fondée en 1872

L'Union Médicale du Canada

Volume 113
Numéro 6
Juin 1984

PER
U-18

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



1908 Dispensaire de quartier **1928** "Petit" hôpital 89 lits **1933** 415 lits **1945** École des infirmières **1960** Reconnaissance universitaire **1973** Santé communautaire **1978** Centre de recherches cliniques **1982** Laboratoire de santé publique **1984 Complexe hospitalier unique au Québec**

75 ans d'hospitalité

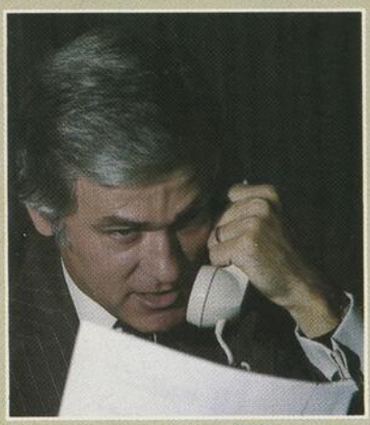
BIBLIOTHEQUE NATIONALE
RUREAU DU DEPOT LEGAL, #PERIOD.
1700, RUE ST-DENIS
MONTREAL, QUE H2X 3K6

Lorsque l'objectif est la prophylaxie de l'angine

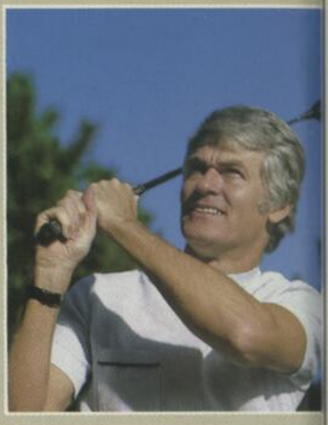
Isordil* d'abord

dinitrate d'isosorbide

Efficacité et acceptabilité démontrées chez la plus grande diversité de patients







Prophylaxie prolongée contre la douleur angineuse

L'administration d'une dose unique d'Isordil augmente la tolérance à l'exercice, en présence d'angine, pour une période pouvant durer jusqu'à huit heures.[1]

1 Thadani, U., et al., Circulation 1980; 62:491.
2 Monographie du produit, 1981.

Moins de contre-indications qu'avec les bêta-bloquants

Isordil convient à la majorité des patients angineux. Contrairement aux bêta-bloquants, Isordil n'est pas contre-indiqué chez les patients souffrant d'asthme, de diabète, de rhinite allergique ou d'insuffisance cardiaque.[2]



Isordil* d'abord

dinitrate d'isosorbide

Pour une meilleure qualité de vie.

Wyeth

Wyeth Ltée,
Downsview, Ontario M3M 3A

*Marque déposée

Renseignements thérapeutiques page 516

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

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

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

Une présence nationale et internationale

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

Des services sur mesure

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

fondée en 1872

L'Union Médicale du Canada

Volume 113
Numéro 6
Juin 1984

Revue scientifique mensuelle publiée par l'Association des médecins de langue française du Canada
Hugues Lavallée, *président*
François Lamoureux, *vice-président*
Bernard Leduc, *secrétaire*
Pierre Doucet, *trésorier*

Conseil de rédaction

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

Équipe de rédaction

Marcel Cadotte, *rédacteur en chef*
Louise Chabalier, *adjointe au rédacteur en chef*
Marcel Rochon, *rédacteur*
Jacques Tremblay, *rédacteur*
A. Normand Pilotte, *graphiste*
Répertorié dans *Current Contents / Clinical Practice* et *Index Medicus*.

Collaborateurs

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

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

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

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

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

membre du CCAB ANM PAAB CCPP

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

ISSN 0041-6959

DANS LE TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION

Le principal objectif, c'est le contrôle



Offert en comprimés de

- 25 mg
- 50 mg
- 100 mg

CAPOTEN® (captopril) **donne des résultats**

SQUIBB

Innovateurs en médecine cardiovascula

Renseignements thérapeutiques pag

CCPP

CAP-JA1-284-F

fondée en 1872

L'Union Médicale du Canada

Volume 113
Numéro 6
Juin 1984

Notre page couverture



Notre page couverture rappelle aux lecteurs le 75e anniversaire de fondation de l'hôpital Saint-Luc de Montréal. Le docteur Camille Dufault qui a joué le rôle de rédacteur délégué fut l'artisan principal de ce numéro-souvenir.

Remerciements

La publication de ce numéro-souvenir, à l'occasion du 75e anniversaire de fondation de l'hôpital Saint-Luc, fut réalisée grâce aux donateurs suivants qui ont assuré une partie de son financement. Nous les en remercions: Les laboratoires Bristol, Merck-Frosst Canada, Boehringer Ingelheim, ICI-Pharma, Hoffman-La Roche, Lederle, la pharmacie Bédard à Drummondville, le restaurant Au faubourg Saint-Denis, Dufault & associés (assurances) Montréal, Durocher & associés inc. Montréal (assurances).



