveau de la moelle. Nous avons été capables de confirmer ces résultats chez des animaux expérimentaux, de même que de confirmer et supplémenter certaines observations précédentes de Morison et Dempsey[39] sur les fonctions de régulation et d'intégration du thalamus intra-laminaire, que nous avons proposé de nommer "système réticulaire thalamique". Nous avons également proposé que ces systèmes réticulaires pourraient être impliqués, d'une façon ou d'une autre, dans la perte de conscience soudaine et rapidement réversible de certaines formes d'attaques épileptiques, comme l'absence du petit mal[27].

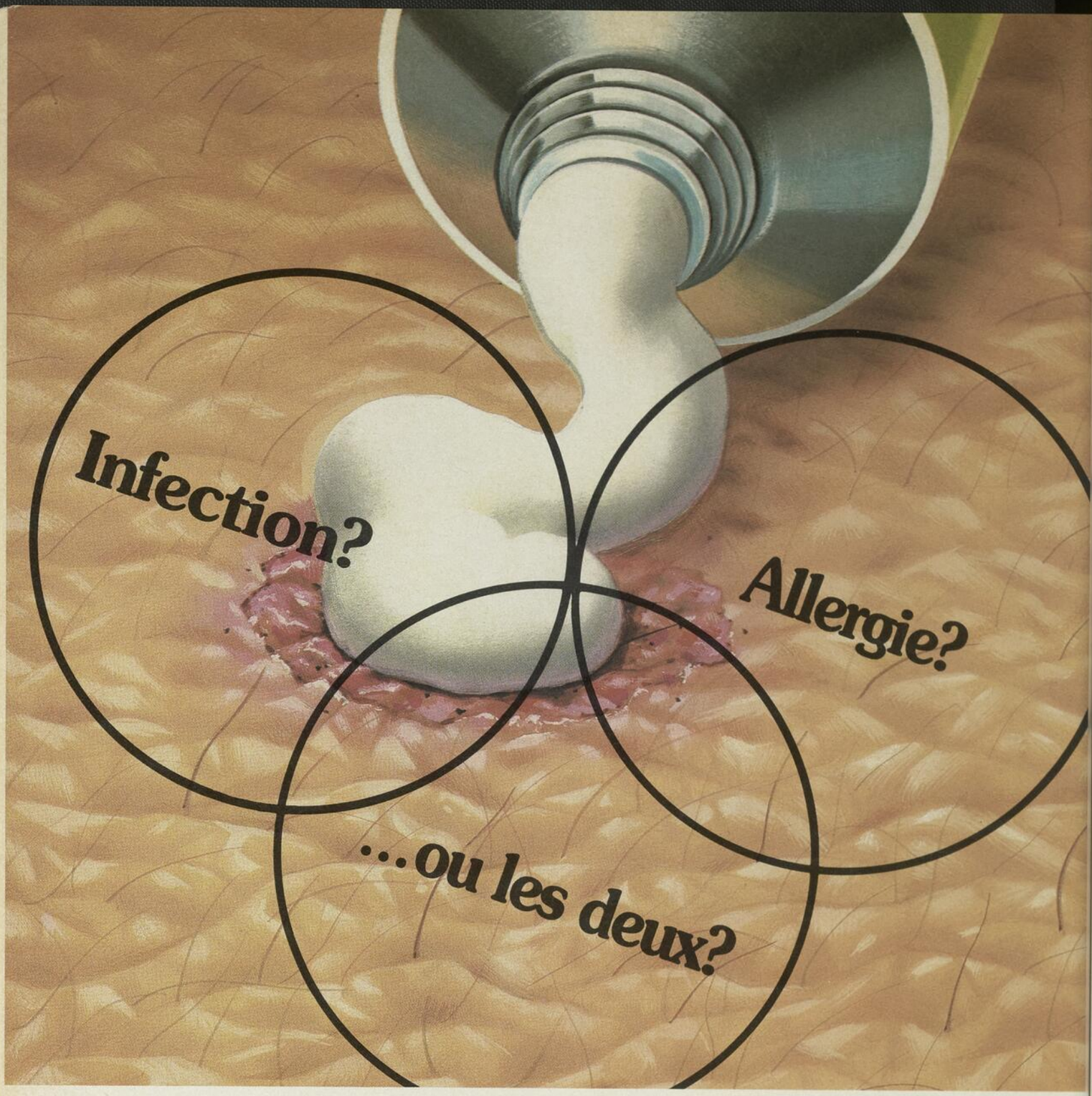
A la Conférence Laurentienne de 1953[1], on se demandait principalement si l'expérience consciente, par opposition au sommeil et à certaines formes d'inconscience (par exemple: l'anesthésie légère liée aux barbituriques) dans lesquelles les principaux systèmes moteurs et sensoriels semblent encore intacts, était due à l'action intégrative du cerveau dans son ensemble, ou était plutôt dépendante de certains systèmes neuroniques spécialisés, capables d'une action d'intégration générale sur les fonctions spécifiques sensorimotrices et mentales. L'étude de ce problème a beaucoup progressé depuis 20 ans, à l'aide de techniques plus raffinées, anatomiques, microphysiologiques, neurochimiques et histochimiques[7,9,31]. Le substract anatomique probable de ce système a été d'ailleurs magnifiquement décrit par Scheibels[45,46]; les mécanismes d'intégration thalamique ont de plus été décrits au niveau cellulaire par Purpura[44].

Fonction d'analyse et d'intégration de cellules isolées et d'assemblages neuroniques

Au cours de ces quelques dernières années, l'usage de micro-électrodes a permis d'étudier le comportement des animaux éveillés et sous anesthésie légère, et de mettre en évidence les profils de décharges et de réponses au niveau cérébral, à la fois dans les cellules individuelles et dans les assemblages cellulaires locaux, démontrant une spécificité fonctionnelle remarquable de ces derniers. Cette spécificité pourrait être reliée à une certaine modalité et une localisation topographique de l'intrant sensoriel, par rapport à certaines colonnes spécifiques de cellules du cortex cérébral, tel que démontré brillamment au niveau du système somatique dans les travaux de Mountcastle et de ses collègues[41], et au niveau du système visuel par Hubel et Wiesel[41]. Des études ultérieures se sont penchées sur certaines colonnes cellulaires dotées de niveaux plus ou moins complexes de spécificité au mouvement et au profil des stimuli visuels, nous donnant ainsi la possibilité de progresser considérablement dans notre compréhension du processus cérébral de traitement de l'information ayant trait à l'espace visuel. L'existence de cellules relativement simples, de même que de cellules dotées d'une spécificité au profil plus ou moins complexe, fournit un modèle de l'activité cérébrale d'intégration. Ce modèle peut trouver de nombreuses applications, lorsque des assemblages cellulaires en forme de colonnes hypercomplexes auront été identifiées. Une impression générale se dégage de ces études: il y aurait une organisation rigide et hautement spécifique des inter-connexions neuroniques, de même qu'une spécialisation nécessaire à l'analyse de l'information sensorielle au niveau des aires de réception, bien qu'on ait cependant démontré une certaine plasticité dans cette organisation. Cette plasticité serait intimement reliée aux premières expériences du cerveau en voie de développement.

Suite à la page 899


Diabinese
(chlorpropamide)
1960
1961
1966
1967
1972
Après 21 ans,
le Diabinese*
(chlorpropamide)
est encore
l'hypoglycémiant oral
qui se prescrit le plus
au Canada.
Diabinese* (chlorpropamide) comprimés à 100 et à 250 mg
Pfizer
KIRKLAND, QUÉBEC H9R 4V2



Kenacomb®
englobe ces trois possibilités.

Les nombreuses possibilités de Kenacomb permettent le traitement d'une vaste gamme de dermatoses complexes. Il contient un corticostéroide éprouvé pour soulager rapidement l'inflammation, la sensation de brûlement et la démangeaison, un agent efficace contre les infections à *Candida* et deux agents antibactériens pour éliminer les complications bactériennes. Pour traiter l'allergie, l'infection, ou les deux, prescrivez Kenacomb—*il englobe ces trois possibilités.*

SQUIBB

Qualité Squibb
—le Principe Inestimable

Renseignements thérapeutiques à la page 952

Des enregistrements à l'aide de microélectrodes ont également été réalisés au niveau de cellules uniques du thalamus chez des sujets humains conscients. Cette recherche, accomplie en collaboration avec Gilles Bertrand de l'Institut Neurologique de Montréal, a confirmé l'impression initiale d'une spécificité de la décharge unitaire au sein du thalamus humain[21,23]. A titre d'exemple, il a été possible d'activer certaines cellules uniques du complexe ventrobasal, seulement à partir de la stimulation de champs cutanés réceptifs restreints (voir figure 2). Ces cellules continuent à répondre mécaniquement à un stimulus constant d'une façon inchangée, quelque soit l'état de conscience ou d'attention du patient sous observation. D'autres cellules, apparemment reliées spécifiquement aux mouvements des articulations ou aux récepteurs musculaires locaux, se sont montrées également très spécifiques et aucunement influencées par l'état général d'excitation ou d'attention chez le patient éveillé, ni par toute autre forme de stimulation sensorielle.

Un autre type de cellules beaucoup plus complexes, mais dotées malgré tout de caractéristiques spécifiques de réponse, a été retrouvé dans d'autres parties du thalamus, en dehors des aires réceptrices sensorielles déjà mentionnées. Dans une portion plus médiane et dorsale du thalamus, nous avons trouvé des unités cellulaires qui ne montraient aucune réponse régulière au stimulus sensoriel, quel qu'il soit, bien que certaines répondaient à différents stimuli en manifestant rapidement de l'habituation, cessant de répondre lors de la répétition d'un stimulus identique. Nous avons nommé ces cellules "détecteur de nouveauté", car elles ne semblent répondre à aucune forme ou site spécifique de stimulation, mais bien plutôt à la nouveauté de n'importe quelle forme de stimulation. Il y eut d'autres cellules qui répondaient apparemment d'aucune façon au mouvement passif ou réflexe, seulement au mouvement volontaire intentionnel[43]. Il y eut encore ces autres cellules, dont le profil de décharge spontanée était arrêté par la stimulation que produisait une réponse attentive, et ce, même au début d'un mouvement volontaire. Enfin, il y eut de ces cellules qui après quelques répétitions d'un même stimulus répondraient avant le stimulus réel, en l'anticipant.

Ainsi, l'homme conscient éveillé paraît être doté d'un niveau extraordinairement élevé de spécificité unitaire, même au niveau de ses fonctions sensorielles et motrices des plus complexes. Il reste que plusieurs cellules n'ont pu être influencées par nos manipulations en salle opératoire. Leurs fonctions complexes n'ont pu être déterminées. Ces cellules continuent à décharger suivant leur propre profil, indépendamment des stimuli et des manipulations du patient. Elles n'ont pas été influencées par quelque forme de stimulus sensoriel que nous puissions imaginer, ni par quelqu'état mental ou émotionnel chez un patient pleinement conscient.

La spécificité d'assemblage unitaire d'organisation complexe a également été démontrée chez l'animal. Par exemple, les soi-disant unités d'attention ont été enregistrées au niveau du cortex auditif, chez des chats sans anesthésie et seulement lorsque ceux-ci prêtaient attention au stimulus[13]. Mountcastle et ses collègues en sont maintenant, au niveau du cortex pariétal du singe éveillé, à la description d'unités reliées aux réponses complexes vidéomotrices, qui relient les mouvements coordonnés à l'espace visuel[38]. Ils ont découvert des cellules spécifiques qui semblent reliées à l'amorce de mouvements dirigés dans l'espace visuel, mais seulement lorsque ces mouvements sont volontaires et voulus.

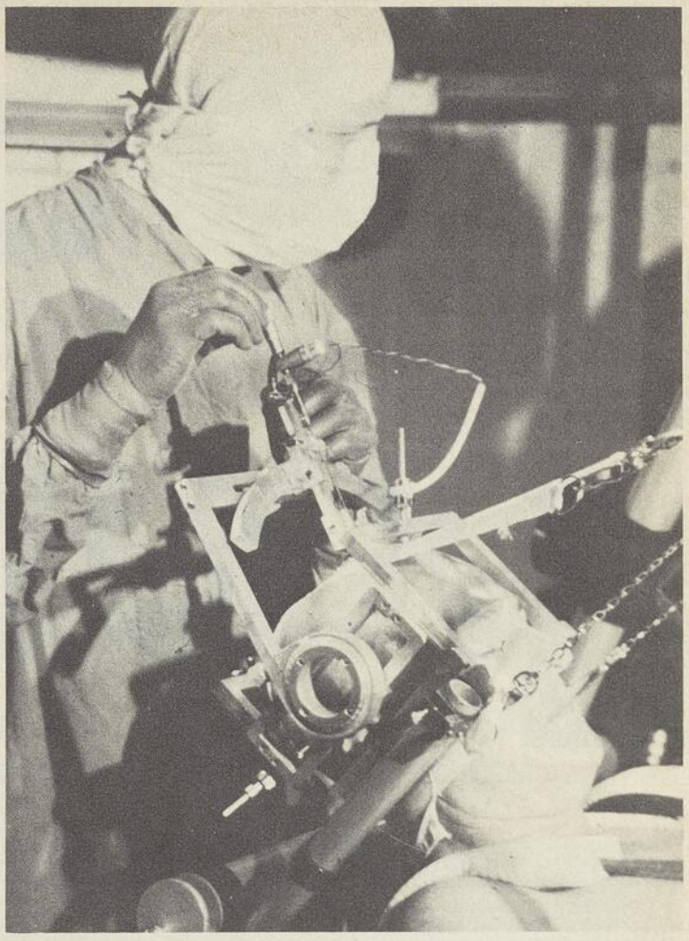


Fig. 2 (a) — Appareil stéréotaxique appliqué à un patient souffrant de maladie de Parkinson, pour l'enregistrement à l'aide de microélectrodes d'unités cellulaires au niveau du thalamus. On voit le docteur Gilles Bertrand qui ajuste la vitesse micrométrique, en regardant et écoutant les décharges cellulaires individuelles, à partir d'un équipement situé près de la salle d'opération. (b) Exemple de décharges cellulaires, à partir d'un enregistrement effectué par microélectrodes au niveau du thalamus humain. L'enregistrement a été effectué au niveau du complexe ventrobasal. Les réponses unitaires ont été enregistrées au toucher léger de la lèvre inférieure (image du haut) et à la pression continue (image du bas).

Si

pour consommer moins de calories vos patients
soucieux de leur poids sacrifient le bon goût du beurre
et optent pour une matière grasse moins délectable

pourquoi

ne savent-ils pas que la margarine contient
exactement le même nombre de calories que le beurre?

Le beurre, consommé modérément,
est un aliment adéquat pour des patients
suivant un régime amaigrissant.

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

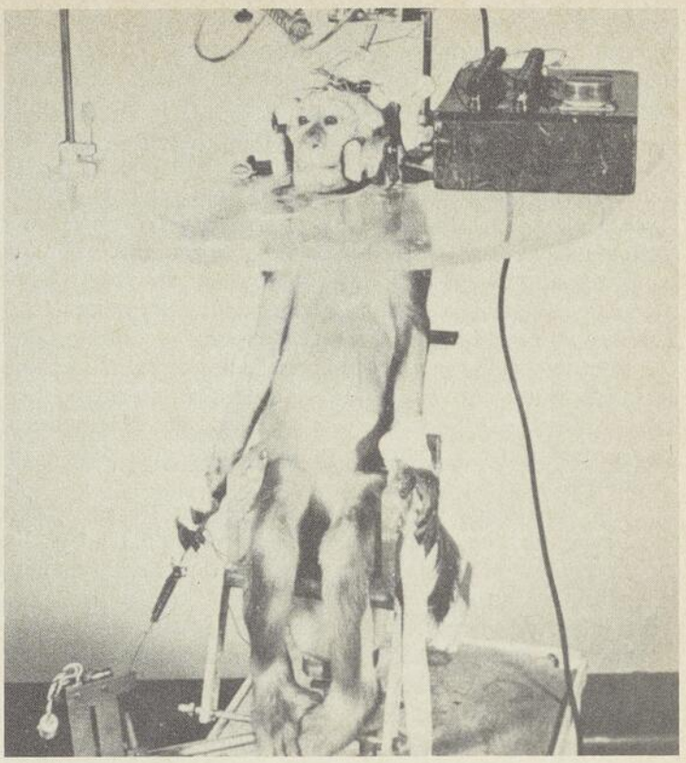
Bureau laitier du Canada.

Une vue d'ensemble de l'organisation cérébrale ressort de ces études effectuées à l'aide de microélectrodes; il apparaît que même les fonctions cérébrales les plus complexes, tels la détection de la nouveauté, l'attention, les mouvements volontaires et la reconnaissance de profils spécifiques, seraient encodées par des assemblages neuroniques. Suivant cette interprétation en mosaïque, la spécificité des unités plus complexes dépendrait de leur interconnexion avec les assemblages cellulaires spécifiques plus simples. Ne serait-il pas possible que certaines de ces intégrations complexes dépendent aussi d'un profil d'intrants sensoriels à modes multiples, et de la ramification en branches multiples d'un réseau d'axones formant la matrice réticulaire du thalamus et du tronc cérébral, tel que décrit par les Scheibels[46]?

Le corollaire de cette analyse de l'organisation cérébrale est qu'il existe des assemblages cellulaires spécifiques qui doivent être activés lors de la transmission et du traitement de l'information, afin que cette dernière soit transformée en expérience consciente.

Certaines observations effectuées à l'aide de micro-électrodes ne concordent pas avec cette vision et suggèrent plutôt une interprétation plus dynamique de l'organisation cérébrale. Dans nos premières expériences avec les micro-électrodes chez les singes non-anesthésiés, au début de 1956, notre objectif premier était d'étudier le développement d'une réponse de retrait simple et conditionné à un stimulus visuel, en effectuant un échantillonnage de plusieurs cellules simples au niveau des aires corticales frontales, sensorielles, motrices, pariétales et occipitales[32,33]. Au cours de ces expériences (voir figure 3), il devint immédiatement apparent que les profils de décharges spontanées, au niveau cellulaire de ces aires, variaient d'une façon remarquable en fonction de l'état d'éveil, d'attention ou de sommeil chez l'animal expérimental, l'analyse de ces changements a depuis été reprise de façon plus précise par Evarts[10] qui s'est penché sur les profils corticaux de décharge durant diverses étapes du sommeil et de l'éveil. Il apparaît évident que les réponses unitaires, en relation avec l'activité de fond spontanée, doivent être prises en considération dans une interprétation globale de la façon dont l'information sensorielle est traitée par le cerveau, à partir de l'activité en cours et de l'état général d'excitabilité.

De plus, au début de ces expériences de conditionnement chez le singe, la réponse d'alerte au choc électrique a produit une activation généralisée, ou inhibition, de certaines cellules de toutes les aires corticales étudiées. Même un stimulus visuel inoffensif, appliqué à l'improviste les quelques premières fois, a causé un changement dans les profils de décharge cellulaire au niveau des aires frontales, pariétales et sensorimotrices, de même qu'au niveau du cortex visuel. Avec la progression du conditionnement, ces réponses unitaires généralisées ont diminué. Cependant, même après l'établissement d'une réponse motrice très bien conditionnée, certaines unités des aires frontales, pariétales, visuelles et sensorimotrices ont montré des profils de décharge qui changeaient systématiquement, selon que la réponse conditionnée au stimulus était correcte ou ne l'était pas.



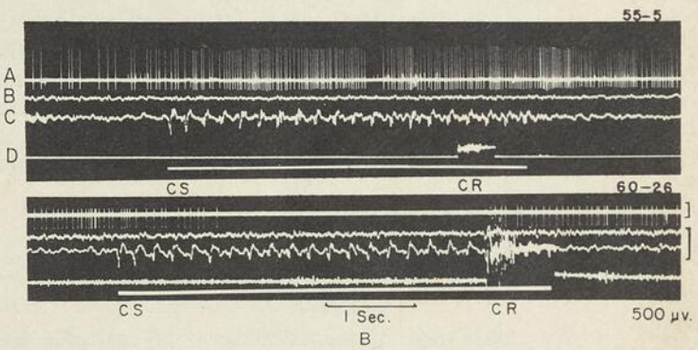


Fig. 3 (a) — Ceci était une des installations originales pour l'enregistrement de cellules individuelles au niveau du cortex cérébral d'un singe non-anesthésié, pendant la performance motrice et l'apprentissage d'une réponse conditionnée d'évitement (réalisée à l'Institut Neurologique de Montréal en 1955 et 1956). (b) Enregistrement unitaire chez le singe non-anesthésié intact pendant un comportement d'apprentissage moteur. Cet exemple montre une réponse conditionnée à des décharges intermittantes lumineuses, à une fréquence approximative de 4.5 par seconde. Les décharges lumineuses commencent au point CS et la réponse motrice se manifeste avec la fermeture de la clé au point CR. La première ligne A indique la décharge unitaire au niveau du giron précentral de l'aire motrice du bras. La seconde ligne B indique l'électroencéphalogramme de surface, à partir du cortex moteur adjacent au site d'enregistrement par microélectrode. La troisième ligne C est à la surface du cortex occipital et montre les potentiels évoqués par la décharge lumineuse. La quatrième et dernière ligne D présente l'enregistrement électromyographique des fléchisseurs de l'avant-bras, en même temps que la déviation en courant direct de la ligne de base, avec la fermeture de l'interrupteur par la réponse d'évitement. Il faut remarquer l'accélération des unités corticales motrices avant la réponse conditionnée du premier enregistrement. Dans le second enregistrement, l'inhibition des unités corticales motrices est mise en évidence avant la réponse conditionnée. Ces deux profils sont parmi ceux les plus courants de l'activité unitaire mise en évidence par le comportement simiesque d'évitement conditionné, bien que beaucoup d'autres profils aient aussi été observés.

Nous avons également observé certaines différences dans les profils de réponses au niveau du cortex pariétal, à un stimulus de conditionnement visuel négatif ou positif, pour une réponse motrice donnée. Certaines cellules du cortex moteur, par exemple — on présume qu'il s'agit des cellules des voies pyramidales, tel que démontré magnifiquement par l'étude d'Evarts[11] — ont répondu mécaniquement à certains mouvements spécifiques. Cependant, d'autres cellules n'étaient pas en relation systématique avec la performance motrice des animaux, mais apparaissaient répondre seulement de façon significative au stimulus de conditionnement, et cessaient toute réponse durant le mouvement. Celles-ci se comportaient comme des "cellules de commande", lesquelles ne seraient pas responsables du profil et de l'exécution du mouvement en lui-même. Certaines de ces cellules ont également été retrouvées dans le cortex pariétal, tel que décrit par Mountcastle et ses collaborateurs[38].

La vision d'ensemble qui ressort de ces études est beaucoup plus dynamique, montrant qu'il peut exister un processus de régularisation globale des caractéristiques de réponses au sein des assemblages neuroniques, tout aussi bien qu'un très haut niveau de spécificité dans leur organsation fonctionnelle. Il est de plus suggéré que certains assemblages unitaires seraient asservis à des fonctions intégratives et régulatrices supérieures, mais distinctes de celles qui seraient impliquées dans la transmission directe et le traitement préliminaire de l'information sensorielle, ou dans l'organisation efférente plus directe de la réponse motrice. Le problème de cette "intégration à haut niveau", le mécanisme de la traduction de l'information sensorielle en état de conscience et la sélectivité de l'attention demeurent encore à ce jour du domaine de l'inconnu. De façon corollaire, il en est ainsi de la mise en réserve sélective de l'expérience en mémoire. Ces fonctions "spécifiques" dépendraient-elles de réseaux neuroniques séparés?

Spécificité chimique des systèmes neuroniques

Au cours des dernières années, les progrès rapides dans le domaine des techniques neurochimiques ont permis d'ajouter une nouvelle dimension à la recherche d'une relation entre "l'esprit et les molécules". L'histochimie par fluorescence a permis d'identifier un réseau de neurones, à spécificité chimique, s'étendant à travers le neuraxe, indépendamment des voies principales motrices et sensorielles. Les amines biogènes (noradrénaline, sérotonine et dopamine) contenues dans ces neurones et libérées au niveau des terminaisons disséminées du cortex cérébral jusqu'à la moelle épinière, sont des substances dont on connaît les effets puissants sur les processus mentaux et les comportements. Leur métabolisme et leur mode d'action ont été discutés par d'autres auteurs[34,36,50].

Dans le contexte de la présente discussion, il est important d'insister sur le fait que ces amines biogènes ne semblent pas impliquées dans la transmission et le traitement de l'information dans les principales voies sensorielles, ni dans les systèmes moteurs primaires, mais agissent plutôt comme modulateurs de ces systèmes. Il est aussi important de noter que la noradrénaline, tout au moins, pourrait avoir un lien métabolique, de par son mode d'action, agissant par l'intermédiaire de ses effets sur l'adényl-cyclase et l'A.M.P. cyclique, au moins au niveau du cervelet. Ces systèmes neuroniques semblent être impliqués de façon significative dans le contrôle des états d'éveil et de sommeil, de même qu'ils sauront jouer un rôle important dans les mécanismes de renforcement de certaines formes d'apprentissage[35].

L'acétylcholine a également été impliquée dans les processus neurochimiques, en relation avec le contrôle de l'état d'éveil et de sommeil, bien que la transmission centrale au niveau des voies motrices et sensorielles n'apparaît pas être cholinergique, comme le serait la voie finale commune des neurones périphériques[5,37]. Le système cholinergique du tronc cérébral et du diencéphale, tel qu'examiné à l'aide d'une coloration histochimique pour l'acétylcholinestérase, a semblé être un bon candidat pour un important segment du système activateur de la formation réticulaire ascendante[49]. On a aussi montré que les mécanismes cholinergiques étaient importants dans certains processus d'apprentissage (par exemple, le syndrome amnésique serait produit par la scopolamine).

Nous avons aussi montré que le profil de libération des acides aminés libres du cortex cérébral dans les superfusats montrait des changements frappants durant les états de sommeil et d'éveil, ainsi que durant la stimulation électrique de la formation réticulaire au niveau du tronc cérébral[29]. Ces changements furent complexes et difficiles à interpréter, mais une augmentation consistante de l'acide glutamique libre apparaissait durant l'activation du cortex désynchronisé. Les acides aminés jouent un rôle à la fois énergétique et métabolique au nivau des protéines, de même qu'ils seraient impliqués comme substances transmettrices probables de l'excitation et de l'inhibition. Ainsi, le rôle dans la chimie des états de sommeil et d'éveil est difficile d'interprétation, mais apparaît néanmoins comme un problème important. En effet, une compréhension de la relation existant entre des amines biogènes, l'acétylcholine et les acides aminés, apparaît comme des plus importantes pour un effort de construction d'une vision d'ensemble de la chimie des états de conscience. Il est possible que d'autres substances soient également impliquées. Les processus chimiques de l'état de conscience éveillée, du processus d'éveil et d'attention, doivent aussi être importants dans l'interprétation de la chimie des processus d'apprentissage[2], moyennant certaines conditions qui sont possiblement dissociées du syndrome amnésique.

Conclusion

J'en suis donc venu à la fin de ce compte rendu de mon cheminement personnel, à travers les dédales de l'exploration neuroscientifique, couvrant cinquante années de recherches, allant de la philosophie à la physique et de l'esprit aux molécules. Je n'ai pas tenté ici de réaliser une contribution scientifique sur ce sujet, mais plutôt de mettre en lumière ce cheminement personnel et d'émettre certaines hypothèses quant aux facteurs déterminants génétiques et "environnementaux" qui ont pu l'influencer.

Frank Schmitt[47], Manfred Eigen[8] et bien d'autres, qui ont participé aux sessions de travail et aux études intensives du Programme de Recherche en Sciences Neurologiques, ont développé le sujet des mécanismes moléculaires de la fonction et de la croissance cérébrale de différents points de vue, permettant ainsi de s'étendre jusqu'à l'état présent des connaissances, et d'avancer des projections tout à fait fascinantes. J'ai appris à partager avec Frank un espoir dans l'avenir des relations existant entre les molécules et la biologie neurologique, sans toutefois avoir la compétence de m'y impliquer directement.

Il m'est apparu évident, en suivant avec attention ce cheminement du Programme de Recherches en Sciences Neurologiques sur une dizaine d'années, que la relation entre la structure macromoléculaire et l'encodage d'in-

formation mnémonique est probablement rien de plus qu'une analogie[26]. Une conclusion semblable a été proposée par Gerald Edelman, pour certaines analogies entre les mécanismes de reconnaissance moléculaire de la réponse immunitaire et du système nerveux[51]. Toutefois, tel que Ted Bullock[4] aime à nous le remémorer, nous devons être prêts à accepter des idées nouvelles et révolutionnaires, si nous désirons effectuer un progrès réel dans les sciences neurologiques et trouver de nouvelles façons de rassembler les développements en biophysique moléculaire et en chimie des protéines et des lipides, aussi bien que les approches conceptuelles améliorées de l'analyse des systèmes, dans notre recherche axée sur la compréhension des mécanismes cérébraux sous-tendant l'esprit et le comportement humain.

Il est parfois tentant de se demander s'il sera un jour possible d'atteindre une compréhension véritable de la relation entre le cerveau et l'esprit, en particulier lorsque l'on se rapproche de la fin de son cheminement, que l'on voit à quel point la destination est encore éloignée, et combien encore de cheminements faux ou improductifs il a pu nous être donné d'avoir à suivre. Peut-être qu'il n'en est rien, mais cette quête a fourni une façon de vivre des plus stimulantes et satisfaisantes ,et m'a personnellement donné de vivre des moments de plaisir intense, en particulier lors du partage des expériences, avec autant de ces amis et collègues d'intérêt et de dévouement comparables. La possibilité qui m'a été offerte de faire quelques contributions à l'allègement des souffrances de la maladie nerveuse et mentale est une récompense qui s'y ajoute. Certaines excursions le long du chemin des relations internationales et des problèmes socio-politiques, à travers la communauté internationale et neuroscientifique, ont permis d'ajouter beaucoup de stimulation, de satisfaction, de frustrations et de désappointement tout au cours de cette vie, mais ils n'ont pas ébranlé mon espoir dans l'avenir, lequel je dois en particulier à mon père, aux pionniers de l'Oregon et aux ancêtres Huguenots, de même qu'à l'aide de beaucoup de mes collègues dans mes efforts pour compléter ce voyage de la philosophie vers la physique, et du cerveau vers les molécules. Il reste encore à l'avenir de déterminer si la traduction de mécanismes cérébraux en expérience consciente sera finalement du domaine de la philosophie ou de la science.

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

Les bilans de santé: une valeur sûre?

Francine Lortie,[1,2] Serge Monette

Au Canada, comme aux Etats - Unis, la conduite d'examens médicaux systématiques est souvent apparue comme l'une des cartes maîtresses de la médecine préventive. Whiby[1], entre autres, a souligné deux principes auxquels adhèrent la plupart des professionnels de la santé:

> "mieux vaut prévenir que guérir", et
> "mieux vaut un diagnostic précoce que tardif".

Comme l'écrivait un journaliste dans le magazine New-York Times,*

"Aucune mesure sanitaire n'est aussi largement acceptée . . . que le bilan de santé annuel ou semi-annuel. Médecins et hôpitaux le recommandent, de même que les organisations sanitaires importantes. Plusieurs organisations syndicales et patronales admettent que les examens médicaux systématiques des employés servent l'intérêt de tous et chacun . . ."[2]

Cependant, il est loin d'être prouvé que les bilans de santé génèrent tous les bénéfices qu'on leur attribue. De fait, peu de programmes permettent même l'évaluation de leurs résultats en termes de bien-être de la population desservie.

Presque toutes les évaluations touchant les examens médicaux systématiques ont été de modèle cohorte. Dans plusieurs cas, on n'a pu arriver à des conclusions claires à cause du petit nombre de personnes étudiées ou de la trop courte durée des projets. De plus, l'information obtenue était souvent fragmentaire. Les études publiées jusqu'à ce jour peuvent être divisées en 2 groupes, celles de moindre portée et celles d'importance majeure.

I. Etudes de moindre portée

Toutes ne seront pas discutées ici puisque, de toutes manières, elles n'ont pas apporté les réponses voulues. Certains auteurs ont estimé la quantité de travail engendrée par les bilans de santé.[3] D'autres ont décrit combien de cas, et lesquels, ils avaient ainsi détectés[4,5,6] sans pour autant prouver qu'une telle détection avait été bénéfique au patient. Il est difficile de mesurer le nombre de cas découverts lors de tels bilans. Coulehan[5], examinant 595 personnes à faibles revenus, diagnostiqua chez 66 patients des maladies jusqu'alors non détectées et identifia 62 patients qui ne suivaient pas de traitement pour celles déjà connues. En tout, 128 résultats positifs. Lohrenz[4] établit 19 nouveaux diagnostics chez 131 employés cadres masculins. Par ailleurs, Schor[7], révisant les dossiers médicaux de 350 cadres décédés, s'aperçut que la maladie ayant causé le décès n'avait été notée lors d'examens systématiques que dans 51% des cas. L'insuffisance coronarienne, cause principale de décès, et les cancers avaient été identifiés moins souvent que les problèmes valvulaires ou les anomalies vasculaires périphériques. (Tableau I)

Olsen[8] étudia des familles de Salt Lake City: 200 familles à faibles revenus, participant à un régime prépayé de soins médicaux; 200 autres familles, voisines des premières; 188 familles à revenu moyen.

Toutes les personnes âgées de plus de 18 ans furent interviewées, puis assignées de façon aléatoire à des groupes cas ou témoin. On offrit au premier de ces groupes un examen de triage. Un an après, aucune différence ne fut observée entre ces groupes quant à leur état de santé. Bien que la période d'observation ait été trop courte pour permettre d'établir des conclusions probantes, l'étude permit néanmoins de déceler une contradiction de taille chez les médecins traitants. En effet, bien que la plupart eussent affirmé croire en la valeur des

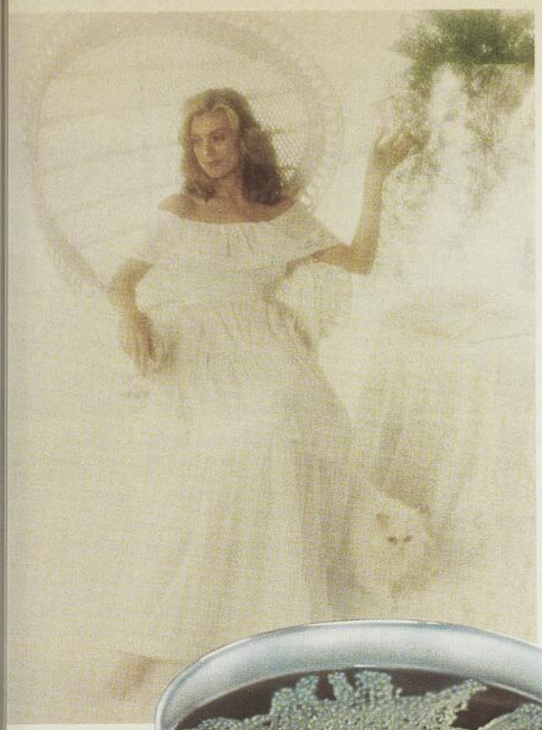
Tableau I

Taux de détection d'anomalies lors d'examens médicaux systématiques (exprimé en % des patients examinés).

	Nouveaux cas	Patients ne suivant pas de traitement pour une maladie déja connue	Maladies qui causèrent finalement la mort
Coulehan	11%	10%	—
Lohrenz	14.5%	—	—
Schor	—	—	51%

* Traduction libre

1. Programme de maîtrise en épidémiologie et santé, Université McGill.
2. Adresse actuelle : Chef, Division Santé, Bureau d'épidémiologie, Santé et bien-être social Canada.

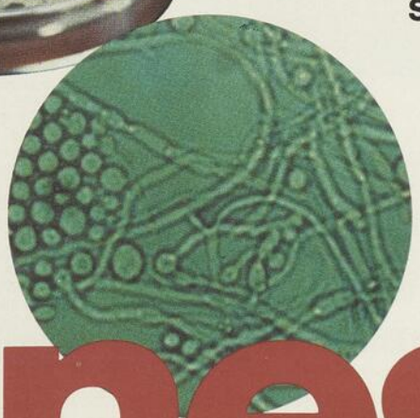


La candidose vaginale, une infection fréquente...

L'organisme responsable
Candida albicans

La malade **Toute femme. Cependant, le problème des récidives s'avère plus fréquent, en particulier pour la femme:**

- **enceinte**
- **utilisant des contraceptifs oraux**
- **obèse**
- **traitée aux antibiotiques**
- **diabétique**
- **portant des vêtements trop serrés, spécialement des tissus de fibres synthétiques**



Un traitement

clotrimazole

Canesten®

Crème vaginale et comprimé vaginal

traitement commode une seule fois par jour **6 jours consécutifs**

pour les femmes enceintes ou non

action fongicide **chiffres éloquents de guérison et peu de récidives** • aucune résistance croisée à d'autres médicaments • **un seul principe actif synthétique** • très bien toléré • **aucune contre-indication connue, sauf une hypersensibilité possible** • excellente acceptation de la part des malades: non salissant, non graisseux et inodore • **le comprimé vaginal se délite rapidement et complètement** • De plus, la crème vaginale Canesten offre l'avantage d'une forme posologique des mieux appropriées, pour traiter la vulvite, la "vaginite sèche" et/ou le partenaire — La crème vaginale Canesten est présentée dans un emballage

Large spectre d'activité dans les dermatomycoses

Crème/Solution Canesten®

Comprimé vaginal/Crème vaginale

et les vaginites

Actuellement, l'antifongique le plus souvent recommandé au Canada

Guide thérapeutique "Canesten"

Antifongique et trichomonacide

GUIDE THÉRAPEUTIQUE

Indications

La crème et la solution Canesten: Traitement topique des derm suivantes: pied d'athlète, eczéma marginé de Hebra et trichophyt tanée provoqués par le T. rubrum, le T. mentagrophytes, l'Epidermop floccosum; candidose causée par le Candida albicans; pityriasis vers provoqué par le Malassezia furfur.

Le comprimé vaginal Canesten: Traitement de la candidose et trichomonase vaginales.

La crème vaginale Canesten: Traitement de la candidose vagina crème peut aussi être employée pour le traitement de la candidose vu concomitante ainsi que pour la prévention de la réinfection en appli une couche de crème vaginale sur le gland du partenaire.

Le comprimé vaginal et la crème vaginale Canesten peuvent être ad trés aux femmes enceintes ou non ainsi qu'à celles prenant des traceptifs oraux. (Voir précautions à prendre).

Posologie et administration

Crème et solution: Appliquer, matin et soir, sur la région atteinte e alentours, une mince couche de Canesten en solution ou en crè masser légèrement.

Comprimé vaginal et crème vaginale: La dose quotidienne recomm est d'un comprimé ou le contenu d'un applicateur de crème va pendant 6 jours consécutifs de préférence au coucher. Introduire la c ou le comprimé profondément dans le vagin à l'aide de l'applicateu précautions à prendre). Pousser ensuite lentement sur le piston.

Durée du traitement

La crème et la solution: La durée du traitement varie selon la gravit siège de l'affection. En général, on peut observer une nette amélior avec soulagement du prurit, au cours de la première semaine de ment. La plupart des dermatomycoses requièrent environ 3 ou 4 sem de traitement; la candidose, par contre, cède le plus souvent à une th de 1 ou 2 semaines. Si aucune amélioration ne se produit ap semaines, on devra repenser le diagnostic.

Pour éviter toute rechute ou si la guérison n'est pas confirmée pa examens mycologiques, le traitement devra en général se poun pendant 2 semaines (surtout dans les mycoses du pied) après disp des symptômes.

Comprimé vaginal et crème vaginale: Le traitement initial de six jour être répété si nécessaire.

Remarques

Crème et solution: L'adjonction de mesures d'hygiène revêt une i tance toute particulière dans le traitement des mycoses du pied, so rebelles. Après nettoyage, on asséchera soigneusement le pied—s entre les orteils—pour éviter toute trace d'humidité.

Les onychomycoses, par suite de leur siège et des fac physiologiques, ne sont que médiocrement influencées par le timycosiques topiques seuls en raison de leur difficulté de pénét dans la couche cornée.

Canesten s'emploie parfois dans les cas de paronychie et comme ment d'appoint dans les onychomycoses après extraction ou ablati l'ongle.

Comprimé vaginal et crème vaginale: Au traitement local, il est très tant d'associer certaines mesures d'hygiène; à cet effet, il est recomm de prendre des bains 2 fois par jour et d'éviter le port de sous-vête trop serrés.

La candidose vaginale peut parfois être accompagnée d'une inf vulvaire. Un traitement local concomitant à l'aide de la crème va Canesten (ou la crème Canesten) appliquée deux fois par jour sur la jusqu'à la région anale est donc recommandé. Afin de préve réinfection par le partenaire, appliquer la crème Canesten (ou la vaginale Canesten) sur le gland du partenaire.

Lorsque le diagnostic d'une trichomonase est clairement établi, sur cette infestation se situe à des endroits difficilement accessibles au ment local, tels l'urètre et les glandes de Bartholin, il est ess d'instituer une thérapie concomitante avec un trichomonacide oral

Contre-Indications

A l'exception d'une éventuelle hypersensibilité, il n'existe aucune c indication connue à l'emploi de la crème, de la solution, du com vaginal et de la crème vaginale Canesten.

Précautions à prendre

Comme avec tout autre topique, il peut se produire une sensibilisatio peau. Le cas échéant, on devra cesser l'application de Canesten to et instituer le traitement approprié.

La crème et la solution Canesten ne sont pas destinées à un ophtalmique.

Les comprimés vaginaux Canesten ne sont pas destinés à une ad tration *per os*.

Emploi au cours de la grossesse: Les expériences recueillies jusqu montré que le clotrimazole en application intra-vaginale n'était pra ment pas absorbé ni par une muqueuse intacte, ni par une muq enflammée. Toutefois, les comprimés vaginaux ou la crème va Canesten ne devraient pas être utilisés durant les trois premiers m grossesse à moins que le médecin juge le traitement essentiel au bie de la patiente. De même, l'utilisation de l'applicateur peut ne pa souhaitable pour certaines femmes enceintes; le cas échéant, on recourir à l'introduction digitale.

Effets indésirables

Les essais cliniques effectués sur une grande échelle ont révél Canesten était parfaitement toléré, en application topique et vagin

Crème et solution: En de rares cas, l'application a entrain phénomènes suivants: érythème, sensation de brûlure, appa d'ampoules, desquamation, oedème, prurit, urticaire et irritation cut

Comprimés vaginaux et crème vaginale: légère sensation de brûl niveau du vagin, éruption cutanée, crampes abdominales, légère i nence d'urine et sensation de brûlure ou d'irritation de la part du part sexuel sont des effets indésirables très rarement signalés.

Présentation

La solution Canesten à 1 p. 100 est présentée en flacons de plastic 20 ml. Un millilitre renferme 10 mg de clotrimazole dans un excipie aqueux.

La crème Canesten à 1 p. 100 est présentée en tubes de 20 g. Un gr contient 10 mg de clotrimazole dans un excipient à base de pénétrante.

Le comprimé vaginal Canesten à 100 mg de clotrimazole est pré dans une alvéole de plastique scellée sur une plaquette. Chaque bo six comprimés contient un applicateur et un feuillet de directives p malade.

La crème vaginale Canesten à 1 p. 100 est présentée en tubes de Chaque emballage contient un tube et 6 applicateurs uniservices er tique et un feuillet de directives pour la malade. Il suffit de 50 g de vaginale Canesten pour 6 applications vaginales et un emploi addit de crème à l'extérieur du vagin si nécessaire.

Pour de plus amples renseignements, veuillez consulter votre graphie Canesten ou le délégué médical Boehringer Ingelheim.

FBA Pharmaceuticals Ltd.
Distribué par
Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée
3049A, rue Deacon
Dollard des Ormeaux, Québec H9R 4F6

examens médicaux de dépistage, peu d'entre eux se préoccupèrent de vérifier la présence des anomalies qui leur avaient été signalées et un plus petit nombre encore prescrivit quelque traitement que ce fût.

Un des problèmes inhérents aux bilans de santé est que seules les conditions cliniquement reconnaissables peuvent y être détectées. De plus, la validité de certains tests, cliniques ou autres, peut être mise en doute. Lorsque Coulehan et Lohrenz analysèrent leurs données, ni l'un ni l'autre n'attribua beaucoup de mérite aux tests de laboratoire effectués. Dans le cas de Coulehan, 75% des résultats positifs avaient été obtenus au moyen de l'histoire de cas. Quant à Lohrenz, les nouveaux diagnostics qu'il posa étaient dus à l'examen physique (63%) ou à l'examen combiné à l'histoire de cas (21%). Sunderman[9] avait déjà relevé certains des problèmes relatifs aux tests de laboratoire. Si une valeur ou un chiffre sont considérés anormaux parce que se trouvant éloignés de la moyenne par plus de 2 ou 3 écarts-standard, on peut prévoir que:

sur la base de:	
n test	**% des résultats seront dans les limites considérées normales**
1 test	95%
5 tests	77%
20 tests	36%

De tels critères obligent à des vérifications subséquentes et imposent sans contredit un fardeau émotionnel accru aux patients en cause.

Il serait utile de s'interroger sur la popularité de certaines pratiques courantes, telles la radiographie pulmonaire de routine lors de la plupart des hospitalisations. Sagel[10] analysa 5,975 de ces films, dont 16.5% montraient au moins une anomalie. Aucune de ces anomalies ne touchait un patient âgé de moins de 20 ans. Dans 75% des cas, le diagnostic aurait pu être fait cliniquement. Pour seulement 1 des 1,855 patients âgés de 20 à 39 ans s'est-il avéré utile d'avoir pris des radiographies en position latérale. On peut se demander pourquoi le rayon-x pulmonaire est si fréquemment recommandé. D'une part, les maladies obstructives chroniques peuvent être détectées autrement. D'autre part, la radiographie ne permet pas la détection précoce des carcinomes bronchogéniques. Enfin, il est douteux que l'on doive en faire un usage répandu pour combattre la tuberculose.[11]

II. Les études majeures

a) L'étude de la Commission sur les maladies chroniques

Lors d'une étude sur la morbidité de la population de Baltimore, 6,967 adultes furent invités à subir un examen de criblage. Les 2,024 personnes qui acceptèrent subirent les tests suivants:
"tests majeurs" : mesure de la tension artérielle, électrocardiogramme, radiographie pulmonaire, analyse d'urine, détermination de la glycémie 1 h p.c., du taux d'hémoglobine sanguin, test sérologique pour détection de la syphilis, deux questions sur les malaises à l'effort;
"tests mineurs" : tests d'acuité auditive et visuelle, examen dentaire, pesée et mesure de la taille.