Tribune éditoriale

Cheminements de l'hôpital Saint-Luc (1962-1984) 432
Jacques Bernier

L'hôpital Saint-Luc. 75 ans d'hospitalité au service de ses malades 433
Jean Leblanc

Concepts nouveaux

Les polypes du côlon : état de la question. Étude de polypes enlevés par coloscopie 435
Denis Bernard, Daniel Tassé et Stephen Morgan

Le traitement de l'acné grave par l'isotrétinoïne 448
Giles P. Raymond

Spondylo-arthropathies séro-négatives et HLA-B27 455
M. Kaludi

Plaquettes, prostaglandines, thromboses et cancer 462
Camille Dufault

Les hormones gastrointestinales : revue fondamentale 477
Pierre Poitras

Les hormones gastrointestinales : revue clinique 482
Pierre Poitras

La sensibilité des anaérobies aux antibiotiques : expérience de l'hôpital Saint-Luc 485
François Lamothe, Anne-Marie Bourgault, Pierre Turgeon, Jean Vincelette, Christiane Gaudreau et Fernand Turgeon

Valeur du test de surcharge orale en calcium pour le diagnostic de l'hyperparathyroïdie primaire 504
F. Gilbert, P. D'Amour, M. Gascon-Barré, J.M. Boutin, L. Dufresne, J.P. Perreault, J. Havrankova, R. Bélanger et R. Matte

Articles originaux

Étude pilote sur le traitement individualisé et non-mutilant des cancers du sein (Expérience personnelle de Saint-Luc de 1970 à 1976) 494
Roger Poisson, Sandra Legault-Poisson, Jean-Philippe Mercier, Jean Côté et Edgar Nassif

L'arthroplastie totale du genou par prothèse Cloutier 512
J.-M. Cloutier

Évaluation de la fonction hépatique par le breath-test à l'aminopyrine (BTA) 517
M. Ampelas, G. Pomier, D. Marleau, P.M. Huet, A. Viallet et J.P. Villeneuve

Étude comparative de la sensibilité des entérobactéries et du *Pseudomonas aeruginosa* à quatre aminosides 522
Pierre Turgeon, François Lamothe, Jean Vincelette, Christiane Gaudreau, Anne-Marie Bourgault et Fernand Turgeon

Comptes rendus

Les comptes rendus des Histoséminaires de l'Université de Montréal (séance de l'hôpital Saint-Luc) :

Le cystadénome biliaire. À propos d'un cas 469
Jean Côté

La tumeur de Merkel 470
Richard Bonneau et Paul Bluteau

La réticulo-histiocytose multicentrique 470
Jean-Marc Verrault

Hémangioblastome capillaire du cervelet et maladie de Von Hippel-Lindau 471
Pierre-Paul Turgeon et Gilles Gariépy

Une complication rare de l'iléostomie : l'iléite préstomale 474
Pierre-Paul Turgeon et André Dumont

Histiocytose maligne associée à une leucémie aigüe myéloblastique 476
Gilles Gariépy

Communications

Les coagulopathies peropératoires chez le cirrhotique et au cours des hépatectomies partielles 465
C. Thuot, G. Pomier-Layrargues, P. Lavoie, L. Duguay, S. Tanguay, P.M. Huet, J.P. Villeneuve et D. Marleau

La "trachéomalacie" d'origine vasculaire 489
Jacques Trudel, Patrick D'Amico, René Lecours, Jean-Victor Patenaude, Roch Parent, André Légaré, Michel Lafortune, Simon Charlebois, Nelson Nadeau, Antoine Rabbat et Jules Trudel

L'ischémie intestinale associée au pontage aorto-bifémoral 508
Jean-François Morin et Antoine G. Rabbat

Surconsommation d'analyses : la responsabilité du laboratoire 526
Raymond Lepage, François Lessard, Pierre Bannon, Yvan Gauthier, Michel Miron et Jean-Gil Joly

L'évaluation de la présence de lésions organiques dans des cas de dysfonction érectile masculine dirigés en thérapie sexuelle 533
Pierre Alarie et Édouard Beltrami

Les stérilets : état actuel au Canada 538
Pierre Fugère

Apprendre à se soigner 540
Gisèle Besner

Les urétrotomies internes 543
Benoit Guertin, Jean-Paul Perreault, Jean-Marie Paquin, Raymond Faucher et François Mauffette

Le syndrome de l'homme raide : décharges posturales d'unités motrices 545
Monique Lefebvre D'Amour, François Couture, Claude Blondin et Louise Hélène Lebrun

Cryptococcose et insuffisance surrénalienne 548
Patrick D'Amico, Paul Bégin, René Lecours, Jean-Victor Patenaude, Jacques Trudel et Ronald Matte

L'hôpital Saint-Luc vu par l'Union médicale en 1932 547

fondée en 1872

L'Union Médicale du Canada

Volume 113
Numéro 6
Juin 1984

Editorial

Improvements at Saint-Luc Hospital (1962-1984) 432
Jacques Bernier

St. Luc Hospital. 75 Years of Hospitality Devoted to its Patients Welfare 433
Jean Leblanc

New Concepts

Colonoscopy in the Management of Polyps : Analysis of 456 Cases 435
Denis Bernard, Daniel Tassé and Stephen Morgan

Treatment of Severe Acne With Isotretinoin 448
Giles P. Raymond

Seronegative Spondylarthritides and HLA-B27 455
M. Kaludi

Platelets, Prostaglandines, Thromboses and Cancer 462
Camille Dufault

Gastrointestinal Hormones : Review of Fundamental Data 477
Pierre Poitras

Gastrointestinal Hormones : Review of Clinical Data 482
Pierre Poitras

Antimicrobial Susceptibility of Anaerobic Bacteria. Experience of Saint-Luc Hospital 485
François Lamothe, Anne-Marie Bourgault, Pierre Turgeon, Jean Vincelette, Christiane Gaudreau and Fernand Turgeon

Value of Oral Calcium Loading Test in the Diagnosis of Primary Hyperparathyroidism 504
F. Gilbert, P. D'Amour, M. Gascon-Barré, J.M. Boutin, L. Dufresne, J.P. Perreault, J. Havrankova, R. Bélanger and R. Matte

Original Articles

Pilot Study on the Individualized Non-Mutilating Treatment of Breast Cancer (Personal Experience from 1970 to 1976) 494
Roger Poisson, Sandra Legault-Poisson, Jean-Philippe Mercier, Jean Côté and Edgar Nassif