652 sujets obtinrent des résultats anormaux à l'un ou l'autre des "tests majeurs" et 629 aux "tests mineurs". 393 des 652 consultèrent leur médecin. En 1960, Wylie[12] observa que 4.5% des sujets examinés et 4.3% des 1021 sujets témoins étaient morts. En d'autres termes, aucun bénéfice n'était visible 5 ans après quant à la mortalité. En 1967, Bright[13-15] poursuivit l'étude, pour trouver que le groupe soumis aux tests contenait plus de mâles de race blanche et plus de sujets de milieu socio-économique favorisé que ce n'eût été souhaitable pour les fins de l'analyse. Les taux de survie des personnes âgées de 40 à 60 ans étaient meilleurs pour les cas que pour les témoins. Mais à cause de la composition des groupes, il fut impossible d'en arriver à des conclusions claires.

b) L'étude du groupe Kaiser Permanente

Cette importante étude a été revue de façon exhaustive par plusieurs auteurs[16,17] et on n'en rapportera ici que l'essentiel. 5,156 et 5,557 membres de ce plan d'assurance-maladie, âgés de 35 à 54 ans, furent assignés de façon aléatoire à un groupe cas ou témoin. Les sujets présentaient des caractéristiques comparables quant à leur âge, leux sexe, leur domicile ou la durée d'adhésion au plan. Pendant 7 ans, les sujets du premier groupe se virent offrir annuellement des épreuves de dépistage. Le taux d'examen variait entre 60 et 70% alors que 24% des témoins réclamèrent spontanément ce genre de tests. On compara systématiquement les 2 groupes quant aux paramètres suivants: taux de consultations externes, d'hospitalisation, de mortalité, de morbidité et d'invalidité. Les hommes nés entre 1910 et 1919 semblèrent avoir quelque peu bénéficié de ces bilans annuels puisqu'ils présentaient un peu moins d'invalidité partielle. (Tableau II)

Mais la différence était peu marquée. De plus, les témoins présentaient déjà un taux plus élevé d'hospitalisation avant le début du projet. Ils n'étaient donc pas tout-à-fait comparables aux cas à cet égard.

Plus de diagnostics furent posés chez les cas que chez les témoins, et plus de médicaments prescrits. Par contre, il y eut aussi plus fréquemment des incidents thérapeutiques. Les taux de mortalité des 2 groupes s'avérèrent comparables entre eux. (Tableau III).

Tableau III
Taux de mortalité par 1,000 personnes pour les 7 ans.

Age au début du projet		Cas	Témoins
35–44 ans:	hommes	27.4	27.6
	femmes	14.2	13.2
45–54 ans:	hommes	63.5	74.8
	femmes	38.5	40.2

Tableau II
Hommes nés entre 1910 et 1919, et souffrant d'invalidité. (%)

	1964	1966	1967	1969	1971
Invalidité partielle					
cas	9.5	?	12.1	11.0	12.9
témoins	?	11.6	12.8	14.6	17.6
Invalidité complète					
cas	1.4	?	3.2	4.6	8.3
témoins	?	3.0	3.9	5.8	7.0

Les hommes âgés de 45 à 54 ans moururent moins souvent que prévu de cancer mais plus fréquemment de mort violente. (Tableau IV)

Tableau IV
Taux de mortalité par 1,000 personnes pour les 7 ans du projet

	Cas	Témoins
Cancer	10.6	20.5
Mort violente	12.2	3.7

c) L'étude du South-East London.[18]

En 1967, certains omnipraticiens répartirent ceux de leurs patients qui avaient entre 40 et 64 ans en 2 groupes; 2,420 personnes subirent par la suite des examens de dépistage. Cinq ans plus tard, aucune différence n'avait été détectée entre les 2 groupes quant à leurs taux d'invalidité, de consultations externes, d'hospitalisation, de mortalité ou quant à la présence de symptômes cardio-vasculaires ou respiratoires. L'analyse des données révéla que 95% des nouveaux diagnostics faits lors de ces bilans de santé annuels se rapportaient à des anomalies mineures. Conséquemment, peu de nouveaux traitements avaient été prescrits. On avait bien recommandé aux gens de s'abstenir de fumer ou d'éviter les problèmes d'embonpoint. Mais, comme il est déjà établi que la plupart des patients font la sourde oreille à de tels conseils, on ne pouvait s'attendre à des résultats éclatants.

Conclusion

En somme, on ne possède pas de réponses convaincantes quant aux répercussions médico-sociales des examens médicaux systématiques. De même, on ignore de quels éléments ces bilans devraient se composer et avec quelle fréquence ils devraient être répétés. Ces questions revêtent une importance particulière dans le contexte nord-américain. Car, si l'incidence des maladies contagieuses va en décroissant, on y est en revanche aux prises avec nombre de conditions chroniques, dont plusieurs sont encore incurables. D'où le désir de prévenir ces maladies ou, à tout le moins, de limiter leurs séquelles. Malheureusement, il est présentement difficile de déterminer les moyens d'atteindre de tels objectifs. D'autre part, le médecin doit être conscient qu'un bilan de santé peut quelquefois s'avérer préjudiciable au patient. Par exemple, s'il en résulte le diagnostic d'une maladie contre laquelle on ne peut offrir aucun traitement ou assistance mais dont l'existence provoquera le déploiement de discrimination contre le patient de la part de la société en général et, en particulier, de la part des employeurs. Enfin, étant donné le manque de ressources disponibles, nulle société ne peut se permettre de cautionner des consultations médicales inutiles.

Resumé

Cet article est une revue des études menées sur les examens médicaux systématiques ou bilans de santé. Bien que la conduite de telles visites soit recommandée par plusieurs professionnels de la santé, et en dépit de quelques études majeures, aucun groupe n'est parvenu à établir de façon satisfaisante les effets de ces consultations sur le patient.

Summary

This article reviews the studies published on periodic health examinations or check-ups. In spite of a few major projects, and although several health professionals recommend such medical assessments, no group has been able to establish what the effects of these evaluations are on the patient.

Bibliographie

1. Whitby, L.G.: Definitions and criteria. Lancet 2 (7884): 819-821, 1974.
2. The annual rip-off? Time Magazine, p. 40, juillet 1976.
3. Bennett, A.E., Fraser, I.G.P.: Impact of a screening programmes in general practice: a randomized controlled trial. Int. J. Epidemiol 1(1): 55-60, 1972.
4. Lohrenz, F.N.: The validity of the periodic health examination. Ind. Med. 40: 21-22 (mai) 1971.
5. Coulehan, J.L.: Screening yield in an urban low income practice. Amer. J. Public Health 65(5): 474-479, 1975.
6. Grady, E.D.: A health screening clinic held in a community in Georgia (Riverdale), May 1, 1976. J. Med. Assoc. Ga 66(1): 21-22, 1977.
7. Schor, S.S., Clark, T.W., Parkhurst, L.W., Baker, J.P. et coll.: An evaluation of the periodic health examination. The findings in 350 examinees who died. Ann. Intern. Med. 61(6): 999-1005, 1964.
8. Olsen, D.M., Kane, R.L., Proctor, P.H.: A controlled trial of multiphasic screening. N. Engl. J. Med. 294(17): 925-930, 1976.
9. Sunderman, F.W. Jr.: Clinically oriented documentation of laboratory data. New York, 1972.
10. Sagel, S.S.: Routine chest radiographs in hospital. N. Engl. J. Med. 291(19): 1001-1004, 1974.
11. Horwitz, O.: Long range evaluation of mass screening programme. Amer. J. Epidemiol. 100(1): 20-28, 1974.
12. Wylie, C.: Participation in a multiple screening clinic with five-year follow-up. Public Health Rep. 76: 596-602, 1961.
13. Bright, M.: A follow-up study of the Commission on Chronic Illness Morbidity Survey in Baltimore: I Tracing a large population sample over time. J. Chronic Dis. 20, 707-716, 1967.
14. Bright, M.: A follow-up study of the Commission on Chronic Illness Morbidity Survey in Baltimore: II Race and sex differences in mortality. J. Chronic Dis. 20: 717-729, 1967.
15. Bright, M.: A follow-up study of the Commission on chronic Illness Morbidity Survey in Baltimore: III Residential mobility and prospective studies. J. Chronic Dis. 21: 749-759, 1969.
16. Ramcharan, S., Cutler, J.L., Feldman, R., Siegelaub, A.B. et coll.: Multiphasic checkup evaluation study.
    2. Disability and chronic disease after 7 years of multiphasic health checkups. Prev. Med. 2: 207-220, 1973.
17. Dales, L.G., Friedman, G.D., Ramcharan, S., Siegelaub, A.B. et coll.: Multiphasic checkup evaluation study outpatient clinic utilization, hospitalization and mortality experience after 7 years. Prev. Med. 2: 221-235, 1973.
18. The South-East London Screening Study Group: A controlled trial of multiphasic screening in middle-age: results of the South-East London Screening Study. Int. J. Epidemiol. 6(4): 357-363, 1977.

La pilule contraceptive chez la femme de 40 ans et plus[1]

J. A. Jacques Desrosiers[2]

Dans notre monde actuel d'inflation galopante, la femme de quarante ans s'inquiète grandement d'une grossesse intempestive. En effet, déjà la femme, à cet âge, a terminé l'éducation de ses enfants pour la plupart, et fort probablement est allée se perfectionner par des cours de culture, de conditionnement physique ou des cours de métier; est allée gonfler la masse croissante des femmes au travail pour arrondir le revenu familial dans le but de l'équilibrer, d'apporter à sa famille un luxe que la réclame moderne offre, ou encore pour s'établir dans une certaine indépendance ou assurer sa liberté. Un certain nombre de femmes vont exercer une carrière qu'elles ne veulent pas abandonner à cause d'une grossesse surprise. Enfin, il y a toutes celles qui voient leur foyer de plus en plus déserté par un mari dont les fonctions sont de plus en plus accaparantes, et par des enfants qui prennent chacun le chemin de leur vie. Alors seule, avec ses inquiétudes, la femme craint une grossesse qui ne ferait qu'accentuer ses appréhensions et ses angoisses.

Aussi, la femme de quarante ans et plus consulte régulièrement le médecin pour obtenir une protection anticonceptionnelle efficace.

Dilemme:

Les propos alarmistes et alarmants, il faut le dire, au sujet des femmes qui prennent la pilule contraceptive, passé 35 ou 40 ans, la presse écrite et parlée qui reprend des chiffres tirés de leur contexte réel et les grossit sensationnellement, les enfle et les met en exergue au point d'en faire une nouvelle en gros titre, tout cela fait peur à tout le monde y compris les médecins qui voient leurs bureaux de consultation envahis par ces patientes gagnées par la panique qui brandissent des pages de journaux ou de revues, médecins qui sont obligés trop souvent de faire des déclarations solennelles en réponse à des questions trop souvent insidieuses. Qui alors ne serait pas inquiet si le médecin lui-même est inquiet?

Trop souvent, la panique a pris tout le monde par surprise et à l'anniversaire de madame Untelle, il lui faut cesser immédiatement les pilules si elle ne veut pas mourir sur le champ, foudroyée par une crise cardiaque. Oh malheur! Cette femme laissée à elle-même n'a pas reçu de renseignements sur d'autres moyens contraceptifs que d'ailleurs les articles à sensation ignorent crassement, et voilà que cette femme acquiert une panique nouvelle encore plus grande: elle risque de devenir enceinte!

La tristesse de ce scénario réside trop souvent dans l'incertitude dans laquelle les médecins qui ordonnent la cessation de toute pilule contraceptive laissent leurs patientes qui, enceintes, recourent à l'avortement. Si pour certaines femmes l'avortement est une solution acceptable, pour d'autres, c'est le drame, la tragédie, car les principes religieux, respectables, leur interdisent cette solution. Alors cette femme doit poursuivre bon gré mal gré une grossesse bien à contretemps. Avec tous les risques de mortalité reliés aux accouchements des femmes de cet âge, que les femmes connaissent, il y a

Aussi, que pouvons-nous faide quoi s'inquiéter profondément.
re pour aider une femme de 40 ans qui veut un moyen contraceptif?

Pilule ou pas:

D'abord doit-elle cesser la prise de ses pilules aussitôt le cap des quarante ans passés? Et pourquoi veut-on lui faire cesser cette excellente protection contraceptive?

Il y a certes des avantages (tableau I) à prendre la pilule oestroprogestative à cet âge. En plus d'em-

Tableau I

Avantages des Oestro-progestatifs

Anticonception efficace.
Stabilisation des phénomènes vasomoteurs.
Régularisation des saignements dysfonctionnels.
Assurance d'une desquamation régulière de l'endomètre.
Retard peut-être du vieillissement des organes et téguments.
Conservation en fonctionnement physiologique des organes cibles.

1) Travail présenté aux Omnipraticiens dans le cadre de l'Education médicale continue de l'Université de Montréal, "Nouveautés en gynécologie" tenue à l'hôtel Quatre-Saisons les 2 et 3 février 1979.

2) Membre du département d'obstétrique - gynécologie de l'hôpital Maisonneuve-Rosemont et de l'Université de Montréal, 5415 boul. de l'Assomption, Montréal, H1T 2M4.

pêcher de façon certaine une grossesse qui serait intemprestive, la pilule stabilise les phénomènes vasomoteurs qui commencent à paraître ou qui apparaîtront prochainement. Elle diminue considérablement la fréquence des saignements irréguliers dysfonctionnels, régularise les cycles et assure une desquamation régulière de l'endomètre. Enfin, et peut-être, elle retarde le vieillissement des organes et des tissus qui répondent activement à la présence hormonale et qui font la beauté de la femme.

Certes, les chiffres récents portant sur les risques de mortalité reliés à la prise des oestro-progestatifs oraux pour les femmes de ce groupe d'âge portent à l'abandon de la méthode tant par les médecins que par les usagères.

Qu'en est-il? Une analyse plus calme, associée à un recul dans le temps, alors que les tensions trop bien nourries par une presse à sensation et des campagnes qui en ont fait des sujets de politisation à toutes les sauces ont diminué de quelques crans, a permis d'adoucir bien des appréhensions. La cristallisation des esprits autour de quelques tableaux laisse bien songeur, d'autant plus que cela donne naissance à des attitudes toutes faites, des phrases stéréotypées.

Ainsi, Pilule et cancer! (tableau II). En fait, il n'y a aucune relation entre le cancer invasif et la pilule. Il y a même une possibilité de diminution d'un néoplasme in situ. En effet, la pilule, par un rythme biologique forcé permet une desquamation complète et régulière et un mûrissement régulier des épithéliums et empêche le développement irrégulier de certaines zones endométriales. Les atypies cellulaires seraient même retardées si non corrigées par ces effets de cyclages. Et cela malgré des rapports récents qui sembleraient alarmants.

Cancer du sein: (tableau III) Il n'y a aucun rapport entre un cancer du sein et la pilule et Vessey[12], dans une étude exhaustive affirme qu'au contraire il y aurait un effet protecteur contre les lésions bénignes. Le cancer du sein n'est pas causé par la pilule, cela peut encore être affirmé avec certitude. D'ailleurs, il semble bien que l'étiologie hormonale dans le cancer du sein soit plutôt rare.

A mesure que la femme avance en âge, les risques de mortalité augmentent. Les usagères de la pilule contraceptive semblent voir leur risque de mortalité augmenter également et ce plus que les non usagères. Cependant, ces risques de mort demeurent bien en deçà des multiples risques courus par les humains y compris les femmes, dans toutes leurs activités quotidiennes (tableau IV)[3].

Si on considère la femme passé quarante ans, par rapport à celle de vingt-quatre ans, il y a une forte augmentation des risques de mort (tableau V)[11]. Il faut s'empresser d'ajouter immédiatement et pour être logique, d'avertir les femmes de cesser de circuler en voiture automobile, de cesser de fumer ou de ne plus prendre place à bord de certaines embarcations. Certes, si la femme fume, son risque augmente considérablement pour atteindre près de 60 mortalités par cent mille femmes (tableau VI). Mais il semble bien que la cigarette soit plus mortelle que la pilule. En effet, les risques de mort augmentent avec le nombre de cigarettes fumées quotidiennement. Cependant, il demeure, une fois la cigarette supprimée des statistiques, que la pilule semble apporter une augmentation mais combien plus inférieure, des risques de mort. On sait maintenant que les femmes qui ont moins cessé de fumer que les hommes, depuis une décade, voient la fréquence de leur mortalité causée par le tabagisme augmenter.

Tableau II

Pilule et cancer

In n'y a pas de rapport entre le cancer invasif et la pilule.	
Néo in situ:	Il existe une possibilité de diminution de la pathologie.
Atypie:	La pilule peut prévenir et même retarder son apparition.
Avantage important:	Desquamation des épithéliuem à risques avec la pilule.

Tableau III

Cancer du sein

Il n'y a pas de rapport entre un cancer du sein et la pilule.
La relation de cause à effet n'est nullement prouvée.
La pilule aurait un effet de prévention des tumeurs bénignes.
L'étiologie hormonale du cancer du sein est rare et difficilement démontrable.

Tableau IV

par 100,000 années-femmes

Cigarette	34
Circulation	37
Moteur hors bord	12 à 24
Pilule, échec	12 à 24

TABLEAU V

DÉCÈS ANNUELS PAR 100,000 FEMMES FÉCONDES

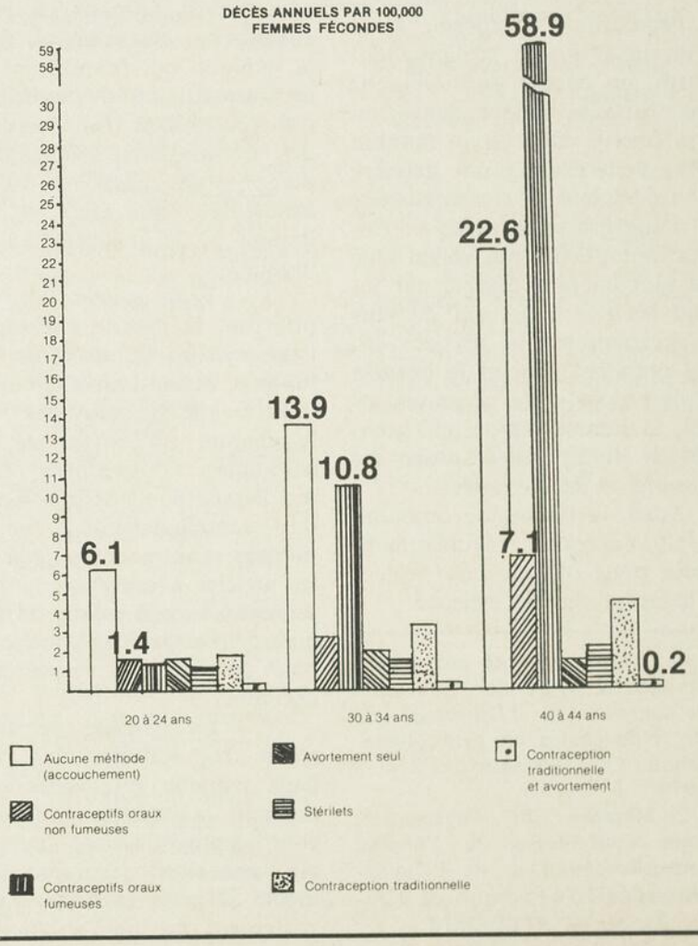


Tableau VI

Risques de mortalité par 100,000 femmes[11]

	20-24 ans	40-44 ans
Accouchement	6.1	22.6
Avortement	1.6	1.2
Pilule seule & non fumeuses		
— accouchement	0.2	0.5
— méthode (pilule)	1.2	6.6
Pilule & fumeuses		
— accouchement	0.2	0.5
— méthode	0.8	58.4
Stérilet		
— accouchement	0.2	0.5
— méthode	0.8	1.4
Accouchement traditionnel	1.6	4.2
Mauvaise méthode et avortement	0.2	0.2
Automobile	27.5	

Par le biais des échecs des autres méthodes contraceptives qui donnent une moins bonne protection contraceptive, les dangers de l'accouchement, de l'avortement et des stérilets nous font hésiter à les employer (tableau VII). On sait qu'à cet âge de 40 ans, l'avortement (tableau VI) est moins dangereux pour la survie de la femme que l'accouchement selon les statistiques, alors que l'inverse est vrai pour les groupes plus jeunes. Alors faut-il encore plus galvaniser les esprits dans une incertitude de moyens contraceptifs? Et polariser les esprits vers d'autres méthodes contraceptives?

Certes, il faut s'empresser de le dire tout de suite: il faudra choisir ses patientes qui continueront l'usage de la pilule passé 40 ans. Voilà un début de réponse.

La solution de facilité n'existe pas en médecine. Aussi, l'exercice de notre art fait de connaissances et de bon jugement nous indiquera quelle femme garder sous la pilule contraceptive. Mais il faut bien mettre les choses à leur place, expliciter les risques dans un contexte de réalités quotidiennes à ces femmes qui veulent poursuivre cette excellente méthode contraceptive. Les responsabilités seront partagées justement et personne ne portera l'odieux d'une hérésie dogmatique. Aussi, il faudra appliquer correctement les règles de contre-indications aux anticonceptionnels (tableau VIII) et surtout voir si la patiente au cours des années n'aura pas développé des contre-indications absolues. Certes, le médecin pourra déconseiller l'usage du tabac au risque de contre-indiquer la pilule, et interdira l'usage de ce moyen chez les obèses de plus de 40 ans. Enfin, les histoires familiales et personnelles de maladies cardio-vasculaires interdiront l'usage de ces pilules pour des raisons prophylactiques (tableau IX). Mais si la femme insiste malgré ces avertissements, il ne sera pas interdit de prescrire la pilule. Mais un conseil en passant, documentez bien vos avertissements.

Tableau VII

Mortalité par million d'années-femmes[3]

Agent	Nombre d'usageres	Total des morts	Grossesse	
Aucune contraception	800,000x	200-1,000	200-1,000	
Ogino-Knauss	230,000	60-300	60-300	
Diaphragme	200,000	56-280	56-280	
Condom	100,000	28-130	28-140	
Stérilet	25,000	26-50	6-30	
Contraception orale	10,000	15-40	3-15	12-34

Grossesse prend 200-1,000 vies par un million d'années-femmes
Contraception orale prend 12-24 vies par un million d'années femmes
Cigarette prend 400 vies par un million d'années-femmes
Circulation prend 370 vies par un million d'années-femmes
Moteur hors-bord prend de 120 à 240 vies par un million d'années-femmes

J. W. Goldzieher, An Assessment of the Hazards and Metabolic Alterations Attributed to Oral Contraceptives
Contraception, 1:409-445, (6) juin 1970 p. 423

Dans les circonstances, le médecin donnera la dose optimale: la dose la plus efficace qui donne le moins d'effets secondaires. Il faudra contrôler aux six mois (quoique pensent les fonctionnaires du Ministère des Affaires Sociales) les paramètres cliniques usuels. Le médecin insistera à chaque visite et tentera de convaincre la femme de choisir une autre méthode contraceptive, si les contre-indications persistent.

Autres méthodes contraceptives:

Certes, les moyens anticonceptionnels offerts à la femme sont nombreux et efficaces. L'important c'est de remplacer la pilule par une méthode contraceptive qui soit très efficace (tableau X) tout en évitant les effets secondaires indésirables.

Certes, la femme de plus de 40 ans est moins fertile que celle de vingt ans, mais cela n'est pas une vérité absolue. Aussi, il faudra faire avec la femme le tour des méthodes et tenter avec elle de trouver le moyen le plus approprié. Plusieurs méthodes sont disponibles.

1. Stérilisation du couple: certes, le couple rendu à cet âge pourrait bien décider de terminer les risques de grossesse par un moyen radical et définitif. D'autant plus que la technique chirurgicale est du domaine de la chirurgie mineure et peut même se faire sur une base d'hospitalisation d'un jour ou en externe. La stérilisation peut fort bien être pratiquée sur l'homme comme sur la femme et même les deux à la fois.

2. Le stérilet: les stérilets à cet âge sont très efficaces mais ils comportent un risque d'infection des annexes qui sont rares mais qui sont des complications sérieuses. Le risque réside plutôt du côté des saignements abondants et irréguliers; si

la femme de cet âge a des problèmes de régulation des cycles menstruels, les stérilets ne les corrigeront pas.

3. Pilule post-coïtale[7]: ce moyen est très efficace d'autant plus que le couple présente une fréquence de rapports sexuels diminuée dans la majorité, ce qui permet l'emploi occasionnel de ce moyen basé sur la prise d'oestrogènes, de progestérones ou d'oestro-progestatifs.

Oestrogènes (tableau XI): cette hormone doit être prise en dedans de 72 heures et mieux, en dedans de 24 heures après un coït probablement fécondant. Les oestrogènes utilisés dans cette méthode contraceptive sont les suivants (tableau XI): Dyéthylstilboestrol à raison de 25 ou mieux 50 milligrammes par jour par la bouche pour cinq jours; Ethynil oestradiol à raison de 5 milligrammes par jour pour cinq jours; oestrogènes cojugués à raison de 30 à 50 milligrammes par jour pour cinq jours ou 20 à 25 milligrammes intra-musculaires par jour pour trois jours; enfin, le benzoate d'oestradiol à raison de 30 milligrammes intra-musculaires par jour pour cinq jours.

Ces oestrogènes confèrent une protection contraceptive très efficace, à la condition que ce régime soit strictement suivi. Les échecs sont de 2.4% et sont plutôt dus aux patientes. En effet, selon Morris, sur 10,500 femmes il y eut 42 grossesses dont 4 seulement sont des échecs de la méthode pour une protection de 0.4% de grossesse. Szontagh a étudié 22 patientes pendant 196 cycles avec dioenestrol 2.5 mg stat et trois fois le lendemain avec une sécurité de 100%.

La méthode cependant possède un effet secondaire indésirable: le taux de grossesse ectopique passe de 1/200 grossesses sans méthode à 1/10 grossesses ce qui rejoint la fréquence des ectopiques lors de l'usage des stérilets et de la mini-pilule.

Le mode d'action des oestrogènes est multiple et joue sur plusieurs plans: l'oestrogène interférerait dans le processus d'implantation d'un blastocyste alors que le rapport oestrogène-progestérone qui régularise la synchronisation du transport et la préparation à l'implantation du blastocyste est perturbé. En effet, il y a une diminution de la progestérone par la haute concentration sanguine des oestrogènes. Le corps jaune ne s'accompagne pas de l'hyperthermie classique. Ces modifications dans le transport du blastocyste ferait que ce dernier arrive trop tôt ou trop tard dans la cavité endométriale, d'autant plus que l'augmentation de l'anhydrase carbonique rendrait le blastocyste moins collant et donc moins adhérent à la surface endométriale. Il passerait tout droit vers la cavité vaginale.

Par ailleurs, il faut se souvenir que s'il y a un échec avec le dyéthyl-stilboestrol et que la patiente prend encore des oestrogènes alors qu'elle est enceinte, il y a des risques d'adénose chez le futur enfant femelle.

Les autres effets secondaires sont les nausées et les vomissements qui peuvent être amendés par des anti-émétiques. La durée des cycles menstruels serait allongée dans 13%

Tableau IX

Maladie Coronarienne:

Age plus avancé
Obésité
Hypertension
Tabagisme
Diabète
Hypercholestérolémie
Triglycérides élevées

Tableau VIII

Contraception hormonale
Contre-indications absolues ou relatives selon les systèmes.

1- Système nerveux central:

a) Psychiatrie: — syndrome dépressif
— troubles du comportement
— psychose

b) Vasculaire cérébral: — accident cérébro-vasculaire antérieur
— histoire de paralysie faciale
d'hypertension
de névrite optique
de scrotome scintillant
de pseudo-tumeur cérébrale
— anomalies des cérébrales
— migraines incontrôlables

2- Système cardio-vasculaire:

a) Maladies thrombo-emboliques
b) Varices
c) Maladies cardiaques
d) Hypertension artérielle
e) Certaines anémies (Sickle cell anemias)

3- Système O.R.L.:

a) Otosclérose si aggravée par une grossesse.
b) Rétinopathie

4- Système gastro-intestinal:

a) Foie: — maladie de Dubin Johnson et syndrome de Rotor
— histoire d'ictère cholostatique de grossesse.
— hépatite aigue
— cirrhose biliaire primitive
— prurit récidivant lors d'une grossesse antérieure.
— porphyrie

b) Intestins: certaines diarrhées itératives.

5- Système endocrinien:

a) Pancréas interne: diabète: contre-indication relative.
b) Obésité.

6- Tests de laboratoire: certaines épreuves de laboratoire peuvent être modifiées par l'utilisation des anticonceptionnels hormonaux.

a) Thyroide: — élévation du PBI
— épreuve sur colonne de la liaison Thyroxine-Iode: élevée.
— absorption de la 3-iodothyronine: diminuée

b) Surrénales: les cortisols libres du plasma sont élevés.

c) Bilan lipidien: — triglycérides élevées
— cholestérol inchangé
— acides gras inchangés

d) Bilan protidique: — b -globulines, a^2 augmentées
— a^1 augmentées ou inchangées
— y -globulines: inchangées
— hypo-albuminémie après 2 ans

Tableau X

Moyens de planification familiale

1- Non efficaces: a) douche vaginale: 33 à 45% par an.
b) allaitement maternel: 40-45% par an
Le taux normal de grossesse, femmes en âge de reproduction, par an pour 100 femmes: 33-45% par an.

2- Peu efficaces: Corps étrangers dans le vagin: cailloux des grecs, papier hygiénique; de toilette, etc.

3- Moyens efficaces:
1) T° basale: 22.5% par an
2) Onanisme (retrait): 16-18% par an
3) Gelée seule ou mousse: 20% par an
4) Condom: 14-16% par an (bouclier et toile d'araignée)
5) Ogino Knauss: 14.4% par an
6) Diaphragme seul: 12-14% par
7) Diaphragme et gelée ou mousse: 10-12% par an

4- Moyens très eficaces:
1) Stérilet non contrôlé: 4-5% par an
2) Stérilet contrôlé: 1.5 à 2% par an
3) Stérilet et métal (Cu: 300 mmcu) 0%

5- Moyens les plus sûrs:
1) Pilules: séquentielles: 1.0-1.4% par an
combinées: 0.5% par an à 0.2% par an
Ensemble: 0.5%
2) Autres méthodes hormonales: Taux identiques aux pilules sans les inconvénients
a) injections de progestérone: — aux mois
— aux 6 mois
b) mini-doses continuelles: peu sûres
c) pilule "après"
d) implant sous-cutané, intra-musculaire
e) gelée ou mousse vaginale hormonale

6- Stérilisation: homme: temporaire: pilule, toxique
vasectomie
définitive: vasectomie

femme: temporaire: enfoissement des trompes.
péritonisation des ovaires.
section-ligature

définitive: section-ligature.
section-ligature-amputation.
section-cautérisation-amputation.
ampullectomie-fimbriectomie.

7- Avortement: solution expéditive.

Tableau XI

Pilules post-coïtales

Oestrogènes post-coïtaux

Dyéthylstilboestrol (DES)	: 25 à **50** mg i.d. pour 5 jours*
Ethynyl oestradiol (EE)	: 5 mg i.d. pour 5 jours
Oestrogènes conjugués	: 30 à **50** mg i.d. pour 5 jours
Oestrogènes conjuguées	: 20 à 25 mg i.m. i.d. pour 3 jours
Benzoate d'oestradiol	: 30 mg i.m. i.d. pour 5 jours

*Urgence seulement

des cas et raccourcie dans 5.5% des cas.

Progestérone[2] (tableau XII): les progestérones puissantes peuvent être utilisées comme le delta-norgestrel ou le quingestanol. Leur dosage respectif est de 0.25 mg à 1 mg en une dose pour la norgestrel et de 1.5 à 2 mg en une dose pour le quingestanol. Malheureusement, ces hormones sont encore à l'essai et leur disponibilité n'existe pas actuellement.

Ces progestérones sont aussi efficaces que les stérilets et la minipilule, et leur mode d'action serait au niveau de la modification de la surface endométriale qui deviendrait moins réceptive à l'implantation.

Si la patiente a plus d'un coït par semaine, le quingestanol est diminué à 0.5 à 0.8 mg et si la fréquence est moindre, la dose ci-dessus est donnée. La pilule conventionnelle est utilisée si les coïts sont fréquents.

Les effets secondaires (tableau 13) seraient présents dans environ 10% des cas. Les métrorragies sont les plus fréquentes des réactions secondaires qui, selon les dosages utilisés et selon la progestérone, sont présentes dans au moins 10% des cycles, parfois 25-30 et même chez 50% des patientes.

Tableau XII

Progestérone post-coïtale

Si moins d'un coït par semaine:
d-norgestrel 0.25 mg à 1mg en une dose
Quingestanol 1.5 à 2 mg en une dose

Si plus d'un coït par semaine:
Quingestanol 0.5 à 0.8 mg en une dose

Tableau XIII

Effets secondaires

Métrorragies:

d-norgestrel: 0.15 à 0.4: 10 à 30% des cycles 50% des patientes
1.0 mg: 0% des métrorragies

quingestanol: 0.8 ou moins: 10% de métrorragies
1.5 à 2 mg: 25-30% de métrorragies

Disons que cette méthode est efficace pour protéger d'une grossesse lorsque la patiente a des rapports sexuels isolés et peu fréquents.

Oestro-progestatifs (tableau 14): Ces médicaments sont de l'ordre de l'éthynil oestradiol 0.1 mg et d-Norgestrel, 1 mg ce qui constitue le double d'un comprimé contraceptif combiné usuel. Dans une étude Yuzpe a surveillé 143 étudiantes dont 53 avaient eu un coït dans les 3 jours d'une ovulation contrôlée; une seule grossesse-échec-méthode a eu lieu alors que normalement il aurait dû y avoir 25 à 30% d'échec. En doublant la dose par une prise 12 heures plus tard, il n'y eut pas de grossesse en 243 expositions dont 69 au milieu du cycle menstruel.

On peut donner une combinaison de 2.5 mg de dioenestrol et 0.2 mg d'éthynodiol acétate une fois, en répétant la dose le lendemain ou 12 heures plus tard. Cette dernière méthode n'a donné qu'une grossesse sur 284 cycles chez 35 femmes exposées.

Somme toute, la pilule post-coïtale s'avère une méthode contraceptive de choix pour une femme rendue à la période péri-ménopausique, d'autant plus que souvent à cette époque de la vie, la fréquence des relations sexuelles diminue.

4. Progestérone seule: il existe une excellente méthode contraceptive pour les femmes après quarante ans tout comme pour les femmes qui allaitent mais elle est plutôt méconnue du public présentement. En raison de cette faible popularité tant du côté des usagères que du côté des médecins qui sont les premiers à sous-estimer ses mérites, les compagnies pharmaceutiques ont plus ou moins retiré du marché présentement leurs produits ne contenant que de la progestérone. Ainsi, Wyeth et Syntex ont retiré respectivement Ovrette et Noriday assez récemment. Heureusement la compagnie Ortho a gardé disponible le Micronor. Et j'espère que cela se poursuivra.

La mini-pilule[6] qu'il ne faut pas confondre avec les micro-doses, ne contient en effet que de la progestérone. En l'occurence, Micronor ne contient que de la noréthindrone à 0.35 mg par comprimé.

Le médicament doit être pris de façon continuelle pour qu'il soit efficace. Et il l'est parce qu'il semble que les échecs de la méthode ne soient pas plus fréquents que ceux des stérilets, soit autour de deux grossesses par cent années-femmes.

L'action de la progestérone seule ne s'effectue pas au niveau de l'ovulation qui n'est bloquée que dans 15-40% des cas selon les études. La progestérone modifie le mode de formation de la LH, modifie la motilité salpingienne (ce qui explique son taux fort d'ectopiques comme les stérilets) et gélifie le mucus cervical, retardant et empêchant même la progression des spermatozoïdes vers les voies génitales supérieures. De plus, la prise quotidienne rendrait l'endomètre réfractaire à l'implantation d'un oeuf éventuellement fécondé.

Les effets secondaires de cette méthode sont relativement désagréables. En effet, les cycles menstruels sont modifiés au moins une fois chez 33 à 66% des femmes. Dans la majorité des cas, ces modifications sont des tachetures ou des saignements légers (30 à 40%). Aussi, 20% des usagères abandonnent la méthode à cause de ces effets. Ces cycles très longs de plus de 60 jours sont également rapportés. Enfin, la durée et la quantité du flot menstruel sont peu modifiées. La dysménorrhée est par ailleurs fortement diminuée tout comme la tension pré-menstruelle. Il y a peu de changements de poids et comme il n'y a pas d'oestrogènes, les contre-indications de ceux-ci ne s'appliquent pas. Qui plus est, il semble que les perturbations biochimiques observées avec les oestro-progestatifs n'existent pas avec la mini-pilule. Ainsi, les modifications des glucides, des protides et des lipides tout comme des fonctions hépatiques ne semblent pas exister bien qu'il faille effectuer des études plus poussées avec ces médicaments.

Tableau XIV

Oestro-progestatifs post-coitaux

1- Ethynyl estradiol : 0.1 mg
d'norgestrel : 1 mg
répéter la dose après 12 heures

2- Dioenestrol: 2.5 mg
acétate d'éthynodiol: 0.2 mg
répéter 12 heures plus tard

Tableau XV

Injections de Progestérone

Acétate de Médroxyprogestérone

150 mg I.M. avec 10 mg d'énanthate d'estradiol une fois par mois.
150 à 300 mg I.M. par trois mois.
500 mg I.M. par six mois.

5. Forme orale à longue action: il existe actuellement à l'état expérimental, des formes orales à longue action où la femme ne prend ses hormones qu'une fois la semaine ou une fois par mois. Chez des femmes jeunes, les échecs sont de l'ordre de 5 à 7 pour cent-années-femmes.[5,9,10]

6. Forme parentérale à longue action: (tableau 15) l'acétate de médroxyprogestérone est utilisé depuis longtemps pour son action contraceptive. Ces injections qui contiennent 150 mg de médroxyprogestérone avec 10 mg d'énanthate d'oestradiol sont données une fois par trois mois. On peut injecter 300 mg à tous les trois mois et 500 mg aux six mois. La protection est virtuellement à 100% et ces injections peuvent diminuer les effets vaso-moteurs de la péri-ménopause. Cependant, les saignements disparates fréquents font souvent abandonner cette excellente méthode contraceptive.

7. Implants sous-cutanés:[4] de la progestérone est introduite dans des capsules de polydiméthylsiloxane (silastic) qui sont glissées sous la peau des usagères. Les doses totales de 180 à 240 mg sont réparties entre six capsules qui sont placées dans un trocart et introduites sous la peau après anesthésie locale et petite incision. La protection varie selon les hormones utilisées et se situe aux environs de 0.6 à 3.5% après 12 mois. Ces capsules peuvent durer de trois à cinq ans et le taux de continuité se situe aux environs de 80%. L'abandon s'effectue à cause des saignements disparates qui surviennent.

► p 917

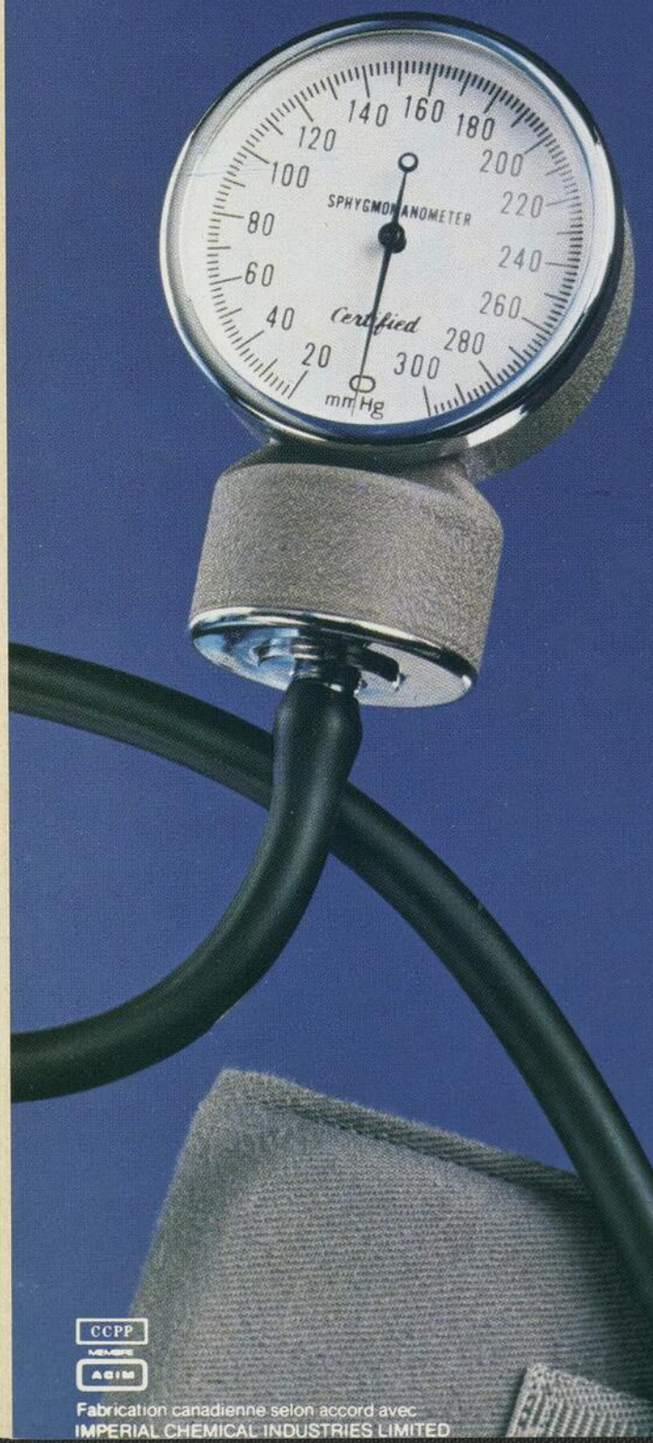
dans l'hypertension

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

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

dans les faits

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



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

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

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

indéral*

(propranolol)

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

CCPP
MEMBRE
AGIM

Fabrication canadienne selon accord avec
IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED

LABORATOIRES AYERST
Division de Ayerst, McKenna & Harrison Inc.