Results of a Total Knee Arthroplasty with a Cloutier Prosthesis 512
J.-M. Cloutier

Assessment of Liver Function by the Aminopyrine Breath-Test 517
M. Ampelas, G. Pomier, D. Marleau, P.M. Huet, A. Viallet and J.P. Villeneuve

Comparative Susceptibility of Four Aminoglycoside Antibiotics Against *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa* 522
Pierre Turgeon, François Lamothe, Jean Vincelette, Christiane Gaudreau, Anne-Marie Bourgault and Fernand Turgeon

Proceedings

Proceedings of the Slide Seminars of the Université de Montréal (St-Luc Hospital Session) :

Biliary Cystadenoma. Report of a Case. 469
Jean Côté

Merkel Tumor 470
Richard Bonneau and Paul Bluteau

Multicentric Reticulohistiocytosis 470
Jean-Marc Verrault

Capillary Hemangioblastoma of Cerebellum and Von Hippel-Lindau's Disease 471
Pierre-Paul Turgeon and Gilles Gariépy

Prestomal Ileitis : A Rare Complication of Ileostomy 474
Pierre-Paul Turgeon and André Dumont

Malignant Histiocytosis Associated with Acute Myeloblastic Leukemia 476
Gilles Gariépy

Communications

Operative Coagulopathy in Cirrhotic Patients and During Partial Hepatectomy 465
C. Thuot, G. Pomier-Layrargues, P. Lavoie, L. Duguay, S. Tanguay, P.M. Huet, J.P. Villeneuve and D. Marleau

Vascular Tracheomalacia 489
Jacques Trudel, Patrick D'Amico, René Lecours, Jean-Victor Patenaude, Roch Parent, André Légaré, Michel Lafortune, Simon Charlebois, Nelson Nadeau, Antoine Rabbat and Jules Trudel

Intestinal Ischemia Complicating Aorto-Femoral Reconstruction 508
Jean-François Morin and Antoine G. Rabbat

Test Abuse : The Responsibility of the Laboratory 526
Raymond Lepage, François Lessard, Pierre Bannon, Yvan Gauthier, Michel Miron and Jean-Gil Joly

Evaluation of Organicity in Cases of Male Erectile Dysfunction Referred in Sexual Therapy 533
Pierre Alarie and Édouard Beltrami

Current Status of IUD's in Canada 538
Pierre Fugère

Learning Self-Care 540
Gisèle Besner

Internal Uretrotomy 543
Benoit Guertin, Jean-Paul Perreault, Jean-Marie Paquin, Raymond Faucher and François Mauffette

Stiff-Man Syndrome : Posturally Related Discharge of Motor Units 545
Monique Lefebvre D'Amour, François Couture, Claude Blondin and Louise Hélène Lebrun

Cryptococcosis and Adrenal Failure 548
Patrick D'Amico, Paul Bégin, René Lecours, Jean-Victor Patenaude, Jacques Trudel and Ronald Matte

Jacques Bernier[1]

Cheminements de l'hôpital Saint-Luc (1962-1984)



Le 75e anniversaire de l'hôpital Saint-Luc marque un événement majeur de son histoire et permet d'évoquer certaines orientations de ce long cheminement. D'une part, sa tradition d'hospitalité est tellement légendaire qu'elle fait partie intégrante de son fonctionnement; ses transformations physiques et géographiques, la variété de ses programmes en font un complexe hospitalier unique au Québec; à cette enseigne particulière, signalons qu'un climat de coopération médico-administrative solidement entretenu et qui est une des caractéristiques du milieu n'a pas été étranger à cette réalisation. D'autre part, son évolution étonnante des 20 dernières années en a permis un épanouissement scientifique et pédagogique dont les retombées font l'objet des publications de ce numéro spécial qui lui est consacré.

Cette contribution particulière est signée d'une note d'excellence : elle veut signaler l'engagement, le dynamisme et la clairvoyance d'une équipe et elle mérite d'atteindre une clientèle avisée : parmi celle-ci, figure un nombre incalculable d'anciens stagiaires internes et résidents qui se sont prévalus d'une exposition professionnelle et pédagogique d'une durée variable, s'en sont inspirés pour la transposer avec succès au plan professionnel, professoral et scientifique dans leurs régions respectives ou leurs pays d'origine. À cette grande famille, nous déposons notre message d'amitié et de fidélité.

Partenaire d'institutions voisines qui ont une plus longue tradition d'enseignement, l'hôpital Saint-Luc apporte une contribution plus récente mais sûrement équivalente en terme d'excellence dans une foule de domaines. Du reste, cette pensée pédagogique est à la base de l'ensemble de nos opérations et de nos développements et s'ajoute dans l'élaboration de nos mandats sociaux en matière de gériatrie, gérontologie et de désintoxication. Saint-Luc a su s'adapter aux chambardements sociaux sans perdre de vue ses objectifs primordiaux, ses responsabilités à tous les niveaux, son engagement vis-à-vis la population et la faculté de médecine.

Remontant aux années 60, au tout début de ce renouveau, nombreux furent ceux qui affirmaient, sans méchanceté sans doute, que "l'aventure Saint-Luc" n'aurait qu'une durée bien éphémère! Il fallait mal connaître les hommes qui avaient relevé un défi, leur entêtement, leur ténacité et leur volonté de s'inscrire au chapitre.

1984, vingt-trois ans plus tard, des nouvelles générations rompues à cette école de pensée prennent graduellement la relève, consolident les structures et veulent consacrer l'effort consenti par les pionniers.