Il n'y a pas de substitut

Ayerst

indéral*

(Chlorhydrate de propranolol)

Un agent bloqueur des récepteurs adrénergiques bêta

INDICATIONS:
a) Hypertension INDÉRAL est indiqué dans le traitement de l'hypertension. Il est utilisé ordinairement en association avec d'autres médications, le plus souvent un diurétique thiazidique. S'il le juge à propos, le médecin peut employer chez certains de ses malades INDÉRAL seul ou comme thérapeutique d'attaque de l'hypertension au lieu d'un diurétique. L'association d'INDÉRAL et des diurétiques thiazidiques avec ou sans vasodilatateurs périphériques s'est révélée compatible et elle est généralement plus efficace qu'INDÉRAL seul. L'INDÉRAL employé avec la plupart des agents antihypertenseurs les plus couramment utilisés n'a pas donné lieu à des phénomènes d'incompatibilité. On ne recommande pas l'administration d'INDÉRAL seul dans le traitement d'urgence des crises d'hypertension. On l'utilise parfois, cependant, à titre d'appoint pour contrecarrer les effets indésirables (tachycardie) des agents thérapeutiques administrés dans ces situations. **b) Angine de poitrine** INDÉRAL est indiqué en prophylaxie de l'angine de poitrine. **c) Migraine** En prophylaxie de la migraine. N'est pas recommandé en thérapeutique des crises aiguës de migraine. **CONTRE-INDICATIONS:** INDÉRAL est contre-indiqué en présence (1) de bronchospasme ou d'asthme (2) de rhinite allergique au cours de la saison pollinique (3) de bradycardie sinusale et de bloc cardiaque du second ou du troisième degré (4) de choc cardiogène (5) de défaillance du ventricule droit secondaire à l'hypertension pulmonaire (6) d'insuffisance cardiaque (voir la MISE EN GARDE) à moins qu'elle ne soit secondaire à la tachyarythmie justiciable du traitement à INDÉRAL. **MISE EN GARDE: Insuffisance cardiaque** La stimulation sympathique demeure un élément vital de la fonction circulatoire en présence d'insuffisance cardiaque; en conséquence, l'inhibition par blocage bêta-adrénergique représente un risque puisqu'il peut accentuer la dépression de la contractilité myocardique et précipiter un arrêt cardiaque. INDÉRAL agit de façon sélective sans abolir l'action inotrope de la digitale sur le muscle cardiaque (c'est-à-dire qui consiste à entretenir la force des contractions myocardiques). Chez les sujets qui reçoivent de la digitale, l'action inotrope positive de cette substance peut réduire l'effet inotrope négatif d'INDÉRAL. Les effets d'INDÉRAL et de la digitale s'additionnent dans la dépression de la conduction auriculoventriculaire. **Interruption brusque d'INDÉRAL en présence d'angine de poitrine** On a rapporté des incidents d'exacerbation graves de l'angine de poitrine et la survenue d'infarctus du myocarde chez certains angineux lors d'interruption brusque d'INDÉRAL. Par conséquent, lorsqu'on envisage le retrait d'INDÉRAL, dans ce cas, on doit réduire la posologie graduellement pendant au moins deux semaines et observer strictement le malade. Maintenir la même fréquence des prises. Dans les situations très urgentes, réduire les doses d'INDÉRAL en palier, en quatre jours et sous stricte observation. Si l'angine de poitrine s'aggrave, ou que survient une insuffisance coronaire aiguë, on recommande de reprendre le traitement à l'INDÉRAL promptement, au moins temporairement. De plus, les sujets atteints d'angine de poitrine doivent être avertis du danger de l'interruption brusque d'INDÉRAL. **Chirurgie urgente ou non** Le cas des angineux traités avec des bêta-bloqueurs et qui subissent une chirurgie urgente ou non porte à la controverse puisque le blocage des récepteurs adrénergiques bêta gêne la faculté du coeur de répondre à la stimulation réflexe transmise par voie adrénergique, mais par ailleurs l'arrêt brusque du traite ment peut entraîner de graves complications. En cas d'urgence chirurgicale, INDÉRAL étant un inhibiteur compétitif des récepteurs agonistes bêta adrénergiques, ses effets sont susceptibles d'être renversés, si nécessaire,par des doses suffisantes de substances agonistes tels que l'isoprotérénol ou le lévartérénol. **PRÉCAUTIONS:** Le ralentissement du coeur par suite de l'activité vagale non opposée est relativement fréquent chez les sujets traités à l'INDÉRAL; cependant, à l'occasion, une bradycardie grave se produit et elle peut causer des vertiges, des lipothymies ou de l'hypotension orthostatique. Les malades dont la réserve cardiaque est limitée doivent être surveillés pour dépister les manifestations de bradycardie excessive. S'ils deviennent symptomatiques, la dose d'INDÉRAL doit être diminuée ou, au besoin, le traitement doit être interrompu. S'il devient impératif de corriger la bradycardie, on doit recourir à l'atropine ou à l'isoprotérénol intraveineux. **EFFETS INDÉSIRABLES:** Les plus sérieux effets indésirables causés par INDÉRAL sont l'insuffisance cardiaque et le bronchospasme. Certains troubles gastro-intestinaux tels qu'anorexie, nausées, vomissements, diarrhée, coliques sont les réactions indésirables les plus fréquentes. On a aussi rapporté, mais plus rarement (selon l'ordre de leur fréquence), la froideur des extrémités et l'exacerbation de la maladie de Raynaud; l'insuffisance cardiaque, les troubles du sommeil, notamment les cauchemars, les étourdissements, la fatigue et les bronchospasmes. **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION: Voie orale Hypertension** La réponse à une dose donnée du médicament varie d'un malade à l'autre et en conséquence, les doses d'INDÉRAL doivent être individualisées et soigneusement contrôlées. La posologie d'attaque contre l'hypertension peut être de deux prises quotidiennes égales de 40 mg. Cette dose peut être augmentée au besoin, au cours d'une semaine,à 80 mg deux fois par jour avant le petit déjeuner et au coucher. Si nécessaire, on peut porter la dose à 160 mg deux fois par jour. Chez la plupart des malades, la posologie se situe entre 160 et 320 mg par jour. Quelques malades répondent à 80 mg par jour; par contre l'expérience a prouvé que l'administration, dans certains cas rebelles, de doses supérieures à 320 mg peut avoir de bons résultats. Les doses supérieures à 320 mg/jour doivent être administrées en trois ou quatre prises réparties au cours de la journée. La réponse tensionnelle se manifeste dans un délai variable. L'effet antihypertensif se produit ordinairement en 3 à 7 jours après l'atteinte de la dose efficace. La baisse maximale de la tension artérielle peut se produire de deux à quatre semaines après l'instauration du traitement. **Angine de poitrine** La posologie doit être individualisée. La dose d'attaque est de 10 à 20 mg, trois ou quatre fois par jour, avant les repas et au coucher; on augmente graduellement à intervalles de trois à sept jours jusqu'à ce que la réponse optimale soit obtenue. Bien que des sujets répondent à tous les niveaux posologiques, la posologie moyenne efficace semble se situer à 160 mg par jour. Parfois, dans les cas rebelles, des doses de 320 à 400 mg ont pu donner de bons résultats. Si le traitement doit être interrompu, procéder graduellement à la réduction des doses pendant environ deux semaines (voir sous Mise en garde). **Migraine** La posologie doit être individualisée. La dose d'attaque est de 40 mg deux fois par jour. Les prises peuvent être augmentées progressivement jusqu'à ce que l'effet prophylactique soit atteint. La dose d'entretien efficace ordinaire est de 80 à 160 mg par jour. **PRÉSENTATION: Comprimés** N°. 3461 Le comprimé sécable contient 10 mg de chlorhydrate de propranolol. N°. 3464 Le comprimé sécable contient 40 mg de chlorhydrate de propranolol. N°. 3468 Le comprimé sécable contient 80 mg de chlorhydrate de propranolol. N°. 3469 Le comprimé sécable contient 120 mg de chlorhydrate de propranolol.

La monographie du produit est délivrée sur demande.

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

LABORATOIRES AYERST
division de Ayerst, McKenna & Harrison, inc.
Montréal, Canada
Fabrication canadienne selon accord avec
IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED

CCPP MEMBRE ACIM

*marque déposée

2263

Conclusion:

La femme de quarante ans et plus a donc encore tout un arsenal de moyens contraceptifs à sa disposition qui peuvent être utilisés sans danger pour sa santé et qui sont des moyens alternatifs en attendant des méthodes plus radicales comme la stérilisation. Ces moyens hormonaux ne semblent pas aussi dangereux que la pilule classique et même si leur efficacité théorique est moindre que la pilule combinée oestroprogestative, il n'en demeure pas moins qu'à cet âge, la fertilité étant moindre, la femme peut bénéficier d'une protection quasi infaillible.

Résumé

La femme de quarante ans et plus se trouve devant un dilemme: doit-elle cesser ou non de prendre des contraceptifs oraux. L'auteur discute, à la lumière des récentes données, la conduite à tenir chez les femmes de quarante ans et plus qui désirent continuer une contraception hormonale. Les indications et contre-indications sont présentées et discutées, des formules de rechange sont soumises et une ligne de conduite générale est présentée.

Summary

After forty, do women should abandon the excellent contraceptive method that constitutes the contraceptive pill or should they maintain their regimen. Under new headlights presented in the literature, the author discusses the basic lines for the continuance or cessation of oral contraceptives. Indications are discussed and other methods are explained as a derivation to the abandon of the oral contraception. General guide lines are given if the pill is to be maintained after forty.

Bibliographie

1. Edgren, R.A., Jones, R.C. et Peterson, D.L. A biological Classification of Progestational Agents. Fertility Sterility, 18 (2): 238-256, 1967.
2. Hartman, C.G. Clinical Trials with Contraceptives. Fertility and Sterility, 10 (2): mars/avril 1959.
3. Goldzieher, J.W. An Assessment of the Hazards and Metabolic Alterations Attributed to Oral Contraceptives. Contraception, 1 (6): 409-445, (juin) 1970.
4. Implants sous-cutanés. Numéro spécial: Contraception 18 (4): 314-458, (octobre) 1978.
5. Larranga, A. et Berman E. Clinical Study of Once-A-Month Oral Contraceptive Quinestrol Quingestanol. Contraception, 1 (2): 137-148, (février) 1970.

► p 918

Ludiomil® Chlorhydrate de maprotiline

Guide de prescription. Indications Dépressions endogènes, y compris la phase dépressive de la psychose maniaco-dépressive (dépression bipolaire) et la mélancolie d'involution. Également, certains cas de dépression névrotique grave. **Contre-indications** On doit éviter d'utiliser le Ludiomil (maprotiline) conjointement avec les inhibiteurs de la monoamine-oxydase et ménager un intervalle d'au moins deux semaines entre l'interruption du traitement avec l'une ou l'autre de ces catégories d'agents avant de les intervertir. Le Ludiomil est contre-indiqué également dans les cas suivants: atteinte hépatique ou rénale grave, antécédents de dyscrasies sanguines graves, glaucome à angle étroit, troubles convulsifs, ainsi que durant la phase de rétablissement immédiatement consécutive à un infarctus du myocarde. L'emploi du médicament n'est pas recommandé chez l'enfant. *Emploi dans la grossesse* On n'a pas établi l'innocuité du Ludiomil durant la grossesse et l'allaitement. Par conséquent, il ne sera prescrit chez la femme susceptible de procréer ou chez la femme qui allaite que si ses avantages l'emportent nettement sur les risques éventuels. **Mises en garde** Une extrême prudence s'impose lors de la prescription du Ludiomil (maprotiline) aux malades souffrant d'affections cardio-vasculaires, ainsi qu'à ceux ayant des antécédents d'infarctus du myocarde, d'arythmies et/ou d'ischémie cardiaque. On doit également user de précautions chez les hyperthyroïdiens et chez les patients traités aux agents thyroïdiens, de même que chez ceux ayant un passé de rétention urinaire, surtout s'ils présentent une hypertrophie prostatique. Une surveillance étroite du patient et un ajustement minutieux des doses s'imposent également lors du traitement conjoint avec les agents anticholinergiques où sympathomimétiques. Chez les hypertendus ou une thérapie antihypertensive concomitante s'avérera nécessaire, on évitera de prescrire des hypotenseurs appartenant à la catégorie des agents de blocage adrénergique tels que la guanéthidine. On a observé une activation des symptômes psychotiques chez certains schizophrènes, de même que des épisodes hypomaniaques ou maniaques chez des patients atteints de troubles cycliques et traités avec les antidépresseurs tricycliques. Si lors du traitement au Ludiomil, on notait des manifestations de ce genre, l'emploi d'un agent antipsychotique serait alors recommandé. **Précautions d'emploi** Les cas de dépression grave doivent être surveillés de près en raison du risque suicidaire qu'ils présentent. On avertira également les patients que le médicament est susceptible d'accroître les effets des boissons alcooliques ou d'autres antidépresseurs du SNC. On les mettra de plus en garde contre les risques de diminution de la vigilance et de la coordination des mouvements, ce qui pourrait rendre certaines tâches dangereuses. Lors du traitement prolongé, on recommande de procéder périodiquement à des numérations globulaires et à des tests de la fonction hépatique. On interrompra le traitement au Ludiomil aussi longtemps que possible avant une intervention chirurgicale, selon ce que permettra l'état clinique du patient. **Réactions indésirables** On a observé les réactions indésirables ci-dessous lors du traitement au Ludiomil ou aux antidépresseurs tricycliques: *Réactions neurologiques:* engourdissement, picotements, paresthésie des extrémités, incoordination, ataxie, tremblements, neuropathie périphérique, symptômes extrapyramidaux, crises convulsives, altérations des tracés EEG, tintements d'oreilles. *Réactions comportementales:* états confusionnels (notamment chez les patients âgés), se caractérisant par des symptômes tels que: hallucinations, désorientation, délusions, anxiété, nervosité, agitation, insomnie et cauchemars, hypomanie, manie, exacerbation des symptômes psychotiques, affaiblissement de la mémoire, sentiment d'irréel, faiblesse et asthénie, somnolence, étourdissements, pollakiurie. *Réactions du SNA:* sécheresse buccale, accompagnée dans de rares cas d'adénite sublinguale; vue brouillée, troubles de l'accommodation oculaire, mydriase; constipation; iléus paralytique; rétention urinaire, dysurie, ectasie des voies urinaires, transpiration, rougeurs congestives. *Réactions cardio-vasculaires:* hypotension, hypertension, insuffisance cardiaque congestive, tachycardie, palpitations, infarctus myocardique, arythmies, bloc cardiaque, ictus apoplectique et syncope. *Réactions hématologiques:* une hypoplasie médullaire se manifestant par de l'agranulocytose, de l'éosinophilie, du purpura et une thrombocytopénie peut se produire dans certains cas de susceptibilité particulière au médicament. Des numérations globulaires avec formule leucocytaire devront être pratiquées chez les patients accusant de la fébrilité et des maux de gorge en cours de traitement; si, dans ces cas, l'analyse sanguine révèle une dépression pathologique des polynucléaires neutrophiles, on interrompra le traitement. *Réactions gastro-intestinales:* nausées ou vomissements, anorexie, malaises épigastriques, diarrhée, goût d'amertume dans la bouche, stomatite, crampes abdominales, langue noire villeuse, dysphagie, hypersialie, troubles de la fonction hépatique. *Réactions endocriniennes:* gynécomastie chez l'homme, hypertrophie mammaire et galactorrhée chez la femme, augmentation ou diminution de la libido, impuissance, engorgement des testicules, hypo- ou hyperglycémie, gain ou perte pondérale. *Réactions allergiques ou toxiques:* éruptions cutanées, pétéchies, urticaire, prurit, photosensibilisation (éviter l'exposition prolongée au soleil) oedème (généralisé ou glosso-facial), fièvre médicamenteuse, ictère par obstruction, congestion nasale. **Posologie** Adultes *Patients externes:* 25 mg t.i.d. au début; on pourra ensuite augmenter la posologie par paliers de 25 à 50 mg jusqu'à une dose maximale de 50 mg q.i.d. *Patients hospitalisés:* 50 mg b.i.d. ou t.i.d. au début; on pourra ensuite augmenter la dose d'attaque par paliers de 25 à 50 mg jusqu'à une dose maximale de 300 mg par jour. *Gériatrie:* en général, on prescrit 25 mg t.i.d. ou q.i.d. *Traitement d'entretien:* La posologie pourra être réduite à 75 mg par jour ou moins. En raison de sa longue demi-vie, le Ludiomil peut être prescrit à raison d'une seule dose quotidienne, de 75 mg à 150 mg, à prendre au coucher; ce régime thérapeutique assure une meilleure observance de la part du patient et peut aussi éviter d'avoir à donner des hypnotiques. **Présentations:** comprimés de chlorhydrate de maprotiline, laqués, légèrement biconvexes, de trois dosages: à 25 mg, couleur orange clair, monogrammés CIBA sur une face et DP sur l'autre; à 50 mg, couleur orange, monogrammés CIBA sur une face et ER sur l'autre; à 75 mg, couleur corail, monogrammés CIBA sur une face et FS sur l'autre. Flacons de 50 et 500. Monographie fournie sur demande.

Bibliographie

1. Trick, K.L.K.: Double-Blind Comparison of Maprotiline (Ludiomil®) with Amitriptyline in the Treatment of Depressive Illness. J. Int. Med. Research, Vol. 3, Suppl. 2, 1975. Edited by J.E. Murphy, Cambridge Medical Publications Ltd., England. pp. 67-70.

2. Mathur, G.N.: A Double-Blind Comparative Clinical Trial of Maprotiline (Ludiomil®) and Amitriptyline. J. Int. Med. Research Vol. 3, Suppl. 2, 1975. Edited by J.E. Murphy, Cambridge Medical Publications Ltd., England, pp. 71-74.

3. Singh, A.N., Saxena, B.: Maprotiline (Ludiomil,® CIBA 34,276-BA) and Imipramine in Depressed Outpatients: A Double-Blind Clinical Study. Current Therapeutic Research, Vol. 19, No. 4, April, 1976.

4. Monographie—Ludiomil®

6. **Mini-pilule.** Population Reports, Série A, numéro 3: A-57 à A-76, juin 1977.
7. Pilule Post-coitale. Population Reports, numéro J-9, série J: J-141 et suite.
8. Rock, John. Inhibition of Ovulation in the Human. "Control of Ovulation" Pergamon Press, éd., Oxford, London, New York, Paris, 1961, pp 222-243.
9. Sakiz, E. et coll. Contraceptive Efficacy of Once-A-Month Oral Administration of 2.5 of R 2323. Contraception 14 (3): 275-284, (septembre) 1976.
10. Tejuja S. et coll. Clinical Experience in India with Once-A-Month Oral Contraceptive Pill: Quingestanol et Quinestrol. Contraception, 10 (4): 375-394, (octobre) 1974.
11. Tietze C. New Estimates of Mortality Associated with Fertility Control, Family Planning Perspectives: Vol 9, No 2, mars/avril 1977.
12. Vessey, M.P. et coll. A Long-Term Follow-up Study of Women Using Different Methods of Contraception — An Interim Report. Journal of Biosocial Sciences 8 (4): 375-427, (octobre) 1976.

C I B A
Dorval, Qué. H9S 1B1

C-7117

Les effets secondaires subjectifs des médicaments, quelle confusion!

Sylvie Laganière[1], Pierre Biron[2]

La détection et l'interprétation des symptômes associés à la prise de médicaments représentent un problème important dans la thérapeutique médicamenteuse.

Tout médicament efficace provoque des effets secondaires. Dans certains cas, les effets sont identifiés rapidement. Trop souvent cependant ils passent inaperçus, ils sont oubliés, ils sont confondus avec la maladie ou avec des effets placebo et ne sont pas quantifiés.

Les effets secondaires s'insinuent subrepticement dans la thérapeutique et constituent une source importante de non-fidélité médicamenteuse chez le patient et un échec thérapeutique pour le médecin.

Bien sûr les effets secondaires objectifs sont identifiés rapidement, tels les éruptions, ainsi que les déséquilibres bio-chimiques lors de tests de laboratoires à l'hôpital; cependant, la majorité des patients sont traités en consultation externe. L'identification de leurs symptômes iatrogéniques survenant dans leur contexte quotidien de vie est importante, car une perturbation du sommeil ou de la digestion altère leur qualité de vie.

L'identification et l'interprétation des effets secondaires permettent au praticien d'évaluer le risque-bénéfice de la thérapeutique en tenant compte de la gravité de la maladie versus l'intensité des effets secondaires.

Département de pharmacologie
Faculté de médecine
Université de Montréal
Subvention de la Fondation du Québec des Maladies du Coeur

1) B. Pharm.
2) M.Sc.

Effet secondaire ou réaction adverse?

La réaction adverse est définie par l'Organisation Mondiale de la Santé comme étant une réponse pharmacologique nuisible et non attendue, se produisant à la suite des doses administrées à l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou la thérapeutique[1]. La réaction adverse est définie par la Direction Générale de Protection de la Santé comme une réaction n'étant pas reconnue comme thérapeutique, diagnostique ou prophylactique[2].

Les effets secondaires se classent parmi la gamme des réactions adverses des médicaments. Nous considérons les réactions adverses comme des réponses pharmacologiques non attendues chez l'homme lors d'utilisation de médicaments. Selon nous, les effets secondaires sont des effets pharmacologiques non désirés chez le patient lors de la prise d'un médicament à une dose nécessaire au diagnostc, à la prophylaxie ou à la thérapeutique. Ils excluent les abus et les empoisonnements accidentels ou intentionnels. Ils peuvent être intensifiés par des facteurs prédisposants, tels les interactions médicamenteuses, toute maladie pouvant interférer avec la pharmacodynamie du médicament, les facteurs génétiques et environnementaux, la structure de la personnalité, la posologie, les caractères démographiques (âge, sexe, habitat, race, couleur), etc.

Que savons-nous des effets secondaires subjectifs?

L'incidence rapportée dans les études cliniques des effets secondaires subjectifs des médicaments varie énormément d'un compte-rendu à l'autre. Un article récent sur la variabilité non expliquée dans l'incidence des effets secondaires des médicaments antihypertenseurs soulevait ce problème[3].

Cette étude bibliographique se basait sur le livre de McMahon traitant de l'hypertension artérielle[4]. Ce manuel fait la synthèse de plus de 3200 articles sur l'hypertension et son traitement. Dans la section concernant les effets secondaires des médicaments, McMahon réunit les résultats des études sur chaque médicament afin de déterminer la fréquence moyenne de leurs effets secondaires.

Cependant, les résultats des études varient tellement individuellement qu'il est impossible d'estimer l'incidence vraie en faisant la moyenne de tels résultats. Statistiquement, les échantillons de patients n'appartiennent pas à une population homogène. Par exemple, avec la clonidine, l'incidence du symptôme de la bouche sèche varie de 10 à 83% entre les études (Figures 1 à 4).

De plus, dans les articles sur la fréquence des effets secondaires, on exclut les résultats des patients ayant cessé le traitement à cause de symptômes indésirables. Cela contribue à fausser les résultats; en effet, l'incidence dans le temps des effets secondaires dans la population générale des hypertendus traités est en réalité plus élevée que la prévalence à un moment donné, car une proportion d'entre eux cessent la thérapie justement à cause de ces effets.

Il serait avantageux de connaître l'incidence réelle surtout pour des médicaments administrés sur une longue période, pour lesquels les effets secondaires constituent une cause

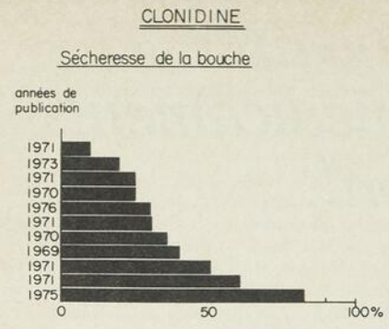


Fig. 1

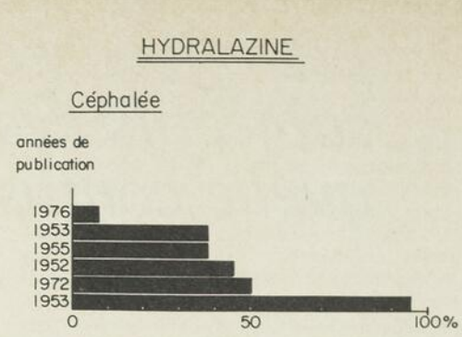


Fig. 2

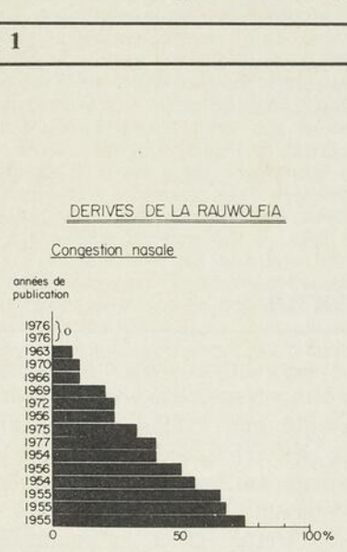


Fig. 3

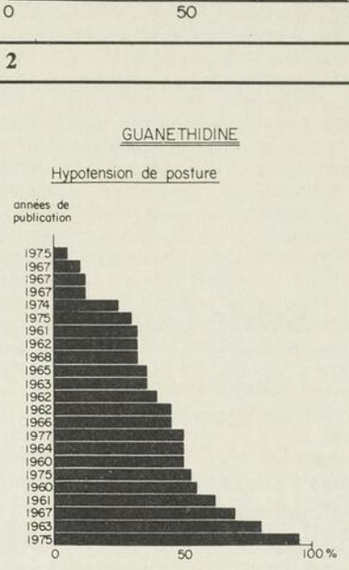


Fig. 4

Proportion de patients présentant un symptôme dû à un médicament selon chaque étude clinique citée par McMahon. Sur l'ordonnée se trouve l'année de publication et sur l'abscisse le pourcentage de patients affectés dans chaque étude. Dans chaque cas, la différence entre études est statistiquement significative selon le test du chi carré ($p < 0.01$). Le nombre total de patients étudiés est de 337 pour la clonidine, 436 pour l'hydralazine, 1183 pour les dérivés de la rauwolfia et de 1048 pour la guanéthidine.

de non-fidélité médicamenteuse.

Pourtant, pas plus que McMahon, les compagnies pharmaceutiques, la Food and Drug Administration ou la Direction Générale de la Protection de la Santé ne possèdent de meilleures données quantitatives (communications personnelles).

Manque d'information dans les études cliniques

Peu d'études cliniques, publiées dans les revues de pharmacologie, accordent une importance à l'identification des effets secondaires.

On connaît rarement la façon dont ont été recueillis ces effets. La description des symptômes est vague, le degré de relation cause à effet entre traitement et symptôme n'est pas précisé, pas plus que les caractéristiques des patients et de la posologie.

Toutes ces données, que l'investigateur a sûrement recueillies mais qu'il n'a pas décrites, font qu'à la lecture des études cliniques, les facteurs influençant l'incidence sont impossibles à identifier.

Aux Etats-Unis, un programme structuré de surveillance des réactions adverses des médicaments chez les patients hospitalisés a été constitué. C'est le Boston Collaborative Drug Surveillance Program, étude prospective très coûteuse qui ne peut être considérée comme représentative de ce qui se passe chez les patients ambulants[5].

Les études cliniques indiquent rarement si les réactions adverses suspectées auraient pu être évitées par un ajustement posologique[6,7].

La connaissance des effets secondaires étant, comme nous l'avons vu, incomplète et très variable, l'information diffusée sous forme publicitaire ou scientifique, doit être considérée de façon critique. Lorsqu'un médicament est rapporté comme produisant "peu" d'effets secondaires, cela peut être vrai mais peut aussi dépendre des articles auxquels on se réfère.

La majorité des études cliniques sont effectuées à l'hôpital ou dans des centres spécialisés avant la mise en marché des médicaments. On possède donc peu d'information sur les patients ambulants, effets pouvant entraver leur activité quotidienne, tels la dépression, la somnolence, la diarrhée. De plus, les informations recueillies jusqu'à maintenant concernent les effets à court terme, et peu traitent des effets à long terme.

Participation des médecins

Tous les médecins ont un rôle à jouer dans l'identification des symptômes provoqués par les médicaments. Une sensibilisation accrue au problème aurait probablement permis d'identifier plus rapidement des incidents survenus avec certains médicaments tels la thalidomine et le practolol.

Lors de l'identification d'un effet secondaire associé à un médicament, il est important de diffuser l'information, soit à la D.G.P.S., soit au fabricant, soit au Comité de pharmacologie de l'hôpital, ou dans une publication médicale sous forme de lettre à la rédaction. Le système de rapports volontaires constitue une forme de surveillance des réactions adverses des médicaments après leur mise en marché. Il précise l'information sur les effets rares des médicaments, comme par exemple la découverte de troubles oculaires avec l'ibuprofen[6-8].

Qualités d'un compte rendu valide

Pour être valable, un compte rendu d'effets secondaires subjectifs devrait inclure cinq caractéristiques principales[10]:

1. Sensibilité de la méthode, pour éviter les faux-négatifs.
2. Spécificité de la méthode, pour éviter les faux-positifs.
3. Caractéristiques des symptômes, telles que durée et sévérité.
4. La sélection des patients.
5. La posologie du médicament.

Le compte rendu doit préciser la méthode utilisée pour recueillir les effets secondaires. La sensibilité de la méthode peut être très variable, selon qu'il y eut ou non un questionnaire systématique durant la médication. L'aveu spontané par le patient est une méthode moins sensible.

La spécificité de la méthode repose sur la mise en évidence d'un lien causal entre la médication et le symptôme. Cette mise en évidence exige la vérification de la fidélité du patient au médicament étudié et à d'autres médicaments concomittants, le jugement de causalité du symptôme suspecté (certain, probable, possible,

non relié), et un questionnaire systématique avant le début de la médication pour éliminer les symptômes préexistants[11-12].

La description des symptômes peut porter sur la sévérité (mineure, modérée, majeure, intolérable et requérant cessation du médicament), le temps d'apparition, et la durée des symptômes (transitoire, intermittent, permanent).

Les caractéristiques du patient doivent inclure au moins l'âge, le sexe, la race, la couleur, l'histoire des réactions médicamenteuses et les maladies concomittantes. Il arrive trop souvent que les patients étudiés par les pharmacologiques cliniques soient hautement sélectionnés.

Dans cette jungle qu'est la littérature sur les effets secondaires subjectifs, on s'aperçoit qu'elle fournit peu d'information précise. Il est difficile pour le praticien de s'y retrouver[13].

Il est incroyable de constater que pour plusieurs médicaments courants, ni la D.G.P.S., ni le C.P.S., ni la Lettre Médicale, ni même le fabricant ne possèdent d'information valable pour décrire la fréquence réelle des effets secondaires subjectifs dans la population générale et dans des sous-groupes bien définis. Les anovulants représentent une rare exception.

Enquêtes prospectives et rétrospectives

Personne ne semble savoir quelle est la fréquence précise par exemple de l'impuissance sexuelle avec la cimétidine ou les bêta-bloquants et de l'étourdissement avec la furosémide ou la clonidine. La D.G.P.S. ne dévoile généralement pas les réactions adverses suspectées, rapportées par des praticiens; le C.P.S. ne donne aucune idée de la fréquence relative de chaque effet secondaire énuméré dans des listes très longues qui finissent par se ressembler d'un produit à l'autre. Les pharmacologues cliniques se soucient peu d'uniformiser la méthodologie pour évaluer les symptômes iatrogéniques. Les représentants pharmaceutiques sont trop souvent discrets au sujet des réactions adverses de leurs produits et plutôt bavards quant à ceux de leurs compétiteurs. Peut-on croire qu'en 1979 il n'y a jamais eu d'étude portant sur l'effet des médicaments sur la vie sexuelle des femmes? Voilà donc le piètre état dans lequel se trouve la recherche prospective, qui veut déterminer dans une populaton donnée la fréquence, la nature, la sévérité, la relation posologique et les caractéristiques rendant le patient susceptible. Il s'agit d'identifier les réactions à partir d'une administration. On part avec un produit, on finit avec des réactions. C'est un travail utile pour le pharmacologue et le toxicologue cliniques.

Il existe aussi la démarche rétrospective, qui vise à déterminer dans une population donnée les agents responsables des symptômes et signes qui surviennent après la prise de plusieurs médications. Il s'agit d'identifier les produits responsables à partir des symptômes et signes suspects. On part des manifestations, on finit avec une médication. C'est un travail utile pour le médecin traitant qui doit décider d'éliminer une médication chez un patient, en égard à son utilité cependant. Les deux types de démarches ont pour but d'établir un lien de causalité. Ni l'une ni l'autre des deux démarches ne doit mener à l'abandon de médications puissantes, accompagnées d'effets secondaires, si cette médication est très utile chez un patient très malade. Ici repose le problème du jugement bénéfice/risque.

Recommendations

Nous croyons que des changements d'attitude s'imposent à plusieurs niveaux. La D.G.P.S. devrait divulguer à la profession médicale ce qu'elle sait sur les réactions adverses, d'une façon plus quantitative. Le C.P.S. devrait tenter de classer les symptômes associés à chaque produit suivant qu'ils soient fréquents, occasionnels ou rares. Les fabricants devraient tenter d'évaluer après la mise en marché, la fréquence des réactions indésirables dans la population de patients ambulants. Les pharmacologues cliniques devraient uniformiser leur méthodologie et présenter la spécificité et la sensibilité de leurs questionnaires, décrire la posologie, la sévérité des réactions et la sélection des patients.

Conclusion

Le médecin praticien doit se convaincre que tous les médicaments ont des effets secondaires d'origine pharmacologique en plus de ceux résultant de l'effet placebo.

Il doit garder une grande ouverture d'esprit devant un patient se plaignant d'un symptôme apparu depuis la prise d'une médication.

Nous ne devons pas éliminer la possibilité d'une relation causale même si un symptôme n'apparaît pas encore dans la littérature.

Bibliographie

1. W.H.O. Scientific Group: International Drug Monitoring, the role of the hospital — a W.H.O. report. Drug Intelligence Clin. Pharmacy, 4: 101-110, (avril) 1970.
2. Napke, E.: The Canadian drug adverse reaction reporting program. Drug Inform. J.: 9: 224-231, (mai/sept.) 1975.
3. Laganière, S., Biron, P.: Unexplained variability of reported incidence of side-effects of antihypertensive drugs. En préparation.
4. McMahon, F.G.: Management of Essential Hypertension, Futura Publishing, Mount Kisco, 1978.
5. Miller, R.R.: Interpretation of studies on adverse drug reactions. Amer. J. Hosp. Pharm., 34: 753-754, 1977.
6. Karch, F.E., Lasagna, L.: Adverse drug reactions. J.A.M.A. 234: 1236-1241, 1975.
7. Gray, T.K., Adams, L.L., Fallon, H.J.: Short-term intense surveillance of adverse drug reactions. J. Clin. Pharmacol., 13: 61-67, (fév./mars), 1973.
8. Wardell, W.M., Tsianco, M.C., Anavekar, S.N., Davis, H.T.: Post-marketing surveillance of new drugs. J. Clin. Pharmacol., 19: 85-94, (fév./mars), 1979.
9. Lee, B., Turner, W.M.: Food and Drug Administration's adverse drug reaction monitoring program. Amer. J. Hosp. Pharm., 35: 929-932, 1978.
10. Laganière, S., Biron, P.: Clinical trials: Incomplete reporting of side effects. Curr. Ther. Res., sous presse, 1979.
11. Green, D.M.: Pre-existing conditions, placebo reaction and "side effects". Ann. Internal Med. 30: 255-265, 1964.
12. Reidenberg, M.M., Lowenthal, D.T.: Adverse nondrug reactions. New Eng. J. Med., 279: 678-679, 1968.
13. Koch-Weser, J., Sellers, E.M., Zacest, R.: The ambiguity of adverse drug reactions. Eur. J. Clin. Pharmacol., 11: 75-78, 1977.

Résumé

L'état de la détection de la fréquence des effets secondaires subjectifs des médicaments et sa diffusion aux professionnels de la santé sont encore très insatisfaisants. Le rôle des professionnels de la santé et les qualités essentielles d'un compte rendu d'essai clinique, quant aux effets secondaires, sont discutés et des exemples d'inconsistance dans la littérature au sujet des effets subjectifs des antihypertenseurs sont signalés.

Summary

Detection of the frequency of subjective side-effects of drugs and its diffusion to health professionals are still unsatisfactory. The essential qualities of a clinical trial report with regards to side effects are discussed and examples are given of inconsistencies in the literature on subjective reactions to antihypertensive drugs.

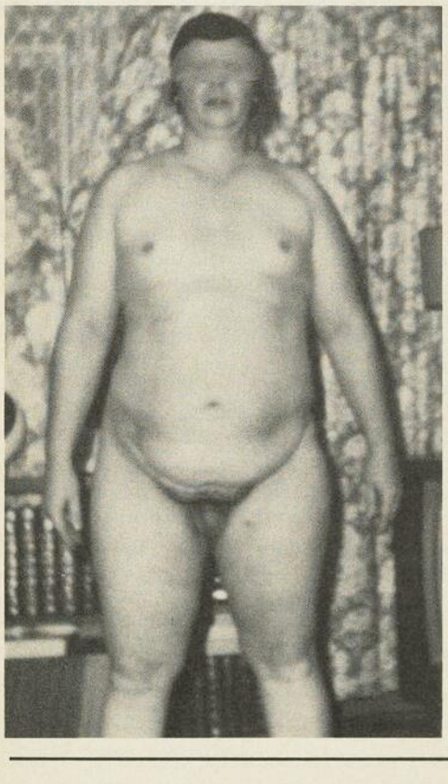
Manifestations squelettiques en relation avec l'hypogonadisme hypertrophique dû à une parotidite

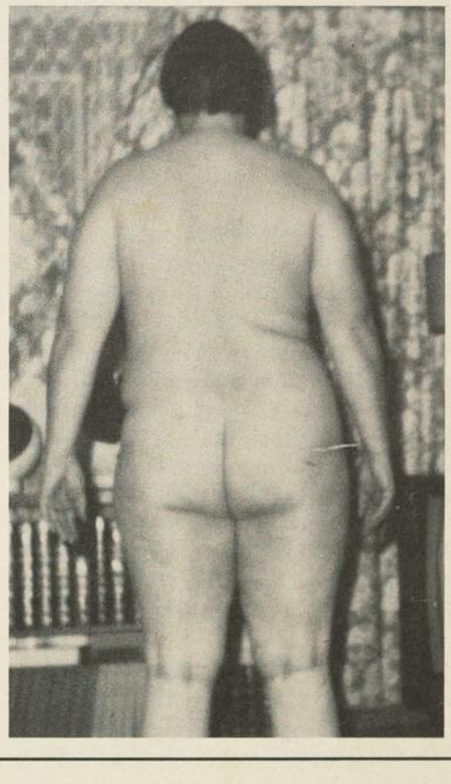
N. Gahhos

Le problème de Monsieur C.L. commence à l'âge de 14 ans, alors qu'il développa une parotidite. Cette maladie passait inaperçue, sans aucun traitement ni investigation, malgré que le patient ait présenté un oedème testiculaire et une douleur pendant quelque temps mais ses parents ne jugeaient pas nécessaire de demander une consultation médicale. A la puberté, l'enfant sentait peu de libido et commençait à engraisser progressivement. Malgré ces manifestations cliniques, le patient continuait son travail et décidait de se marier. Durant ses premières années de vie conjugale, le patient présentait une diminution de son activité sexuelle et ne pouvait avoir d'enfant, malgré ses désirs. Au début, on avait attribué la stérilité à son épouse mais, après les examens de celle-ci, qui étaient tous normaux, le mari s'inquiétait.

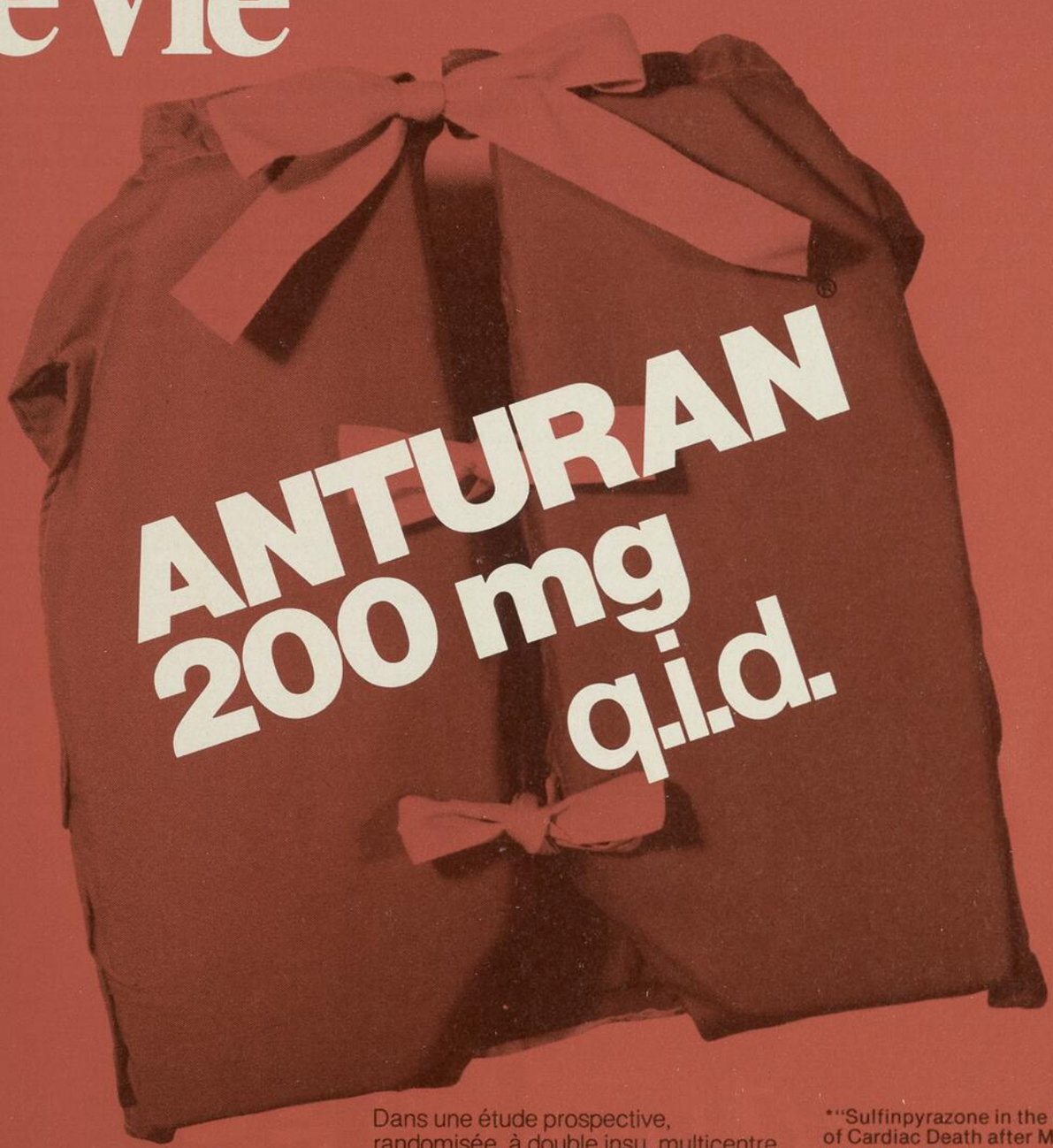
Le patient trouva un emploi dans une mine à Sudbury. A son travail et durant ses autres activités quotidiennes, le patient n'accusait pas de problème, à part une douleur à la colonne lombaire qui débuta environ six ans après sa parotidite. En 1968, soit 16 ans plus tard, le patient commença à présenter des lombalgies avec irradiations intenses du côté gauche, l'empêchant de continuer son travail; il demanda alors une investigation hospitalière. Aucun accident ni maladie importante n'étaient à l'origine de cette maladie. L'investigation d'alors démontra une lombo-sciatalgie gauche avec dégénérescence des disques intervertébraux L4-L5 ne répondant pas au traitement orthopédique et, selon la myélographie faite lors de son hospitalisation, il subissait une discoïdectomie pour une hernie discale de L4-L5, avec curetage de l'espace L4-L5 (24-09-73). Au cours de cette hospitalisation, on ne fit aucun examen pour une insuffisance glandulaire

*M.D. Responsable des Départements d'Orthopédie et de Physiothérapie, Centre Hospitalier Ste-Famille, Ville-Marie, P.Q.





C'est une question de vie



ANTURAN

a abaissé...
le taux annuel des décès par cardiopathie de 48,5%
le taux annuel des morts subites d'origine cardiaque de 57,2%

Dans une étude prospective, randomisée, à double insu, multicentre, on a comparé l'effet de l'ANTURAN (200 mg q.i.d.) à celui d'un placebo dans la prévention de la mortalité par cardiopathie chez des patients relevant d'un infarctus du myocarde. Les résultats représentent des données recueillies auprès de 1475 malades admis dans l'étude 25 à 35 jours après l'infarctus du myocarde, durant la période allant de septembre 1975 à juillet 1977.

Vingt et un hôpitaux américains et cinq canadiens ont participé à l'étude. Le groupe de coordinateurs se composait de médecins, d'épidémiologistes et de biostatisticiens du Canada et des États-Unis.

*"Sulfinpyrazone in the Prevention of Cardiac Death after Myocardial Infarction" The Anturan Reinfarction Trial Research Group, *New England Journal of Medicine*, Vol. 298, No 6, 9 fév. 1978.

C'est une question de vie
ANTURAN
200 mg quatre fois par jour

Geigy
Dorval, Qué, H9S 1B1

G-9078

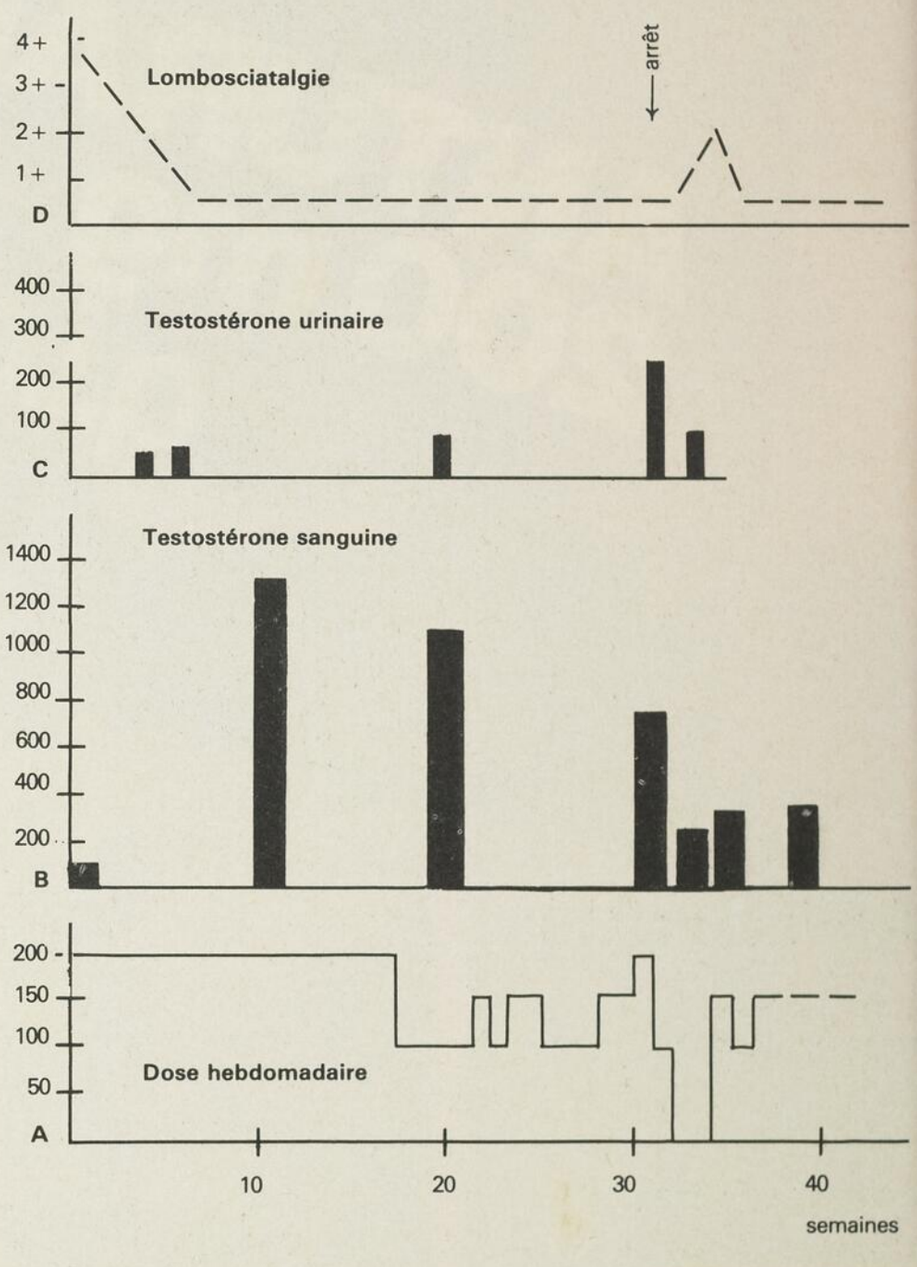
parce que, à cette date, le patient n'était pas réellement informé de cette maladie endocrinienne.

Après la discoïdectomie, les douleurs s'amélioraient mais le patient ne notait aucun changement de son obésité ni de sa sexualité. Deux ans plus tard, les lombalgies réapparaissaient, obligeant le patient à cesser son travail périodiquement; il ne notait cependant pas d'irradiation de la douleur à ce moment-là. En 1975, à cause de ces inconvénients, il devait démissionner de ce genre de travail dans les mines et déménageait au Témiscamingue et il demanda plusieurs traitements pour cette lombalgie et l'obésité parce qu'il ne pouvait reprendre son travail. Une diète stricte fut prescrite pour le traitement de l'obésité mais sans succès; les médicaments habituels et les traitements n'amélioraient aucunement la douleur lombaire qui irradiait maintenant vers le membre inférieur droit. Le 3 novembre 76, le patient est admis au Centre Hospitalier Ste-Famille de Ville-Marie pour cette lombo-sciatalgie droite. L'examen démontrait alors une lombo-sciatalgie aiguë classique, au niveau de la colonne lombaire, avec scoliose compensatrice et raideur des paravertébraux ainsi que signes neurologiques dans la périphérie du membre inférieur droit, dus probablement à une compression radiculaire au niveau des espaces L2-L3, L4-L5 et aussi, L5-S1; le traitement par traction et par les anti-inflammatoires non stéroïdes ne donnait aucun résultat. Nous avions constaté l'allure eunuchoïde et l'atrophie testiculaire bilatérale; nous avons donc décidé de rechercher chez ce patient une insuffisance testiculaire. Au questionnaire approfondi, nous apprenons l'orchite et la parotidite en bas âge et avons pensé à la relation de cette maladie ancienne à la manifestation squelettique récente. Un test d'androstérone sanguin et urinaire confirmait un hypogonadisme hypergonadotrophique, secondaire à une orchite, avec syndrome adiposo-génital: visage rond, imberbe, très peu de pilosité pubienne à distribution féminine, verge de volume presque normal, testicules petits mais de consistance normale.

Partant de toutes ces indications, nous avons pensé sérieusement, du point de vue étio-pathologie, à cette entité de hernies discales multiples, inconnue encore, qui nous semblait une maladie systémique plutôt que post-traumatique.

Pour prouver la multiplicité des hernies discales ou la dégénérescence discale dans les différents espaces intervertébraux, nous envoyons le patient à Montréal pour y subir une myélographie, le 25-11-76. On y diagnostiquait alors un pincement discal important de L4-L5, un bombement postérieur des 3e et 4e disques, sans compression radiculaire visible, un bombement sur la colonne, de L3-L4 et, comme opinion finale: bombement postérieur du 4e disque lombaire, hernie discale de L3. Donc, le diagnostic clinique posé lors d'une phase aiguë montrant des signes neurologiques jusqu'à L2, était prouvé à la myélographie, avec les lésions multiples intervertébrales. Les tests de laboratoire demandés témoignaient d'un métabolisme calcique normal (sanguin et urinaire) — 17 Kéto et 17 Hydroxy: normaux — Cortisol sanguin, matin et soir: normal — Hydroxyproline urinaire: normal — T^3: à la limite inférieure de la normale, à 22.5 — Testostérone sanguin: 138 mcg/24 hres (normale: 300-1000) — Testostérone urinaire: 10.0 mcg/24 hres (normale: 15-120) — Anticorps antinucléaire: positif à 1/20 — Sédimentation: normale, augmentant périodiquement jusqu'à 20 — Acide urique: normal — Phosphore sanguin répété: légèrement augmenté, tout comme le phosphore urinaire de 24 heures — Calcium: dans les limites de la normale (sanguin et urinaire).

SYMPTOMATOLOGIE, TRAITEMENT ET CONCENTRATIONS SANGUINE ET URINAIRE DE TESTOSTERONE



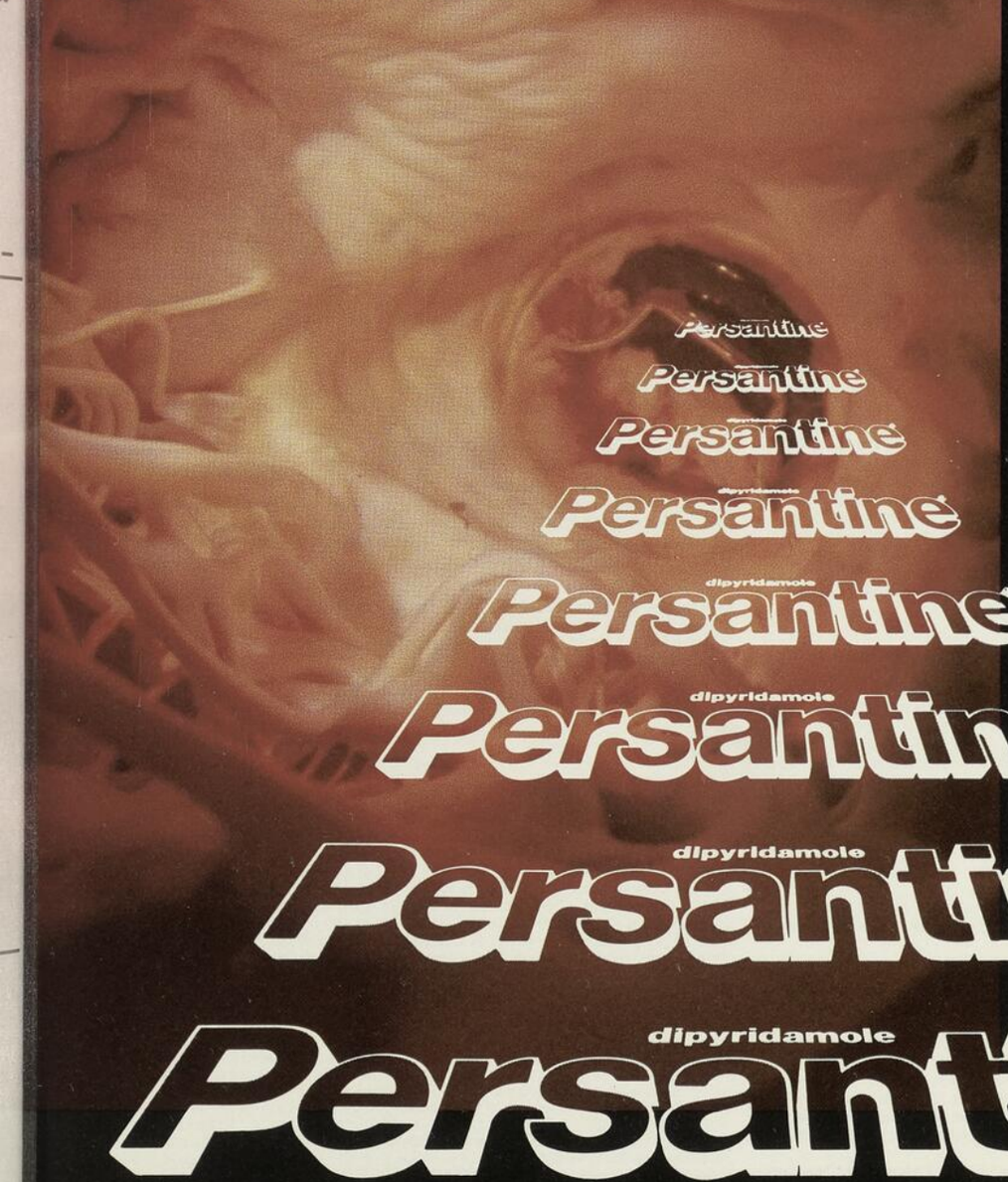
Maladie thrombo-embolique

Pour la prévention des complications thrombo-emboliques stopératoires associées au remplacement prothétique de valvules cardiaques

algré les progrès techniques les plus récents réa-és dans la conception de prothèses valvulaires malgré un traitement anticoagulant optimal, il y a pas de moyen absolument sûr de prévenir l'ap-rition de complications thrombo-emboliques. ependant, depuis quelques années, plusieurs teurs ont étudié les divers composés chimiques issant sur les plaquettes afin de déterminer s'il a possibilité de diminuer le risque d'accidents rombo-emboliques. L'un de ces composés, la rsantine, normalise les manifestations cliniques les l'hyper-adhésivité plaquettaire[3], la tendance s plaquettes à s'agréger[3] et le temps de survie aquettaire diminué[6,7,8,11], observées chez les alades porteurs de prothèses valvulaires[6,7,8,11,14].

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, 14,3 p.cent du groupe témoin (anticoagulant) présentait des complications thrombo-emboliques, tandis que seulement 1,3 p.cent du groupe recevant Persantine souffrait des mêmes complications. Statistiquement, la différence est très significative.

D'autres médecins en sont arrivés à des résultats positifs semblables[1,2,5,9,10,13]. Il faut souligner le travail remarquable de 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 plaquettaire.



dipyridamole
Persantine®

- Inhibe l'adhésion et l'agrégation plaquettaires
- Normalise la survie plaquettaire abrégée par un processus pathologique

Réduit l'incidence des complications thrombo-emboliques postopératoires associées au remplacement prothétique de valvules cardiaques

Persantine® Dipyridamole

Inhibiteur de l'adhésion et de l'agrégation plaquettaires

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

Persantine® dipyridamole GUIDE THÉRAPEUTIQUE

CATÉGORIE THÉRAPEUTIQUE OU PHARMACOLOGIQUE

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

MÉCANISME D'ACTION

Fonction des plaquettes

1) Études sur la fonction plaquettaire

Divers travaux ont démontré les effets de Persantine sur la fonction et le métabolisme 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'AAS, prolonge de façon identique la survie plaquettaire. (Il est souvent plus commode pour le malade d'administrer les comprimés Persantine et ceux d'acide acétylsalicylique au coucher).

Angine de poitrine chronique

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

PRÉSENTATION

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

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

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

La monographie Persantine est disponible, sur demande.

BIBLIOGRAPHIE

1. ARRANTS, J.E., et al.: Use of dipyridamole (Persantine) in preventing thromboembolism following valve replacement. Chest 58:275, 1970. (Abstr) 2. ARRANTS, J.E., et al.: Use of Persantine in preventing thromboembolism following valve replacement. Am J Surg 38:432, 1972. 3. EMMONS, P.R., et al.: Effect of dipyridamole on human platelet behaviour. Lancet 1:603, 1965. 4. EMMONS, P.R., et al.: Effect of pyrimido-pyrimidine derivative on thrombus formation in the rabbit. Nature 208:255, 1965. 5. FIORENTINI, E.L., SILVA IRIBARREN, C.O.: Clinical control of patients with cardiac valve prosthesis by administering Persantine and acetylsalicylic acid. 4th Nat Congr Cardiol Mendoza, Argentina, 1972. 6. GENTON, E., et al.: Platelet-inhibiting drugs in the prevention of clinical thrombotic disease. (Part I) N Engl J Med 293(23):1174-8. December 4, 1975. 7. HARKER, L.A., et al.: Studies of platelet and fibrinogen kinetics in patients with prosthetic heart valves. N Engl J Med 283:1302, 1970. 8. HARKER, L.A., et al.: Arterial and venous thromboembolism: kinetic characterization and evaluation of therapy. Thromb Diath Haemorrh 31:188, 1974. 9. IBARRA-PEREZ, C., et al.: Course of pregnancy in patients with artificial heart valves. AM J Med 61:504-12, October 1976. 10. RABELLO, S.C., et al.: Study of the action of Persantine on the development of patients undergoing replacement of valve prostheses. Ref Bras Clin Terap 2:95-6, 1973. 11. STEELE, P., et al.: Platelet survival time following aortic valve replacement. Circulation 51:358-62, 1975. 12. SULLIVAN, J.M., et al.: Pharmacologic control of thromboembolic complications of cardiac-valve replacement. N Engl J Med 284:1391, 1971. 13. TAGUCHI, K., et al.: Effect of 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) Ltd.
977 Century Drive,
Burlington, Ontario L7L 5J8

PAAB
CCPP

Imprimé au Canada

Devant l'échec du traitement chirurgical, les manifestations squelettiques chez ce patient atteint d'un hypogonadisme hypertrophique, je m'orientai vers la connexion de ces deux maladies, d'apparences complètement différentes et je tentai le traitement médical par le remplacement glandulaire.

Le tableau A illustre le traitement par testostérone hebdomadaire en commençant avec 200 mgs, jusqu'au début du 3e mois; le patient accusait des problèmes de surdosage et nous avons alors la dose entre 150 et 200 mgs pour trouver la posologie correcte pour le bien-être du patient. Immédiatement, le patient notait une amélioration importante de ses douleurs et de son impotence sexuelle et, à partir du 3e mois, il devenait presque complètement asymptomatique, (B), jusqu'au 20-07-77, alors qu'il devait quitter la région pour une période d'un mois, l'obligeant à discontinuer la thérapie. Nous avons consenti à cet arrêt, comme traitement d'épreuve face à la réapparition de la symptomatologie squelettique, avec la diminution de la testostérone sanguine et l'absence de testostérone injectable hebdomadaire.

Nous avons calculé le dosage sanguin des testostérones et la manifestation squelettique (Tableau A). Vous voyez qu'à la même date, soit le 20-07-77 et par la suite, le 29-08-77, alors que le patient revenait pour un examen de contrôle et la reprise du traitement, la testostérone sanguine baissait à moins de 300, avec réapparition de la symptomatologie: lombosciatalgie et impossibilité de continuer son travail. Avec la reprise des injections, les manifestations squelettiques à la colonne lombaire disparaissaient de nouveau. La même augmentation de la symptomatologie squelettique se voit dans le tableau B, lors de la suspension du traitement à la testostérone injectable.

Le tableau C illustre l'augmentation progressive des excrétions urinaires de la testostérone qui, au début, était à 10, montant jusqu'à 240, pour diminuer ensuite et se stabiliser définitivement, après l'emploi d'un dosage stable de 200 mgs de Testostérone Dépôt, aux 3 semaines. Après son traitement, le patient reprenait son travail à la Baie de James, travail dur, ne ressentant toutefois aucune douleur à la colonne lombaire, de type lombo-sciatalgie droite ou gauche. Nous surveillons le patient tous les mois ou tous les deux ou trois mois, pour son traitement et le dosage des testostérones sanguines et urinaires.

Discussion

Dans cette observation, la relation entre une parotidite et une orchite est connue; par contre, les manifestations squelettiques tardives restaient dans le domaine des hypothèses jusqu'à aujourd'hui, logiques et partiellement prouvées. Ce cas-ci nous confirme la relation entre l'hypogonadisme ou l'hypoendostéronisme et la manifestation squelettique, donc, relation entre l'hormone et le tissu squelettique.

Quel est le principal mécanisme de ces manifestations squelettiques? La réponse demeure obscure. L'ostéoporose, le nodule de Schmorll, l'hypogonadisme jouent-ils un rôle important? Jusqu'à maintenant, l'ostéoporose marginale antérieure est peut-être possible mais non un nodule de Schmorll postérieur. L'absence d'ostéophytose de la colonne lombaire, chez ce patient, est significative de la présence d'un ostéoporose marginale. Personnellement, j'émets l'opinion suivante:

Parotidite, orchite, hypogonadisme, obésité, dégénérescence discale systémique ou avec l'ostéoporose marginale postérieure, hernie intra-somatique postérieure et compression radiculaire.

En terminant, je veux noter encore l'intime relation entre les sécrétions ou la quantité sécrétée de l'hormone sexuelle, avec le système squelettique et surtout, les disques intervertébraux et la disparition du tableau clinique après le traitement exogène hormonal.

Bibliographie

Roulier, R. et coll. Prolactin level in male sterility and hypogonadism Nocen Presse Med. 5(30): 1911, 18 sept. 76.

Maruta, H. et coll. Primary testicular dysfunction and Lh-Rh test during administration of sex steroid hormones. Clinical significance of Lh-Rh test. 24(8): 827-34, 1976.

Vermulun, A. Verh, K. New possibility in the exploration of male hypogonadism. Acad. Genestad, Belg. 36(5-6): 233-53, 1974.

Andrada, J.A. et coll. Immunological studies in patients with mumps orchitis. Andrologia 9(3): 207-15, July, September 1977.

Gordon, Gilbert, S., Vaughan Cinthia, Clinical Management of the Osteoporoses, 1976.

Résumé

Manifestations squelettiques en bas âge (hernies discales multiples) chez un patient qui avait présenté une orchite ourlienne et, comme complication tardive, des hernies discales récidivantes traitées sans succès par discoïdectomie.

Le malade devint complètement asymptomatique et recommença son travail après le remplacement exogène de 200 mgs de Testostérone, chaque trois semaines.

Cet article explique aussi la relation entre les hormones androgènes et les manifestations squelettiques (hernies discales multiples ou hernies discales récidivantes), comme étiopathologie de cette maladie qui demeure obscure pour le moment. Nous considérons comme hypothèse, qu'il s'agit d'une maladie systémique des disques intervertébraux ou d'une ostéoporose marginale postérieure et d'une hernie intra-somatique postérieure.

Personnellement, je crois que dans l'avenir le traitement de cette catégorie de hernies discales deviendra plutôt médical que chirurgical, à cause de la relation entre les manifestations systémiques intervertébrales et le niveau sanguin de l'hormone génitale mâle? (Nous ne parlons pas ici des hernies discales aiguës post-traumatiques).

Summary

In this article, the relationship between skeletal manifestations (multiple discal hernias) and hypergonadotrophic hypogonadism secondary to the entity mumps-orchitis is showed.

After years of failure of a competent conventional treatment with Testosterone 200 mgs, every three weeks, relieve completely acute situation of lombosciatalgia and low back pain with classical clinical and radiological manifestations of multiple discal hernias L3, L4, L5 unimproved by discoidectomy. The patient now works without any problem.

This case also proves the relationship between the percentage of androgenic hormone in blood an the degeneration of the intervertebral discs or the marginal posterior osteoporosis as an anatomo-pathologic explication (hypothesis) of the disease.

This hypothesis might change, in the future, the treatment of these systemic manifestations and, of course, the investigation of this entity. (We are not talking about an acute crisis of post-traumatic discal hernia with compression).

ANTURAN®

(sulfinpyrazone)

INDICATIONS:
1 États cliniques où le comportement plaquettaire anormal est un facteur causal ou un phénomène associé tel que démontré par:
- —la thrombo-embolie chez les malades porteurs de prothèses cardiaques ou vasculaires
- —la thrombose veineuse récidivante
- —la thrombose lors d'un shunt artério-veineux

2 Goutte chronique, tant à la phase intercritique ou silencieuse qu'au stade de l'arthrite goutteuse.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION:
États thrombo-emboliques—La posologie habituelle est de 600 à 800 mg par jour, en doses fractionnées. On recommande de ne pas dépasser la dose de 1000 mg par jour (soit 20 mg/kg pour un poids de 50 kg).
Goutte—La posologie habituelle est de 200 à 400 mg par jour, en doses fractionnées. On peut augmenter cette posologie moyenne jusqu'à 800 mg par jour, si nécessaire, ou la réduire à 200 mg par jour une fois que l'uricémie a été abaissée de façon satisfaisante.

Il est important de répartir le mieux possible la dose totale sur 24 heures. On recommande de prendre le médicament avec les repas.

CONTRE-INDICATIONS:
La sécurité de la sulfinpyrazone chez la femme enceinte n'a pas encore été établie.

Ulcère gastro-duodénal en évolution.

Hypersensibilité à la sulfinpyrazone et aux autres dérivés pyrazolés. Affection hépatique ou rénale grave, sauf dans les cas où l'agrégation plaquettaire est en cause.

MISE EN GARDE:
(i) Les salicylates et les citrates antagonisent l'action uricosurique de la sulfinpyrazone.
(ii) Les salicylates sont susceptibles de provoquer une prolongation majeure du temps de saignement, et en association avec la sulfinpyrazone, ils peuvent entraîner des épisodes hémorragiques.
(iii) User de prudence chez les patients ayant des antécédents d'ulcère gastro-duodénal guéri.

PRÉCAUTIONS:
Comme avec tous les composés pyrazolés, on doit surveiller de près les patients traités avec la sulfinpyrazone, et il est conseillé d'effectuer des numérations globulaires périodiques en cours de traitement.

User de prudence en association avec tous les agents reconnus pour leur capacité de se substituer ou d'être remplacés par d'autres substances aux sites de liaison sérum-albumine comme par exemple l'insuline, les sulfamides et les agents hypoglycémiants sulfonylurés.

Chez les patients atteints d'hyperuricémie, il convient de prescrire des liquides en quantité suffisante, de même que des alcalins durant le traitement initial.

User de prudence lorsque utilisé conjointement avec certains antagonistes de la vitamine K.

RÉACTIONS ADVERSES:
Troubles gastriques, aggravation ou réactivation de l'ulcère gastro-duodénal, hémorragie gastro-intestinale. Rarement, éruptions cutanées, anémie, leucopénie, agranulocytose, thrombocytopénie.

PRÉSENTATION:
Anturan 100 mg: Chaque comprimé blanc, rainuré, monogrammé GEIGY et portant les lettres d'identification FK, renferme 100 mg de sulfinpyrazone, norme Geigy. Flacons de 100 de 1000.
Anturan 200 mg: Chaque dragée blanche, monogrammée GEIGY, renferme 200 mg de sulfinpyrazone, norme Geigy. Flacons de 100 et 500.
Monographie fournie sur demande.

Geigy
Dorval, Qué. H9S 1B1

CCPP

G-9078

Guide thérapeutique concis

PrAnafranil®

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. Il semble que l'Anafranil ait également quelque utilité comme traitement d'appoint des manifestations de la dépression agitée qui exacerbe parfois la névrose obsessionnelle.

Contre-indications
On ne doit pas administrer l'Anafranil en même temps que, ou moins de quatorze jours après l'administration d'un inhibiteur de la monoamine oxydase sans s'exposer à l'apparition de crises d'hypertension 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 concomitante de composés tricycliques et d'une médication thyroïdienne a été suivie d'arythmies cardiaques transitoires.
On a signalé des cas d'ictère par obstruction et d'hypoplasie médullaire avec agranulocytose.
On recommande de faire des numérations globulaires périodiques et des tests de la fonction hépatique chez les patients qui reçoivent l'Anafranil durant des périodes prolongées.

Réactions indésirables
Les réactions suivantes ont été signalées en cours de traitement à l'Anafranil ou à d'autres antidépresseurs tricycliques.
Effets sur le système nerveux central: somnolence, fatigue excessive, insomnie, effets extrapyramidaux comme tremblements et ataxie, céphalée, anorexie et convulsions. Des neuropathies périphériques ont aussi été signalées durant l'administration d'agents tricycliques.
Effets sur le comportement: agitation, excitation, accès de manie ou d'hypomanie, réveil d'une psychose, confusion, concentration perturbée, hallucinations visuelles.
Effets sur le système nerveux autonome: xérostomie, vision trouble, difficultés de l'accommodation, constipation, iléus paralytique, troubles de la miction, diaphorèse, nausées et vomissements.
Effets cardiovasculaires: hypotension (orthostatique surtout, avec vertiges), tachycardie, syncope, arythmie, asystolie, changements dans l'électrocardiogramme (y compris aplatissement ou inversion de l'onde T) et perturbations de la conduction cardiaque.
Effets hématologiques et autres effets toxiques: une agranulocytose, qui représente une réaction d'hypersensibilité, a été signalée. Possibilité d'éosinophilie. Ictère par obstruction, réactions cutanées de nature allergique, photosensibilisation, troubles intermittents de l'appétit, douleurs abdominales, changements dans la libido et gain pondéral.

Posologie et mode d'emploi
Patients âgés et adolescents exceptés:
25 mg 3 fois par jour au début; augmenter jusqu'à 150 mg ou plus par jour, selon le besoin. On ne recommande pas habituellement une posologie excédant 200 mg par jour en traitement ambulatoire. Des doses allant jusqu'à 300 mg par jour peuvent parfois être nécessaires chez des patients plus gravement malades et hospitalisés.
Patients âgés et adolescents:
20 à 30 mg par jour; augmenter de 10 mg par jour au besoin, selon la tolérance et la réponse du patient au médicament.

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

Références:
1. Rompel, H.: The Treatment of Depression, Med. Proc. *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, Qué. H9S 1B1

PAAB
CCPP

G-7004-R-1

Observation d'une agranulocytose sévère secondaire au mellaril

Jiri Toth*

Les réactions médicamenteuses fréquemment rencontrées sont d'ordre hématologique. L'agranulocytose en est une dont les conséquences peuvent être dramatiques voire mortelles. Selon le Conseil des Drogues de l'Association Médicale Américaine, 20 à 50% des agranulocytoses compliquées d'infection sont fatales malgré un traitement adéquat et précoce.[1,2] En 1922, Schultz rapportait l'observation de six malades atteints d'agranulocytose, tous décédés et déjà l'origine médicamenteuse (Thorium) était suspectée.[3] Ce n'est qu'en 1964 que Shaw et col. ont rapporté les premiers cas d'agranulocytose attribués au Mellaril.[4] La revue de la littérature fait état de 9 cas. L'observation ci-rapportée en fait un dixième.

Observation clinique

Une patiente de 38 ans se présente à la salle d'urgence pour dysphagie et douleurs lancinantes localisées à la face antéro-externe de la cuisse gauche évoluant depuis une semaine. A son admission, l'examen physique révèle un faciès rouge, vultueux ponctué de pustules aux commissures labiales. La langue est saburrale. Le pharynx est revêtu d'un enduit blanchâtre le long duquel s'écoule du pus. Au tiers supérieur de la face antéro-externe de la cuisse gauche existe une zone rouge, chaude, tuméfiée et douloureuse s'étendant sur une surface d'environ 20 x 15 cms. La température buccale est à 40.1°C.

*M.D., Service d'hématologie
Hôpital Christ-Roi
Québec

A la radiographie pulmonaire, existe une petite zone d'hypotransparence à la base droite, sans condensation homogène ni réaction pleurale. Les urines, de coloration brunâtre, d'aspect trouble, contiennent de l'albumine, des traces de bilirubine et quelques globules rouges. L'azote uréique, le cholestérol sont normaux. La glycémie, à 115 mg% à l'admission, revient à 70 mg% quelque temps plus tard. L'hémogramme révèle une anémie hypochrome à 9.6 g d'hémoglobine, un hématocrite à 29% et une leucocytose à 550 composée uniquement de lymphocytes. Le frottis sanguin met en évidence de l'hypochromie, de la polychromasie, de l'anisocytose et de la poïkilocytose. Les plaquettes comptées manuellement sont à 84,000 (N. du laboratoire 150 à 350,000). Le taux de prothrombine est de 56%, le temps de céphaline activé est de 75 sec. (N. du laboratoire étant de 28 à 42 sec.) Le fibrinogène est de 1 g%. (N. du laboratoire étant de 0.2 à 0.4 g%). Le dosage des immunoglobulines est normal: IgA 75 mg% (N. 75 à 225 mg%), IgM 80 mg% (N. 50 à 150 mg%), IgG 720 mg% (N. 555 à 1800 mg%).

L'étude de la moëlle osseuse, souhaitable et désirée, n'est pas faite en raison de nombreuses pustules cutanées existant dans la région dorsale. La peur d'amener des staphylocoques dans la moëlle justifie l'abstention d'un tel examen non absolument nécessaire au diagnostic. En effet, le "Council on Drugs de l'Association Médicale Américaine" dit que "l'agranulocytose aiguë est caractérisée par une chute sévère du nombre total de leucocytes avec disparition presque totale de granulocytes."[1] Aussi la malade est mise à l'isolement et un traitement intensif aux antibiotiques est commencé. Pendant 24 heures la température oscille entre 41 et 39.6°C. La patiente est confuse et désorientée durant les premiers jours de l'hospitalisation. Des nouvelles pustules cutanées apparaissent au visage, aux extrémités des doigts, à la région vulvaire . . .

Le membre inférieur gauche, moins douloureux, devient oedématié dans sa totalité. Les granulocytes n'apparaissent que le 9e jour de l'hospitalisation. Au 10e jour, la dysphagie disparaît de même que les lésions cutanées décrites. Seule persiste l'induration de la cuisse gauche avec les caractères de calor, rubor, dolor. Au 19e jour, alors que la leucocytose est à 18,200 avec 91% de granulocytes, on procède à une exploration chirurgicale qui ramène 200 ml de pus, localisé sous l'aponévrose profonde. Les suites opératoires sont normales et la malade quitte l'hôpital guérie, 43 jours après son admission.

Discussion :

Nous sommes donc en présence d'une agranulocytose sévère, compliquée d'infection grave, survenue 3 ans après le début du traitement au Mellaril que la malade prenait à raison de 150 mg par jour, pour psychose hallucinogène. L'usage d'autres médicaments en même temps que le Mellaril est dénié tant par la patiente que par son mari.

Il est surprenant de noter une agranulocytose après un laps de temps aussi long. La plupart des auteurs sont d'accord pour dire que

le syndrome peut se développer après quelques semaines voire quelques mois.

La prise de Mellaril sans autre phénothiazine explique-t-elle le retard d'apparition du syndrome ? C'est possible. Y avait-il une susceptibilité peu marquée ? due à son jeune âge ? La revue des cas rapportés permet ces points d'interrogation.

La proportion hommes-femmes est de 4 pour 6. Ce qui nous semble insuffisant pour conclure que les femmes sont plus susceptibles que les hommes. D'autre part la majorité des patients ont au-delà de 50 ans ce qui pourrait expliquer une sensibilité plus grande aux médicaments et une prédisposition plus marquée à l'agranulocytose. Tous ces médicaments sont reconnus pour leur potentialité à causer un tel syndrome. Leur association a peut être accéléré l'éclosion. Il est probable qu'individuellement chacun d'eux aurait pu provoquer une telle complication. L'arrêt de la médication est suivi d'une granulopoièse dans les 9 jours qui suivent pour autant que la lignée myéloïde demeure fonctionnelle. Ce qui a été le cas de notre malade. Fig. 1

L'infection peut-elle être la cause de la déplétion totale des granulocytes ? Selon Rosenthal [6] elle y joue un rôle. Comment expliquer la formation d'une collection purulente de 200 ml sinon par utilisation granulocytaire ? Dans les leucémies aiguës on rencontre des réactions inflammatoires simulant une infection dans le tissu sous-cutané sans qu'on puisse trouver du pus. Il y a neutropénie tant périphérique que médullaire. Les nombreuses infections que l'on rencontre dans la pratique courante sont loin de causer une leucopénie. Il nous faut donc conclure que l'agranulocytose est secondaire aux drogues utilisées dans les cas décrits.

Selon Pisciotta [11, 12] l'agranulocytose relèverait de deux mécanismes, immunologique et toxique. Dans le premier cas, il y aurait production d'anticorps anti-drogue ou le complexe médicament-protéine formant l'antigène viendra se fixer sur les granulocytes et peut être avec l'aide du complément provoquer une destruction intravasculaire rapide. Le mécanisme toxique jouerait davantage au niveau de la moëlle osseuse en inhibant la synthèse de l'ADN. Le phénomène toxique arrêté et éliminé, les cellules-souches rescapées se remettent à proliférer et au bout d'une douzaine de jours, des polynucléaires apparaissent dans le sang périphérique.

Auteurs	Patients	Diagnostics	Traitements	Evolution
Shaw & Coll.[4] 1964	1) ♂ 45 ans	Schizophrène	thioridazine trifluoperazine chlorpromazine	agranulocytose guérie
	2) ♂ 74 ans	dépression psychotique	trifluoperazine thioridazine	agranulocytose décédé
	3) ♂ 69 ans	schizophrène	trifluoperazine thioridazine	agranulocytose décédé
Ekblom & Coll.[5] 1964	4) ♀ 48 ans	schizophrène	methotrimeprazine thioridazine	agranulocytose guérie
Rosenthal & C.[6] 1967	5) ♀ 75 ans	hallucination paranoïa	sulfisoxasole thioridazine	agranulocytose guérie
Mandel & C.[7] 1968	6) ♀ 50 ans	?	thioridazine	agranulocytose décédée
Weiden & C.[8] 1973	7) ♂ 50 ans	anxiété	thioridazine	agranulocytose guéri
Patton & C.[9] 1968	8) ♀ 66 ans	réaction dépressive	thioridazine	agranulocytose guérie
Ananth & C.[10]	9) ♀ 68 ans	agitation	thioridazine desipromine	agranulocytose guérie

Nom générique et de commerce	
Thioridazine	Mellaril
Trifluoperazine	Stelazine
Chlorpromazine	Thorazine (Largactil)
Methotrimeprasine	Nozinan
Sulfizoxazole	Gantrisin
Desipromine	Pertofrane

Resumé

Nous avons observé une agranulocytose sévère compliquée d'infection grave chez une femme de 38 ans qui prenait du Mellaril depuis 3 ans pour psychose hallucinogène. L'arrêt de la médication suspectée et un traitement aux antibiotiques, aux gamma-globulines et aux androgènes, sont suivis d'une granulopoïèse le 9e jour de son hospitalisation. Les malades précédemment décrits, avaient presque tous reçu des phénothiazines soit avant ou pendant la prise du Mellaril.

La physiopathologie de ce syndrome demeure encore hypothétique. Le mécanisme peut être tant immunitaire que toxique ou les deux à la fois.

Les phénothiazines ont acquis des succès remarquables en psychiatrie. Néanmoins, leur administration nécessite des examens hématologiques. Une leucopénie avec granulopénie devrait donner l'alarme et faire cesser la médication.

Summary

Agranulocytosis due to Mellaril, complicated of severe infection is described and previous reported cases analysed. The méchanisms of agranulocytosis seems related to immunity of the host or to toxicity of the drug to host's cells.

Remerciements

Nos remerciements à mademoiselle Louisette Jobin, pour la transcription et la mise en page de ce texte.

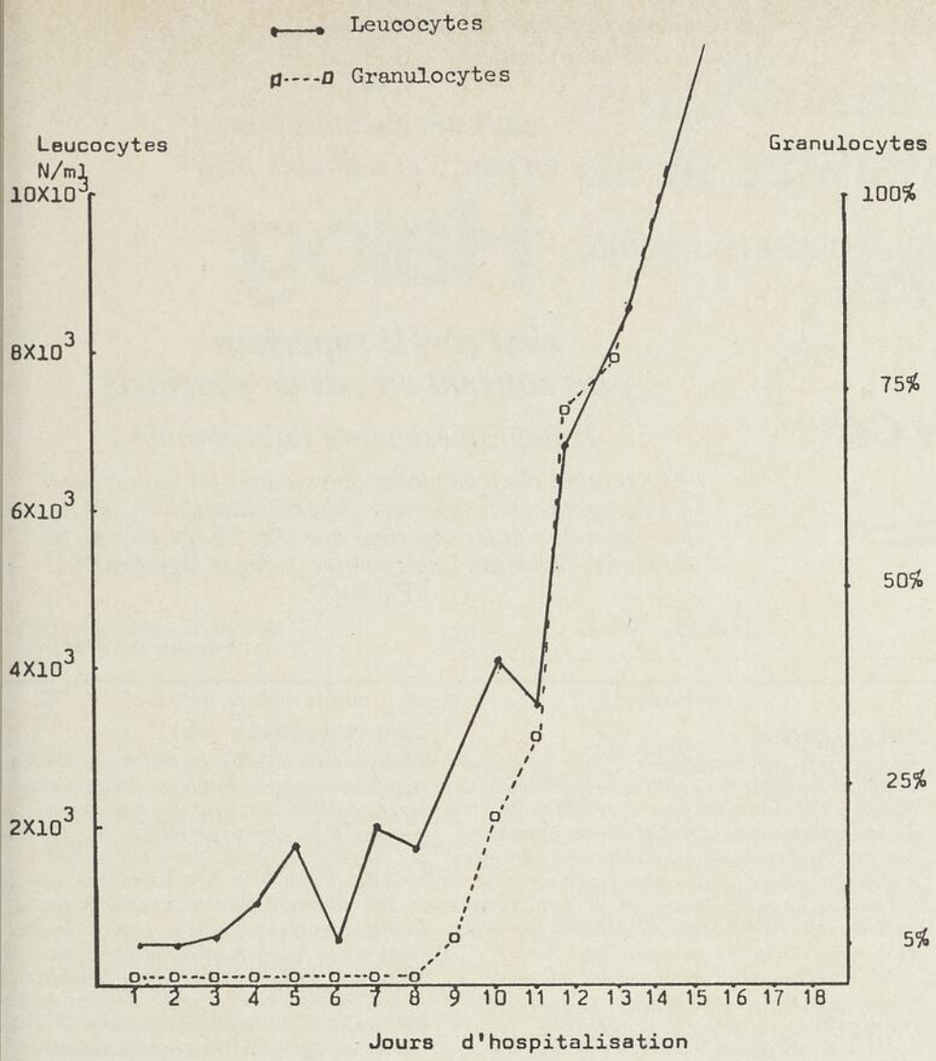


Figure 1 : Evolution de la leucocytose et des granulocytes, du 1ier au 12e jour de l'hospitalisation.

Bibliographie

1. Mandel, Arthur et Gross, Martin: Agranulocytosis and Phenothiazines. Diseases Nervous system 29: 32-36. (janv.) 1968.
2. Huguley, Charles M. Jr.: Drug induced blood Dyscrasias. J.A.M.A. 188: 817-818. (juin 1) 1964.
3. Schultz, W.: Ueber eigenartige — Halserkrankungen. a) Monozytenangina; b) Gangräneszierende Prozesse und Defekt des Granulozytensystems Deutsche med Wchnschr 49: 1495-1496, 1922.
4. Shaw, Robert K., Raitt, James W., Glazener, Frederic S.: Agrannulocytosis Associated with Thioridazine administration. J.A.M.A. 187: 614-615. (22 fév.) 1964.
5. Ekblom, Bengt, Walinder, Jan: Agranulocytosis and thrombocytopenia after treatment with thioridazine hydrochloride. Lancet, 1: 1450. (27 juin 1964.
6. Rosenthal, David, S., Stein, Gary, F., Santos, John C.: Thioridazine Agranulocytosis. J.A.M.A. 200: 81-82. (3 avril) 1967.
7. Mandel, Arthur, Gross, Martin: Agranulocytosis and Phenothiazines Diseases Nervous system, 29, 32-36, (jan. 1968).
8. Patton, Robert D., Mongan, Edouard S.: Agranulocytosis due to to Thioridazine hydrochloride. New-York St. J. Med. 68: 1072-1074, (15 avril) 1968
9. Weiden, Paul L., Buckner, C. Dean: Thioridazine toxicity. Agranulocytosis and hepatites with encephalopathy. J.A.M.A. 224: 518-520. (23 avril) 1973.
10. Ananth, J.V., Beszterczey, A.: Treatment of Psychosis subsequent to Phenothiazine induced Agranulocytosis. Compr. Psychiatry, 14: 319-323. (juillet-août) 1973.
11. Pisciotta, Anthony V.: Agranulocytosis induced by certain Phenothiazine derivatives. J.A.M.A. 208: 1862-1868. (9 juin) 1969.
12. Pisciotta, Anthony V.: Immune and Toxic Mechanisms in Drug-induced Agranulocytosis. Sem. in Hemat. 10: 279-305. (oct.) 1973.

℞ LORELCO* PROBUCOL

AGENT ANTIHYPERCHOLESTÉROLÉMIQUE

INDICATIONS: 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 thérapeutiques 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 triglycéridémie 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.

EFFETS 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 oedème angioneurotique; ces effets se manifestent chez moins de 1 patient sur 500.

On a rapporté un cas de réaction idiosyncrasique caractérisée par des étourdissement, 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 possibilité 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.

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 laqués, contenant 250 mg de probucol et offert en flacons de 120 comprimés.

Monographie sur demande.

DOW

DOW, PRODUITS PHARMACEUTIQUES

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

*Marque de commerce de The Dow Chemical Company

MEMBRE ACIM PAAB CCPP

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

Car

dans des comparaisons en paires et à double insu

Halog®

s'est révélé supérieur plus souvent en cas de psoriasis

Halog supérieur au fluocinonide

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

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

Preuve d'Excellence

EFFETS

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

INDICATIONS

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

La Crème Halog à 0.025% est utile dans le traitement des formes légères de dermatoses traitables au moyen de la corticothérapie ainsi que dans l'usage pédiatrique. Elle est également indiquée pour le traitement d'entretien après le contrôle de la condition au moyen de la Crème Halog à 0,1%.

CONTRE-INDICATIONS

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

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

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

MISE EN GARDE

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

Grossesse et lactation

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

Monographie du produit disponible sur demande.

PRECAUTIONS

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

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

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

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

Technique de pansement occlusif:

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

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

EFFETS NOCIFS

L'halcinonide est bien tolérée. L'irritation local significative est peu fréquente. Une sensation p sagère de brûlement peut survenir chez quelque patients. Il est connu que l'usage des corticostér des sous les pansements occlusifs produit la miliaire, la folliculite, la pyodermie ou l'atrophi cutanée localisée. Des stries peuvent occasionn lement se produire quand les corticostéroïdes so employés de façon étendue dans les régions inte trigineuses ou sous les pansements occlusifs. L thème, la sécheresse, le prurit, l'hypertrichosis e des modifications de la pigmentation de la peau ont été signalés avec les stéroïdes topiques.

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

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Les effets toxiques peuvent comprendre une sup pression légère et réversible de la fonction des s rénales, des ecchymoses de la peau, l'ulcération gastro-duodénale, l'hypertension, l'aggravation l'infection, l'hirsutisme, l'acné, l'oedème et la fa blesse musculaire due à la déperdition protéiniq Les études chez les animaux suggèrent que le s dosage peut causer l'enflure des glandes mamm res ou la lactation. Le traitement doit être essen tiellement symptomatique et l'administration du corticostéroïde doit être cessée.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Adultes: 2 ou 3 fois par jour.

FORMES POSOLOGIQUES

Les préparations d'Halog sont fournies sous forme de:

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

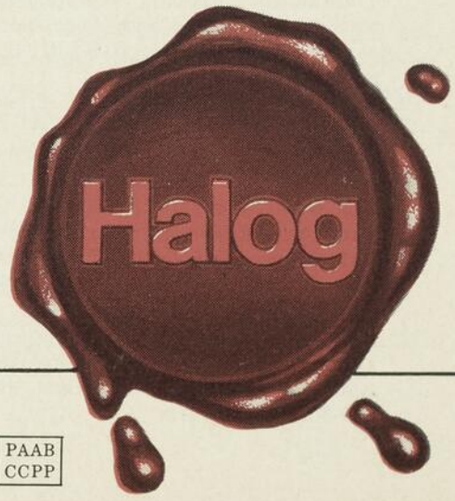
Crème 0,025% dans des tubes de 30 et 60 g.

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

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

ENTREPOSAGE

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



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

MEMBRE ACIM

PAAB CCPP

SQUIBB

Qualité Squibb — le Principe inestimable

Reflux fémoral et insuffisance ostiale de la saphène interne

(étude ultrasonographique et anatomique)

Jean Ratte*

L'examen systématique avec le Döppler directionnel du système veineux des malades atteints de paresthésies des jambes associées ou non à des varicosités des cuisses a mis en évidence depuis plus de trois ans la présence constante d'un reflux fémoral dans de tels cas. Cette constatation nous a motivés à vérifier anatomiquement la thèse que les varicosités des cuisses sont toujours secondaires à un reflux fémoral associé à une insuffisance ostiale saphénienne subclinique.

Méthodes :

Quarante crossectomies internes ont été pratiquées chez une vingtaine de jeunes femmes, présentant une varicose superficielle des cuisses, sélectionnées selon des critères cliniques (tableau I) et ultrasonographiques (tableau II, Fig. 1 et 2).

La présence d'un reflux spontané, au cours du Valsalva ou à la toux seulement, au niveau du tronc et des collatérales de la crosse de la saphène interne a été vérifiée au cours de l'intervention faite sous anesthésie locale.

Tableau I:
Critères cliniques

Insuffisance ostiale de la saphène interne.	
— Terrain:	— Jeune fille ou femme — Prédisposition familiale aux varices. — Pas de phlébite médicalement reconnue — Pas d'antécédents suggestifs de phlébite méconnue. — Prise ou non d'anovulants — Grossesse ou non
— **Symptômes:**	— Paresthésies des membres inférieurs à type de: — fourmillements — Sensation de brûlures — Sensation de pesanteur — Fatigabilité anormale des jambes
— **Signes:**	— Varicosités des cuisses — Visibilité d'une ou plusieurs collatérales de la crosse de la saphène interne — Pas de varicose tronculaire — Percussion négative — Impulsion ou non à la toux, limitée à la région ostiale — Pas de frémissement à la toux, ni au Valsalva

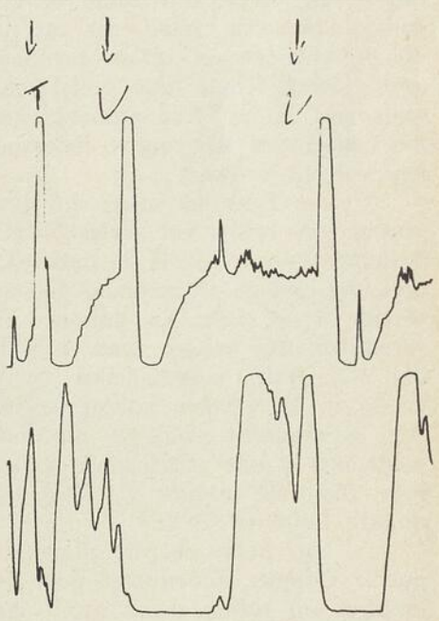


Figure 1: **Reflux à la toux et au début du Valsalva**

Le tracé supérieur indique le courant à direction centrifuge. Le tracé inférieur indique le courant à direction centripète. La toux et le Valsalva entraînent une hyperpression abdominale qui bloque le courant veineux centripète. Pics de courant rétrograde à la toux (T) et au Valsalva (V) traduisant une insuffisance valvulaire partielle. Excellente vidange après relâchement de la pression abdominale.

*M.D. F.R.S.C.(C)
Département de Chirurgie
Hôpital St-Joseph
Rimouski
Québec

Résultats opératoires :

Le reflux a été estimé selon, la technique décrite par Warwick pour vérifier l'incompétence per-opératoire des veines perforantes de la jambe. La veine est sectionnée et on voit si le sang coule spontanément ou à la toux et au Valsalva. (tableau III)

L'examen histologique a montré dans tous les cas une phlébosclérose avec épaississement de l'intima.

Discussion :

Bien que le nombre de spécimens ne permette pas une étude statistique valable, les résultats présentent un intérêt certain.

— Les données opératoires confirment la valeur diagnostique du Döppler directionnel. Un reflux per-opératoire a été objectivé dans 90% des cas (36/40). Les 10% des cas sans reflux ostial du tronc ou des collatérales présentaient cependant une dilatation ampullaire à la toux traduisant un reflux limité par la compétence valvulaire.

— Les sujets avec reflux ultrasonographique prolongé durant la manoeuvre de Valsalva ont en général un reflux spontané per-opératoire au niveau du tronc et des collatérales de la crosse. Six cas sur 40 présentaient un reflux prolongé avec incompétence des collatérales seulement. Il est fort probable que les collatérales deviennent incompétentes avant le tronc.