Toutefois, en terme de participation à cette contribution scientifique livrée dans ce numéro spécial, c'est l'ensemble de toute l'équipe médicale qui s'inscrit sous le signe de l'amitié et de la collaboration et, ce faisant, croit servir de guide et, avouons-le, de modèle.

1) M.D., F.R.C.P. (c). Directeur des services professionnels et coordonnateur de l'enseignement, hôpital Saint-Luc, Montréal.

Jean Leblanc[1]

L'hôpital Saint-Luc

75 ans d'hospitalité au service de ses malades



Soixante-quinze ans, c'est toute une vie qui mérite d'être soulignée. C'est pourquoi, je voudrais d'abord remercier l'Union médicale du Canada d'ouvrir toutes les pages de ce numéro spécial à l'hôpital Saint-Luc à l'occasion de son 75e anniversaire de fondation.

D'hier à demain

La première réputation de l'hôpital Saint-Luc repose sur la mission qu'il s'est donnée dès sa fondation : prodiguer des soins de haute qualité à tous, sans distinction de langue, de race ou de fortune. Ainsi, dès 1908, lorsque le docteur F.A. Fleury obtenait les premières lettres de créances et ouvrait le premier dispensaire au 88 de la rue Saint-Denis, son souci premier était de soigner des enfants issus d'une population en majorité laborieuse et démunie.

Depuis ce temps, l'hôpital Saint-Luc a multiplié ses champs d'intervention et il a épousé des vocations multiples. Il a su évoluer et se développer en parfaite harmonie avec son milieu. L'hôpital Saint-Luc est aujourd'hui un centre hospitalier général ultraspécialisé de soins de courte durée. Que ce soit en urologie, en médecine interne, en hépatologie, en chirurgie digestive ou en d'autres domaines de la médecine, la présence des membres de l'équipe médicale de Saint-Luc s'est toujours manifestée par l'appétit intellectuel, la soif de la connaissance démontrée par chacun des membres de cette extraordinaire équipe.

Un centre majeur d'enseignement universitaire

L'hôpital Saint-Luc s'est affilié à l'Université de Montréal dès 1935. La qualité de l'enseignement dispensé ne fait aucun doute. Niveau collégial, universitaire ou simple stage d'observation, c'est par centaines que des étudiants, médecins, infirmiers et infirmières, d'ici et d'ailleurs, viennent, à chaque année, y chercher leur formation professionnelle, ajouter à leur expérience des connaissances nouvelles, ou simplement faire une mise à jour.

Intimement liée à l'enseignement, la recherche s'est développée à partir de 1966 et elle a rapidement dépassé toutes les attentes sous la bonne direction de son fondateur, le docteur André Viallet. Les chercheurs du Centre de recherches cliniques étonnent par la qualité de leurs travaux, notamment dans les domaines suivants : l'endocrinologie, le métabolisme du calcium, la glande parathyroïde, le métabolisme des médicaments, la bactériologie, le diabète, le cancer du sein, la prothèse du genou, les fonctions du pancréas, la greffe hépatique, le métabolisme rénal, les hormones du tube digestif et les maladies gynécologiques.

Saint-Luc à l'heure de la prévention

Depuis juin 1982, l'hôpital Saint-Luc a accepté de gérer et d'exploiter le Laboratoire de santé publique du Québec situé à Sainte-Anne de Bellevue. Délaissant progressivement les activités de première ligne, ce laboratoire d'État accroîtra, au cours des prochaines années, ses activités de deuxième ligne et troisième ligne. Ses mandats regroupent le diagnostic, le contrôle des épidémies, la référence à plusieurs secteurs de la microbiologie, la recherche et l'enseignement.

Centre hospitalier à mission communautaire, c'est encore l'hôpital Saint-Luc qui a reçu le mandat de gérer le département de santé communautaire le plus densément peuplé du

1) Directeur général, hôpital Saint-Luc

Québec : soit 250 000 personnes, près du quart de la population totale de Montréal, concentrée sur le territoire le plus petit, où plus de 600 000 personnes y travaillent le jour.

Conscient de sa mission sociale aussi, l'hôpital Saint-Luc a établi et pratique depuis longtemps un programme d'humanisation des soins qui va de l'élaboration et l'implantation des chambres de naissance à la gériatrie avec une distinction toute particulière pour l'hébergement en possédant un centre d'accueil à l'intérieur de ses murs.

Vers le jumelage médico-chirurgical

C'est grâce au docteur Jacques Bernier et à une équipe de jeunes médecins enthousiastes que l'Université de Montréal reconnaît le centre comme un hôpital d'enseignement universitaire en 1960. Le dynamisme et la compétence des spécialistes de Saint-Luc ont permis l'organisation et le jumelage médico-chirurgical de seize spécialités (la gastroentérologie et la chirurgie digestive, par exemple) mariage qui favorise la concertation des médecins et chirurgiens d'une même spécialité ou de spécialités différentes pour l'élaboration de nouveaux concepts de soins, de traitements et d'interventions.

Un exemple de coopération

À l'hôpital Saint-Luc, les médecins et les administrateurs ont compris depuis longtemps que chacun doit travailler en équipe, dans le respect des connaissances et de la compétence de chaque discipline. Tout cela en vue d'offrir la meilleure qualité de soins aux patients. L'évolution administrative s'est toujours faite en appliquant le principe qu'autorité et responsabilité vont de pair. Et l'on peut dire que l'essentiel des principes que l'on retrouve dans la loi 27, ainsi que le projet de règlements concernant la participation médicale à la gestion, sont mis en application dans notre milieu depuis déjà plusieurs années.

Les mêmes soins et l'équilibre budgétaire

L'une des caractéristiques de l'hôpital Saint-Luc, tout au cours de son évolution, a été cette capacité de s'ajuster et de trouver des solutions qui lui ont permis d'évoluer rapidement et ce, parfois dans des conditions très difficiles. Rappelons-nous l'époque des années '30 où la crise touchait toute la population. À ce moment de son histoire, l'hôpital Saint-Luc a conclu des ententes de services avec la ville de Montréal et le gouvernement fédéral afin d'obtenir des fonds nécessaires pour boucler le budget. Aujourd'hui, toutes les institutions du réseau des Affaires sociales du Québec doivent continuer à assurer les mêmes services à la population et cela, malgré une période de restrictions budgétaires. C'est un défi que Saint-Luc a relevé avec succès.

Le personnel de l'hôpital a démontré un sens extraordinaire de l'adaptation aux besoins de l'heure et a réussi à répondre aux exigences administratives et ministérielles, sans pour autant diminuer la qualité des soins et l'excellence de l'institution. Mieux encore, l'hôpital a progressé en menant à terme différents projets amorcés avant les années de contraintes.

Finalement, c'est l'ensemble de toutes ces caractéristiques qui font aujourd'hui de l'hôpital Saint-Luc un complexe hospitalier unique au Québec.

Les polypes du côlon: état de la question
Étude de polypes enlevés par coloscopie

Denis Bernard[1], Daniel Tassé[1] et Stephen Morgan[1]

Résumé

Le traitement des polypes du côlon a été complètement transformé par l'addition du coloscope à notre arsenal thérapeutique. 95% des lésions peuvent être atteintes et enlevées par coloscopie et 51% sont des adénomes dont 77% sont de type tubulaire, 14% tubulo-villeux et 9% villeux. Deux tiers des adénomes sont situés au rectum ou au côlon sigmoïde et l'autre tiers dans le côlon proximal au sigmoïde. L'incidence de cancer envahissant dans les adénomes est de 6,3%.

L'excision des lésions polypoïdes par coloscopie dont le taux de complications inférieur à 2% évite plusieurs laparotomies et remplace l'observation radiologique prolongée des lésions trop petites pour justifier une laparotomie.

La coloscopie se veut également une arme efficace dans le contrôle du cancer du côlon par le dépistage des lésions précoces à un stade asymptomatique et comme prévention de plusieurs cancers par polypectomie systématique.

L'avènement de la coloscopie vers 1970 a complètement modifié notre attitude diagnostique et thérapeutique dans le domaine des affections du côlon en rendant possible la détection, l'inspection, la biopsie et l'exérèse de lésions synchrones[1].

La coloscopie a déjà fait ses preuves pour l'investigation des rectorragies inexpliquées[2-4] ou d'une image anormale ou suspecte sur une radiographie après lavement baryté. On lui reconnaît également un rôle dans la surveillance à court et à long terme des malades opérés de cancer[5-7], dans le dépistage de néoplasies précoces chez les patients considérés comme à haut risque[8,11], dans l'évaluation pré et périopératoire des malades atteints de cancer du côlon afin d'éliminer d'autres lésions synchrones[12].

Mais sans contredit l'apport le plus considérable de la coloscopie réside dans le diagnostic et le traitement des lésions polypoïdes du côlon[13,14]. Cette contribution est d'autant plus significative puisque maintenant il est généralement reconnu que la relation séquentielle polype-cancer existe et que, bien que le risque de transformation maligne des polypes soit relativement bas (entre 4 et 11%[13,16]), les études histopathologiques attentives de Morson tendent à démontrer que la majorité sinon la totalité des adénocarcinomes coliques naissent d'un adénome pré-existant[15]. La coloscopie permet de dépister les polypes chez les patients à risque[8,9], de les détecter lors d'investigation de symptômes suspects comme des rectorragies, de vérifier leur existence après un examen radiologique, d'établir leur nombre exact, de vérifier l'intégrité du reste du côlon[17], de les enlever endoscopiquement[18] pour obtenir un examen histopathologique de la lésion en entier[8] et finalement, par leur élimination systématique, de prévenir le développement d'un nombre important de cancers du côlon[19]. Il suffit de se rappeler qu'avant cette dernière décennie la conduite à tenir avec les polypes non accessibles à l'excision avec un rectoscope rigide était partagée entre l'observation radiologique des lésions inférieures à 1 - 1,5 cm de diamètre et la laparotomie, soit une colotomie ou une colectomie, pour les lésions supérieures à 1 - 1,5 cm[20,21]. Aucune de ces deux conduites n'est de règle aujourd'hui.

Le but de notre travail est de faire une mise à jour sur l'attitude actuelle devant les lésions polypoïdes du côlon à la lumière de notre expérience du diagnostic et du traitement des polypes par coloscopie.

Matériel clinique

Entre 1980 et 1983, 456 lésions polypoïdes ont été retrouvées au cours de 293 examens sur un total de 808 coloscopies pratiquées dans le service de chirurgie digestive de l'hôpital Saint-Luc par le premier auteur (D.B.). Les indications cliniques qui ont conduit à ces 293 examens sont énumérées dans le tableau I. Parmi les 456 formations polypoïdes rencontrées (tableau II), 83 ou 18% ont été coagulées d'emblée ou non enlevées pour diverses raisons qui sont mentionnées dans le tableau III. Treize autres (3%) n'ont pu être récupérées pour examen histologique après avoir été enlevées endoscopiquement. Toutes les autres lésions ont fait l'objet d'un examen histopathologique dont la compilation révèle 108

1) M.D., F.R.C.S. (C), service de chirurgie digestive, hôpital Saint-Luc, département de chirurgie, Université de Montréal.

Présenté aux Journées chirurgicales de l'Université de Montréal en novembre 1983.

Tirés à part :
Docteur Denis Bernard, département de chirurgie, hôpital Saint-Luc, 1058, rue Saint-Denis, Montréal (Québec) H2X 3J4.