— Tous les sujets qui présentent un reflux au Valsalva ont également un reflux à la toux. La honteuse externe est rarement incompétente à ce stade. La présence de varicosités des cuisses avec visibilité des collatérales superficielles de la crosse de la saphène interne traduit une hypertension veineuse profonde secondaire à une insuffisance valvulaire fémorale comme l'a déjà démontré Folse en 1970.[1]

Au point de vue diagnostique le Döppler directionnel peut démontrer un reflux ostial avant que celui-ci ne soit détectable cliniquement par une impulsion à la toux.

Au point de vue thérapeutique, le fait que les collatérales deviennent incompétentes (12 cas sur 40) avant le tronc, nous incite à pratiquer une crossectomie précoce plutôt que la sclérothérapie de la crosse qui ne peut obturer ces collatérales. La pression résiduelle dans l'axe fémoral explique également la recanalisation rétrograde de la saphène interne après sclérothérapie.

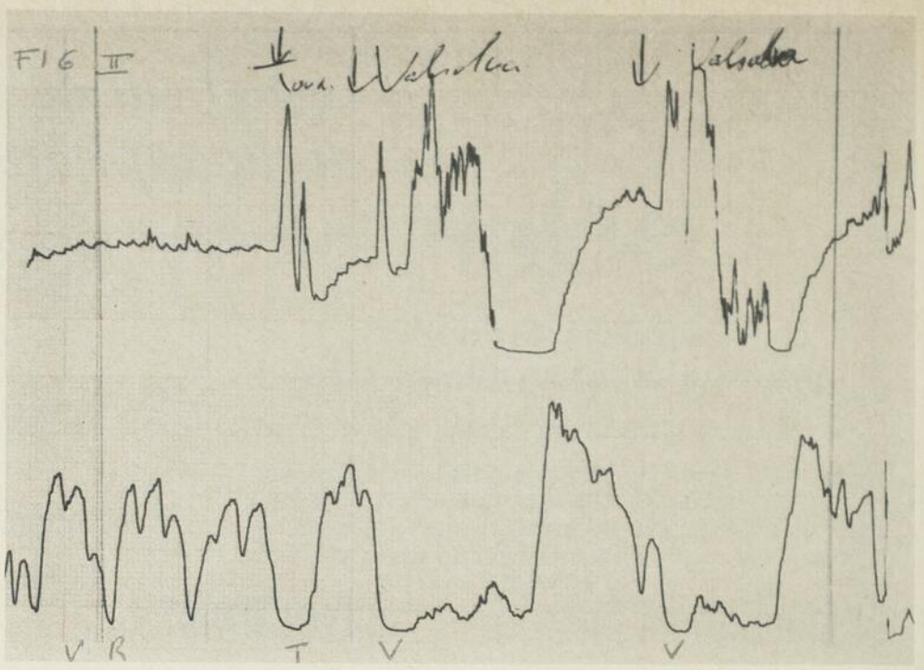


Figure 2 : **Reflux prolongé au Valsalva**

Les 3 premières oscillations sur le tracé inférieur représentent les variations respiratoires normales (V R) traduisant l'absence de syndrome obstructif. La toux (T) provoque un pic rétrograde sur le tracé supérieur et un arrêt du courant centripète sur le tracé inférieur. Le Valsalva provoque des pics irréguliers traduisant l'inversion du courant dû à l'insuffisance valvulaire importante. La ligne de base montre un blocage du courant centripète mais avec irrégularités traduisant la turbulence à ce niveau. Comparer avec la ligne de base rectiligne au cours du Valsalva dans l'insuffisance valvulaire partielle de la Fig 1.

Cette insuffisance valvulaire partielle est certainement responsable des paresthésies parfois débilitantes chez celles qui souffraient de varicosités. En plus d'une crossectomie interne précoce qui diminue l'hypertension des veines superficielles de la cuisse et des jambes et permet une sclérothérapie plus efficace, on préconise la diminution de la surcharge hydrostatique par réduction de l'excès pondéral fréquent, l'arrêt éventuel des anovulants qui diminuent l'élasticité valvulaire, le port d'un bas médical pour prévenir l'insuffisance valvulaire descendante.

Tableau II
Critères ultrasonographiques Doppler

I	**Reflux**
—	**Topographie :**
—	Fémorale commune
—	Ostiale
—	Pas de reflux détectable au niveau de la fémorale superficielle et de la saphène interne.
—	**Caractères :**
—	Durée brève $\leqslant$ 1 seconde (Fig. I)
—	à la toux
—	au début du Valsalva
—	Durée prolongée $\geqslant$ 3 secondes.
—	Durant presque toute la manoeuvre de Valsalva (Fig. II).
—	Intensité
II	**Absence de syndrome obstructif**
—	Variations respiratoires normales.
—	Pas de bruit continu traduisant un gradiant de pression veineuse fémorale.

POUR UN HYPERTENDU LIBRE DES PRÉOCCUPATIONS DU TRAITEMENT

L'hypertendu, souvent, n'est nullement préoccupé par sa maladie, jusqu'au moment où il commence son traitement. A ce moment-là, fréquemment, les médicaments traditionnels produisent des effets secondaires désagréables: ce qui entrave la fidélité au traitement.

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

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

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

Pr visken®
(pindolol)

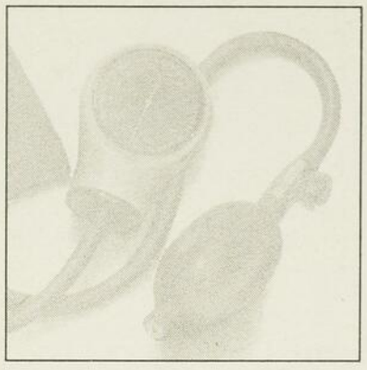
ÉPROUVÉ PAR L'EXPÉRIMENTATION CLINIQUE MONDIALE

SANDOZ

*Voir guide pratique d'utilisation au verso

Pvisken®

(pindolol)



Guide pratique d'utilisation

Actions

Le Visken (pindolol) n'est pas seulement un antagoniste des récepteurs bêta-adrénergiques, c'est aussi un agoniste partiel. Il est employé dans le traitement de l'hypertension.

Le mécanisme de son action antyhypertensive est encore mal connu. Parmi les activités susceptibles de contribuer à cet effet, on compte:

a) une action antagoniste compétitive sur la tachycardie induite par les catécholamines qui s'exerce au niveau des sites bêta-récepteurs du coeur, diminuant ainsi le débit cardiaque.
b) la diminution de la résistance périphérique totale.
c) l'inhibition des centres vaso-moteurs.
d) l'inhibition de la libération de rénine par les reins.

Indications

Le Visken est indiqué dans le traitement de l'hypertension légère et moyenne. Le Visken est, habituellement, utilisé en association avec d'autres médicaments, particulièrement avec les diurétiques thiazidiques. Il peut, cependant, être administré seul, comme traitement initial chez les patients qui, de l'avis du médecin, doivent recevoir pour commencer un bêta-bloqueur plutôt qu'un diurétique.

L'association du Visken à un diurétique et à un vasodilatateur périphérique s'est avérée compatible et, en général, s'est montrée plus efficace que le pindolol employé seul. Une expérience limitée sur son association avec d'autres antihypertenseurs, y compris la méthyldopa, n'a pas mis en évidence d'incompatibilité entre ces produits et le Visken.

Le Visken n'est pas recommandé dans le traitement d'urgence des crises hypertensives.

Contre-indications

Le Visken ne doit pas être utilisé dans les cas suivants:

1. Bradycardie sinusale.
2. Blocs auriculo-ventriculaires du deuxième et du troisième degré.
3. Insuffisance du ventricule droit, secondaire à l'hypertension pulmonaire.
4. Insuffisance cardiaque globale (Voir Mises en garde).
5. Choc cardiogène.
6. Anesthésie à l'aide d'agents dépresseurs du myocarde, ex.: éther.
7. Bronchospasme, y compris l'asthme bronchique ou les troubles ventilatoires obstructifs graves (Voir Précautions).

Mises en garde

a) **Insuffisance cardiaque:** La prudence est de rigueur lorsqu'on administre du Visken à des patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque. En effet, la stimulation sympathique joue un rôle vital dans le maintien de l'activité cardiaque normale, et son inhibition par blocage des récepteurs bêta-adrénergiques comporte le risque de réduire davantage la contractilité myocardique et d'aggraver ainsi l'insuffisance cardiaque. Le Visken peut diminuer, sans abolir, l'action inotrope de la digitale sur le muscle cardiaque. Cependant, l'action inotrope positive de la digitale peut être diminuée par l'effet inotrope négatif du pindolol lorsque ces deux médicaments sont administrés de façon concomitante. Les effets des bêta-bloqueurs et de la digitale sur la conduction AV sont additifs. Chez les patients sans antécédents d'insuffisance cardiaque, la dépression prolongée du myocarde peut, dans certains cas, aboutir à l'insuffisance cardiaque. Il faut donc, dès les premiers signes d'insuffisance cardiaque menaçante, digitaliser suffisamment les patients et/ou leur administrer un diurétique, en surveillant leur réaction de très près. Si, en dépit d'une digitalisation suffisante et de l'administration d'un diurétique, l'insuffisance cardiaque aiguë se poursuit, le traitement au Visken doit être immédiatement interrompu.

b) **Arrêt brusque du traitement par le Visken:** Il faut prévenir les patients atteints d'angine de poitrine de ne pas arrêter brusquement leur traitement au Visken, car il a été signalé qu'une aggravation de l'angine de poitrine et un infarctus du myocarde ou des arythmies ventriculaires, peuvent se manifester chez des angineux à la suite d'une interruption brusque d'un traitement par les bêta-bloqueurs. Ces deux dernières complications peuvent apparaître avec, ou sans, aggravation préalable de l'angine de poitrine. En conséquence, lorsqu'on envisage d'arrêter le traitement au Visken chez des angineux, on doit réduire progressivement la dose, tout en respectant la fréquence des prises, sur une période de deux semaines environ, et surveiller étroitement le patient. Dans les cas plus urgents, le traitement au pindolol doit être arrêté, par paliers, et sous surveillance médicale encore plus rigoureuse.

Si l'angine de poitrine s'aggrave, ou qu'une insuffisance coronarienne aiguë apparaît, il faut reprendre le traitement sans délai et le poursuivre au moins pendant un certain temps.

c) Diverses éruptions cutanées et de la xénophtalmie ont été signalées lors de l'administration de bêta-bloqueurs, y compris le pindolol. Un syndrome grave (oculo-muco-cutané) dont les signes consistent en conjonctivite sèche, éruptions psoriasiformes, otite, sérite sclérosante, s'est manifesté par utilisation chronique d'un bloqueur bêta-adrénergique (practolol). Ce syndrome n'a pas été observé avec le pindolol ni avec un autre médicament du même type. Cependant, les médecins ne doivent pas oublier la possibilité de telles réactions qui exigent l'arrêt du traitement.

d) Une bradycardie sinusale due à un reste d'activité vagale non inhibée par blocage des récepteurs β_1 peut se manifester au cours du traitement par le pindolol. Il faut dans ce cas, réduire la posologie. De telles réactions sont rares avec des agents possédant une activité agoniste partielle, comme le pindolol.

e) Chez les patients atteints de thyréotoxicose, la possibilité d'un effet nocif dû à l'administration à long terme du Visken n'a pas été évaluée de façon appropriée. Le blocage bêta peut masquer les signes cliniques de l'hyperthyroïdie ou de ses complications et donner une fausse impression d'amélioration. En conséquence, la suppression brusque de pindolol peut être suivie d'une aggravation des symptômes de l'hyperthyroïdie, et même donner lieu à une crise thyroïdienne aiguë.

Précautions

a) Doit être employé avec précaution chez les patients prédisposés aux bronchospasmes non allergiques (ex.: bronchite chronique, emphysème) puisque le Visken peut inhiber la bronchodilatation provoquée par la stimulation des catécholamines endogènes et exogènes.

b) Administrer le Visken avec prudence aux patients atteints de rhinite allergique également prédisposés aux bronchospasmes.

c) La prudence est de rigueur chez les patients sujets à l'hypoglycémie spontanée ou aux diabétiques (particulièrement ceux atteints de diabète labile) qui reçoivent de l'insuline ou des hypoglycémiants par voie orale. Les inhibiteurs bêta-adrénergiques sont susceptibles de cacher les signes avant-coureurs d'hypoglycémie aiguë.

d) La posologie du Visken doit être adaptée à chaque cas particulier lorsqu'il est administré en concomitance avec d'autres antihypertenseurs. (Voir Posologie et administration).

e) Surveiller de près les patients qui reçoivent des médicaments connus pour provoquer la déplétion de catécholamines telles que la réserpine ou la guanéthidine, puisque l'effet inhibiteur des récepteurs bêta-adrénergiques venant s'ajouter à celui des autres médicaments, pourrait provoquer une diminution excessive de l'activité sympathique. Il ne faut pas associer le Visken avec les autres bêta-bloqueurs.

f) Des examens de laboratoire appropriés doivent être effectués à intervalles réguliers pendant le traitement de longue durée.

g) **Patients sous Visken et devant subir une intervention chirurgicale élective ou urgente:** Le traitement des patients soignés par des bêta-bloqueurs et devant subir une intervention chirurgicale d'urgence ou élective, est encore sujet à controverse. Bien que le blocage des récepteurs bêta-adrénergiques entrave la capacité du coeur à réagir aux stimulations d'origine bêta-adrénergique, l'arrêt brusque du traitement au Visken peut être suivi de complications graves (Voir Mises en garde).

Certains patients soumis à des bêta-adrénergiques ont été sujets à une hypotension grave et prolongée au cours de l'anesthésie. Des difficultés, lors de la relance cardiaque et le maintien des battements, ont également été signalées. Pour toutes ces raisons, chez les patients souffrant d'angine de poitrine et devant subir une intervention chirurgicale élective, le Visken devra être interrompu progressivement, selon les mêmes recommandations figurant au chapitre "Arrêt brusque du traitement" (Voir Mises en garde). Selon les données actuelles, tous les effets cliniques et physiologiques du blocage bêta-adrénergique disparaissent 48 heures après l'arrêt du médicament.

Dans le cas d'une intervention chirurgicale d'urgence, puisque le Visken est un inhibiteur compétitif des agonistes de récepteurs bêta-adrénergiques, ses effets peuvent être, au besoin, renversés par des doses suffisantes d'agonistes tels que l'isoprotérénol ou le lévartérénol.

h) **Administration au cours de la grossesse:** Puisque le Visken n'a pas été étudié dans la grossesse, il ne doit pas être administré à la femme enceinte. L'emploi de tout médicament chez la femme en période d'activité génitale exige que le médecin pèse les avantages prévus et les risques éventuels.

i) **Administration aux enfants:** Le Visken n'a pas fait l'objet de travaux chez les enfants.

Effets secondaires

Système cardio-vasculaire: De l'insuffisance cardiaque vasculaire (Voir Mises en garde) et de la bradycardie grave peuvent se manifester. Des syncopes, une sensation de tête légère et une hypotension orthostatique sont possibles. L'augmentation de l'espace PR, un bloc A.V. du 2e degré, des palpitations, des douleurs précordiales, de la froideur des extrémités, un syndrome de Raynaud, de la claudication, des bouffées de chaleur, et très rarement, de l'arythmie et de l'insuffisance coronarienne, peuvent aussi se manifester.
Système nerveux central: Insomnie, cauchemars, rêves vivaces, fatigue, somnolence, faiblesse, étourdissements, vertiges, bourdonnements d'oreilles, céphalées, dépression mentale, nervosité. Rarement, les réactions suivantes ont été signalées: agressivité, troubles moteurs, confusion.
Voies gastro-intestinales: Diarrhée, constipation, flatulence, pyrosis, nausées et vomissements, douleurs abdominales et sécheresse de la bouche.
Appareil respiratoire: Dyspnée, wheezing et bronchospasme.
Réactions cutanées allergiques (Voir Mises en Garde): Exanthème, transpiration, prurit, éruption psoriasiforme.
Yeux: Prurit, brûlures, sensation de grattage, sécheresse.
Divers: Crampes musculaires, stimulation de l'appétit, gain de poids, fréquence urinaire plus élevée.
Examens de laboratoire: Les constantes cliniques suivantes ont rarement été augmentées: transaminases, phosphatases alcalines, LDH, acide urique plasmatique. Une diminution de la bilirubine est rarement observée.

Posologie et administration

Le Visken est habituellement utilisé en association à d'autres antihypertenseurs, particulièrement un diurétique thiazidique, mais peut aussi être employé seul (Voir Indications).

La posologie du Visken doit toujours être adaptée aux besoins individuels de chaque patient, selon le schéma suivant:

Commencer le traitement au Visken par une dose de 5 mg prise le matin avec le petit déjeuner, et 5 mg avec le repas du soir, augmenter après une ou deux semaines de traitement, de 10 mg par jour, répartis en 2 prises égales.

Si au terme d'une semaine ou deux, une réaction suffisante n'est pas observée, la posologie doit être augmentée à 30 mg par jour, à raison de 15 mg administrés le matin avec le petit déjeuner et 15 mg avec le repas du soir.

Les doses supérieures à 30 mg doivent être réparties en trois prises quotidiennes.

Les patients qui réagissent de façon satisfaisante à des doses quotidiennes de 10 à 20 mg de Visken, peuvent prendre la dose totale en une seule fois, le matin avec le petit déjeuner.

La dose habituelle d'entretien est de l'ordre de 15 à 45 mg par jour, qui ne doit pas être dépassée. Toutefois, au cours de traitements de longue durée, certains patients peuvent poursuivre leur traitement d'entretien avec des doses de Visken plus faibles.

Présentation

5 mg: flacons de 100 comprimés blanchâtres, ronds, à bords biseautés, de 7 mm de diamètre, portant une rainure et les lettres LB gravées sur une face, et le nom VISKEN suivi du chiffre 5 sur l'autre.

10 mg: flacons de 100 comprimés blanchâtres, ronds, biconvexes, de 8 mm de diamètre, portant une rainure sur une face et le nom VISKEN suivi du chiffre 10 sur l'autre.

15 mg: flacons de 100 comprimés blanchâtres, ronds, à bords biseautés, de 9 mm de diamètre, portant une rainure et les lettres JU gravées sur une face, et le nom VISKEN suivi du chiffre 15 sur l'autre.

Monographie fournie sur demande.

SANDOZ

Sandoz (Canada) Limitée
Dorval, Québec

MEMBRE ACIM

PAAB CCPP

Tableau III
Résultats opératoires

I Reflux spontané:	
a) Dans le tronc de la crosse seulement	10/40
b) Dans le tronc et les collatérales	4/40
c) Dans les collatérales seulement	6/40
II Reflux à la toux et au début du Valsalva:	
a) Dans le tronc de la crosse seulement	7/40
b) Dans le tronc et les collatérales	3/40
c) Dans les collatérales seulement	6/40
III Ditatation ampullaire de la crosse mais compétence valvulaire du tronc et des collatérales	4/40

Conclusion :

Le Döppler directionnel est un excellent moyen de détection des reflux veineux.

Une étude en cours essaie d'établir une corrélation significative entre l'aire de reflux ultrasonographique et l'importance hémodynamique du reflux par étude pléthysmographique du reflux maximal au cours du Valsalva. Bien que la phlébographie reste toujours nécessaire pour documenter la topographie des valves incompétentes ou l'absence congénitale des valves [2] l'étude atraumatique Döpplerienne du reflux veineux est un excellent moyen de dépister les sujets susceptibles de bénéficier d'une plastie des valves fémorales [3].

Résumé

La valeur diagnostique du Döppler directionnel a été confirmée par l'examen per-opératoire de l'incompétence ostiale de la saphène interne et de ses collatérales. La spécificité diagnostique est supérieure à 90%. Un reflux fémoral avec ou sans insuffisance ostiale est trouvé dans tous les cas de paresthésies avec varicose superficielle. Une crossectomie interne précoce qui diminuera la pression dans les veines s uperficielles de la cuisse est suggérée avant d'entreprendre la sclérothérapie.

Summary :

It has been shown by using the per-operative Warwick test that the directionnal Döppler has a > 90 % diagnostic specificity. An ultrasonographic reflux is detected in 100 % of patients with aching legs. The early ligature and resection of saphenofemoral junction (crossectomy) before sclerotherapy is favored.

Bibliographie

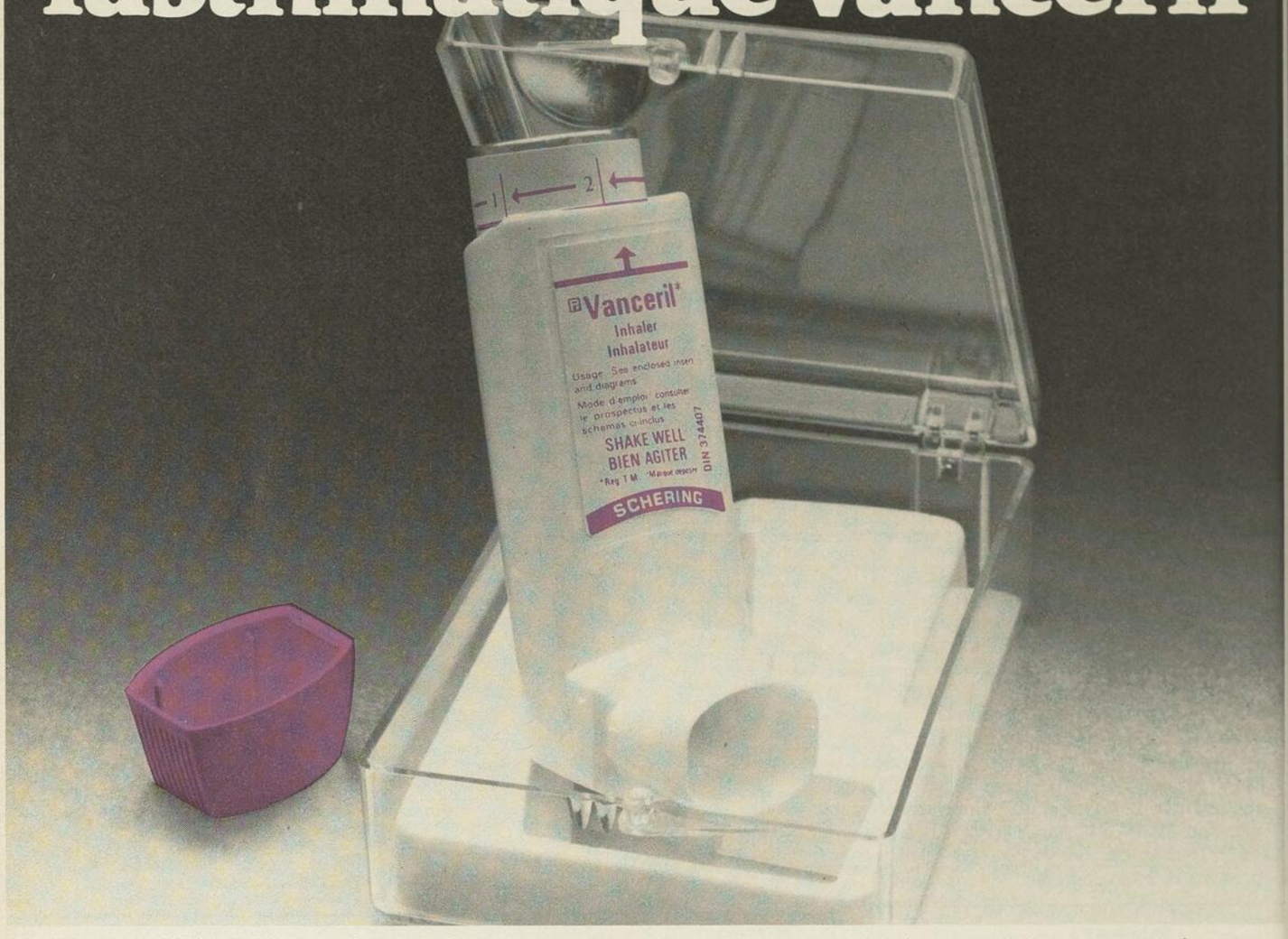
1. Folse, R. The influence of femoral veins dynamics on the development of varicose veins. Surgery-68: 974-979, 1970.
2. Basmajian, J.V. The distribution of valves in the femoral external iliac and common femoral veins and their relationship to varicose veins. Surg. Gynecol. Obstet., 95: 937, 1952.
3. Kistner, R.L. Transvenous repair of the incompetent femoral veins valve — p. 493-509. Venous Problems in: J.J. Bergan et J.S.T. Yao édit., Year Book Medical Publisher, Chicago, 1978.

ORTHOPÉDISTE

Bonne occasion pour un chirurgien en orthopédie. Poste deviendra disponible quand notre orthopédiste retournera en Angleterre au mois d'août. Nouvel hôpital de 250 lits dans une communauté attrayante située au bord de la mer dans le nord-est du Nouveau-Brunswick. L'équipe médicale comprend déjà 13 médecins généralistes, 3 chirurgiens généraux, 2 gynécologues, 3 psychiatres, 6 dentistes, 3 radiologues, 3 anesthésistes et un en otorhinolaryngologie, en ophtalmologie, en médecine interne, en pédiatrie, en cardiologie, en pathologie et en urologie. Pour information, veuillez communiquer avec le soussigné ou avec notre orthopédiste à (506) 548-9312. Frais d'une courte visite d'introduction partiellement défrayés par l'hôpital. Etre bilingue serait un avantage.

Directeur médical
HÔPITAL GÉNÉRAL CHALEUR
Casier postal "S"
Bathurst, N.-B. E2A 4A4
(506) 548-8961 ou 548-2079

La trousse de l'asthmatique Vanceril*



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

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

Le conditionnement de VANCERIL est conçu pour la plus grande commodité et la bonne coopération du malade.
1 Cartouche munie d'un "rappel posologique".
2 Boîte de plastique très pratique pour emporter l'inhalateur avec soi.
3 Feuille d'instructions en quatre langues.
4 Carte d'identité avertissant que le porteur est asthmatique et suit un traitement à base de corticostéroïdes.

Renseignements thérapeutiques à la page 948

Inhalateur buccal Vanceril

(Inhalateur de dipropionate de béclométhasone)

Acide folique, grossesse et système nerveux

(Revue générale)

M. I. Botez* et Bernard Lambert**

Après quelques notions tout à fait générales concernant l'acide folique, nous allons discuter les déficiences en folates chez la femme enceinte. Par la suite, nous présenterons les syndromes d'impatience chez la femme enceinte et les conséquences des déficiences en folates chez la mère dans la période de post-partum et chez le nouveau-né.

Enfin, nous terminerons par les indications d'apport supplémentaire de folates chez la femme enceinte épileptique.

A. Généralités[1,2]

L'acide folique, ou l'acide ptéroylglutamique, est une vitamine du complexe B, hydrosoluble. Les folates comprennent un noyau ptérine, un noyau acide para-amino-benzoïque et un noyau acide glutamique. Ces composés polyglutamiques sont hydrolisés dans l'organisme dans des formes simples mono- et diglutamiques grâce à des enzymes appelés conjugases. Dans l'organisme les folates existent sous forme de coenzymes et chacun de ces coenzymes sert à des réactions enzymatiques spécifiques[1].

Les réactions métaboliques de base dans lesquelles les folates jouent un rôle important sont la formation de bases puriques et pyrimidiques, la conversion de la sérine en glycine, la conversion de l'homocystine en méthionine grâce au 5-méthyl-tetrahydrofolate, à la vitamine B_{12} et à un enzyme, l'homocystine transferase[3]. La formation de la méthionine est d'une grande importance pour le système nerveux central, puisqu'elle constitue le principal agent des méthylations de l'organisme et principalement de celle de la choline et de l'adrénaline; enfin la dernière réaction est la conversion de l'uracycle en thymine, processus qui joue ainsi un rôle dans la formation de l'ADN[3].

Les folates se retrouvent dans la plupart des légumes verts frais (laitue, épinards, brocoli, asperges, etc.), le foie, levures, et quelques fruits (oranges et avocats)[1]. Il existe dans la nature des dérivés de l'acide folique que l'on trouve en abondance dans les plantes, les levures et certaines bactéries[2]. Ces composés chimiques sont les ptéroylpolyglutamates qui ne participent à aucune réaction enzymatique connue dans les cellules des mammifères et ne semblent pas traverser les membranes cellulaires. Dans le sérum sanguin et l'urine, on trouve seulement la forme monoglutamate. La forme principale (active) de coenzyme, que l'on trouve dans les tissus et le sérum chez l'homme, est l'acide 5-méthyl-tetrahydro-folique.

La fonction primaire des folates est celle de donneur de carbone[3]. On comprend donc le rôle important que joue l'acide folique, d'abord dans la croissance et la division cellulaire, étant donné sa participation à la synthèse de l'ADN, comme à celle de la purine, de la pyrimidine et de la thymine. Il n'est donc pas surprenant de constater qu'une interférence de la division cellulaire soit l'un des premiers signes qui accompagne la déficience en acide folique. L'administration d'une diète déficitaire en acide folique conduit à une anémie macrocytaire et une leucopénie, avec apparition des mégaloblastes.

L'absorption des folates sous la forme ptéroyl-polyglutamate se situe principalement au niveau du premier tiers de l'intestin grêle par le mécanisme de déconjugaison. Ce processus permet l'enlèvement de résidus glutamiques attachés à la partie benzoïque de la molécule pour donner des composés de type mono, di- et triglutamates. La déconjugaison est réalisée par l'intermédiaire d'un enzyme, la conjugase, ou γ-glutamyl-carboxypeptidase. Les folates polyglutamates traversent la paroi intestinale sans modification et sont ensuite réduits et méthylés dans le foie. Une partie substantielle des folates monoglutamates serait réduite et méthylée à l'intérieur des cellules intestinales et apparaît dans la circulation sanguine sous forme d'acide 5-méthyl-tetrahydrofolique.

Plusieurs formes de folates peuvent être facilement détruites au cours de l'entreposage et de la cuisson des aliments. La vitamine est mise en réserve principalement dans le foie. Le besoin minimum en folacine nécessaire à l'organisme n'a pas encore été déterminé de façon précise. Il a toutefois été démontré chez un groupe de femmes adultes normales, qu'un apport de 50-100 microgrammes/jour d'acide folique suffisait à maintenir le taux normal de folates dans le sang[1].

Chez l'homme, l'analyse microbiologique avec le *Lactobacillus casei* donne des valeurs inférieures à 3 ng/ml dans le cas de déficiences en acide folique sérique, de 3 à 4.9

*Le Dr Botez est professeur titulaire de Clinique, U. de M., Directeur du Laboratoire de Neuropsychologie, Institut de Recherches Cliniques de Montréal et Chef du Service de Neurologie, Département de Médecine, Hôtel-Dieu de Montréal.

**Le Dr Lambert est professeur agrégé d'Obstétrique-Gynécologie, U. de M., et Directeur du Département d'Obstétrique-Gynécologie à l'Hôpital Sainte-Justine.

ng/ml dans le cas des déficiences probables, de 5 à 6.7 ng/ml pour des valeurs intermédiaires inférieures, de 7 à 15 pour des valeurs normales[4]. Concernant les folates érythrocytaires, la valeur normale est de 260 ng/ml. Dans le LCR, les valeurs normales sont généralement supérieures à 12 ng/ml[4].

Il y a cinq sortes de populations qui présentent des risques élevés du point de vue de la déficience en folates[5]: les femmes enceintes; les femmes qui utilisent une contraception orale; les personnes atteintes de maladie gastro-intestinale et spécialement celles qui suivent une diète restrictive ou qui souffrent de malabsorption; les alcooliques; et enfin ceux qui prennent certains médicaments comme les anticonvulsivants et la sulfasalazine. La diphenylhydantoine intervient aussi dans le système d'absorption et dans l'utilisation des folates[6].

Les déficiences acquises peuvent donc survenir à la suite des phénomènes suivants[7]: a) diète inadéquate; b) mauvaise absorption par l'intestin grêle, due à des lésions de la muqueuse intestinale; c) mauvaise utilisation; d) besoin augmenté (nécessité accrue); et enfin e) dose requise accrue due à une élévation du taux métabolique de consommation. Une carence en folates a été associée à l'usage des contraceptifs oraux[8,9] bien que leurs effets dans le métabolisme des folates demeurent encore inconnus.

On peut donc se rendre compte facilement que la déficience en acide folique représente la déficience vitaminique la plus répandue en Amérique du Nord et dans beaucoup d'autres pays[10].

B. Acide folique et grossesse

Plusieurs travaux de recherche ont été entrepris sur la déficience en folates lors de la grossesse. On a analysé successivement l'incidence de la mégaloblastose[11-14], l'absorption[15] et l'excrétion des folates[16] ainsi que l'incidence de la déficience en acide folique avec ou sans mégaloblastose[17].

Chez les femmes enceintes dans les pays développés il y a une fréquence de 2.5 à 5% d'anémie mégaloblastique déterminée par une déficience en folates[18]. Dans le même groupe, il y a environ de 25 jusqu'à 50% des femmes enceintes avec des signes de déficience modérée i.e. avec des taux bas d'acide folique sérique et des folates érythrocytaires[18].

Dans les pays sous-développés, l'incidence de la mégaloblastose chez les femmes enceintes est d'environ 20% dans les hôpitaux[19]; la fréquence de la déficience d'acide folique dans ce groupe est évaluée dans son ensemble à environ 50%[18]. On comprend ces différences si l'on tient compte du fait que l'anémie est un état très fréquent dans l'évolution de la déficience en acide folique. Les besoins en folates sont doublés durant la grossesse et restent à ce niveau pour 6 mois et davantage en post-partum[19]. Vu que les réserves tissulaires de folates chez l'être humain sont suffisantes pour approximativement 18 à 20 semaines, la déficience en acide folique chez la femme enceinte apparaît comme une conséquence logique[7].

A Montréal, malgré une faible incidence d'anémie mégaloblastique, on a observé des anomalies morphologiques mineures dans la moelle dans une proportion de 26% des femmes enceintes[17]. L'incidence de la mégaloblastose a été sensiblement réduite avec un supplément d'acide folique de 0.5 mg par jour, dosage qui semblait suffisant pour maintenir l'acide folique sérique à des niveaux normaux ou même au-dessus de la normale. Malgré qu'on ait supposé que la déficience en fer pouvait produire de telles anomalies morphologiques, plusieurs études ont démontré que ces anomalies ne disparaissaient pas après l'administration du fer mais qu'elles disparaissent après l'administration de l'acide folique pour quelques semaines[12,17]. Il faut souligner que 50% des déficiences en folates s'accompagnent normalement d'une déficience en fer[18].

A noter que le critère de base pour le diagnostic de l'anémie mégaloblastique de la grossesse est un taux d'hémoglobine inférieur à 10g/100 ml[20]. Les autres critères dans le sang périphériques sont les suivants: (1) plus de 4% des polymorphonucléaires multilobulés; (ii) des macrocytes orthochromatiques plus grands que 12 μ dans leur plus long diamètre; (iii) des corpuscules de Howell-Jolly; (iv) des polymorphonucléaires géants; (v) des normoblastes qui démontrent une hémoglobinisation prématurée pour leur stage de développement nucléaire (normoblastes de Rannie et McTaggart)[20].

La diminution du taux d'acide folique sérique commence environ au début du 5e mois de grossesse[21-23]. En général, l'ajout de fer et de vitamines associées à 500 mcg par jour d'acide folique et 10 mcg de cyanocobalamine réduit considérablement l'incidence des anomalies hématologiques chez les femmes enceintes[21]. En même temps on peut remarquer que les femmes qui mangent de la viande, des oeufs ou du poisson chaque jour et chez lesquelles la diète contient du foie, des épinards ou du steak d'une façon périodique ne présentent pas une anémie mégaloblastique de la grossesse[18].

On note cependant que, si l'ajout de 15 mg d'acide folique par semaine peut réduire l'incidence de l'anémie mégaloblastique de la grossesse, Fleming et al[13] ont démontré que cette médication ne prévient pas la mégaloblastose chez toutes les patientes.

L'existence des besoins accrus d'acide folique pendant la grossesse et dans la période de post-partum est reliée à la consommation foetale et à la déperdition conséquente à la lactation[23].

Des observations intéressantes ont été faites par certains auteurs britanniques, sur le test d'absorption de la D-Xylose chez la femme enceinte[24]. Le test a démontré une malabsorption chez les femmes enceintes; la malabsorption était plus marquée chez les femmes anémiques. Les auteurs ont conclu qu'il pourrait y avoir une proportion assez importante des femmes enceintes atteintes d'anémie par déficience en folates. Chez elles, on constate une malabsorption de la D-Xylose, qui reste cependant temporaire. Ces observations pourraient expliquer l'apparition des anémies mégaloblastiques même chez certaines femmes qui ont absorbé en supplément des doses modérées d'acide folique ou même des doses plutôt pharmacologiques comme dans l'étude de Fleming et al[13].

Concernant les causes de la diminution de l'acide folique sérique lors de la grossesse normale, quelques études ont suggéré que cette diminution peut être due en grande partie à une augmentation de volume plasmatique et qu'elle pourrait être considérée comme dans les limites de la normalité physiologique[25]. Cependant, ces études uniques n'ont pas été confirmées, et d'autres chercheurs soutiennent qu'un apport en folates pourrait être nécessaire surtout chez les femmes enceintes qui ont une alimentation déficiente.

Ainsi, dans une étude à double insu, Weil et Mauracher[26] ont étudié les effets d'une médication prophylactique de fer (80 fumarate ferreux) par comparaison avec un apport en folates (fumarate ferreux 80 mg et acide folique 350 microgrammes) pendant la grossesse. La combinaison (fer et acide folique) influence favorablement les paramètres hématologiques ainsi que les taux des folates sériques et érythrocytaires. Ces résul-

tats justifient l'ajout de folates chez la femme enceinte.

C. Le syndrome d'impatience (Restless Legs) et la grossesse

Dans le but de mieux cerner les incidences de la carence d'acide folique durant la grossesse, nous nous sommes particulièrement intéressés au syndrome "d'impatience" (restless legs), parce que plusieurs données concouraient à justifier l'hypothèse d'une relation entre ce syndrome et une carence d'acide folique. On connaissait déjà en effet:

(i) la réponse positive de certaines formes du syndrome d'impatience ("restless legs") chez l'adulte à la thérapie en folates[27];

(ii) l'amélioration de ce syndrome par l'administration du fer dans l'anémie ferriprive[28];

(iii) l'existence de corrélations entre le fer et l'acide folique[7];

(iv) la coïncidence de ce syndrome[28-30], dans la 2e période de la grossesse, avec un bas taux d'acide folique[20], dû à un besoin augmenté[7];

(v) la corrélation de ce syndrome avec différents désordres d'origine nutritive chez les Canadiens prisonniers de guerre des Japonais, lors de la deuxième guerre mondiale[31] ainsi que certaines formes de neuropathie tropicale liées à des déficiences en folates et avec les cas de malabsorption classique[32].

(vi) certaines données probantes d'histochimie à l'appui de l'organicité du syndrome au moins dans certains cas[33].

Du point de vue sémiologidrome: la forme myoclonique qui suppose l'existence des mouvements myocloniques sans troubles sensitifs et la forme classique mixte, sensori-motrice[27]. Tandis que la première forme ne répond à aucun traitement (sauf parfois à la vitamine E[34]), il y a certaines formes sensori-motrices chez l'adulte qui peuvent répondre à une thérapie en folates, formes qui représentent d'habitude le stage précoce d'une neuropathie en voie d'installation[27].

Notre recherche a porté sur un groupe de 54 femmes enceintes qui ont accouché. Nous avons éliminé de notre échantillon celles qui étaient atteintes de crampes tout à fait occasionnelles reliées à l'effort des muscles des jambes, et n'avons conservé que celles qui répondent à la définition fondamentale de ce syndrome[28] caractérisé par des douleurs et des engourdissements dans les mollets qui déterminent la nécessité de bouger incessamment les jambes, sensations qui sont soulagées par le mouvement ou par le message. L'échantillon a été divisé en deux sous-groupes. Les patientes qui faisaient partie du premier ont reçu un supplément vitaminique avec du fumarate ferreux 90 mg et vitamine B_{12} 5 microgrammes sans partie de l'autre sous-groupe ont reçu le même supplément avec 250 microgrammes d'acide folique par jour.

Nous avons pratiqué des follow-up réguliers à la 14e semaine de grossesse, à la 20e-22e semaine, à la 25e-30e semaine et 35e semaine, ainsi qu'à la 6e semaine après l'accouchement. Lors de ces follow-up nous avons pratiqué le SMA-15, la formule sanguine, des dosages des folates du sérum et des érythrocytes par les deux méthodes (bactériologique et radioisotopique) ainsi que les dosages de la vitamine B_{12} plasmatique (méthode radioisotopique).

Les corrélations entre le groupe des femmes enceintes atteintes de ce syndrome et le groupe des femmes enceintes qui n'a pas présenté le syndrome par rapport aux taux des folates ont été les suivantes:

(i) Il n'y avait pas de différence significative entre l'âge de la grossesse (27,5±1,78 (SEM: 0,88) semaines *versus* 27,6±2,34 (SEM: 1,12) et l'âge des femmes enceintes (28,4±2,03 (SEM: 0,77) *versus* 29,0±1,81 (SEM: 0,87) ans, appartenant aux deux groupes.

(ii) Le groupe des femmes enceintes sans "restless legs" ont eu un taux d'acide folique sérique plus haut que celui des patientes qui présentaient le syndrome: cette différence significative est révélée par les deux méthodes de dosage (microbiologique et radioisotopique). Cependant, alors que la différence entre les deux groupes est hautement significative pour les taux des folates érythrocytaires déterminés par la méthode bactériologique, elle est douteuse par la méthode radioisotopique (Tableau I).

(iii) Le contenu en hémoglobine a montré des valeurs significativement plus élevées ($p<0.05$) pour le groupe des femmes enceintes sans "restless legs" par comparaison avec le groupe présentant le syndrome ($x = 12,11$ (SEM: 0,10) ± 0,20 *versus* 11,70 (SEM: 0,17) ± 0,35 gm).

Tableau 1

Dosages des folates

	Groupe sans "restless legs" Ss = 34	Groupe avec "restless legs" Ss = 20	Signification
Acide folique sérique (méthode L. casei) (ng/ml)	$\bar{x}$ = 9,56 (SEM: 1,13) ± 2,29	$\bar{x}$ = 3,58 (SEM: 0,24 ± 0,50	$p < 0,001$
Acide folique sérique (méthode radioisotopique) (ng/ml)	$\bar{x}$ = 8,56 (SEM: 1,17) ± 2,37	$\bar{x}$ = 3,60 (SEM: 0.22) ± 0,45	$p < 0,005$
Folates érythrocitaires (méthode L. casei) (ng/ml)	$\bar{x}$ = 685,6 (SEM 29,92) ± 60,73	$\bar{x}$ = 493,4 (SEM: 48,32) ± 100,98	$P < 0,001$
Folates érythrocitaires (méthode radioisotopique) (ng/ml)	$\bar{x}$ = 870,0 (SEM: 74.84) ± 151,98	$\bar{x}$ = 661,2(SEM: 76,16) ± 159,17	$p < 0,10$

(iv) Concernant le taux d'hématrocrite, il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes, mais seulement une tendance qui tend à devenir significative ($p<0.10$).

Ces données suggèrent nettement que le syndrome d'impatience de la grossesse peut représenter un signe de déficience en folates en l'absence de désordres électrolytiques ou autres. Ce point de vue a été renforcé par l'étude de cas des trois femmes enceintes sévèrement atteintes de ce syndrome, qui ont été guéries après 7 jours de thérapie en folates (5 mg par jour).

On doit souligner la difficulté des études placebo chez la femme enceinte, compte tenu du fait que ce syndrome est parfois temporaire.

Lors d'une recherche antérieure[35,36] nous avions établi de façon hautement significative que l'apport de *500 microgrammes* d'acide folique par jour constitue une protection complète contre ce syndrome.

Dans le cas de l'étude dont nous rapportons ici les résultats, nous avons donné *250 microgrammes* d'acide folique par jour; or, les résultats montrent que la protection contre l'apparition du syndrome *avec* cette médication n'est pas certaine ($p < 0,10$); parmi 20 femmes enceintes atteintes du syndrome, six ont reçu les 250 microgrammes d'acide folique sans pour autant être protégées ($\times^2$ corrigé $= 3,11$, $p < 0,10$). Donc, si on a pu établir que les taux élevés de folates sont hautement corrélés avec l'absence du syndrome, il reste qu'un apport en folates inférieur à 500 microgrammes par jour ne donne pas toujours une protection adéquate.

D'après nos données, la protection habituelle requiert donc plus de 250 microgrammes d'acide folique par jour (i.e. 400-500), ce qui est d'ailleurs confirmé par d'autres auteurs[17,37].

D. Conséquences possibles des déficiences en folates chez la mère en post-partum

Le fait que la déficience en folates est environ deux fois plus grande chez la femme que chez l'homme de moins de 40 ans a été attribué aux effets des grossesses antérieures et à la lactation[38]. Il a été démontré[38] que chez les femmes qui ont eu plusieurs grossesses rapprochées, il faut environ deux ou trois ans pour rétablir une teneur en folates normales après l'arrêt de la lactation.

Une observation clinique d'une valeur indiscutable, publiée par Thornton[39], concerne une femme qui a présenté une psychose post-partum sévère environ deux semaines après l'accouchement. Il s'agissait d'un tableau plutôt dépressif, avec des périodes de désorientation et parfois une instabilité affective ainsi que même des hallucinations. Elle a été traitée pour environ 20 mois en psychiatrie avec des tranquilisants, antidépressants cycliques ainsi que traitements d'électrochocs. Après une deuxième tentative de suicide, la patiente a été hospitalisée et une investigation générale a été faite. Cette investigation a mis en évidence une anémie macrocytaire avec une déficience sévère en folates en présence d'un taux normal de vitamine B_{12}. Cette patiente a alors reçu de l'acide folique à doses pharmacologiques intramusculaires (10 mg par jour) et à partir du dixième jour, elle était complètement guérie. Elle a été suivie par la suite trois ans et pendant cette période, elle n'a présenté aucun signe de psychose.

Nous avons eu sous traitement deux patientes qui, après avoir eu des anémies et des impatiences dans les jambes pendant la grossesse, ont présenté une fatigue accentuée et un état de dépression et de labilité affective.