Mots clés :
Polype - coloscopie.

Article reçu le : *20.1.84*
Avis du comité de lecture le : *15.2.84*
Acceptation définitive le : *8.3.84*

Tableau I

Indications des coloscopies

	N	%
Polype démontré par rectoscopie ou radiologie	161	53,8
Follow-up de polypectomisé	57	19,1
Follow-up de cancer	36	12,0
Rectorragie de cause indéterminée	27	9,0
Image radiologique douteuse	10	3,3
Investigation d'anémie	4	1,3
Investigation de sténose radiologique	2	0,7
Autres	2	0,7
	299*	

*6 patients présentaient 2 indications distinctes

Tableau II

Histologie des polypes

Type		N	%
Adénomes		232	50,9
tubulaires	179		
tubulo-villeux	32		
villeux	21		
Inflammatoires		2	0,4
Hyperplasiques		108	23,7
Hamartomes		5	1,1
Juvéniles		4	0,9
Adénocarcinomes		7	1,5
Carcinoïde		1	0,2
Angiodysplasie		1	0,2
Non récupérés		13	2,8
Non enlevés ou fulgurés		83	18,2
		456	100

Tableau III

Polypes non enlevés (N : 91)

Raison	N
Électro-coagulé seulement	44
Lésion bénigne trop volumineuse et/ou sessile	
colectomie partielle	7
colectomie totale (polypose)	2
rectotomie post. (Kraske)	2
exérèse trans-anale	4
Signes de malignité (ulcération)	8
Multiples et petits	3
Juvénile	1
Impossible d'atteindre (diverticulite)	1
Différés à séance ultérieure	4
Perforation avant tentative	1
Anse diathermique brisée	2
Inconnue	12

Tableau IV

Histologie des adénomes

Type	N	%
Tubulaire	179	77
Tubulo-villeux	32	14
Villeux	21	9
	232	100

polypes hyperplasiques, quatre polypes juvéniles, cinq autres hamartomes, deux lésions inflammatoires, une angiodysplasie et 232 adénomes soit 51% des lésions polypoïdes retrouvées.

L'analyse de ces 232 adénomes fait l'objet principal de cette étude. Cent soixante-dix-neuf (77%) des adénomes examinés ont été décrits histologiquement comme tubulaires, 32 (14%) tubulo-villeux et 21 (9%) villeux selon la classification adoptée par l'Organisation mondiale de la santé[22] (tableau IV). La répartition des adénomes a été faite selon leur diamètre, mesuré à l'état frais après récupération du spécimen ou par comparaison visuelle des lésions avec l'électrode utilisée lorsque nous avons choisi de les traiter par biopsie-fulguration. Soixante-six (28%) avaient un diamètre inférieur à 1 cm, 141 (61%) mesuraient entre 1 et 2 cm et 25 (11%) étaient plus grands que 2 cm. Ceci est démontré dans le tableau V. Leur distribution dans l'intestin figure dans le tableau VI. La majorité des adénomes a été retrouvée au rectum et au sigmoïde soit 57 et 97 pour un pourcentage combiné de 67%. Quarante-trois (19%) ont été retrouvées au côlon descendant incluant l'angle splénique, 20 (9%) au côlon transverse incluant l'angle hépatique et 12 (4%) au côlon et caecum. L'identification du site des lésions par coloscopie a été faite à l'aide des repaires internes du côlon, de la transillumination et de la manipulation abdominale du côlon qui est visible en coloscopie. Ces repaires permettent à l'observateur de savoir en tout temps à quel endroit il se trouve durant l'examen du côlon[23,24].

Sept adénomes tubulaires et trois adénomes tubulo-villeux ont révélé un foyer d'adénocarcinome in situ soit un taux de 4,3%. Six lésions polypoïdes enlevées endoscopiquement ont démontré une transformation maligne vraie, i.e. invasion au-delà de la muscularis mucosae, soit une proportion de 2,6% de tous les adénomes. Enfin, neuf lésions polypoïdes montraient à l'inspection des ulcérations suggérant une transformation maligne et aucune exérèse endoscopique ne fut tentée. Ces neuf lésions apparaissent radiologiquement comme des lésions polypoïdes bénignes et seul leur aspect endoscopique a évoqué le diagnostic de malignité. La représentation détaillée de ces 15 cancers est illustrée dans le tableau VII.

Finalement un total de neuf complications (tableau VIII) ont été relevées dans les 293 examens. Outre les réactions vagales, ces neuf complications représentent l'ensemble des complications de toute la série des 808 coloscopies. Cinq épisodes d'hémorragie artérielle au site de polypectomie se sont tous soldés par arrêt spontané après une période d'observation, sans nécessiter l'administration de sang. Une perforation s'est produite à l'introduction du coloscope dans un sigmoïde fixé avant même que toute tentative de polypectomie ne soit entreprise. Cette perforation a été reconnue tout de suite et une laparotomie précoce a permis de suturer le côlon et les suites opératoires furent normales. Chez trois patients, il a été impossible après élec-

Tableau V

Histologie des adénomes selon le diamètre

Type	Diamètre		
	< 10 mm	10-20 mm	> 20 mm
a. tubulaire	62	111	6
a. tubulo-villeux	4	19	9
a. villeux	-	11	10
	66 (28%)	141 (61%)	25 (11%)

Tableau VI

Localisation des lésions selon l'histologie

Type	Segment de côlon					
	Caecum et ascendant	Transverse (inc. angle hépatique)	Descendant (inc. angle splénique)	Sigmoïde	Rectum	?
a. tubulaire	9	16	37	68	46	3
a. tubulo-villeux	2	1	5	17	7	-
a. villeux	1	3	1	12	4	-
	12 (5%)	20 (9%)	43 (19%)	97 (42%)	57 (25%)	3 (1%)

Tableau VII

Détail des lésions malignes

Patient N°	Sexe	Âge	Site*	Diamètre (mm)	Coloscopie	Histologie	Traitement subséquent	Anatomo-pathologie	Évolution
1	M	44	D	25	Polypectomie	Adénocarcinome polypoïde	Colectomie G.	CA. résiduel 1 ganglion +	Vivant à 20 mois
2	F	50	R	10	Polypectomie	Adénocarcinome invasif	—	—	Polypectomie jugée adéquate pas de récidive à 4 ans
3	F	45	S	20	Polypectomie	A. villeux et CA. invasif	Résection antérieure	Pas de CA. résiduel ganglions ⊖	Bien à 14 mois
4	M	75	S	15	Polypectomie	A. villeux et micro-invasion tête du polype	—	—	Polypectomie jugée suffisante 8 mois
5	F	41	S	30	Polypectomie	Adénocarcinome polypoïde	Résection antérieure	Pas de CA. résiduel ganglions ⊖	Vivante à 4 ans et 5 mois
6	M	68	D	35	Polypectomie	A. tubulo-villeux et CA. invasif	Colectomie G.		
7	M	58	R	40	Signes macrosc. de CA.	—	Résection antérieure	Adénocarcinome Stade "B"	Vivant à 3 ans et 6 mois
8	F	68	AS	40	Ulcération de surface	—	Hémicolectomie G.	Adénocarcinome Stade "A"	Vivant à 3 ans
9	M	71	S	25	Ulcération,	—	Résection antérieure	Double adénocarcinome Stade "C"	Vivant à 2 ans
10	F	61	D	15	Sessile et ferme	—	Colectomie G.	Adénocarcinome mucipare Stade "C"	Vivant à 17 mois
11	F	59	S	25	Ulcération friabilité	—	Résection antérieure	Carcinoïde ganglions ⊖	Vivant à 20 mois
12	F	66	AH	30	Sessile ulcération	—	Colectomie D.	Adénome villeux et CA. Stade "A"	Vivant à 18 mois
13	F	87	S	40	Induration	—	Résection antérieure	A. tubulo-villeux et CA. envahissant Stade "A"	Vivant à 32 mois
14	F	56	S	40	Sessile ulcérée	—	Résection antérieure	A. villeux et CA. envahissant Stade "A"	Vivant à 18 mois
15	F	67	R	30	Sessile	—	Exérèse trans-anale	A. tubulo-villeux micro-envahissant	Exérèse locale jugée suffisante 3 mois

*R : rectum, S : sigmoïde, D : côlon descendant, AS : angle splénique, AH : angle hépatique

tro-coagulation de la base de sectionner le polype avec l'anse diathermique. Cette complication ennuyeuse et potentiellement dangereuse sera discutée plus loin.

Commentaires

Incidence des polypes

Il est très difficile d'établir l'incidence des polypes coliques dans une population adulte asymptomatique. Les taux de 5,5%, 6,4% et 11,5% rapportés par des auteurs[25-27] qui ont procédé à des rectoscopies de dépistage ne représentent que les polypes rectaux et sigmoïdiens. Il n'existe pas encore de rapports de coloscopies de dépistage en dehors des examens faits chez des patients à haut risque. Welin qui a développé la technique du lavement baryté en double contraste mentionne un taux de découverte de polypes de 11,7% dans 24 783 examens[28].

Tableau VIII

Complications

Hémorragie	5*
Perforation	1 ▪
Impossibilité de sectionner le polype	3

* observés, non transfusés, arrêt sontané
▪ avant tentative de polypectomie - laparotomie, suture

Plusieurs pathologistes ont entrepris de les rechercher lors d'autopsies. Leur taux d'incidence est beaucoup plus élevé qu'aucune série clinique, en paticulier si toutes les excroissances retrouvées sont comptées : ainsi les séries étudiées[29-31] rapportent des incidences de 47, 51 et 54%. La grande majorité de ces lésions ont un diamètre inférieur à 10 mm et leur nombre augmente de façon directement proportionnelle à l'âge du patient de moins de 20% chez les moins de 50 ans à 63% chez les plus de 80 ans. Notre plus grand nombre de lésions adénomateuses (61%) se retrouve dans la catégorie des 10 à 20 mm ce qui est plus près des chiffres des grandes séries de polypes enlevés endoscopiquement par Williams[13] et Shinya[14]. Nous pouvons également expliquer notre taux moins élevé (28%) d'adénomes inférieur en diamètre à 10 mm par le fait que 18% des lésions que nous avons retrouvées ont été coagulées tout simplement et que ces lésions étaient toujours petites. Quant à la distribution des polypes dans les segments du côlon, on retrouve également une différence majeure entre les séries d'autopsies et les séries endoscopiques. Les études basées sur les examens d'autopsies rapportent une distribution prédominante dans la moitié proximale du côlon (tableau X) tandis que les séries endoscopiques y compris celle-ci démon-

Tableau IX

Distribution des adénomes dans le côlon (Autopsies) (%)

	Côlon droit	Transverse	Descendant	Sigmoïde	Rectum
Eide et coll.[29]	25	29,6	14,3	22,1	8,9
Chapman[30]	40,9	28,4	8,8	18	3,9
Rickert et coll.[31]	39,1	27,2	9,1	17,2	7,4

Tableau X

Distribution des adénomes dans le côlon (Coloscopies)

	Colon droit	Transverse	Descendant	Sigmoïde	Rectum
Williams[13]	7,8	14,9	26,5	47,5	3,3
Shinya**[14]	13,0	10,7	24,3	46,3	5,7
Série actuelle***	5,2	8,6	18,5	41,8	24,6