Les deux patientes avaient un taux bas de folates sériques, une lymphocytose nette ainsi qu'une légère macrocytose. Chacune a reçu de l'acide folique placebo (de I.C.N.) pour deux mois, et par la suite de l'acide folique. Tandis qu'aucune amélioration n'a été observée durant l'administration du placebo quant à leur état général et à leur poids, l'acide folique reçu, à raison de 10 mg/jr, a amené la guérison.

On peut donc conclure que certaines formes de dépression post-partum qui surviennent donc à des intervalles variables après l'accouchement devraient être évaluées aussi du point de vue de la déficience en folates, et traitées comme telles.

Ces formes de dépressions, qui sont plutôt des dépressions exogènes et s'accompagnent souvent d'une fatigue physique et intellectuelle, peuvent répondre à la thérapie en acide folique, et peuvent avoir comme base physiopathologique certaines corrélations entre la sérotonine et l'acide folique, telles que nous avons publiées récemment[40]. Le point de départ de ces recherches a été constitué par plusieurs groupes de données:

1– La déficience provoquée en folates chez l'homme expérimentée par Herbert sur lui-même[41] a mis en évidence l'apparition de fatigue, dépression, somnolence alternant avec insomnie après 4 mois de diète déficitaire.

2– Il y a des dépressions modérées qui répondent à une thérapie en folates tel que prouvé dans nos recherches cliniques antérieures[27]; ces formes de dépression ne semblent pas reliées à des facteurs psychiatriques et s'accompagnent d'habitude de fatigue.

3– Les travaux américains[42] ont montré que la distribution de l'acide 5-methyl-tetrahydrofolique et la distribution de la sérotonine sont tout à fait semblables dans le cerveau; la distribution régionale de cette vitamine est tout à fait parallèle à celle de la sérotonine; par exemple, dans le noyau du raphé du tronc cérébral, leur concentration est maximale.

En ayant comme point de départ ces trois constatations dont deux cliniques, nous avons fait les dosages de la sérotonine chez les rats avec des déficiences en folates ainsi que les dosages de 5-HIAA, le métabolite de la sérotonine, dans le liquide céphalorachidien des patients avec des déficiences en folates sévères qui répondaient au traitement à l'acide folique. Nous avons constaté que le taux de sérotonine est bas chez les rats déficients en folates par rapport aux rats-témoins; le taux de 5-HIAA est bas aussi chez les malades déficients en acide folique et qui ont des troubles neuropsychiques qui répondent à la thérapie en folates[40].

Les corrélations entre le métabolisme des amines biogènes et les dépressions sont un fait connu de longue date[43]. Il faut bien savoir que s'il y a des corrélations entre certaines formes de dépression et la déficience en folates, il ne faut pas du tout interpréter que toutes dépressions devraient répondre à une thérapie à l'acide folique ou que tous les malades avec des dépressions ont des déficiences en acide folique[6]. Certainement, le manque d'alimentation dû à une dépression psychotique primaire peut plus facilement du point de vue statistique déterminer une déficience en folates secondaire à une mauvaise alimentation. Cette dernière possibilité est bien plus fréquente que celle, dans laquelle une fatigue et une dépression résulteraient d'une anémie occulte par déficience en acide folique[26].

Les corrélations que nous avons établies entre la sérotonine et les folates et qui viennent d'être publiées peuvent expliquer pourquoi l'apparition d'une anémie et d'un taux d'acide folique érythrocytaire bas n'est pas du tout obligatoire pour déterminer des troubles neuropsychiatriques, tel qu'on avait soutenu depuis des années et des années dans divers travaux classiques: on peut donc conclure que les mécanismes biochimiques sont au moins aussi importants

que les mécanismes hématologiques malgré que nos données biochimiques[40] sont préliminaires.

La déficience en folates à long terme chez les femmes avec plusieurs grossesses peut expliquer aussi l'apparition d'une atrophie du grêle qui maintient un cercle vicieux de déficience en folates due à une mauvaise absorption[27].

Dans ce sens, il est connu aussi qu'une déficience en folates peut déterminer à la longue des modifications morphologiques dans l'intestin des animaux expérimentaux[44] (par exemple chez le rat à qui on a induit une déficience en folates on peut observer à la longue l'apparition d'une atrophie du grêle). La même chose peut être observée chez les alcooliques[5] qui, à cause d'une diète déficitaire développent, à la longue, une atrophie du grêle, qui à son tour maintient la déficience en folates par une mauvaise absorption. Chez cinq femmes que nous avons étudiées, nous avons trouvé des atrophies du grêle appaues après la 3e ou 4e grossesse qui s'accompagnaient des troubles neuropsychiatriques qui ont répondu à la thérapie en folates[27].

E. Les erreurs innées du métabolisme des folates

Ces troubles, qui ont été constatés chez 15 enfants (des Etats-Unis, du Japon et de la Suisse) sont des troubles enzymatiques qui s'accompagnent d'habitude d'atrophies cérébrales et de retard mental. Le lecteur intéressé pourra consulter les revues générales à ce sujet[45,46].

F. Conséquences des déficiences en folates chez la mère sur le nouveau-né

Comme pour la vitamine B_{12}, la majorité des folates accumulés par le foetus est transférée de la mère au foetus par l'intermédiaire du placenta pendant les derniers 3 mois de la grossesse. Les enfants prématurés qui sont nés avant le 7e mois peuvent donc présenter un certain risque de déficience en folates. Le lait humain normal contient à peu près 50 μg de folates par litre[1].

Les connaissances à l'égard du métabolisme des folates et de leur transport au début de la grossesse n'ont pas été concluantes, ainsi que l'on peut constater à partir de l'étude de Landon et al[47] sur un groupe de 4 femmes enceintes à qui on avait injecté de l'acide folique marqué, 24 heures avant l'hystérectomie qui devait mettre fin à leur grossesse entre 14 et 18 semaines

Les études concernant le transport des folates au foetus lors des dernières phases de la grossesse ont montré: a) à l'accouchement les taux des folates plasmatiques et érythrocitaires chez le foetus sont à peu près toujours supérieurs à ceux que l'on observe chez la mère[48-50]; b) Pritchard et al.[51], ont même rapporté des valeurs d'hémoglobine normales chez les enfants nés des mères avec anémie mégaloblastique de la grossesse par déficience en folates; c) les nouveau-nés des mères qui ont reçu un apport supplémentaire en folates ont eu des taux supérieurs en folates érythrocitaires par rapport aux nouveau-nés des mères avec déficiences en folates (jusqu'à l'âge de 3 mois[48-52]).

Trois conclusions en découlent: i) le transfert des folates à travers le placenta est un mécanisme de transport actif; ii) le rôle de réservoir en folates du placenta semble protéger le foetus d'une déficience en folates sévère; cependant jusqu'à maintenant, on ne peut pas nier complètement[53] que la déficience en folates lors de la grossesse pourrait causer des malformations foetales[54]; iii) les taux des folates chez les foetus sont augmentés par l'administration de l'acide folique à la mère quelques semaines avant l'accouchement[53].

On considère que chez les enfants prématurés et chez les enfants avec des maladies hémolytiques du nouveau-né, on devrait donner un apport d'environ 50 μg d'acide folique par jour pendant les premiers 3-6 mois de vie[52]. On pourrait donc soupçonner que le rôle de réservoir du placenta pourrait prévenir les effets d'une déficience chez le foetus; or, malgré ce rôle définitivement prouvé, les choses sont un peu plus compliquées.

D'une manière tout à fait générale la malnutrition, ou plutôt la sous-nutrition pendant la période foetale a un effet nocif sur le système nerveux en développement rapide. Winnick et Noble[55] ont démontré que chez le rat mal nourri, la division cellulaire dans le cerveau peut être retardée par la malnutrition qui a comme effet le développement d'un cerveau avec un nombre réduit de neurones. Enfin, Stock et Smythe[56] comme Cabac et Nydanvic[57], ont publié que la sous-nutrition sévère et prolongée pendant l'enfance peut retarder le développement des phénomènes de croissance ainsi que la maturation du cerveau.

Les coenzymes des folates sont vitaux à beaucoup de processus métaboliques; ces coenzymes sont essentiels pour la formation des acides nucléiques, ainsi que dans le métabolisme de plusieurs acides aminés. On peut donc supposer que le cerveau du foetus, ainsi que celui du nouveau-né, qui est en croissance rapide, peut être vulnérable d'une manière sélective à une déficience en folates[45,46].

Les études expérimentales sur le raton ainsi que les études faites chez l'enfant nouveau-né peuvent être divisées du point de vue géographique en trois catégories, c'est-à-dire: (1) les études japonaises; (2) les études britanniques; (3) les études de notre laboratoire.

(1) *Les études japonaises.* Ces études ont porté sur les rats traités avec aminoptérine qui est un antagoniste puissant des folates[58] et sur les enfants nouveau-nés qui ont été nourris de lait provenant des mères qui ont eu un taux d'acide folique sérique bas (sans anémie mégaloblastique telle quelle[59,60]). Les chercheurs japonais ont utilisé des ratons nouveau-nés qui ont été divisés en deux groupes: un groupe de ratons traité avec aminoptérine, et un autre groupe qui n'a pas été traité avec aminoptérine (groupe-témoin). L'étude des tracés électroencéphalographiques n'a pas montré de différence entre les tracés électroencéphalographiques des rats-témoins *versus* les rats traités avec aminoptéà l'âge de 3 semaines. A l'âge de 7 semaines, les auteurs ont trouvé une différence significative lors de l'analyse des tracés électroencéphalographiques entre les rats-témoins et les rats traités avec aminoptérine; les derniers, déficients en folates, présentaient à cet âge un retard net dans la maturation électroencéphalographique.

Les études cliniques[59,60] ont porté sur les enfants nés de mères en apparence normales qui n'avaient aucune histoire sérieuse de maladie dans leurs antécédents. Les enfants ont été nourris au sein sans aucun supplément vitaminique dans un village au nord du Japon. Les nouveau-nés ont été divisés en deux groupes. Dans le groupe A, on avait inclus les enfants nés de mères ayant un acide folique sérique plus haut que 6 ng/ml, donc taux normaux, tandis que dans le groupe B on avait inclus les enfants nés de mères dont l'acide folique sérique était en dessous de 5.9 ng/ml. Il n'y avait pas une différence significative entre le groupe A et le groupe B du point de vue poids corporel au moment des examens électroencéphalographiques. La comparison des tracés de maturation des ondes électroencéphalographiques de base, entre les enfants nés de mères déficientes en folates et les enfants qui n'étaient pas déficients à partir de l'âge de 3 mois, ont montré qu'il y avait un retard net

dans le tracé de maturation électro-encéphalographique chez les enfants déficients nés de mères déficientes en folates[59]. Le retard dans la maturation des tracés EEG chez les enfants nés des mères avec déficiences en folates a été observé même après l'âge de 2 ans, fait qui suggère des modifications irréversibles des fonctions cérébrales chez ces enfants[60].

On peut donc conclure d'après les études japonaises qu'il y a un retard dans la maturation cérébrale consécutive à une déficience en folates que celle-ci soit d'origine endogène ou exogène durant la période néo-natale.

Donc, malgré l'existence du mécanisme physiologique placentaire de protection[48], ces études ont démontré que la maturation des fonctions cérébrales pendant la période de croissance chez l'enfant n'était pas protégée des effets secondaires d'une déficience maternelle même mineure en folates (en dessous de 5.9 ng/ml). Ces résultats peuvent être considérés comme l'effet d'une perturbation du processus de myélinisation déterminée par la déficience en folates.

(2) *Les recherches britanniques de Gandy et Jacobson ont montré:* a) que les femmes ayant un acide folique sérique en dessous de 5 ng/ml ont été significativement plus nombreuses à accoucher de bébés à terme et à petit poids par rapport aux femmes avec 8 ng/ml et plus, qui ont accouché plus souvent d'enfants de poids normal[61]. Les auteurs ont conclu que les enfants sont plus susceptibles d'avoir un poids inférieur à la normale s'ils sont nés d'une mère ayant une déficience en folates sériques même en l'absence de la mégaloblastose.

b) dans une deuxième étude[62], les mêmes auteurs ont montré que les bébés nouveau-nés ayant un acide folique de 8 ng/ml et même plus, maintiennent une croissance normale tandis que deux tiers des enfants avec l'acide folique sérique en dessous de 5 ng/ml présentent un taux de croissance ralenti pendant la première année de vie.

c) dans le troisième article[63], les auteurs ont montré les effets bénéfiques d'un apport supplémentaire en folates sur le rythme de croissance chez les enfants (durée de surveillance un an) qui ne présentaient aucun signe de mégaloblastose, mais qui avaient seulement un acide folique sérique bas.

En conclusion, il est maintenant certain que la diminution des folates pendant la vie foetale ou pendant la première année de vie peut avoir un effet nocif pour le développement normal ultérieur de l'enfant.

Ces études prouvent l'importance de la diminution des folates sériques même en l'absence d'une diminution correspondante des folates érythrocitaires et de mégaloblastose pour l'apparition des troubles de croissance, et aussi pour l'apparition de certains troubles neuropsychiatriques.

(3) *Les études dans notre laboratoire.* Enfin, les études faites dans notre laboratoire chez le rat sevré ont montré un apprentissage perturbé (nécessité d'un plus grand nombre d'essais) chez les animaux déficients ainsi que chez les animaux surdosés en folates[64,65].

Chez les animaux déficients, les troubles de l'apprentissage sont réversibles par l'administration d'acide folique, et partiellement réversibles par l'administration de thiamine.

A toutes fins pratiques, il faut donc éviter une déficience en folates chez la mère et ce autant pour la mère que pour l'enfant.

G. La femme épileptique enceinte et l'acide folique

Depuis 1952, on a reconnu l'anémie mégaloblastique déterminée par la médication anticonvulsivante (Diphenylhydantoine — avec ou sans phénobarbital[66-69]).

L'anémie mégaloblastique des épileptiques induite par les anticonvulsivants est d'habitude sensible au traitement à l'acide folique en raison de 25 à 500 μg/jr[66]. Malgré que les corrélations entre le métabolisme des anticonvulsivants et le métabolisme des folates sont assez peu connues, on accepte l'idée que la diphenylhydantoine est un antagoniste des folates qui agit sur l'absorption intestinale[70,71] ainsi que par l'augmentation du métabolisme des folates au foie[72]. L'administration prolongée du Dilantin peut déterminer une mégaloblastose par déficience en folates[66] chez environ 1% des épileptiques; des modifications hématologiques légères sont cependant beaucoup plus fréquentes (11-53%). On connaît aussi l'action convulsivante de l'acide folique appliqué sur le cerveau[3].

Il est généralement admis que le supplément en acide folique diminue les taux du Dilantin sérique et peut déclencher des crises chez les épileptiques stabilisés[67-69]. Il faut donc agir avec prudence chez la femme épileptique enceinte, avec l'apport en folates, à cause de la possibilité d'activer les tracés électroencéphalographiques et de déterminer ainsi une augmentation de la fréquence des crises par l'administration d'acide folique.

Dans certains cas, la grossesse peut précipiter une anémie mégaloblastique sous-jacente qui était la conséquence d'une thérapie anti-épileptique; d'autre part, une anémie déterminée par la grossesse pourrait aussi être aggravée par la médication anti-épileptique. Strauss et Bernstein[73] ont trouvé une augmentation des crises d'épilepsie après l'administration d'acide folique lors de la grossesse, chez deux femmes enceintes épileptiques qui avaient des crises bien contrôlées par la thérapie au Dilantin avant la grossesse. Dans ces circonstances, les auteurs préfèrent ne pas donner d'acide folique prophylactique, mais surveillent plutôt les paramètres hématologiques régulièrement. Si on constate l'apparition d'une anémie macrocytaire chez une femme enceinte sous traitement anti-épileptique, on doit administrer un supplément en folates à des doses physiologiques (200-300 microgrammes par jour). Le taux du Dilantin devrait être mesuré régulièrement, et il faudrait augmenter le Dilantin quand il faut administrer un apport modéré d'acide folique. Chez ces patients, on devrait donc avoir régulièrement les paramètres hématologiques ainsi que les dosages du Dilantin et des folates.

En terminant, notre laboratoire a été le premier à se préoccuper des effets du "surdosage" en folates chez l'animal[64]; ce surdosage détermine lui aussi des troubles du comportement.

La nécessité de ces études expérimentales a été déterminée par le fait qu'autant Hunter et al.[74] en Angleterre, que nous-mêmes, lors de recherches cliniques, nous nous sommes aperçus qu'un surdosage de cette vitamine chez l'homme détermine de l'insomnie, des cauchemars et de l'hyperexcitabilité psychomotrice.

Dans un article récent[40], nous avons essayé d'expliquer ces effets secondaires sur une base biochimique.

Nous ne conseillons un apport supplémentaire de folates que si l'on a trouvé des paramètres hématologiques perturbés, ou que le régime alimentaire semble déficitaire. Ce supplément ne devrait pas dépasser 500 microgrammes par jour chez la femme enceinte, et 30 microgrammes chez le bébé qui présente des taux bas de folates dans les conditions précitées. Chez la femme enceinte dont l'alimentation est normale, l'acide folique en supplément ne devrait pas être nécessaire, sauf si la femme enceinte présente un défaut d'absorption au grêle[24].

► p 947

On reconnaît que les bêta-bloquants

sont à la fine pointe du progrès

dans la maîtrise de
la haute pression

Chez la plupart des patients,
BLOCADREN*
employé seul ou avec une thiazide

maîtrise efficacement

la haute pression.[1]

BLOCADREN*

(comprimés de maléate de timolol)

Un bêta-bloquant / antihypertenseur qui possède trois autres avantages...

BLOCADREN*

(comprimés de maléate de timolol)

2 La simplicité-

Une posologie biquotidienne simple

3 La commodité-

Un réglage posologique facile

Même si la posologie doit être individualisée, la plupart des hypertendus répondent bien à une posologie quotidienne de 30 mg ou moins.

Dans une récente étude effectuée chez des hypertendus traités avec le propranolol seul, il a souvent fallu administrer de fortes doses, ce qui a nécessité une période de réglage un tant soit peu longue et compliquée[2]

4 Une grande collaboration des patients à leur traitement-

BLOCADREN* est habituellement bien toléré

Chez la plupart des patients, on constate très peu d'effets sur l'activité mentale ou physique.

Les résultats d'une récente étude montrent que des hallucinations visuelles peuvent se produire chez les patients recevant des doses modérées de propranolol[3]

Quatre avantages qui pourraient faire de

BLOCADREN*

(comprimés de maléate de timolol)

un médicament de choix dans l'hypertension

Frosst

*Merck Sharp & Dohme Canada Limitée, titulaire de la marque déposée

BLOCADREN*

comprimés de maléate de timolol)

Comme dans le cas de tous les inhibiteurs des récepteurs bêta-adrénergiques, d'importantes contre-indications régissent l'emploi de BLOCADREN* soit l'insuffisance cardiaque, le bronchospasme, l'asthme et la rhinite allergique. Avant de prescrire ce produit, veuillez consulter la monographie pour obtenir de plus amples renseignements sur les contre-indications, la mise en garde, les précautions et les effets secondaires.

AGENT ANTIANGINEUX ET ANTIHYPERTENSIF

INDICATIONS

BLOCADREN* est indiqué dans l'angine de poitrine attribuable à une cardiopathie ischémique. Il est aussi indiqué pour le traitement de l'hypertension légère ou modérée; on peut l'administrer avec d'autres antihypertenseurs, notamment avec des diurétiques thiazidiques, ou seul.

RÉSUMÉ POSOLOGIQUE

Angine de poitrine: La dose d'attaque est de 5 mg, ou 3 f.p.j. On peut l'augmenter à intervalles d'au moins trois jours, selon le résultat obtenu. La première augmentation ne devrait pas dépasser 10 mg par jour et les augmentations subséquentes doivent se limiter à 15 mg par jour en doses fractionnées. La posologie quotidienne maximale est de 45 mg. Après la période d'ajustement, le traitement d'entretien chez certains malades peut se faire au moyen de deux prises par jour.

Hypertension: La posologie doit être adaptée en fonction des besoins de chaque patient. Chez les patients qui prennent déjà d'autres antihypertenseurs, la dose d'attaque doit être de 5 à 10 mg, deux fois par jour. On peut augmenter la dose de 5 mg deux fois par jour à intervalles de deux semaines. La dose quotidienne maximale ne doit pas excéder 60 mg. Lorsqu'on administre BLOCADREN* seul, la dose initiale est de 10 mg, deux fois par jour et on peut augmenter la posologie, si nécessaire, suivant le régime posologique décrit plus haut.

CONTRE-INDICATIONS

Insuffisance cardiaque (voir MISE EN GARDE); insuffisance ventriculaire droite attribuable à une hypertension pulmonaire; cardiomégalie importante; bradycardie sinusale; bloc auriculo-ventriculaire du 2e et du 3e degré; choc cardiogène; rhinite allergique; bronchospasme (y compris asthme bronchique) ou affection pulmonaire grave et chronique de nature obstructive (voir MISE EN GARDE); utilisation d'agents anesthésiques, tels que l'éther et le chloroforme, produisant une action dépressive sur le myocarde.

MISE EN GARDE

Insuffisance cardiaque: Il est nécessaire de porter une attention particulière aux malades ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque, car l'action du bêta-bloquant risque de causer une dépression subséquente sur la contractilité du myocarde et de provoquer une insuffisance cardiaque. Même dans le cas de certains malades n'ayant pas de tels antécédents, une dépression continue au niveau du myocarde peut provoquer une insuffisance cardiaque. C'est pourquoi il faut surveiller les malades afin de déceler une insuffisance imminente et au premier signe, les digitaliser ou leur administrer un diurétique ou encore combiner les deux. BLOCADREN* n'inhibe pas l'effet de la digitale, toutefois, l'effet inotrope négatif du maléate de timolol peut réduire l'effet inotrope positif de la digitale. Les effets dépressifs de BLOCADREN* et de la digitale sur la conduction auriculo-ventriculaire sont additifs. Si l'insuffisance persiste, cesser l'administration de BLOCADREN* (voir ci-après).

Arrêt brusque du traitement avec BLOCADREN*: On a rapporté des cas de grave exacerbation de l'angine et d'infarctus du myocarde ou des arythmies ventriculaires chez des angineux survenant après l'arrêt brusque du traitement aux bêta-bloquants y compris BLOCADREN*. Lorsqu'on prévoit l'arrêt du traitement, il faut réduire graduellement la posologie, garder la même fréquence d'administration et surveiller de près les malades. Dans les situations d'extrême urgence, cesser l'administration du maléate de timolol étape par étape et garder le malade sous étroite surveillance. Si l'angine s'aggrave de façon marquée ou qu'une insuffisance coronarienne aiguë se développe, reprendre immédiatement le traitement avec BLOCADREN*, du moins temporairement.

On a rapporté diverses éruptions cutanées et xéroses conjonctivales; un grave syndrome (syndrome oculo-muco-cutané) comprenant des conjonctivites sèches et des éruptions cutanées psoriasiformes ainsi que des otites et des sérites sclérosantes, s'est manifesté avec l'administration prolongée d'un seul bêta-bloquant, mais pas avec BLOCADREN*. Les médecins doivent être conscients que de telles réactions peuvent se manifester, et le cas échéant, qu'il faut cesser le traitement. Si une bradycardie sinusale grave se manifeste, administrer de l'atropine par voie intraveineuse et s'il n'y a aucune amélioration, de l'isoprotérénol par voie intraveineuse. Chez les malades souffrant de thyréotoxicose, le timolol peut diminuer les manifestations périphériques d'hyperthyroïdie sans améliorer la fonction thyroïdienne; accorder une attention particulière aux malades souffrant en plus d'insuffisance cardiaque.

PRÉCAUTIONS

Administrer BLOCADREN* avec circonspection aux malades prédisposés au bronchospasme d'origine non allergique; aux malades qui peuvent développer une hypoglycémie spontanée, ainsi qu'aux diabétiques qui reçoivent de l'insuline ou des hypoglycémiants oraux. Lorsqu'on administre BLOCADREN* avec d'autres antihypertenseurs, il faut en régler la posologie selon les besoins de chaque patient (voir POSOLOGIE). Suivre de près les malades qui reçoivent aussi des médicaments provoquant une déplétion des catécholamines comme la réserpine ou la guanéthidine. Effectuer des examens de laboratoire pertinents et se montrer prudent pendant le traitement en présence de malades qui souffrent d'insuffisance de la fonction rénale ou hépatique. Il faudra probablement réduire la posologie chez les malades atteints d'insuffisance rénale. A la suite de l'administration par voie orale d'une dose de 20 mg de BLOCADREN*, on a observé de l'hypotension marquée chez des malades atteints d'insuffisance rénale grave lors d'une hémodialyse. **Malades devant subir une intervention chirurgicale:** Chez les angineux que l'on projette d'opérer, cesser graduellement l'administration de BLOCADREN* (voir MISE EN GARDE). Pour les interventions chirurgicales urgentes, les effets de BLOCADREN* peuvent être inversés, si nécessaire, en administrant de l'isoprotérénol ou du lévartérénol à des doses suffisantes. **Emploi durant la grossesse:** BLOCADREN* ne devrait pas être administré à des femmes enceintes, faute d'expérience clinique durant la grossesse. Si on l'administre en cas de grossesse éventuelle, il faut soupeser les avantages espérés du médicament en regard des risques possibles. **Emploi en pédiatrie:** Aucune étude n'a été effectuée avec BLOCADREN* dans le traitement des enfants.

RÉACTIONS DÉFAVORABLES

Réactions cardio-vasculaires: insuffisance cardiaque (voir MISE EN GARDE); effets secondaires attribuables à une diminution du débit cardiaque, comprenant: syncope, vertiges, faiblesse, hypotension orthostatique, réduction de l'irrigation rénale; bradycardie grave. Réactions moins fréquentes: allongement de l'intervalle P-R, bloc auriculo-ventriculaire du 2e et du 3e degré, arrêt sinusal (si une atteinte du noeud sino-auriculaire a été décelée antérieurement), extrémités froides, phénomène de Raynaud, claudication ou paresthésie, hypotension. **Réactions respiratoires:** dyspnée, bronchospasme; rarement, laryngospasme. **Réactions du système nerveux central:** fréquemment: céphalées; moins fréquemment: faiblesse, somnolence, anxiété, vertiges, tinnitus, étourdissements, asthénie, insomnie, torpeur, dépression mentale; rarement, rêves mémorisés. **Réactions allergiques et dermatologiques:** éruptions cutanées, y compris un cas d'éruption cutanée psoriasiforme, et prurit; rarement, dermatite exfoliative. **Réactions gastro-intestinales:** vomissements, diarrhée, constipation, épigastralgie, nausée. **Réactions oculaires:** sécheresse des yeux. **Examens en laboratoire:** élévation de l'azote uréique du sang ou de la SGPT (transaminase glutamopyruvique sérique).

MONOGRAPHIE SUR DEMANDE

PRÉSENTATION

Ca 8866—Le comprimé bleu pâle, plat, au rebord biseauté, sécable et portant d'un côté le nom Frosst, contient 10 mg de maléate de timolol. Flacons de 100 et de 500.

Ca 8911—Le comprimé blanc, plat, au rebord biseauté, sécable et portant d'un côté le nom Frosst, contient 5 mg de maléate de timolol. Flacons de 100.

1. Données consignées au dossier.
2. Veterans Administration Cooperative Study Group on antihypertensive agents, "Propranolol in the treatment of essential hypertension", *JAMA, 237, (21),* mai 1977, p. 2303-2310.
3. Fleminger, R., "Visual hallucinations and illusions with propranolol", *Brit. Med. J., 1, (6121),* mai 1978, p. 1182.

PAAB CCPP

BCDN-9-446 JA-F

MEMBRE ACIM

Frosst

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

Remerciements

Cette étude a été faite grâce aux subventions généreuses des Fondations Jeanne-Mance et C.O. Monat et de l'Université de Montréal (fonds CAFIR). Nous remercions le Dr Pierre Bielmann pour les analyses statistiques.

Nous remercions Mademoiselle Marie-Thérèse Caron pour l'aide précieuse dans le follow-up des femmes enceintes.

Résumé

Les auteurs font une revue générale du métabolisme de l'acide folique chez la femme. La grossesse favorise l'apparition parfois du "restless leg syndrome". Une dose de 250 à 500 microgrammes d'acide folique par jour prévient l'apparition de ce syndrome; lorsque présent, ce syndrome est souvent considéré comme une manifestation d'hypocalcémie. Les auteurs insistent sur l'effet possible d'un manque d'acide folique sur le développement du foetus. Ils concluent toutefois qu'au cours de la grossesse une femme se nourrissant adéquatement n'a pas besoin d'un supplément d'acide folique.

Summary

This is a general overview on metabolism of folic acid in the human female. Pregnancy plays a consumption role and has been found in a mild form, as "restless leg syndrome". 250 to 500 micrograms of daily folic acid will prevent such a syndrome; whenever present, this syndrome is often diagnosed as larval hypocalcemia. Possible developmental effects on fetus in folic acid chronic depletion are emphazised. It is concluded that normally alimented pregnant women do not require any folic acid supplementation.

Bibliographie ► p 948

Inhalateur buccal Vanceril

(Inhalateur de dipropionate de béclométhasone)

CLASSE THÉRAPEUTIQUE OU PHARMACOLOGIQUE

Corticostéroïde en aérosol pour le traitement de l'asthme.

Indications

Traitement de l'asthme justiciable d'une corticothérapie.

1. Chez les asthmatiques qui ne répondent pas de façon satisfaisante au traitement classique.
2. Chez les asthmatiques devenus dépendants des stéroïdes où il est souhaitable de diminuer la quantité de stéroïdes administrés par voie générale.

Contre-Indications

1. Etat de mal asthmatique ou en présence de bronchiectasie modérée ou grave.
2. Tuberculose pulmonaire active ou latente non traitée.
3. Infections fongiques, bactériennes ou virales non traitées de l'appareil respiratoire.
4. Chez les enfants de moins de 6 ans.

Mises en garde

1. Les glucocorticoïdes peuvent voiler certains signes d'infection et de nouvelles infections peuvent survenir en cours d'emploi.
2. "LE DÉVELOPPEMENT D'UNE CANDIDIASE PHARYNGÉE ET LARYNGÉE EST À REDOUTER CAR ON N'EN CONNAÎT PAS LE DEGRÉ DE PÉNÉTRATION DANS LES VOIES RESPIRATOIRES. SI UNE CANDIDIASE APPARAÎT, ON DOIT ARRÊTER LE TRAITEMENT AVEC VANCERIL ET PRESCRIRE DES MESURES THÉRAPEUTIQUES APPROPRIÉES".
3. Chez les malades auparavant traités avec de fortes doses de stéroïdes par voie générale, le passage à VANCERIL peut causer des symptômes de sevrage: fatigue, malaises et dépression. Dans les cas graves, une insuffisance surrénale peut survenir et nécessiter la reprise temporaire des stéroïdes par voie générale.
4. La sécurité thérapeutique de VANCERIL en période de grossesse n'a pas été établie. Si on l'emploie, on doit juger des avantages attendus par rapport aux risques éventuels pour le foetus, en particulier pendant les trois premiers mois de grossesse.

Précautions

1. Le passage d'un malade d'une médication stéroïde par voie générale à l'inhalateur Vanceril doit se faire de façon très graduelle et sous étroite surveillance du médecin. On doit suivre les directives portées à la rubrique Posologie et mode d'emploi.
2. Une diminution de la résistance à l'infection localisée, pendant la corticothérapie, a été signalée.
3. Au cours de traitement à longue échéance, on doit procéder périodiquement à une évaluation de la fonction hypophysosurrénale et de l'état hématologique.
4. Les agents de propulsion au fluorocarbone peuvent être dangereux si l'on en fait un abus délibéré. L'inhalation de concentrations élevées de vapeurs en aérosol a provoqué des effets cardio-vasculaires toxiques et même la mort, en particulier en cas d'hypoxie. Toutefois, les expériences ont confirmé la sécurité relative des aérosols quand ils sont employés convenablement et avec une ventilation suffisante.
5. Il est essentiel de prévenir les malades que l'inhalateur Vanceril est une médication préventive que l'on doit prendre à intervalles réguliers, et non pas pendant la crise d'asthme.
6. L'effet des corticostéroïdes se trouve accentué chez les malades souffrant d'hypothyroïdisme et chez ceux atteint de cirrhose.
7. On doit user avec prudence de l'acide acétylsalicylique conjointement avec les corticostéroïdes en cas d'hypoprothrombinémie.
8. Les malades doivent aviser leurs médecins subséquents de l'emploi précédent de corticostéroïdes.

Réactions anormales

Aucun effet secondaire majeur attribuable à l'emploi de l'inhalateur Vanceril aux doses recommandées n'a été signalé. Aucun effet général significatif n'a été observé quand la dose quotidienne était inférieure à 1 mg (vingt inhalations). Au-dessus de cette dose, une diminution du cortisol plasmatique, indiquant une suppression de la fonction cortico-surrénale, peut survenir. Les doses thérapeutiques peuvent provoquer l'apparition du Candida albicans dans la bouche et la gorge. Chez certains malades, on a observé l'apparition d'un enrouement ou d'une irritation pharyngée qui a parfois nécessité l'arrêt du traitement. Le remplacement de stéroïdes par voie générale par l'inhalateur Vanceril peut parfois dévoiler des symptômes d'allergie auparavant éliminés par le médicament par voie générale. Des états tels qu'une rhinite allergique et un eczéma peuvent donc se manifester pendant le traitement avec Vanceril, après l'arrêt des corticostéroïdes par voie générale et on doit les traiter comme il convient.

Symptômes et traitement du surdosage

Le surdosage peut causer des effets stéroïdiques généraux qui se manifestent par des symptômes d'hypercorticisme et/ou de suppression de la fonction surrénale. Une diminution de la dose abolira certains de ces effets quand ils sont dus à une posologie excessive. La suppression de la fonction surrénale doit faire l'objet d'un traitement symptomatique.

Posologie et mode d'emploi

Les doses optimales varient, mais la dose quotidienne totale ne doit pas dépasser 1 mg de dipropionate de béclométhasone (20 inhalations), et l'on ne doit pas commencer le traitement avant d'avoir enrayé la crise grave à l'aide de corticostéroïdes par voie générale.

Adultes: Deux inhalations (50 µg chacune) trois à quatre fois par jour constituent la posologie d'entretien usuelle. Dans les cas graves, il est à conseiller d'enrayer les symptômes à l'aide de corticostéroïdes par voie générale avant de commencer le traitement avec l'inhalateur de dipropionate de béclométhasone.

Enfants: On ne dispose pas d'une information suffisante pour garantir la sécurité thérapeutique du médicament avant l'âge de 6 ans. Pour les enfants de plus de 6 ans, une inhalation (50 µg) jusqu'à quatre fois par jour.

LA DOSE QUOTIDIENNE MAXIMALE NE DOIT PAS DÉPASSER 20 INHALATIONS POUR LES ADULTES ET 10 INHALATIONS POUR LES ENFANTS DE MOINS DE 12 ANS.

Etant donné que l'effet de Vanceril dépend de la régularité de son emploi et d'une bonne technique d'inhalation, on doit instruire les malades de prendre des inhalations à intervalles réguliers. On doit aussi leur montrer la bonne méthode: expirer complètement, serrer les lèvres autour de l'embout buccal et actionner l'aérosol au cours de la période suivante d'inspiration. En présence d'une hypersécrétion de mucus, d'attaques graves d'asthme, d'infections ou de fortes concentrations atmosphériques des antigènes en cause, le médicament peut ne pas réussir à atteindre les bronchioles. Par conséquent, si un effet ne se manifeste pas après 7 jours, on devra prescrire un traitement approprié, y compris un bref traitement avec des corticostéroïdes par voie générale, avant de recommencer l'emploi de l'inhalateur conjointement avec un broncho-dilatateur en aérosol.

Les malades préalablement traités pendant de longues périodes à l'aide de corticostéroïdes par voie générale doivent faire l'objet d'une attention particulière au moment du passage à la béclométhasone. Au début, Vanceril et le stéroïde par voie générale seront administrés conjointement pendant 10 à 14 jours, suivis d'un retrait graduel du stéroïde par voie générale. La diminution posologique doit équivaloir à 1 mg par période de 10 à 14 jours si l'on ne peut procéder à une surveillance médicale étroite et continuelle. Il peut être possible de retirer le corticostéroïde par voie générale plus rapidement si la posologie initiale était de 7,5 mg par jour de prednisone (ou l'équivalent) ou moins, ou encore si le malade est continuellement sous étroite surveillance médicale. Il se peut que certains malades ne puissent cesser complètement l'emploi de corticostéroïdes par voie générale. En pareil cas, ils continueront de prendre une dose minimale d'entretien en plus des inhalations de Vanceril.

Présentation

L'inhalateur Vanceril est un aérosol-doseur, dispensant 50 µg par inhalation. Chaque cartouche fournit 200 inhalations dosées.

Pour une documentation complète, veuillez consulter le Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques ou vous adresser à Schering Canada Inc., Pointe Claire, Québec H9R 1B4

*Marque déposée

MEMBRE CCPP ACIM

SCHERING

Bibliographie

1. Nutrition Canada. The Quebec Survey Report. A report from Nutrition Canada by the Bureau of National Sciences, Department of National Health and Welfare, Ottawa, 1975, pp. 119-120.
2. Bachevalier, Jocelyne: Revue générale sur la biochimie des folates. Non publiée.
3. Laborit, H-M.: The role of folic acid and the physiology of central nervous system. In: "Folic Acid in Neurology, Psychiatry and Internal Medicine" (M.I. Botez, E.H. Reynolds, Eds), Raven Press, New York, in press.
4. Herbert, V.: Aseptic addition method for Lactobacillus casei assay of folate activity in human serum. J. Clin. Path. 19: 12-16, 1966.
5. Rosenberg, I., Dyer, J.: The prevalence and causes of folic acid deficiency in the United States. In: "Folic Acid in Neurology, Psychiatry and Internal Medicine" (M.I. Botez, E.H. Reynolds, Eds), Raven Press, New York, in press.
6. Reynolds, E.H.: Neurological aspects of folate and vitamin B_{12} metabolism. In: Clinics in Haematology, 5: 661-696, 1976.
7. Streiff, R.: Disorders of folate metabolism. Disease-a-Month, Year Book Medical Publishers, Chicago, 1972.
8. Streiff, R.: Folate deficiency and oral contraceptives. J. Amer. Med. Ass. 214: 105-108, 1970.
9. Shojania, A.M., Hornady, G.J.: Oral contraceptives and folate absorption. J. Lab. Clin. Med. 82: 869-875, 1973.
10. Conclusions du Symposium International sur l'acide folique et le système nerveux. Montréal, 6-8 septembre 1978. Méd. du Québec, janvier 1979.
11. Chanarin, I.: The megaloblastic anaemias, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1979.
12. Gilles, C., Shuttleworth, E.M.: Megaloblastic anemia of pregnancy and puerperium. J. Clin. Pathol. 19: 1-11, 1966.
13. Fleming, A.F., Henderickse, J.P., Allan, N.C.: The prevention of megaloblastic anemia in pregnancy in Nigeria. J. Obst. Gynaec. Brit. Commonw. 17: 781-785, 1971.
14. Lawrence, C., Klipstein, F.A.: Megaloblastic anemia of pregnancy in New York City. Ann. Int. Med. 66: 25-30, 1967.
15. McLean, F.W., Heine, M.W., Held, B., Streiff, R.R.: Folic acid absorption in pregnancy: Comparison of pterylpolyglutamate and pteroylmonoglutamate. Blood 36: 628-631, 1970.
16. Fleming, A.F.: Urinary excretion of folate in pregnancy. J. Obst. Gynaec. Brit. Commonw. 79: 916-920, 1972.
17. Lowenstein, L., Cantlie, G., Ramos, O., Brunton, L.: The incidence and prevention of folate deficiency in pregnant clinic population. Canad. Med. Ass. J. 25: 797-807, 1966.
18. Herbert, V.: Introduction to symposium on folic acid deficiency. Amer. J. Clin. Nutr. 23: 841, 1970.
19. Alperin, J.B., Hutchinson, H.T., Levin, W.C.: Studies of folic acid requirements in megaloblastic anemia of pregnancy. Arch. Int. Med. 117: 681-685, 1966.
20. Willoughby, M.L.N., Jewell, F.J.: Investigation of folic acid requirements in pregnancy. Brit. Med. J. 2: 1568-1571, 1966.
21. Cooper, B.A.: Folate and vitamin B_{12} in pregnancy. In: Clinics in haematology, vol. 2, No. 3, 1973, Saunders, pp. 461-476.
22. Cooper, B.A., Cantlie, G.S.D., Brunton, I.: The case for folic acid supplements during pregnancy. Amer. J. Clin. Nutr. 23: 848-854, 1970.
23. Fletcher, J., Gurr, A., Fellingham, F.R., Prankherd, T.A.J., Brant, H.A., Menzies, D.N.: The value of folic acid supplements in pregnancy. J. Obst. Brit. Commonw. 78: 781-785, 1971.
24. Hayward, M., Montgomery, R.D., Wilson, C.I.D.: The xylose test in relation to folic acid status in pregnancy. J. Obst. Gynaec. Brit. Comm. 79: 327-331, 1972.
25. Hall, M.H., Pirani, B.B.K., Campbell, D.: The cause of the fall in serum folate in normal pregnancy. Brit. J. Obst. Gyn. 83: 132-136, 1976.
26. Weil, A., Mauracher, E.: Acide folique et gravidité, problème réel? Schweiz. Med. Wschr. 107: 1943-1947, 1977.
27. Botez, M.I., Botez, Th., Léveillé, J., Bielmann, P., Cadotte, M.: Neuropsychological correlates of folic acid deficiency: facts and hypoteses. In: "Folic Acid in Neurology, Psychiatry and Internal Medicine". (M.I. Botez, E.H. Reynolds, Eds) Raven Press, New York, in press.
28. Ekbom, K.A.: Restless legs. In: "Handbook of Clinical Neurology", vol. 8, pp. 311-320, New Holland Publ., Amsterdam, 1970.
29. Ekbom, K.A.: Restless legs. Acta Med. Scand. suppl. 158, 1, 1945.
30. Ten Berge, B.S.: Kuitkrampen en restless legs (anxietas tibiarum). Geneesk. Gids 31: 11-17, 1953.
31. Miller Fisher, C.: Residual neuropathological changes in Canadians held prisoners of war by the Japanese. Canad. Serv. Med. J. 11: 157-165, 1955.
32. Botez, M.I.: Foliate deficiency and neurological disorders in adults. Med. Hypotheses, 2: 135-142, 1976.

33. Glasberg, M.K., Dalakas, M., King Eugel, W.: Muscle cramps and pains: histochemical analysis of muscle biopsies in 63 patients. Neurology 28: 387, 1978.
34. Ayres, S., jr., Mihan, R.: Nocturnal leg cramps (systremma): a progress report on response to vitamin E. Sth. Med. J. 67: 1308-1312, 1974.
35. Botez, M.I., Lambert, B.: Folate deficiency and restless-legs syndrome in pregnancy. N. Engl. J. Med. 297: 670, 1977.
36. Botez, M.I., Lambert, B.: A possible correlation between restless legs syndrome and folate deficiency in pregnancy. Nutr. Rep. Int. 18: 143-146, 1978.
37. Pritchard, J.A., Scott, D.E., Whalley, P.J.: Folic acid requirements in pregnancy-induced megaloblastic anemia. J. Amer. Med. Ass. 208: 1163-1167, 1969.
38. Colman, N., Herbert, V.: Dietary assessments with special emphasis on prevention of folate deficiency. In: "Folic Acid in Neurology, Psychiatry and Internal Medicine" (M.I. Botez, E.H. Reynolds, Eds), Raven Press, New York, in press.
39. Thornton, W.E.: Folate deficiency in puerperal psychosis. Am. J. Obstet. Gynecol. 129: 222-223, 1977.
40. Botez, M.I., Young, S.N., Bachevalier, J., Gauthier, S.: Folate deficiency and decreased brain 5-hydroxytryptamine synthesis in man and rat. Nature 278: 182-183, 1979.
41. Herbert, V.: Experimental nutritional deficiency in man. Trans. Ass. Amer. Phys. 75: 307-320, 1962.
42. Koorevar, W.C., Greyer, M.A., Knapp, S., Hsu, L.L., Mandell, A.J.: Regional distribution of 5-methyltetrahydrofolate acid in brain. Nature New Biol. 245: 244-245, 1973.
43. Caroll, B.J.: Monoamine precursors in the treatment of depression. Clin. Pharmacol. Ther. 12: 743-761, 1971.
44. Klipstein, F.A., Lipton, S.D., Schenk, E.A.: Folate deficiency of the intestinal mucosa. Amer. J. Clin. Nutr. 26: 728-737, 1973.
45. Erbe, R.W.: Inborn errors of folate metabolism (second of two parts). N. Engl. J. Med. 293: 807-812, 1975.
46. Arakawa, Ts.: Congenital defects in folate utilization. Amer. J. Med. 48: 594-598, 1970.
47. Landon, M.J., Egre, D.H., Hythen, F.E: Transfer of folate to the fetus. Brit. J. Obst. Gyn. 82: 12-16, 1975.
48. Hibbard, E.D., Kenna, A.P.: Plasma and erythrocyte folate levels in low-birth-weight infants. J. Pediat. 84: 750-755, 1974.
49. Landon, M.J., Oxley, A.: Relation between maternal and infant blood folate activities. Arch. Dis. Child. 46: 810-185, 1971.
50. Roberts, P.M., Arrowsmith, D.E., Rau, S.M., Monk Jones, M.E.: Folate state of premature infants. Arch. Dis. Child. 44: 637-640, 1969.
51. Pritchard, J.A., Whalley, P.J., Scott, D.E.: The influence of maternal folate and from deficiencies on intrauterine life. Am. J. Obst. Gyn. 104: 368-271, 1969.
52. Strelling, M.K.: Should low birthweight infants be given supplements of folic acid? Arch. Dis. Child. 48: 822, 1972.
53. Strelling, M.K.: Transfer of folate to the fetus. Dev. Med. Child. Neurol. 18: 533-535, 1976.
54. Speidel, B.D.: Folic acid deficiency and congenital malformation. Dev. Med. Child. Neurol. 15: 81, 1973.
55. Winnick, M., Noble, A.: Cellular response in rats during malnutrition at various ages. J. Nutr. 89: 300-306, 1966.
56. Stoch, M.B., Smythe, P.M.: Does undernutrition during infancy inhibit brain growth and subsequent intellectual development? Arch. Dis. Child. 38: 546-552, 1963.
57. Cabak, V., Nydanvic, R.: Effect of undernutrition in early life on physical and mental development. Arch. Dis. Child. 40: 532-534, 1965.
58. Arakawa, Ts., Mizuno, T., Sakai, K., Chida, K., Watanabe, A., Ohara, K., Coursin, D.B.: Electroencephalographic frequency patterns of rats treated with aminopterin in early infancy. Tohoku J. Exp. Med. 97: 385-390, 1969.
59. Arakawa, Ts., Mizuno, T., Honda, Y., Tamura, T., Tatsumi S., Chiba, F., Coursin, D.B.: Brain function of infants fed on milk from mothers with low serum folate levels. Tohoku J. Exp. Med. 97: 391-397, 1969.
60. Narisawa, K.: Folate deficiency and its relation to brain maturation; EEG patterns. In: "Folic Acid in Neurology, Psychiatry and Internal Medicine" (M.I. Botez, E.H. Reynolds, Eds.), Raven Press New York, in press.
61. Gandy, G., Jacobson, M.: Influence of folic acid on birthweight and growth of the erythroblastic infant. I. Birthweight. Arch. Dis. Childhood 52: 1-6, 1966.
62. Gandy, G., Jacobson, W: Influence of folic acid on birthweight and growth of the erythroblastic infant. II. Growth during the first year. Arch. Dis. Childhood 52: 7-15, 1977.
63. Gandy, G., Jacobson, W.: Influence of folic acid on birthweight and growth of the erythroblastic infant. III. Effect of folic acid supplementation. Arch. Dis. Childhood 52: 16-21, 1977.
64. Bachevalier, J., Botez, M.I.: Learning in rats after large doses of folic acid. Nutr. Rep. Int. 17: 457-462, 1978.
65. Bachevalier, J., Botez, M.I.: Avoidance behavior in folate-deficient rats. Tohoku J. Exp. Med. 126: 111-116, 1978.
66. Reynolds, E.H., Milner, G., Matthews, D.W. et al: Anticonvulsant therapy, megaloblastic hemopoiesis and folic acid metabolism. Q. J. Med. 35: 521-537, 1966.
67. Baylis, E.M., Crowley, J.M., Preece, J.M. et al.: Influence of folic acid on blood-phenytoin levels. Lancet 1: 62-64, 1971.
68. Jensen, O., Olesen, O.V.: Subnormal serum folate due to anticonvulsive therapy. Arch. Neurol. 22: 181-182, 1970.
69. Reynolds, E.H.: Effects of folic acid on the mental state and fit-frequency of drug-treated epileptic patients. Lancet 1: 1086-1088, 1967.
70. Dahlke, M.B., Mertens-Roesler, E.: Malabsorption of folic acid due to diphenylhydantoin. Blood 30: 341-351, 1967.
71. Gerson, C.D., Hepner, G.W., Brown, U. et al: Inhibition by diphenylhydantoin of folic acid absorption in man. Gastroenterology 63: 246-251, 1972.
72. Maxwell, J.D., Hunter, J., Stewart, D.A. et al.: Folate deficiency after anticonvulsant drugs: An effect of hepatic enzyme induction. Br. Med. J. 1: 297-299, 1972.
73. Strauss, R.G., Bernstein, R.: Folic acid and Dilantin antagonism in pregnancy. Obstet Gynecol 44: 345-348, 1974.
74. Hunter, R., Barnes, J., Oakley, A.F., Matthews D.M.: Toxicity of folic acid given in pharmacological doses to healthy volunteers. Lancet 1: 61, 1970.

Le malade chronique: un défi à relever

Michel Dupuis

La plupart des professionnels de la santé et des administrateurs du système de distribution des soins répartissent les malades en deux catégories: les "aigus" et les "chroniques". On accepte bien les premiers, qui sont atteints d'une maladie mettant en péril leur vie ou l'une de leurs fonctions. Les seconds sont les mal aimés, ceux qu'on tolère à peine.

A l'heure où le Ministère de la Santé impose aux hôpitaux généraux, même à ceux qui sont voués à l'enseignement, de consacrer une partie de leurs ressources aux malades chroniques, il est bon d'amorcer une réflexion sur le sort réservé jusqu'ici à ces derniers dans les hôpitaux. Il faut admettre que ce n'est pas d'aujourd'hui que les hôpitaux généraux consacrent un certain nombre de lits aux malades chroniques. En effet, depuis bien des années, à cause du manque d'institutions appropriées pour les malades chroniques, la plupart des hôpitaux généraux doivent en garder dans leurs lits un pourcentage de 10 à 15%, en attendant leur transfert dans d'autres institutions.

Or, qui sont ces malades chroniques? C'est lorsqu'on tente de répondre à cette question qu'on se rend compte de l'artificialité de la division classique des malades en "aigus" et "chroniques". En fait, ceux qu'on qualifie presque dédaigneusement de chroniques ont des besoins bien distincts: convalescents, personnes en phase de réadaptation, personnes qui ont besoin de support pour conserver un certain niveau d'autonomie, patients en phase terminale et malades du groupe gériatrique. A considérer ces patients sur un même pied, on risque de les soumettre à des mesures communes peu satisfaisantes pour aucun des groupes.

Il faut bien dire que, jusqu'ici, la principale préoccupation de ceux qui oeuvrent dans les hôpitaux généraux a été de congédier le plus tôt possible ces malades, en mettant tous leurs efforts sur l'obtention d'un transfert dans d'autres institutions, plutôt que d'adapter leurs ressources thérapeutiques à cette catégorie de malades. Ainsi, le désir de vider un lit occupé par un malade chronique pour y loger un malade qui a besoin de soins actifs a souvent engendré des discussions vives entre le médecin traitant et la travailleuse sociale chargée d'obtenir un transfert. On a même dit qu'on demandait parfois l'admission d'un même malade dans des centres de réadaptation, des hôpitaux pour malades chroniques et des maisons pour vieillards, quitte à accepter la première disponibilité, quelle qu'elle soit.

Nous avons pensé faire une étude rétrospective, afin de voir si cette attitude a pu donner pour résultat que le patient soit dirigé vers une institution qui n'est pas appropriée à son état.

Méthodologie

Il s'agit d'une étude rétrospective faite sur une période de 4 ans, de 1974 à 1977 inclusivement, à l'Hôpital Notre-Dame.

Afin d'étudier une population assez homogène sur le plan du degré d'incapacité et du besoin de réadaptation, et aussi à cause de notre intérêt particulier pour la réadaptation, nous avons choisi des paraplégiques et quadriplégiques pour un premier groupe et des amputés d'un ou des deux membres inférieurs pour un deuxième groupe.

Nous avons ainsi étudié les dossiers de 272 patients dont 162 paraplégiques ou quadriplégiques et 110 amputés.

Comme le but de l'étude était de voir si les patients avaient été transférés dans une institution appropriée à leurs besoins, nous les avons groupés en 8 catégories.

Catégories

1– Patients décédés en cours d'hospitalisation: les décès se trouvent presqu'uniquement chez les quadriplégiques très hauts, les paraplégiques d'origine métastatique ou les vieillards amputés pour cause vasculaire.

2– Transfert demandé à une institution choisie selon le pronostic du patient et obtenu de façon appropriée.

3– Transfert dans une institution inappropriée, selon notre appréciation du dossier.

4– Retour à un endroit approprié, où le patient séjournait avant son hospitalisation. Cette catégorie s'applique presqu'uniquement à des paraplégiques qui étaient déjà dans une institution et qui ont été admis temporairement pour une opération chirurgicale ou autre.

5– Demande de transfert faite à une institution appropriée. L'attente étant trop longue, le traitement se continue à l'hôpital et la réadaptation est satisfaisante, supprimant la nécessité de transférer le patient.

*Professeur titulaire de clinique, Université de Montréal. Chef du service de physiatrie, Hôpital Notre-Dame.

6– Retour à domicile, avec ou sans traitements comme patient externe, selon l'indication.

7– Retour à domicile, avec attente du transfert demandé pendant l'hospitalisation. Il faut spécifier ici que les patients qui retournent à domicile dans l'attente d'un transfert dans une autre institution conservent leur priorité sur la liste des transferts, et de tous ceux qui font partie de cette catégorie, trois sont finalement demeurés à la maison parce que la famille avait réalisé que cela était possible, et un autre est décédé avant son admission.

8– Cas incertains: notes insatisfaisantes au dossier et impossibilité de rejoindre le patient.

Résultats

Voici les résultats obtenus:

Pertinence du transfert du malade chronique

Catégories	Paraplégiques	Amputés	Total
1	18	28	46
2	43	22	65
3	1	5	6
4	37	4	41
5	4		4
6	53	34	87
7	6	15	21
8		2	2
TOTAL:	162	110	272

Nous avons aussi établi la période d'attente moyenne après la demande de transfert dans une autre institution, pour les patients des catégories 2 et 3. Ceux du premier groupe, les paraplégiques, ont attendu en moyenne 54.4 jours avant d'être transférés et nous avons un pic à 210 jours pour un patient. Pour ceux du deuxième groupe, l'attente moyenne est de 118.1 jours, avec un pic à 302 jours. Cette différence entre les deux groupes s'explique par le fait que plusieurs de nos amputés sont des personnes très âgées chez qui on n'envisage pas une réadaptation avec prothèse et qui nécessitent plutôt d'être admis dans un hôpital pour malades chroniques, alors que les paraplégiques ont surtout besoin d'être admis dans un centre de réadaptation, et l'attente est moins longue pour ce deuxième genre d'institution que pour le premier.

Nous avons éliminé pour le calcul de cette attente moyenne les patients qui sont décédés pendant l'attente du transfert ou qui sont retournés à domicile pour y attendre leur transfert, ainsi que ceux qui se sont améliorés suffisamment pour ne plus avoir besoin d'être admis dans une autre institution.

Discussion

Il est donc assez clair que dans le passé, malgré l'attitude plutôt négative qu'on a eue à l'égard du malade chronique, ce dernier a quand même été transféré dans des institutions appopriées. Il y a cependant quelques réserves à faire:

1– Les patients que nous avons étudiés, amputés et paraplégiques, sont plus faciles à transférer que les patients séniles, grabataires ou terminaux. Si l'étude avait inclus ces genres de malades, la période d'attente moyenne aurait probablement été plus longue.

2– Les patients ont été dirigés généralement vers une institution de type approprié, mais il nous est évidemment impossible de nous prononcer sur la qualité des soins qu'ils y ont reçus, au moins pour un certain nombre d'institutions que nous connaissions peu. D'autre part, la spécificité des deux groupes de malades qui ont été étudiés nous permet de penser que les patients transférés dans une institution donnée y sont effectivement restés, plutôt que d'être déplacés ultérieurement par la famille vers un foyer clandestin qui n'accueille généralement pas le genre de malades dont il est question dans notre étude.

3– Que s'est-il passé pendant l'attente de transfert? Se sentir de trop dans une institution, sentir la pression constante que l'on exerce sur la famille pour un retour à la maison, se sentir rejeté par sa famille qui ne veut ou ne peut pas faire face à ce problème, voilà de quoi passer de bien mauvais moments pendant ces 118 jours d'attente!

On est de plus en plus conscient que notre population vieillit et qu'il y aura un secteur grandissant de la population qui deviendra éventuellement malade chronique. On peut discuter longuement sur le fait qu'il n'y a pas assez de lits dans les institutions pour malades chroniques et qu'on devrait développer davantage ce secteur, mais il faut être réalistes, et puisque les malades chroniques occupent 10 à 20% des lits des hôpitaux généraux, pourquoi ne pas modifier notre approche et les accepter? Plutôt que de se cantonner dans l'attitude que ces patients ne sont pas valables pour l'enseignement, pourquoi n'y verrait-on pas l'occasion d'un nouveau défi? En effet, ils présentent souvent une maladie compliquée qui défie le diagnostic. La limitation de leurs cellules cibles et l'érosion de leurs mécanismes de détoxication, leur faible marge d'adaptation homéostatique et de défense immunologique sont autant de problèmes pour la thérapeutique, sans compter les complications qu'il faut déceler et les situations psycho-sociales avec lesquelles on est confronté. Avec cette catégorie de malades, il faut également accepter une récupération plus longue et des rechutes plus fréquentes. La réalité, c'est peut-être qu'on a de la difficulté à se rompre à une autre façon d'opérer, de penser et d'agir où l'on perd parfois l'impression d'être très efficace.

Heureusement, ce revirement d'attitude commence à se manifester dans certains milieux. A l'Hôpital Notre-Dame, sans vouloir transformer l'institution en un centre d'accueil, les autorités médicales et administratives ont maintenant regroupé géographiquement tous les malades dits "chroniques" dans des services de soins

moyennement prolongés dans lesquels le personnel et les facilités physiques sont organisés en vue du soin et du bon traitement de ces malades. En effet, comment se comporter avec un vieillard dont la fixation mnémique est faible et qui se mouille parce qu'il ne se souvient plus des instructions sur la direction à prendre vers les toilettes, ou devant cet autre vieillard qui devient nerveux et insomniaque et à qui on administre un somnifère qui le rend confus? Un personnel compétent et motivé peut comprendre ce type de problèmes.

Les malades qui sont regroupés dans ces services ont des destinations variées: retour éventuel à la maison, attente de transfert dans un centre d'accueil, attente de transfert dans un centre de réadaptation, etc. Ceux qui ont un potentiel de réadaptation continuent à recevoir tous les soins normaux de réadaptation comme c'était le cas avant ce regroupement géographique, mais nous avons pu maintenant organiser des soins à l'étage même, ce qui facilite le contact entre les membres de l'équipe de réadaptation, en particulier entre les infirmières, les physiothérapeutes et les ergothérapeutes. En prévision de ceci, nous avions également prévu des cours de perfectionnement pour certains membres de notre personnel qui s'intéressent maintenant plus particulièrement au traitement des hémiplégiques.

Parmi les malades qui sont en attente de transfert dans un centre d'accueil et chez qui nous n'escomptons pas une amélioration de leurs fonctions, un certain nombre ont besoin cependant d'être stimulés physiquement et mentalement, et nous leur faisons faire des exercices de groupe à cette fin.

Les malades terminaux sont évidemment considérés à part et sont regroupés dans une unité de soins palliatifs, où ils sont traités par du personnel spécialement sensibilisé à leurs besoins.

On pourrait évidemment songer à un programme de réadmission intermittente qui serait une partie essentielle des soins continus aux malades chroniques et qui pourrait par exemple coïncider avec la période des vacances pour les familles, ce qui faciliterait l'acceptation à domicile de ces malades. Toutefois, dans l'état actuel de nos ressources hospitalières, il est tout à fait illusoire de penser qu'on pourrait en arriver à ce type d'admission dans un avenir rapproché, lorsqu'on sait que les patients qui demandent une attention immédiate ont toutes les difficultés à se faire hospitaliser.

Conclusion

Notre étude démontre que, malgré l'attitude passive qui a prévalu à l'Hôpital Notre-Dame comme dans tous les milieux, envers le malade dit chronique, les groupes de malades dont nous avons étudié les dossiers ont été transférés dans des institutions appropriées à leur état, pendant la période de 1974 à 1977.

Nous constatons aussi depuis quelques années une évolution vers une attitude plus positive envers le malade chronique, qui a débouché sur une adaptation des ressources thérapeutiques du milieu aux différents types de malades qui constituent cette grande famille des malades "chroniques".

Résumé

Les malades chroniques étant au mieux tolérés dans les hôpitaux généraux, on fait bien des efforts pour les transférer le plus tôt possible à d'autres institutions. Le but de la présente étude était de déterminer si cette hâte de transférer les malades dans d'autres institutions avait pu occasionner le déplacement de malades vers des institutions peu appropriées à leurs besoins, mais pouvant les accueillir plus rapidement. L'étude démontre que tel n'a pas été le cas à l'Hôpital Notre-Dame et que l'immense majorité des malades a été transférée dans des institutions tout à fait appropriées à leurs besoins.

Summary

It is hardly exaggerating to say that chronic patients are at the best tolerated in general hospitals. After a certain time, steps to transfer them to other institutions become the most active part of their treatment. The aim of our study was to try and see if this attitude had not been the cause of patients being transferred to institutions which could admit them sooner than others, but were less appropriated to patients' needs. Fortunately, for Notre Dame Hospital, the study demonstrates that in almost all cases, patients were transferred to an appropriate institution.

Remerciements

L'auteur remercie Mlle Sylvie Bouthilllette pour son aide technique. Les compilations de l'étude des dossiers ont pu être faites grâce à des fonds octroyés par la Fondation Notre-Dame.

Kenacomb®
Crème et Onguent

DESCRIPTION
Kenacomb contient 1,0 mg d'acétonide de triamcinolone par gramme; *Kenacomb Doux* contient 0,25 mg/g. Toutes les préparations contiennent également 2,5 mg/g de base de néomycine (en sulfate), 0,25 mg/g de gramicidine et 100 000 unités/g de nystatine.

INDICATIONS
KENACOMB — Dermatoses inflammatoires ou prurigineuses sensibles aux corticostéroïdes et causées, compliquées ou menacées par l'infection bactérienne et/ou la candidose cutanée; prurit anal ou vulvaire (crèmes seulement). KENACOMB DOUX — Lésions étendues, dermatoses chroniques ou traitement d'entretien.

CONTRE-INDICATIONS
Lésions tuberculeuses et la plupart des lésions virales de la peau (y compris l'herpès simplex, la vaccine et la varicelle); lésions fongiques (excepté la candidose cutanée). Non pour usage en cas d'otite moyenne ou dans le conduit auditif externe si le tympan est perforé. Non pour usage ophtalmique. Hypersensibilité à n'importe quel composant. Le traitement occlusif est contre-indiqué en cas de dermatite atopique (voir PRÉCAUTIONS).

MISE EN GARDE
La suppression des surrénales et d'autres effets secondaires systémiques peuvent survenir, particulièrement avec l'emploi sur des lésions étendues ou pour de longues périodes de temps. Le traitement prolongé peut causer des symptômes de retrait de stéroïdes quand le médicament est cessé.

L'innocuité durant la grossesse et la lactation n'a pas été établie; soupeser les avantages potentiels de l'emploi contre le risque possible au fétus ou au nourrisson.

PRÉCAUTIONS
Les patients doivent informer leurs médecins subséquents de l'emploi antérieur des corticostéroïdes.

L'usage prolongé peut causer l'atrophie de la peau et des tissus sous-cutanés, particulièrement sur les surfaces des fléchisseurs et sur le visage. Si ceci est noté, cesser le traitement.

Utiliser avec prudence chez les patients atteints de dermatite de stase et d'autres maladies cutanées associées à des troubles de circulation ainsi que sur les lésions proches des yeux.

Si un résultat symptomatique favorable n'est pas noté en une semaine, cesser l'emploi et réévaluer le patient.

Les pansements occlusifs ne sont pas recommandés.

Observer étroitement le patient et, si l'infection locale, la sensibilisation ou la surinfection par les germes non susceptibles (y compris des champignons autres que le candida) surviennent, cesser le *Kenacomb* et commencer le traitement approprié.

Eviter l'emploi prolongé ou l'usage de grandes quantités dans les cas où l'absorption de la néomycine est possible. La possibilité de surdité augmente avec l'administration otique aux patients dont le tympan est perforé.

La fréquence de l'allergie à la néomycine est en voie d'augmentation. La néomycine peut causer une otite externe allergique.

Une hémolyse peut survenir si la gramicidine pénètre dans la circulation sanguine. Si la gramicidine atteint un emplacement proche de l'espace sous-arachnoïde, une arachnoïde chimique peut survenir.

L'hypersensibilité à l'éthylènediamine (*Crèmes Kenacomb* seulement) est une possibilité.

L'application des onguents oléagineux aux régions intertrigineuses humides peut causer l'irritation et n'est pas recommandée.

EFFETS NOCIFS
L'hypersensibilité ou l'intolérance locale à la nystatine, à la gramicidine ou à l'acétonide de triamcinolone est fréquente. On doit garder en vue la possibilité d'hypersensibilité à la néomycine. La toxicité systémique de la néomycine est rarement survenue après l'administration topique. Le tinnitus et la surdité ont été signalés. L'hypersensibilité à l'éthylènediamine (*Crèmes Kenacomb* seulement) a été signalée.

Les effets suivants peuvent survenir: brûlement, érythème, irritation, sécheresse, hypertrichose, éruptions acnéiformes, hypopigmentation et, avec l'usage prolongé dans les régions intertrigineuses, stries.

L'endommagement du collagène qui constitue la couche intermédiaire de la membrane du tympan peut survenir. Un retard de guérison et des effets systémiques, y compris la suppression des surrénales, et des cataractes sous-capsulaires, peuvent survenir si le médicament est absorbé en quantité appréciable.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION
Appliquer la crème en frottant gentiment, ou appliquer une couche mince de l'onguent sur les régions atteintes: 2 ou 3 fois par jour pour le *Kenacomb*, et 3 ou 4 fois pour le *Kenacomb Doux*.

PRÉSENTATION
Onguent et crème Kenacomb: Tubes de 15, 30 et 60 g.
Onguent et crème Kenacomb Doux: Tubes de 30 g.

ENTREPOSAGE
Garder à la température ambiante et éviter le gel.

Guide thérapeutique complet disponible aux médecins et pharmaciens sur demande.

SQUIBB

PAAB CCPP MEMBRE ACIM

SQUIBB CANADA INC.
2365 CÔTE DE LIESSE
MONTREAL, QUE. H4N 2M7

Analyse des réformes sanitaires survenues au Québec

III — Du rapport Castonguay-Nepveu à la loi 65.
IV — Analyse et conclusion.

Hubert Wallot*

La composition de la CEBES (Commission d'Enquête sur la Santé et sur le Bien-Etre Social), son historique, et la carrière de ses membres, ainsi que l'histoire de ses membres, sont significatifs, simplement à partir des informations contenues dans le rapport. Deux des huit membres représentent le secteur économique de la gestion: un administrateur et un actuaire (spécialiste des finances d'assurances), deux proviennent du milieu juridique, deux de la médecine, et deux du secteur social. Tous diplômés universitaires, dont quatre professeurs d'université. "En tenant compte de leur âge et de leur formation, il semble qu'au moins trois puissent être clairement identifiés à une élite "traditionnelle" et trois à une élite "moderne".[1] Deux commissaires sont anglophones, et six francophones. On voit dans l'ensemble le dosage politique introduit en général dans la composition. "Le président de la Commission, M. Claude Castonguay, actuaire, représentant donc le secteur économique, poursuit depuis 1951 une carrière d'actuaire dans les compagnies québécoises d'assurance-vie, dont il faut savoir qu'elles sont toutes très intégrées aux trusts américains".[2] Les principaux volumes paraissent dans l'ordre suivant:

Vol. 1: L'assurance maladie (1967), qui contient le condensé de la philosophie de la Commission.

Vol. IV: La Santé.

Vol. III: (Le Développement) (1971).

Vol. VI: (Les Services Sociaux) (1972).

en dépit du fait que le chapitre 48 affectant les services sociaux a été adopté en 1970, selon Frédéric Lesemann, ces deux derniers volumes seraient l'apanage d'une fraction "traditionaliste" de la Commission, en déclin, par opposition à la fraction "moderniste" passée déjà au niveau du pouvoir politique.[3] En effet, au printemps 1970, hormis le chapitre des Services Sociaux, l'ensemble des travaux est en voie d'achèvement.

Le président Castonguay démissionne de la Commission en 1970 pour devenir, en mai, Ministre de la Santé, de la Famille et du Bien-Etre Social; il amène avec lui le conseiller médical de la CESBES qui devient sous-ministre du ministère mentionné en juin 1970, le conseiller juridique qui devient conseiller des politiques sociales auprès du même ministère en juin, le conseiller économique qui devient bientôt haut fonctionnaire au même ministère: en somme, le président et la fraction "moderniste" rejoignent le pouvoir.

Plus tard, ce sera à nouveau un conseiller de la Commission, M. Claude Forget, puis sous-ministre même sous l'Union Nationale, qui deviendra à son tour Ministre des Affaires Sociales de 1971 à 1976.

Donc, en 1970, une loi sur l'assurance-maladie est introduite, visant à instaurer un régime d'assurance-maladie sans frais et accessible à tous. Les médecins y sont rémunérés à l'acte par une Régie d'Etat et le programme est financé par un impôt spécifique sur le revenu net et par une contribution à part égale de l'employeur pour une personne donnée.

Le projet de loi 65

Lors de la deuxième session de l'Assemblée Nationale du Québec en 1971, le nouveau ministre de la santé présente le projet de loi 65.

Du rapport de la Commission au projet de loi 65, il y a une certaine altération de certains principes. D'abord, il y a une fusion au niveau local comme régional des services de santé et des services sociaux. Pourquoi pareille fusion? Aux représentations de la Fédération des Médecins Spécialistes (FMSQ) contre ces propositions en ce sens, par crainte d'une politisation de la santé, le Ministre Castonguay répondra, en commission parlementaire, qu'"au niveau de toutes les institutions à caractère le moindrement spécialisé dans les faits, les distinctions qui existent présentement vont continuer de subsister au plan du fonctionnement des institutions".[4] De plus, dans les milieux défavorisés où existent des problèmes sociaux, les problèmes de santé et bien-être et les problèmes sociaux sont souvent liés: le regroupement irait donc dans le sens d'une médecine globale ou communautaire proposée dans le rapport Castonguay-Nepveu. Ensuite, l'action communautaire étant originalement associée dans les services sociaux, on a espéré que susciter une telle action du milieu amène aux CLSC un "feed-

*M.D., F.R.C.P.(C), Services des Ressources Extérieures, Centre Hospitalier Robert-Giffard, Beauport, P.Q.

1. Frédéric Lesemann, Centres Locaux de Services Communautaires: dix ans de réforme socio-sanitaire au Québec, dans International Review of Community Development, N. 37-38, p. 162.
2. Idem.
3. Ibid., p. 163.

back" constant sur les besoins et les services.[5] Comme nous l'avons mentionné dans les passages traitant des "unités et soins généraux", la Commission Castonguay-Nepveu espérait que les CLSC pourraient régler 90% des cas sans nécessité de recours à de coûteux services spécialisés. "La participation consultative sous cet angle devait favoriser la réduction des coûts et une plus grande "fiabilité administrative", c'est-à-dire une surveillance des établissements par des consommateurs motivés".[6]

Cependant, alors que cet aspect du projet de loi respectait l'esprit de la Commission, il en va tout autrement d'autres principes de la Commission qui se retrouveront édulcorés.

D'abord, le principe de décentralisation, si on évalue ce qu'il en est devenu à trois indices: les pouvoirs de l'Etat en regard du pouvoir des établissements, le mode de nomination des personnes devant siéger aux conseils d'administration de ces mêmes établissements, et la composition même de ces conseils.

Quant à la redistribution des pouvoirs, on note quant aux ORS qu'ils ne disposent plus du pouvoir d'établir une programmation et une planification régionale des services de santé, mais collaborent avec le ministre à l'élaboration de celles-là.[7] De même en est-il des pouvoirs d'approbation des plans d'immobilisation de tous les établissements, de l'administration du budget régional, des rôles d'inspection du milieu (aliments, pollution, etc . . .) de la responsabilité d'acheteur grossiste pour certains achats communs aux établissements de la santé de la région. Ces pouvoirs prévus par la Commission pour les ORS sont ramenés au gouvernement dans le projet de loi. Quant au pouvoir des Centres Hospitaliers d'autoriser la formation d'un centre local de santé, il disparaît également.

Quant au mode de nomination, à l'exception des centres locaux de santé communautaire où la moitié des membres du conseil d'administration sont élus par la population, tous les membres des conseils, principalement les citoyens ou représentants des consommateurs, doivent être nommés par le lieutenant gouverneur, sauf certains membres du personnel des établissements qui représentent une fraction minoritaire.

Quant à la composition, le projet de loi ne prévoit pas de représentants du personnel non professionnel des centres hospitaliers. De plus, cette composition, par ailleurs équilibrée, risque d'apparaître artificielle si l'on songe au mode de nomination. On pourrait parodier un proverbe: "Dis-moi qui te nomme et je dirai qui tu représentes". (voir tableaux I, II, III, IV, V, VI du deuxième article).

Ainsi, le gouvernement semble indiquer qu'il ne désire qu'une décentralisation importante, affublée d'une participation consultative.

Un autre principe subit des atteintes importantes: il s'agit du droit des groupes à la représentation, à la contestation et à la revendication. Plusieurs groupes populaires intéressés aux questions de bien-être et de santé avaient cru comprendre en vertu de ce principe, qu'ils pourraient continuer leurs activités telles qu'ils les exerçaient avant la réforme entreprise. En effet, dans les notes explicatives du projet de loi, on trouve ". . . Les institutions privées continueront . . . d'être subventionnées pour leurs dépenses et pour une rémunération représentant le rendement moyen d'une entreprise du même genre dans la région où elles opèrent".[8] Mais, après l'adoption de la loi, le MAS menacera de couper les subventions au Conseil de développement social de Montréal et aux cliniques médicales populaires dans quelques quartiers de Montréal, si celles-ci ne devenaient pas respectivement un CRSSS ou des CLSC au sens de la loi. Or, malgré la souplesse suggérée par la Commission, quant aux centres hospitaliers, quant aux centres d'accueil déjà existants, ou encore quant aux formules possibles de centre local de santé, le projet de loi et la loi ne prévoient qu'un seul modèle.

Cependant, l'ensemble des structures proposées est sensiblement similaire à celui proposé par la Commission, de même que leurs relations fonctionnelles et hiérarchiques. Le ministère de la santé devient le ministère des affaires sociales (MAS). Les ORS deviennent des ORAS, les CCS des CH (centres hospitaliers), les CLS deviennent des CLSC (centres locaux de services communautaires). Les centres hospitaliers sont oubliés en faveur des centres d'accueil. Entre autres, les corporations juridiques des établissements existants n'ont pas un mot à dire. Toutefois, dans le centre hospitalier, on maintient un conseil des médecins distinct du conseil des professionnels de la santé, mais se rapportant néanmoins au directeur des services professionnels.

Enfin, aucune mention des centres hospitaliers universitaires. Après pareil projet de loi, quelle allure prend la loi finale?

La loi 65

La loi 65 reprend les mêmes structures que le projet de loi 65, sauf les offices régionaux qui deviennent des conseils régionaux. La loi accentue dans le même sens l'infléchissement que le projet de loi donnait déjà au rapport Castonguay-Nepveu.

D'abord, quant à la décentralisation, l'Etat a dû modifier son tir: en effet, tant les groupes populaires que les élites traditionnelles dénonçaient la dimension centralisatrice du projet de loi. "Loi-matraque" et "loi anti-participation" disait le Regroupement des comités de citoyens de Pointe St-Charles alors que 65 médecins de l'Outaouais remettent un mémoire à M. Castonguay où ils trouvent le projet de loi "centralisateur, destructeur et totalitaire".[9] Or, voulant visiblement conserver son contrôle, les choix étaient les suivants: 1) accentuer la décentralisation tout en gardant le contrôle du pouvoir de nomination des membres des instances décisionnelles, ce que tentait de faire le projet de loi 65; 2) reprendre les pouvoirs destinés à la décentralisation et favorisant par suite un mode plus démocratique de nomination sur les instances décisionnelles appauvries des pouvoirs; ce second choix fut retenu.

L'ORAS devient ici un CRSSS, organisme purement consultatif. L'article 45 du projet de loi, qui explicitait les pouvoirs des conseils d'administration des différents établissements créés par la loi, disparaît dans la loi, et reparaîtra affaibli dans la réglementtion qui sera faite plus tard: ce qui en dit long sur la perplexité du législateur.

Un second moyen de freiner une apparente décentralisation et une apparente participation est, en remplacement des citoyens élus aux conseils d'administration, l'introduction d'"usagers" élus aux conseils des CH, CLSC et des Centres d'accueil.

"Le CLSC était la seule structure où les citoyens d'un milieu pouvaient avoir un rôle et une emprise directe sur un centre, en fonction même des objectifs ou des priorités

► p 959

4. Commission Permanente des Affaires Sociales, Journal des Débats, 15 octobre 1971, No 90, p. B-4481.

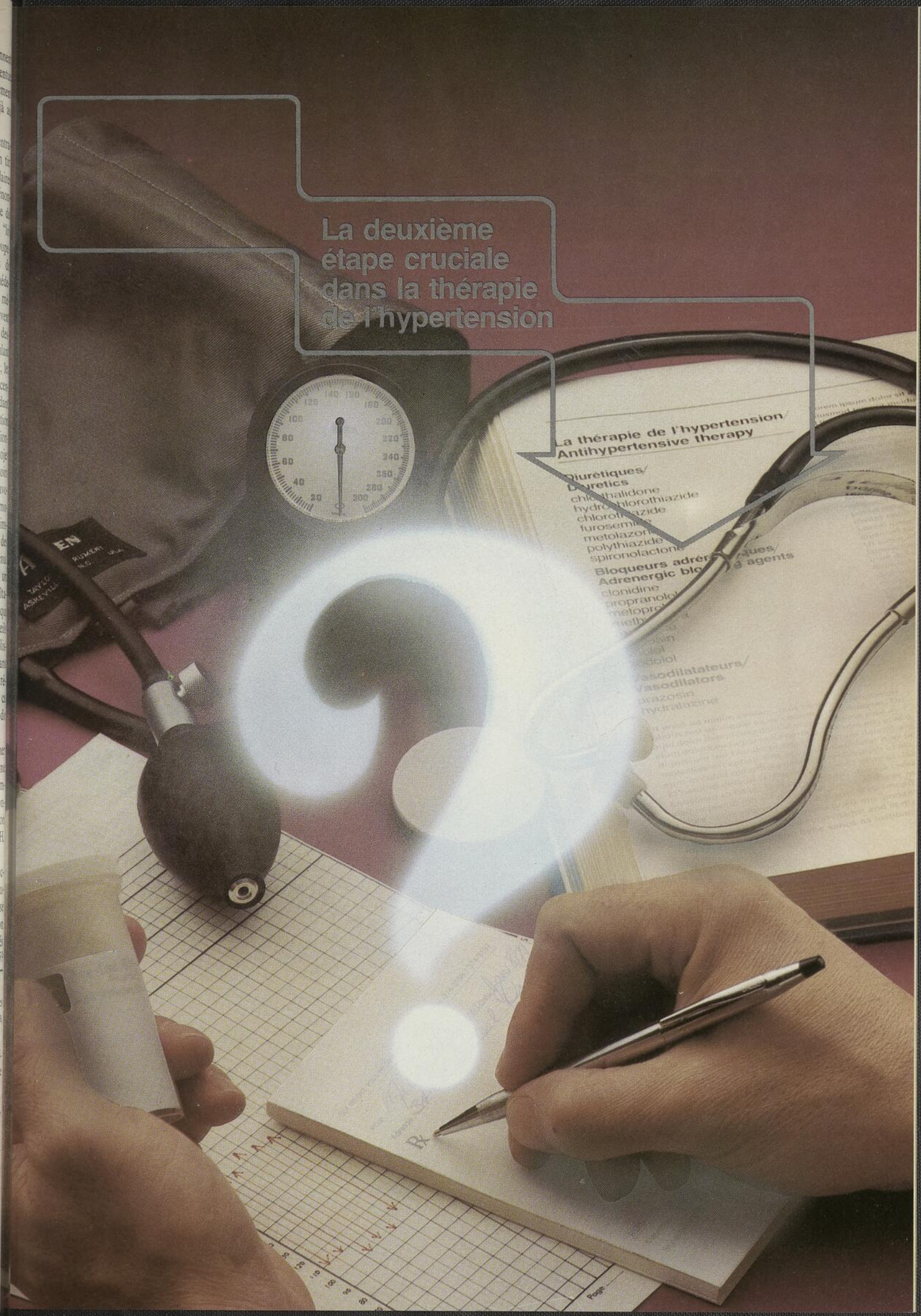
5 Cf. les publications du Ministère des Affaires Sociales sur cette question.

6. J. Valois et Pierre Paquet, op. cit., p. 142.

7. Bill 65, 1ère lecture, art. 4.

8. Projet de loi, en première lecture, Editeur Officiel du Québec, 1971, p. 2a).

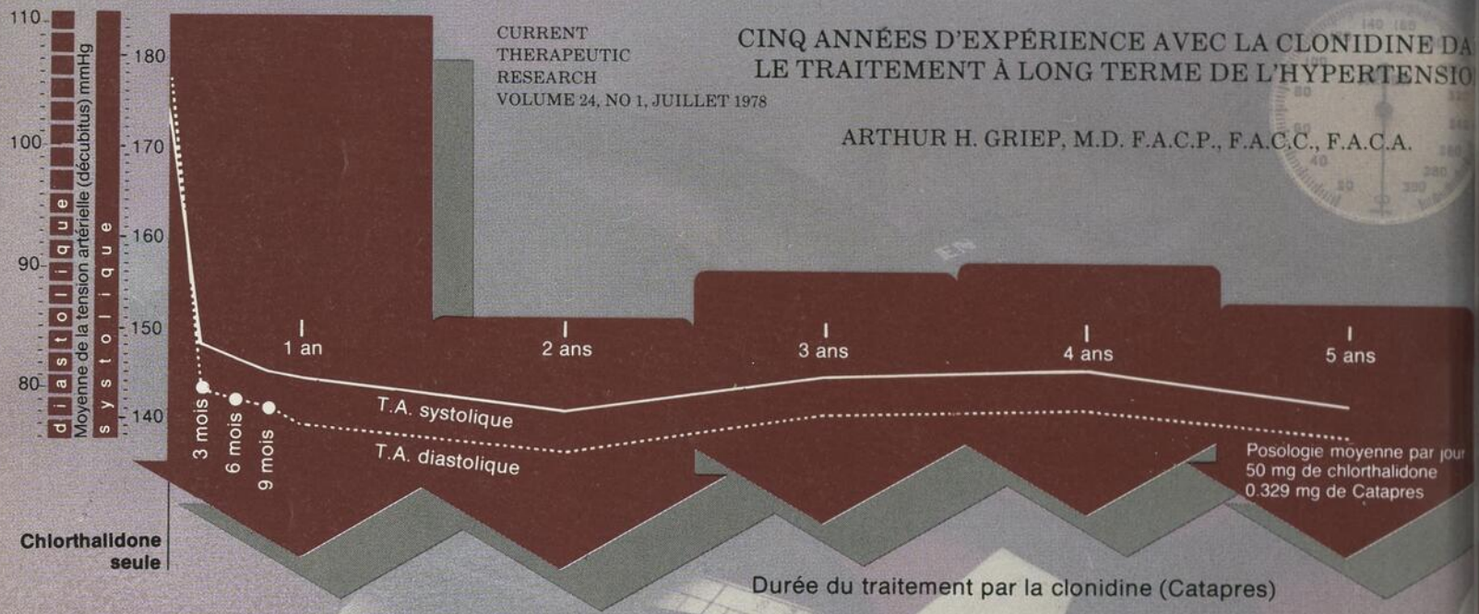
9. François Mailhot, "Bien avant 70", "65 à l'heure", sept 76, vol. 4, No 1, p. 7.


La deuxième étape cruciale dans la thérapie de l'hypertension
La thérapie de l'hypertension/
Antihypertensive therapy
Diurétiques/
Diuretics
chlorthalidone
hydrochlorothiazide
chlorothiazide
furosemide
metolazone
polythiazide
spironolactone
Bloqueurs adrénergiques/
Adrenergic blocking agents
clonidine
propranolol
Vasodilatateurs/
Vasodilators
prazosin
hydralazine

Catapres®

pour la deuxième ét

compatible avec un diurétiq



CURRENT THERAPEUTIC RESEARCH
VOLUME 24, NO 1, JUILLET 1978

CINQ ANNÉES D'EXPÉRIENCE AVEC LA CLONIDINE DA
LE TRAITEMENT À LONG TERME DE L'HYPERTENSIO

ARTHUR H. GRIEP, M.D. F.A.C.P., F.A.C.C., F.A.C.A.

« Un contrôle efficace et sans complication, à long terme, fut obtenu moyennant des doses très modérées de clonidine (Catapres) lorsque la tension artérielle était très élevée. Ces doses purent être maintenues à des niveaux relativement stables pendant des années de traitement continu. »

« Les effets secondaires courants rencontrés durant la première année de traitement par la clonidine, c'est-à-dire la xérostomie, la somnolence et la fatigue, étaient totalement compatibles avec les effets sédatifs et antisécrétoires bien connus de la clonidine. Jamais ces effets secondaires ne nécessitèrent l'interruption de la thérapie. »

Catapres®

quel que soit le mala

s la thérapie de l'hypertension

n vasodilatateur

« La clonidine (Catapres) et le propranolol déprimen tous les deux la fréquence et le débit cardiaques; toutefois, la clonidine agit par stimulation des récepteurs alpha-adrénergiques inhibiteurs du centre cardio-vasculaire, alors que le propranolol inhibe les récepteurs bêta dans le coeur. »

W. Pettinger et coll.
Clin. Pharmacol. Ther., août 1977

CURRENT
THERAPEUTIC
RESEARCH
VOL. 23, NO 3, MARS 1978

ÉTUDE CLINIQUE RANDOMISÉE DE LA CLONIDINE ET DU PROPRANOLOL CHEZ DES HYPERTENDUS RECEVANT UN DIURÉTIQUE ET UN VASODILATATEUR.

WILLIAM J. MROCZEK, M.D. ET MICHAEL E. DAVIDOV, M.D.

Diurétique + asodilatateur

Décubitus 158/100
Debout 154/113
Pouls 94

Diurétique + Vasodilatateur

Décubitus 160/106
Debout 150/107
Pouls 95

« ...l'adjonction de la clonidine (Catapres) ou du propranolol aux régimes antihypertensifs comprenant un vasodilatateur et un diurétique diminua efficacement la tension artérielle élevée autant en décubitus que debout. Les malades tolérèrent bien les deux régimes médicamenteux. La clonidine et le propranolol éliminèrent totalement les symptômes induits par le vasodilatateur. »

Diurétique + asodilatateur + Catapres®

Décubitus 133/94
Debout 125/96
Pouls 77

Diurétique + Vasodilatateur + Propranolol

Décubitus 142/95
Debout 132/93
Pouls 67

Catapres®
Élément de la "triple thérapie"

« La clonidine (Catapres) peut être associée à un vasodilatateur et un diurétique comme élément d'une "triple thérapie" nouvelle, très efficace. Ce "triple régime médicamenteux" possède de nombreux avantages théoriques et pratiques. Son utilité est exceptionnelle dans le traitement des cas d'hypertension modérée ou grave, en clinique externe. »

F. G. McMahon
Management of Essential Hypertension

sa médication

chlorhydrate de clonidine

Catapres®

Guide thérapeutique

pour la deuxième étape dans la thérapie de l'hypertension

Catapres®

quel que soit le malade et sa médication

Au cours de 18 études publiées englobant 741 malades, 50 sujets seulement - moins de 7% - abandonnèrent l'essai clinique probablement en raison des effets secondaires.

93,25% Bonne tolérance

6,75% Abandons en raison des effets secondaires

F. G. McMahon
Management of Essential Hypertension
Futura Publishing Co., Inc., 1978.

Catapres®

Efficace dans les cas d'hypertension bénigne, modérée ou grave • On ne connaît aucune contre-indication absolue à la clonidine • Elimination presque totale de l'hypotension orthostatique ou post-exercice • La fonction sexuelle n'est que rarement altérée • Les effets secondaires sont transitoires et fonction de la dose • Le débit cardiaque a tendance à retourner aux valeurs de contrôle au cours d'une thérapie prolongée • La résistance périphérique reste faible durant le traitement à long cours • Le taux de filtration glomérulaire et la perfusion rénale demeurent inchangés •

COMPOSITION
Chlorhydrate de 2-(2,6-dichloro-phénylamino) 2-imidazoline

INDICATIONS
Catapres s'est révélé efficace dans le traitement de l'hypertensio 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 qu devra procéder graduellement sur plusieurs jours. On rapporte de r crises hypertensives réactionnelles à la suite d'un arrêt brusque du fortes doses. La reprise de la thérapeutique à la dose antérieure n poussées hypertensives; cependant, si une maîtrise plus rapide s'i perfusion i.v. d'agents alpha-inhibiteurs, tels que la phentolamine (5 minutes d'intervalle, jusqu'à un maximum de 30 mg), permettra de pression sanguine.

PRÉCAUTIONS À PRENDRE
Les malades présentant des antécédents dépressifs et soumis à u par Catapres doivent faire l'objet d'une étroite surveillance, car l'é quelques récidives chez des sujets prédisposés.
Comme le brusque retrait de Catapres entraîne, en de rares cas, un catécholamines du sang circulant, la prudence s'impose quant à l'ac concomitante de médicaments affectant le métabolisme ou l'absorpti de ces amines (IMAO et antidépresseurs tricycliques respectiveme On a signalé quelques cas d'un syndrome du type Raynaud; il convien montrer prudent chez les malades atteints de la maladie de Ray trombo-angéite oblitérante.
Catapres exerce un effet dessiccatif sur la muqueuse oculaire, ce qu de rares ulcérations de la cornée.
Comme c'est le cas de tout médicament éliminé en majeure par urines, des doses plus faibles de Catapres se révéleront souvent ef les malades présentant une certaine insuffisance rénale.
On observera les précautions habituelles durant le premier trimestr sesse. Les expériences effectuées sur des animaux n'ont révélé délétère sur le foetus, bien que l'on ait constaté une diminution de l

EFFETS SECONDAIRES
Les plus courants sont une légère sédation et de la xérostomie traitement. Ces réactions ne présentent d'ordinaire aucune gravité et souvent transitoires et fonction de la dose.
On a rapporté quelques cas de rétention liquidienne et de gain pondé de traitement. Il s'agit là d'une réaction habituellement pa l'administration concomitante d'un diurétique aura raison de l'oede Parmi les autres effets médicamenteux indésirables, l'on signa céphalées, sécheresse, picotement des yeux ou sensation ulcérations de la cornée (en de rares cas), agitation nocturne, nausé constipation, impuissance (en de rares cas) et agitation aprè médicament. On a parfois remarqué une pâleur faciale après admi fortes doses.
Des études de la formule sanguine et des fonctions rénale et hép révélé aucune réaction toxique. La thérapeutique de long cours a d absence de réaction adverse sur les taux d'azote uréique; chez présentant déjà une atteinte rénale, rien ne laisse prévoir une supplémentaire de la circulation rénale, malgré une chute de la tensio

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE
Symptômes - Pâleur, bradycardie, hypotension marquée, xérostomi profonde ou coma. Traitement - Le lavage gastrique et l'admini analeptique et d'un vasoconstricteur permettent au sujet de se rétab ment en 24 heures.

POSOLOGIE
La dose d'attaque est de 0,05 à 0,1 mg, 4 fois par jour. On pourra dose à quelques jours d'intervalle jusqu'à obtention de l'effet t optimal. *Si Catapres est administré seul,* la dose d'entretien se situ ment entre 0,2 et 1,2 mg par jour, en plusieurs prises. On d'administrer la dernière dose au coucher afin de maîtriser l'hyperte le sommeil.
Catapres administré conjointement avec un diurétique.
Catapres a été administré, avec d'heureux résultats, conjointeme diurétiques tels la chlorthalidone, le furosémide et les dérivés de la t l'emploi concomitant d'un diurétique, des doses plus faibles de Ca diurétique suffisent habituellement à maîtriser l'hypertension. Dan tions, une posologie quotidienne de 0,3 à 0,6 mg de Catapres en tionnées parvient d'ordinaire à maîtriser *l'hypertension bénigne à* *Des cas d'hypertension grave* ont été maîtrisés à l'aide d'un diur Catapres à *plus fortes* doses (allant souvent jusqu'à 1,2 mg par jou atteindre parfois 5 mg par jour). Si l'on doit administrer des doses Catapres, il importe d'augmenter la posologie graduellement, sur un plusieurs mois.
Catapres administré conjointement avec d'autres antihypertenseu
On a employé Catapres conjointement avec le méthyldopa, la gua béthanidine et l'hydralazine; cette association a permis d'obtenir une prononcée de la tension artérielle.

PRÉSENTATION
1. Comprimé à 0,1 mg - Comprimé blanc, sécable, portant l'inscrip une face et la marque Boehringer Ingelheim sur l'autre. Flacons de 100 et de 500 comprimés.
2. Comprimé à 0,2 mg - Comprimé orange, sécable, portant l'inscrip une face et la marque Boehringer Ingelheim sur l'autre. Flacons de 50 et de 500 comprimés.

Pour de plus amples détails, veuillez consulter la monographie Catap délégué médical Boehringer Ingelheim.

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

qu'ils entendaient se donner . . .".[10] Selon certains médecins, les CLSC tels que proposés, tendaient à prôner une mini-médecine associée à un effort vers un réveil des gens les conduisant en dernier ressort à une politisation: ". . . on ne peut pas se permettre de continuer à polariser la médecine. C'était la dernière chose qui ne l'était pas".[11] En chambre, lors de la discussion de l'article 50 portant sur les conseils d'administration des CLSC, plusieurs députés rouges, "faiseux" d'élections, insistèrent sur la nécessité de contrôler ceux qui votaient lors des assemblées d'élection des représentants de la population: sans quoi, on pourrait se retrouver farcis de contestataires à la suite d'élections "paquetées". Le recours aux usagers évacuait une partie du problème tout en s'assurant le "feedback" de la population.[12] Ainsi, la participation de la population à la prise en charge communautaire du milieu et des situations de santé et de bien-être social est réduite à celle de consommateurs de services. "En fait, c'était exclure d'avance beaucoup de gens qui avaient appris à se prendre en charge ou avaient une quelconque éducation populaire, tels les syndiqués. A travers ces usagers malades, maintenus pour séduire le public . . . on indiquait le choix primordial de l'assurance-maladie au détriment de l'assurance-santé . . . La santé étant primordialement l'acquisition d'une indépendance face à l'environnement auquel il faut s'adapter, les groupes populaires concevaient autrement que par l'immunisation la notion de prévention: ils voulaient être promoteurs de la santé, "l'organisation collective face aux mauvaises conditions de travail, aux problèmes de l'environnement, à la situation de l'éducation . . . L'appropriation de l'environnement suggéré par la Commission Castonguay quitte la version finale de la loi".[13]

Ce remplacement des citoyens desservis par les usagers représtait une négation de l'effort de démocratisation selon les syndicats.[14]

Un autre élément discriminatif à l'encontre des classes sociales défavorisées est l'absence de provisions nécessaires pour ces usagers en vue de compenser leur manque à gagner ou leurs frais de participation (gardiennes, etc . . .) lors des réunions des conseils d'administration, ou même de faciliter leur participation. En effet, seules les hautes occupations sociales permettent une versatilité quant aux absences et par ailleurs, la loi ne prévoit que le remboursement des frais de déplacement pour les assemblées du conseil d'administration[15] des établissements du réseau.

Le principe du droit des groupes à la représentation, à la contestation et à la revendication, au sens mentionné plus haut, est également négligé sinon sous l'aspect des concessions aux élites hospitalières traditionnelles. En effet, en Commission Parlementaire, les groupes de pression considéraient tous que le projet de loi proposait une centralisation excessive des responsabilités entre les mains de l'Etat. L'Association des Hôpitaux du Québec, pour sa part, considérait que "l'absence des anciens membres du Conseil d'administration constitue une atteinte au principe de la continuité et de la compétence qui risque de conduire à l'inefficacité administrative et à la désorganisation des institutions existantes".[16]

La même position était défendue par la Conférence Religieuse canadienne ainsi que par le Collège des Médecins et Chirurgiens de la Province de Québec: en effet, la loi antérieure, grâce à ses corporations, assurait, entre autres, un rôle prépondérant des médecins dans ces conseils. D'où le retour en force des corporations dans la version finale de la loi selon qu'elle nomme quatre représentants au conseil d'administration des centres hospitaliers, et suite à d'autres amendements ultérieurs, des centres d'accueil. Or, ces représentants seront souvent les médecins.[17]

De même, sous l'étiquette résident, on introduit un autre médecin au conseil d'administration des centres hospitaliers affiliés à une université.

Quant aux structures elles-mêmes, on retrouve les mêmes divisions que dans le projet de loi:

— le ministère des affaires sociales;

— le conseil régional de la santé (CRSSS) remplaçant les ORS ou les ORAS, et n'ayant qu'une fonction consultative auprès du gouvernement, sauf en matière de surveillance des procédures d'élections dans les établissements sous réserve de l'approbation du lieutenant gouverneur;

— le centre hospitalier correspondant grosso modo à celui proposé par le projet de loi. L'hôpital universitaire est celui qui signe un contrat d'affiliation, sans plus de précision.

— les centres d'accueil sont, dans la loi, divisés en deux catégories: ceux pour adultes, où les quatre citoyens du conseil d'administration sont remplacés par deux des résidents du centre élus pour un an (deux ans depuis 1974) par l'ensemble des résidents: ceux pour enfants, où les quatre citoyens sont remplacés par deux parents des enfants du centre élus pour un an (deux ans depuis 1974) par l'ensemble des parents.

— le centre local de santé communautaire est défini avec plus de précision quant à son mandat "préventif", mais la formule en est aussi rigide que dans le projet de loi.

Avec la version finale de la loi 65, les organismes ne sont plus beaucoup en relation hiérarchique entre eux, comme le concevait la Commission, même s'ils conservent certains liens fonctionnels; tous se situent à un même niveau de dépendance du ministère des affaires sociales.

Qu'en est-il des principes de l'égalisation des professions et de l'unité de gestion?

Dans le rapport de la Commission Castonguay, on trouvait une soumission de l'activité médicale à l'autorité d'un conseil d'administration soustrait au contrôle des médecins et de leurs alliés traditionnels, et ce, via le directeur général et son subordonné, le directeur des services professionnels: ce directeur général disposait, comme organisme de consultation auprès du conseil d'administration, du conseil professionnel de santé, remplaçant le conseil des médecins et dentistes et incluent toutes les catégories de professionnels de santé en sus des médecins. Les offices régionaux détenaient un mandat de surveillance et de réglementation de l'activité professionnelle.

Le projet de loi allait dans le même sens. Au moment de la discussion du projet de loi, le Collège des Médecins réclama que son pouvoir soit maintenu et clairement reconnu, au détriment des prétentions, entre autres, des ORAS en termes des pouvoirs de réglementation et d'enquêtes

---

10. J. Valois et P. Paquet, op. cit., p. 132.

11. Raymond Robillard, propos à la Commission permanente des Affaires sociales, Journal des Débats, 15 octobre 1971, p. B-4475.

12. Journal des Débats, vol. II, No 107, 15 déc. 1971, pp. B-5968 à B-5978.

13. Hubert Wallot, op. cit., p. 74.

14. CSN-FTQ-CEQ, Mémoire présenté à la Commission Parlementaitre des Affaires Sociales, Québec, 10 nov. 197 , p. 7 et 9.

15. Art. 24, 30, 59, 67.

16. Mémoire de l'AHPQ présenté à la Commission Parlementaire des Affaires Sociales lors de la discussion de la loi.

17. F. Mailhot, op. cit., p. 16.

duquel le Collège voulait soustraire les conseils des médecins et dentistes: le Collège, prétendant que lui-même et les conseils des médecins et dentistes ne pouvaient avoir qu'un rôle punitif, réclama que le conseil des médecins et dentistes conserve ses fonctions antérieures, c'est-à-dire la responsabilité des soins et de l'organisation technique, et de l'enseignement continu des professionnels sans interférence de la part des ORAS ni du directeur des services professionnels. D'après le Collège, les ORAS devaient se confiner à un rôle administratif sans intervention au plan professionnel; les pouvoirs d'enquête des ORAS étaient selon lui, devaient être remis au lieutenant gouverneur, via le ministre, la population en ce qui a trait aux soins médicaux et dentaires".[18] Dans la réglementation du chapitre 48 (loi 65), le CMD a pour tâche, entre autres, de 1) s'assurer que la distribution des services médicaux et dentaires est appropriée et faire toute recommandation nécessaire au conseil d'administration à cet égard; 2) élaborer les règlements internes nécessaires à son fonctionnement et les réviser au moins tous les trois ans; 3) établir les modalités du système de garde permanente dans le centre hospitalier et s'assurer de son bon fonctionnement; et 4) veiller à ce que ses membres reçoivent l'enseignement nécessaire au maintien de leur compétence".

SIGLES POUR L'ETUDE DE LA COMPOSITION DU CONSEIL D'ADMINISTRATION. (Sigles empruntés à J. Valois et P. Paquet — "Les Groupes Populaires dans la structure du pouvoir", août 1974)

1. L - G (GSE)	Représentants des groupes socio-économiques nommés par le lieutenant gouverneur en conseil.
ou	
L - G (POP)	Représentants de la population desservie par un CLSC nommés par le lieutenant gouverneur en conseil.
2. MAI	Représentants de maires d'une région couverte par un CRSSS.
3. USG	Représentants des usagers des éatblissements (CH, CSS, CA, CLSC).
4. POP	Représentants de la population desservie par un CLSC.
5. COR	Représentants des corporations sans but lucratif dans les établissements où celles-ci existent.
6. CMD	Représentants du conseil des médecins et dentistes.
7. CCP	Représentants des professionnels ou du conseil consultatif des professionnels.
8. MPE	Représentants des membres du personnel d'un établissement.
9. UNI	Représentants des universités.
10. CEG	Représentants des CEGEP.
11. OR	Représentants de l'organisme régional.
12. CLSC	Représentants des CLSC.
13. CH	Représentants des centres hospitaliers.
14. CSS	Représentants des centres de service social.
15. CA	Représentants des centres d'accueil.
16. DG	Le directeur général.
17. MR	Médecin résident.

et devaient également se limiter au contrôle administratif et respecter le secret professionnel. Le Collège suggérait également de restreindre le mot professionnel aux seuls membres des corporations connues par la loi, afin de ne pas laisser de porte ouverte, et réclamaient le droit des médecins de siéger aux conseils d'administration des CLSC et des ORAS.

L'Etat refusa de céder sur plusieurs points, sauf quant aux hôpitaux où il se rendit à presque toutes les demandes. Ainsi, le Conseil des médecins et dentistes est responsable directement vis-à-vis du conseil d'administration "a) du contrôle et de l'appréciation des actes médicaux et dentaires posés dans l'établissement; b) du maintien de la compétence des médecins et dentistes exerçant dans l'établissement à un niveau suffisant pour assurer des services de qualité à

De plus, un représentant de ces conseils des médecins et dentistes siège avec voix délibérative et votante au conseil d'administration, cependant que le directeur général ne siège à ce dernier qu'à titre consultatif, sauf depuis un amendement à la loi survenu en 1974, et sans droit de vote, on peut se demander s'il n'y a pas danger de conflit d'intérêt pour les médecins ainsi avantagés sur le conseil d'administration: pensons à un conseil d'administration où siégerait un employé, mais non son directeur général! Ce même directeur général, malgré le pouvoir du CMD (Conseil des médecins dentistes) a pour rôle d'"assurer la mise à exécution des résolutions du conseil d'administration et du comité administratif; . . . sélectionner et engager les membres du personnel; . . . voir à la mise en vigueur et à l'opération d'un système efficace de gestion et de contrôle . . .".[19] Nous sommes donc en face d'un double canal d'autorité avec même des tâches conflictuelles comme en témoignent les éléments cités dans la loi: il est à noter qu'alors qu'il n'y a aucune description de la tâche du conseil d'administration dans la loi, sinon une allusion à son rôle d'élection d'un comité administratif (seulement dans sa réglementation), il y a au contraire une description très précise de la tâche exécutive du CMD. Ce parallélisme éventuellement conflictuel des autorités se répercute également sur les fonctions du directeur des services professionnels relevant du directeur général, si on met ses fonctions en rapport avec celles du CMD. En effet, "le directeur des services professionnels doit, sous l'autorité du directeur général, a) coordonner et surveiller les activités professionnelles et scientifiques qui s'exercent dans l'établissement, sous réserve des responsabilités données aux autres directeurs, envers les professionnels de la santé autres que les médecins et dentistes par les règlements ou le plan d'organisation; b) vérifier le fonctionnement des comités du conseil consultatif des professionnels et du conseil des médecins et dentistes et s'assurer qu'ils s'acquittent de leurs fonctions, et, dans le cas du conseil des médecins et dentistes, qu'ils contrôlent adéquatement les actes médicaux et dentaires posés dans l'établissement".[20] Il y a une nette possibilité d'empiettement et de conflit en 81.b, alors que le CMD n'est censé rendre de compte qu'au conseil d'administration.

Le gouvernement revint à la charge avec le projet de loi 41 qui prévoyait un pouvoir de réglementation des plans d'organisation de soins affectant l'activité professionnelle par le lieutenant gouverneur. La Fédération des Médecins Spécialistes croyait pouvoir être suffisamment protégée par le règlement 4.5.1.5 de la loi 65, qui se lit ainsi: "Chaque chef de département exerce les fonctions et assume les responsabilités prévues au plan d'organisation et au présent règlement sous l'autorité du directeur des services professionnels ou du conseil des médecins et dentistes, eu égard à leur compétence respective établie par la loi et le présent règlement". L'ambiguïté du mot "compétence", non défini, satisfaisait la FMSQ alors que la FMOQ, soutenant avec raison la possibilité pour le gouvernement d'amender unilatéralement

18. Chap. 48, art. 76.

19. Ibid., art. 70.

une réglementation à brève échéance, fit pression pour amender le projet de loi 41. La version finale comporta donc un amendement concernant les pouvoirs du lieutenant gouverneur ". . . sous réserve, quant aux médecins et dentistes, des ententes conclues en vertu de la loi sur l'assurance maladie".[21] D'où la FMRIQ d'écrire: ". . . C'est un bien curieux régime que celui où les syndicats négocient à titre de "conditions d'exercice de la médecine", la "qualité des soins"; en somme . . . le bien public en même temps que leurs avantages particuliers comme salaires".[22] La FMOQ défendait alors ses vues en utilisant le concept d'"autorité fonctionnelle" pour justifier, pour la médecine, une autorité parallèle à celle du directeur général.

D'après la loi, le directeur des soins infirmiers se rapporte directement au directeur général, bien qu'il doive collaborer avec le directeur des services professionnels. La confusion causée par la loi est donc grande.

En dépit du statut professionnel accordé à d'autres groupes du centre hospitalier, les médecins ont vraiment un statut particulier quant à leur activité professionnelle dont, selon la loi et contrairement au projet de loi, ils rendent compte directement au conseil d'administration, via leur conseil des médecins et dentistes sans passer par le directeur général, contrairement à la situation des autres professionnels oeuvrant dans l'hôpital. De plus, à part les confrères qu'ils peuvent déléguer au conseil d'administration via leurs alliés des corporations professionnelles qui ont droit à quatre représentants à ce conseil, les médecins ont droit d'office à un représentant à ce conseil, et même deux (dont un médecin résident) lorsqu'il s'agit d'un hôpital d'enseignement. Pourtant, l'enseignement touche aussi d'autres professions de la santé dans l'hôpital. Il en va de même pour le comité de l'enseignement prévu par la réglementation (5.1.2) où deux médecins siègent d'office, alors que les professionnels d'autres disciplines siègent optionnellement. Il en va de même du conseil consultatif du personnel clinique qui représente tout le personnel clinique, y inclus les non-médecins; son rôle consiste à "faire des recommandations au conseil d'administration sur l'organisation scientifique et technique de l'établissement"[23] par opposition aux rôles exécutifs et parfois exclusifs du CMD. De même, seuls les médecins ont droit à un représentant automatique au comité exécutif dudit conseil consultatif du personnel clinique.

De même, pour éviter le problème connu de la ségrégation dans les "chasses gardées", les médecins se voient octroyer le pouvoir de pratiquer où ils veulent sous réserve de leur compétence seulement.[24]

Etant donné d'une part, certains pouvoirs exclusifs au CMD, et d'autre part, le peu d'autonomie administrative du conseil d'administration du CH, on peut comprendre que le directeur général soit considéré souvent comme un fonctionnaire du MAS qui lui, prend les grandes décisions non cliniques.

Le Département de Médecine Communautaire ou DSC créé dans la réglementation posera éventuellement des difficultés à deux niveaux: les structures internes du centre hospitalier et les autres établissements du réseau.

En effet, une des fonctions du chef de département du DSC, est, entre autres, "de faire participer les professionnels oeuvrant dans le département: a) au fonctionnement et à la coordination des services de santé courants dans le centre hospitalier"[25], ce qui peut laisser des zones d'empiétement avec le directeur des services professionnels, le directeur général, le CMD ou même le directeur des soins infirmiers. On peut se demander si, en dépit d'un budget protégé, la santé publique, dans les DSC, n'est pas le pot-de-terre à coté du pot-de-fer qu'est la médecine clinique.

Par ailleurs, les liens avec les CLSC, entre autres, deviennent imprécis dans la mesure où "les services de médecine générale font partie du département de médecine communautaire lorsque celui-ci existe".

Qu'en est-il des réformes des professions suggérées par la Commission Castonguay-Nepveu?

Après un projet qui favorisait une présence plus grande de l'Etat dans le contrôle des professions, la version finale du code des professions repose sur le principe d'autogestion des professions assorties de la participation, aux conseils d'administration des corporations professionnelles, de membres externes nommés par l'Office des Professions après consultation du Conseil inter-professionnel et des divers groupes socio-économiques.

Le financement

Qu'en est-il des réformes en matière de financement? C'est la fin du pouvoir des établissements de décider unilatéralement d'investissements immobiliers. Quant au "budget normalisé", il devient le "budget global": il ne fait pas l'objet d'un article de loi, mais d'une politique et d'une réglementation par le ministère. Le ministère invoquant la difficulté actuelle d'arriver à des valeurs normalisées pour différents items budgétaires et même pour l'ensemble des budgets, adopte plutôt une approche historique pour déterminer une somme globale, puis il autorise un budget global: le budget des établissements publics de santé et de services sociaux, approuvé par le Ministère des Affaires Sociales, constitue une autorisation officielle de dépenser des fonds publics. Cette autorisation est globale ou générale, sans distinction d'article de dépenses en particulier. L'objet du budget global est le total des dépenses brutes couvrant les frais courants de fonctionnement, dépenses établies avant déduction de tout revenu ou recouvrement même lorsque ces derniers découlent d'activités qui sont comprises dans le budget. Si une autorisation budgétaire est limitative au sens où l'outrepasser constitue une infraction à la loi, cette limitation, grâce au budget global, se situe à un niveau où les activités de l'établissement doivent être considérées dans leur ensemble. Pour les fins de contrôle budgétaire, les établissements doivent répartir le budget approuvé par fonction et par centre d'activité selon la méthode du Guide Budgétaire des établissements de santé et de services sociaux. Quant au conseil d'administration, il "doit reconnaître le budget approuvé par le ministère comme étant celui de l'établissement. Il doit . . . s'assurer que les dépenses à engager ont été d'abord approuvées par le ministère".[26] Aucun mécanisme de formation administrative n'a été officiellement prévu pour préparer les gestionnaires des établissements à ce nouveau mode de fonctionnement et de budgétisation.

En tant que global, ce budget n'est jamais fixé une fois pour toutes, et représente un effort de décentralisation et une invitation à la concentration entre les hôpitaux en regard de programmes communs pour abaisser les coûts.

Cependant, le Ministère intervient encore, principalement par ses règlements. (Ex.: contrats à forfait, buanderie, entretien, etc. . .)

---

20. Ibid., art. 81.
21. Loi 41, art. 129i.
22. Hubert Wallot, op. cit., 81.
23. Chap. 48, art. 72 et 73.
24. Art. 92 et ss.
25. Réglementation 4.5.2.3., chap. 48.
26. Guide budgétaire des établissements de santé et de services sociaux, Editeur Officiel du Québec.

IV — Analyse et conclusion.

Hubert Wallot

Les facteurs de coûts croissants ont amené la réforme de l'avis de plusieurs. A ce facteur des coûts croissants s'ajoutent des facteurs plus lointains, mais presqu'aussi déterminants. D'une part, l'insuffisance croissante des oeuvres charitables dans le secteur de la santé et du bien-être atteste d'une évolution sociale au Québec. D'autre part, le pouvoir de dépenser du gouvernement fédéral, accru durant la dernière guerre, n'a jamais décrû et cherchait des domaines politiquement rentables pour assurer un pouvoir croissant de l'Etat et de sa technocratie. De fait, toutes les politiques provinciales des ministères de santé et de bien-être furent influencées par les pressions fiscales d'Ottawa.

C'est avec raison qu'on a souligé l'importance plus grande au Québec qu'ailleurs de la montée de l'élite technocratique.[2] En effet, endehors des professions libérales, l'ascension sociale des canadiens français était difficile, même au Québec, en raison de la domination sociale des canadiens anglais. Aussi, Pierre Bourgeault, président du Rassemblement pour l'Indépendance Nationale, disait-il dans ses discours des années 1964-1967, que le pouvoir des québécois passait par la collectivité, citant en exemple la nationalisation de l'électricité qui avait permis à de très nombreux ingénieurs québécois francophones de se trouver du travail au Québec et dans leur langue avec possibilité d'avancement.

Quant au déroulement-type des réformes québécoises, décrit par Marc Renaud[3], et comprenant quatre phases, il se comprend assez bien dans la perspective où une nouvelle élite se trouve rapidement avec engouement des territoires où faire valoir son pouvoir qu'elle n'a pas eu le temps d'éprouver préalablement avec l'expérience. D'où l'importance de l'universalité rationnelle des réformes sans expériences pilotes et aussi toute la rhétorique sociale-démocrate qui constitue, à n'en pas douter, l'idéologie néo-religieuse de cette nouvelle élite qui se donnait une vocation sociale.

On peut également suggérer que la dimension rhétorique soulignée par M. Renaud, bien que ne correspondant pas, dans la pratique, à une réalité très différente de ce qui se passe dans les autres provinces, peut s'expliquer par une démystification, d'abord au niveau rhétorique, de certaines réalités sociales avant d'arriver à l'étape d'une transformation vraiment effective des structures sociales. C'est ce genre de phénomène qui peut expliquer, par exemple, la différence entre deux visites au Québec de la Reine, celle du samedi de la matraque, et celle, presque inaperçue, à l'occasion de l'Exposition Universelle de Montréal.

Il reste toutefois à se demander si, à l'encontre du phénomène nationaliste au Québec, les conditions objectives y sont suffisamment réunies pour une transformation réelle des structures. La rhétorique sociale-démocrate, pour être irréalisable dans l'Amérique du Nort suscitera-t-elle une réaction? En effet, en dépit d'une gauchisation du langage des syndicats au Québec, des signes de conservatisme semblent prendre progressivement le dessus sur les réformes sociales-démocrates déjà établies; il en est ainsi dans le secteur de l'éducation où l'école privée financée en majeure partie par le gouvernement refait surface, et il risque d'en être ainsi dans le secteur de la santé où, d'une part, le Ministère des Affaires Sociales restreint sa sympathie pour les CLSC, et où, d'autre part, les fédérations professionnelles s'apprêteraient à négocier avec le M.A.S. l'adjonction de paramédicaux à leurs poly-cliniques.

Nous pouvons classifier en trois catégories les raisons qui ont fait que la réalité effective de la réforme de santé est restée en-deça des objectifs idéologiquement proposés par la Commission Castonguay-Nepveu.

Les premières raisons tiennent à la conceptualisation faite par la Commission elle-même: ainsi en est-il de sa conception plutôt professionnelle de l'équipe multidisciplinaire et de sa volonté d'égalisation relative des professions: le tout ayant dégénéré, dans les faits, dans un hyper-professionnalisme cloisonné qui a transformé le travail multidisciplinaire en un travail isolé à chaîne de services professionnels de différents types dans ces magasins-caféterias de services que sont les actuels établissements de santé. Mais peut-être qu'à long terme, l'étape d'hyperprofessionnalisation, comme suicide progressif des professions, est indispensable à une nécessaire déprofessionnalisation du domaine de la santé.

Par ailleurs, quant aux CLSC, l'action communautaire venait en contradictions avec les impératifs bureaucratiques syndicaux, et il est assez net que les syndicats professionnels et autres ont tenté d'infiltrer et de saboter les CLSC où se dessinait une action plus progressiste, de sorte que la déprofessionnalisation et l'action communautaire perdirent du terrain, sauf en quelques endroits où elles n'étaient pas encore menaçantes pour l'ordre bureaucratique établi (syndicats, corporations professionnelles et gouvernement).

De plus, la poursuite simultanée de deux objectifs réalisables (intégration de la dimension sociale et innovation des pratiques médicales par l'équipe clinique multi-disciplinaire) compromit leur réalisation du fait de leur intéraction négative.

D'autre part, contrairement aux régions rurales, les citoyens impliqués dans les CLSC des régions urbaines s'intéressaient moins aux besoins perçus par la population visée que par les besoins conçus par eux; d'où l'éclatement et la mise en tutelle de certains CLSC. Or, à aucun moment, la Commission n'aborde de front le problème des résistances qu'il y aurait au changement ainsi que les stratégies à adopter face à différentes éventualités.

Enfin, la Commission évoque peu ou pas les problèmes qui pourraient éventuellement être suscités par l'implantation des réformes qu'elle propose, principalement pour les travailleurs de la santé: l'absence de stratégie de changement, à l'exception peut-être de la suggestion des différentes formes souhaitées de CLS (Cen-

1. Cf. apparition et croissance des effectifs de travailleurs sociaux.

2. M. Renaud, op., cit., H. Wallot — "Une Omission de taille dans le mandat de la C.E.U.", Le Devoir, 12 octobre 1977.

3. Op. cit.

tres Locaux de Santé), a renforcé les habitudes technocratiques d'un Etat faible qui a toujours besoin de mesurer sa puissance dans l'épreuve des législations autoritaires.

Les secondes raisons tiennent au fait que la réforme de la santé n'a pas appliqué dans leur cohérence et dans leur totalité les recommandations de la Commission: par exemple, la Commission préconisait un "budget normalisé" (et non le "budget global" comme le croit M. Renaud) qui nécessitait un entraînement et un recyclage pour les administrateurs déjà en poste dans les hôpitaux: le gouvernement appliqua un "budget global" requérant encore plus d'expertise administrative sans pour autant s'assurer du recyclage de certains administrateurs d'hôpitaux. Si bien, qu'à écouter certaines discussions lors de rencontres entre différents acteurs du système de santé, tous (y compris l'Etat) s'accusent mutuellement de ne pas avoir le pouvoir requis pour faire son travail, ce qui laisse croire que certains utilisent souvent de tels arguments pour masquer leur incompétence ou leur piètre performance.

D'autres exemples sont: un nombre accru de régions plus petites, l'absence de hiérarchisation des centres hospitaliers, etc. . .

Par ailleurs, une partie de l'insatisfaction provient sans doute du fait que la loi 65, a suscité un semblant de participation après de très hautes voltiges rhétoriques, ce qui a désillusionné et déçu plusieurs âmes généreuses sinon bénévoles qui ont fait des efforts de participation.

Les troisièmes raisons tiennent à des phénomènes sociaux que la Commission pouvait difficilement prévoir: ainsi en est-il des comportements syndicaux, des négociations d'un Front Commun des travailleurs du secteur public, des grèves dures à l'égard du public, exacerbées par des politiciens maladroits qui ont dû payer la note en versant des salaires beaucoup plus élevés que le secteur privé d'une province économiquement colonisée par le capital anglo-américain. De même, à défaut d'objectifs opérationnels de santé très précis, et à défaut d'une véritable décentralisation des pouvoirs, la participation, loin d'être un moyen comme elle l'était dans le rapport de la Commission, est devenue une fin en soi en tant que façade consolatrice de l'absence de pouvoir à partager: or, dans un contexte d'inégalité flagrante de revenus et de privilèges des acteurs de cette participation, cette dernière est devenue le prétexte à des conflits interprofessionnels et intersyndiqués sur les barricades des privilèges professionnels exclusifs.

Enfin, en adoptant une politique qui freinait l'incitation des citoyens à recueillir des fonds pour leurs établissements de santé et à participer plus directement au financement de l'investissement et de l'entretien de certains établissements, le gouvernement développait dans la population une attitude d'attente passive, car toute participation ne touchait pas les questions fondamentales, lesquelles ont toujours une connotation financière à laquelle un pouvoir est toujours associé. Il s'ensuit que les établissements sont devenus d'éventuels royaumes d'autogestion (quel danger en l'absence d'une situation de marché!) pour les professionnels de la santé qui y ont fait ainsi prévaloir leurs conflits.

On comprendra pourquoi ainsi plusieurs des problèmes identifiés par la Commission Castonguay-Nepveu qui devaient être résolus ne l'ont pas été, de sorte que la description de l'état actuel du système de santé, qu'on trouve dans les premiers tomes du rapport de la Commission, conserve toute son actualité. Il ne fait aucun doute que la prochaine réforme de la santé se fera en parallèle du système de santé actuel par les consommateurs regroupés, à l'abri des professionnels et des bureaucrates, qui disent connaître leur bien et qui le veulent à tout prix.

Résumé

Dans le troisième article de cette série, l'auteur montre les facteurs ayant conduit aux modifications apportées par la Loi 65 aux recommendations de la Commission Castonguay-Nepveu.

Dans le dernier article de cette série, l'auteur tente d'expliquer brièvement l'échec partiel de la réforme qui a été, sur plusieurs plans, plus rhétorique que réelle.

Summary

This third article explains the various steps having led to the final version of Bill 65 (Chapter 49) which modifies all the health services structures in Quebec with a special emphasis on the role of the citizens and the professionals in the decision-making processes.

The last article gives some explanations for the partial failure of the health changes in Quebec: new socio-political groups, defects in the concepts of Castonguay Commission Report, defect in the way law applied that Report, and finally, unpredictible social factors.

American College of Physicians
MEDICAL KNOWLEDGE
SELF ASSESSMENT PROGRAM
MKSAP V

Les médecins d'expression française peuvent obtenir une version française des questions à choix multiple de MKSAP V sans frais supplémentaires.

Pour renseignements s'adresser au:

docteur J. H. Darragh
Directeur des affaires des associés
LE COLLÈGE ROYAL
DES MÉDECINS
ET
CHIRURGIENS DU CANADA
74, avenue Stanley
Ottawa, Ontario K1M 1P4

Congrès international tripartite des médecins francophones

52e Congrès de l'AMLFC Québec, 3-6 octobre 1979

Regroupant:
Association des médecins
de langue française du Canada

Société médicale des Antilles
et de la Guyane Françaises

Association mondiale
des médecins francophones

Les exposants pharmaceutiques sont bienvenus.

Pour de plus amples renseignements, entrez en communication avec

Manon Marchand
adjoint au directeur
866-2053

Tribune éditoriale

André Arsenault

D'être connu et reconnu

Il est toujours étonnant de constater combien des hommes qui, comme Herbert H. Jasper, ont marqué plusieurs générations de chercheurs demeurent relativement peu connus en dehors de leur milieu physique de travail et de la discipline spécifique au sein de laquelle ils ont oeuvré. Il en est de ce genre de chercheurs comme des agriculteurs: ayant choisi leur lopin, ils y fendent la terre-mère de l'ignorance, y ensemencent leurs hypothèses et en vérifient la concordance avec les lois de la Nature en recueillant ce qui en sort, parfois le chiendent, parfois le blé qui nourrit l'esprit. J'ai vu Herbert Jasper caché dans le sous-bois qui entoure sa résidence au bord du Lac Memphrémagog, je l'ai imaginé tirant l'écoute de son voilier, l'Aura, comme je le devine dans son laboratoire: un homme d'abord écoutant et réceptif aux signaux signifiants en provenance des tissus, des systèmes, des êtres vivants qui lui sont accessibles dans l'espace et dans le temps. Il me raconte comment il en est arrivé à baptiser son voilier Aura. A la surface du mot se trouve bien sûr l'aura épileptique et il n'y a rien d'étonnant à ce qu'un homme qui, comme lui, a tant travaillé dans ce domaine précis pense à un mot si proche de sa discipline. Mais où est le lien entre l'aura et la voile? Sous la surface du mot, encodé dans sa genèse, se cache un autre mot, la brise, venant de l'étymologie grecque, le premier patient dont on a décrit l'aura parlant d'une sensation de brise sur ses jambes. Ainsi les mots sont-ils à la fois des maisons et des cachettes: ils ont de l'extérieur une stature explicite par leur architecture phonétique mais ce qui les habite est souvent étonnant.

Monsieur Jasper s'est vu attribuer, au congrès d'octobre 1978, le Prix de l'Oeuvre scientifique de l'Association des médecins de langue française du Canada. Les récipiendaires de ce prix ont été successivement messieurs Armand Frappier (1970), Albert Jutras (1972), Hans Selye (1974) et Charles-Philippe Leblond (1976). Ce prix est décerné à tous les deux ans à un médecin d'expression française pour l'ensemble de son oeuvre scientifique. L'AMLFC veut par ce geste contribuer à faire connaître ces hommes de science mais surtout veut reconnaître publiquement le caractère signifiant et fertile de leur contribution aux yeux de la profession médicale dans son ensemble.

L'essai "Philosophie ou physique - Esprit ou molécules" que vous prendrez plaisir à lire dans la présente livraison de l'Union Médicale a été repiqué d'un livre publié chez MIT Press intitulé: "The Neurosciences - Paths of Discovery"[1]. On y trouve une série de témoignages et d'essais écrits par les grands noms en sciences neurologiques, dont plusieurs Prix Nobel. Chaque auteur y raconte son cheminement sur les sentiers de la découverte dans un style narratif plus que descriptif. Cette heureuse initiative permet de donner un relief et une couleur à la discipline en situant chaque acquisition dans son univers contextuel. Ceci permet au lecteur de suivre un guide et facilite grandement le premier contact avec cette discipline. On trouve dans le dernier chapitre un essai sur la nature de la recherche en sciences neurologiques qui débouche sur la philosophie des sciences et l'apparente contradiction entre créativité et productivité. On y dit en particulier que la découverte commence par l'insolite, par ce qui demeure inexpliqué dans l'état des théories. Ne peut-on en dire autant des humains qui se dressent dans notre champ de conscience, et que l'on se sent poussé à découvrir et à faire reconnaître?

[1]Neurosciences Path of Discovery. New edition edited by Worden, F.G. & al., 1975, MIT Press.

Invitation spéciale p. 964

Prix des annonceurs

Association des médecins de langue française du Canala 964

Ayerst, Laboratoire
(Inderal) 915-916-917

Boehringer, Ingelheim (Canada) Ltée
(Canesten) 905-906
(Persantine) 925-926
(Catapres) 955-956-957-958

Bureau Laitier du Canada 900

Ciba
(Ludiomil) ..... 4e couv. et 918

Collège Royal des médecins et chirurgiens du Canada
(Avis — Examens) 903
(American College of Physicians) 963

Dow Pharmaceuticals
(Lorelco) 880-881-931

C.E. Frost
(Blocadren) 945-946-947

Geigy
(Anafranil) 895-928
(Anturan) 923-928

Hoffmann–LaRoche Ltée
(Dalmane) 872-873

Hôpital Général Chaleur
(Orthopédiste) 937

Merck Sharp & Dohme Canada Ltd.
(Aldomet) 885-886-887-888-889

Pfizer Company Limited
(Diabinese) 897

Sandoz Canada Ltée
(Visken) 935-936

Schering Canada
(Diprosone) 870-871
(Vanceril) 938-948

Smith Kline & French Canada Ltée
(Dyazide) ..... 3e couv. et 966

E.R. Squibb Ltd.
(Corgard) 875-876-877-878
(Kenacomb) 898-952
(Halog) 932

Syntex Ltée
(Norinyl) 891
(Synalar) 893

Upjohn, Compagnie du Canada
(Motrin) ..... 2e couv. et 869

Dyazide® Abaisse la tension artérielle et conserve le potassium

Avant de prescrire, veuillez consulter le CPS pour les renseignements généraux. En voici un bref résumé:

POSOLOGIE ADULTE: Hypertension — la posologie d'attaque est d'un comprimé deux fois par jour, après les repas. La dose peut ensuite être augmentée ou réduite, selon les cas. Si deux comprimés par jour, ou plus, sont nécessaires, on les administrera en doses fractionnées. Oedème — la posologie d'attaque est d'un comprimé deux fois par jour, après les repas. Après retour au poids normal, on peut instituer une cure d'entretien d'un comprimé par jour. Ne pas dépasser quatre comprimés par jour.

INDICATIONS: Hypertension légère ou modérée chez les malades accusant de l'hypokaliémie et chez ceux pour qui la déplétion potassique est tout particulièrement dangereuse (digitalisés, par ex.). Les médecins ne sont pas unanimes sur l'occurrence et/ou la signification clinique de l'hypokaliémie chez l'hypertendu traité aux diurétiques du type thiazide seuls, ni sur l'emploi des associations antikaliuriques comme traitement systématique de l'hypertension. Oedèmes liés à l'insuffisance cardiaque globale, à la cirrhose, au syndrome néphrotique; oedème produit par les stéroïdes et oedème idiopathique. 'Dyazide' est précieux chez les oedémateux dont la réaction aux autres diurétiques est inadéquate.

CONTRE-INDICATIONS: Dysergie rénale grave ou évolutive (notamment augmentation de l'oligurie et de l'azotémie) ou accroissement de l'atteinte fonctionnelle hépatique. Hypersensibilité. Potassium sérique élevé. Allaitement.

MISE EN GARDE: Les suppléments potassiques ne doivent pas être employés avec 'Dyazide' car l'hyperkaliémie peut en résulter. On a signalé de l'hyperkaliémie (>5,4 mEq/l) chez divers malades: de 4% chez les moins de 60 ans à 12% chez les personnes de 60 ans et plus — l'occurrence totale étant inférieure à 8%. En de rares cas, on a observé conjointement des troubles cardiaques. Procéder à des dosages périodiques du potassium, surtout chez les personnes âgées, chez les diabétiques ou lorsqu'une insuffisance rénale est soupçonnée ou avérée. Si l'hyperkaliémie se manifeste, cesser l'administration de 'Dyazide' et le remplacer par une thiazide seule. L'occurrence d'hypokaliémie est plus faible avec 'Dyazide' qu'avec les thiazides seules; toutefois, si elle se manifeste, elle peut entraîner une intoxication digitalique.

PRÉCAUTIONS: Effectuer périodiquement des épreuves de laboratoire (azote uréique, électrolytes, par ex.) et un E.C.G., surtout chez les personnes âgées, chez les diabétiques, dans les cas d'insuffisance rénale et chez ceux qui ont accusé de l'hyperkaliémie au cours d'un précédent traitement à l'aide de 'Dyazide'. Il peut se produire un déséquilibre électrolytique, notamment chez les malades soumis à des régimes pauvres en sel ou à de fortes doses de 'Dyazide' pendant de longues périodes. Suivre de près les cirrhotiques aigus pour déceler rapidement tout signe de coma hépatique. On peut observer une rétention d'azote réversible. Les malades doivent être observés régulièrement par suite de l'occurrence possible de dyscrasies sanguines, d'atteinte hépatique ou d'autres réactions idiosyncrasiques. Effectuer les épreuves de laboratoire nécessaires. Des réactions de sensibilisation peuvent se produire chez les malades ayant des antécédents d'allergie ou d'asthme. Il est recommandé de pratiquer des analyses hématologiques périodiques chez les cirrhotiques avec splénomégalie. Ajuster la posologie des antihypertenseurs administrés conjointement. Les effets antihypertenseurs de 'Dyazide' peuvent être accrus chez le malade ayant subi une sympathectomie. L'hyperglycémie et la glycosurie peuvent se produire. Chez les diabétiques, les besoins en insuline peuvent se trouver modifiés. Il arrive qu'apparaissent l'hyperuricémie et la goutte. On a signalé que les thiazides provoquent parfois une exacerbation ou une activation du lupus érythémateux disséminé. On a constaté des altérations pathologiques des parathyroïdes chez des personnes soumises à un traitement prolongé par les thiazides. Le triamtérène peut provoquer une diminution de la réserve alcaline avec possibilité d'acidose métabolique. Il est possible que l'administration de 'Dyazide' provoque une élévation des transaminases. Les thiazides peuvent diminuer la réaction artérielle à la noradrénaline et accroître l'effet paralysant de la tubocurarine; par conséquent, on agira avec circonspection chez des malades sur le point de subir une intervention chirurgicale. Les thiazides traversent la barrière placentaire et se retrouvent dans le lait maternel. Il peut en résulter, chez le foetus ou le nouveau-né, une hyperbilirubinémie, une thrombocytopénie, une altération du métabolisme glucidique et autres réactions indésirables qui se sont produites chez l'adulte. Ne pas prescrire aux femmes enceintes à moins que le médicament ne soit considéré comme essentiel à la santé de la malade.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES: Les effets secondaires suivants sont liés à l'emploi des thiazides ou du triamtérène:
Voies digestives: xérostomie, anorexie, irritation gastrique, nausées, vomissements, diarrhée, constipation, ictère cholestatique, pancréatite, inflammation des glandes salivaires. Les nausées peuvent généralement être évitées en administrant le médicament après les repas. Ne pas oublier que les nausées et les vomissements peuvent aussi indiquer un déséquilibre électrolytique (voir "Précautions").
Système nerveux central: étourdissements, vertiges, paresthésies, céphalées, xanthopsie.
Réactions dermatologiques par hypersensibilité: fièvre, purpura, anaphylaxie, photophobie, éruptions cutanées, urticaire, périartérite noueuse.
Réactions hématologiques: leucopénie, thrombocytopénie, agranulocytose, anémie aplastique.
Réactions cardiovasculaires: l'hypotension orthostatique peut se manifester et peut être aggravée par l'alcool, les barbituriques ou les narcotiques.
Déséquilibre électrolytique (voir "Précautions").
Réactions diverses: hyperglycémie, glycosurie, hyperuricémie, spasmes musculaires, faiblesse, impatience motrice, troubles transitoires de l'accommodation.

PRÉSENTATION: Comprimés orange clair, sécables, monogrammés SK&F E93, en flacons de 100, 500, 1,000 et 2,500. DIN 181528

Dyazide®
25 mg d'hydrochlorothiazide
50 mg de triamtérène
Le choix logique
PAAB CCPP
SK&F Smith Kline & French Canada Ltd. Montréal, Québec H4M 2L6

Hypertension? . . . Hypokaliémie? . . . Fidélité au traitement?

Comment traiter l'hypokaliémie thiazidique?

Dans un récent article, on a constaté que les associations de deux substances pouvaient simplifier le traitement de certains hypertendus.

« Nous avons récemment été portés à prescrire des comprimés contenant une association de diurétiques: un antikaliurique et un dérivé sulfamidé. Cela afin de maîtriser l'hypokaliémie d'origine diurétique sans embarrasser le malade en lui prescrivant, en plus, du potassium. » [1]

Postgraduate Medicine, 1976

ou

Dyazide®

(25 mg d'hydrochlorothiazide, 50 mg de triamtérène)

pour abaisser la tension artérielle tout en conservant le potassium.

RENSEIGNEMENTS GÉNÉRAUX COMPLETS SUR DEMANDE.

SK&F une societe SmithKline

SMITH KLINE & FRENCH CANADA LTD.
Montréal (Québec) H4M 2L6

[1] "Factors Influencing the Choice of Antihypertensive Agents" Postgraduate Medicine, vol. 60, no 1, juillet 1976

Pour sortir du tunnel de la dépression...

Ludiomil
Précurseur d'une nouvelle génération d'antidépresseurs

Efficace dans une vaste gamme d'états dépressifs
Le LUDIOMIL constitue un traitement efficace de nombreuses formes de la maladie dépressive: son action favorable sur l'humeur allège également de nombreux symptômes somatiques fréquemment liés à la dépression.

Action rapide
On a pu constater que le LUDIOMIL a un début d'action beaucoup plus rapide que les antidépresseurs tricycliques.[1, 2, 3]

Bonne tolérance
Le LUDIOMIL a une activité anticholinergique moindre que celle des antidépresseurs tricycliques.[4]

Une seule dose par jour, au coucher
Le LUDIOMIL peut être prescrit à raison d'une dose quotidienne unique, une fois que la posologie optimale a été fixée, sans que son efficacité ou que son effet thérapeutique en soit modifié. Ce régime posologique simplifié est d'ailleurs un facteur d'encouragement à suivre régulièrement le traitement et il supprime également la nécessité d'adjoindre des tranquillisants ou des hypnotiques à l'antidépresseur.[4]

Renseignements thérapeutiques à la page 918

CIBA
DORVAL, QUÉBEC

C-7117

Ludiomil®
simplifie le traitement de la dépression

BIBLIOTHÈQUE NATIONALE DU QUÉBEC
REÇU LE
SEP 10 1979