* basé sur 1 049 adénomes
** basé sur 5 786 adénomes
*** basé sur 232 adénomes

trent une quantité décroissante de polypes au fur et à mesure que l'on remonte dans le côlon (tableau X). Cette différence s'explique par la différence des critères de sélection. Les séries d'autopsies incluent toutes les lésions visibles à l'oeil sur un spécimen de côlon bien étalé, fixé ou non dans le formaldéhyde, même si elles n'ont qu'un millimètre. Par contre, les endoscopistes ne se rendent pas au caecum dans tous les cas, coagulent plusieurs petites lésions et plusieurs lésions minuscules échappent à la détection ou sont tout simplement ignorées comme non significatives cliniquement. Nous devons souligner que notre pourcentage supérieur d'adénomes localisés au rectum s'explique par le fait que les patients n'ont habituellement pas eu de rectoscopie avant de nous parvenir et que de plus nous avons abandonné la polypectomie par rectoscopie rigide en faveur de la polypectomie par instrument à fibre optique à cause de la plus grande facilité de manipulation, du confort accru pour le patient et de la qualité supérieure de l'équipement d'électrochirurgie.

Les types de polypes

Le pathologiste britannique Morson a grandement contribué à clarifier la confusion qui régnait dans le domaine des polypes et à établir une nomenclature et une classification basées à la fois sur l'histologie et sur l'évolution naturelle de ces lésions. Le terme polype, bien connu dans le jargon médical, signifie bien peu si ce n'est qu'une description visuelle ou macroscopique d'une excroissance à partir d'un épithélium. Histologiquement dans le côlon, Morson a proposé quatre classes[32] :

1. les polypes néoplasiques ou adénomes qui sont les plus nombreux et les plus importants parce qu'ils sont à l'origine de la séquence polype-cancer ou adénome-adénocarcinome ;
2. les hamartomes qui incluent les polypes juvéniles et qui sont peu fréquents ;
3. les polypes inflammatoires qui, en dehors des pseudopolypes des colites, sont très rares ;
4. les polypes hyperplasiques qui sont relativement fréquents, de petit calibre, concentrés surtout au rectum, sans beaucoup de signification si ce n'est qu'on peut les méprendre pour de petits adénomes et vice versa.

Les adénomes méritent toute l'attention qui leur est portée. Ce sont les plus nombreux, les plus volumineux ; ils sont en général responsables de symptômes qui conduisent à leur découverte et ils sont reconnus comme précurseurs potentiels de cancers. On en distingue trois types et ici encore leur nomenclature a été refaite par l'Organisation mondiale de la santé sous l'égide de Morson. On distingue trois variétés d'adénomes selon leur aspect microscopique :

1. Adénome tubulaire : à cause du caractère glandulaire de l'épithélium qui prolifère ; il est le plus fréquent, 75% selon Morson[15], 80% dans notre étude ; il est fréquemment pédiculé, dépasse rarement 2 cm de diamètre et se cancérise rarement.
2. Adénome tubulo-villeux : composé d'au moins 25% de chacune des structures tubulaires ou papillaires. Il est de dimensions moyennes plus grandes et son risque d'être malin est beaucoup plus élevé, soit 20% environ.
3. Adénome villeux : de structure à forte prédominance papillaire. Il est le plus rare soit moins de 10% des adénomes. Il est habituellement sessile et peut atteindre des dimensions importantes (plusieurs cm). On le rencontre surtout au sigmoïde et au rectum et c'est celui qui est le plus à risque de se transformer en cancer. Son pourcentage de malignité se situe entre 15 et 50%.

Cette énumération succincte de caractéristiques résume les différences majeures entre les trois types d'adénomes. Notre série, bien que relativement petite, représente un échantillon type de la fréquence des différents adénomes comme l'illustre le tableau comparatif n° XI.

Tableau XI

Étude comparative de la fréquence des adénomes (%)

	A. tubulaire	A. tubulo-villeux	A. villeux
Morson*[15]	75,0	15,3	9,7
Williams**[13]	74,3	19,9	4,8
Shinya***[14]	64,4	26,6	9,0
Série actuelle****	77,1	13,7	9,1

* basé sur 2 506 specimens chirurgicaux
** basé sur 1 049 excisions endoscoiques
*** basé sur 5 786 excisions endoscopiques
**** basé sur 232 excisions endoscopiques

Relation polype-cancer

La relation polype-cancer est le noeud du problème, la justification de l'abondance de littérature sur le sujet, l'intérêt d'un grand nombre de cliniciens et de pathologistes, le stimulus principal qui a accéléré le développement du coloscope et probablement le volet sur lequel se jouera toute possibilité de solutionner le problème du cancer colo-rectal.

Cette relation séquentielle s'intitule plus correctement : relation adénome — adénocarcinome. Elle a été longtemps contestée[33,34]. Il a fallu l'étude d'un nombre considérable de lésions polypoïdes afin d'établir des preuves de la relation polype-cancer. Aujourd'hui, principalement grâce aux travaux de Morson et coll.[15,34], on reconnaît le potentiel malin d'un adénome et plus particulièrement l'importance de certains facteurs comme la dimension, le nombre et le type histologique. En effet le risque de cancérisation s'accroît avec le diamètre : allant de 0,2 à 1,3% pour les lésions de moins de 1 cm, 4,6% à 9,5% pour les lésions de 1 à 2 cm et 11% à 46% pour les tumeurs de plus de 2 cm selon les auteurs précédemment cités[13-15]. Il est également démontré que le risque de cancer augmente avec le nombre de polypes[14]. Enfin les chances de transformation maligne

augmentent avec la proportion de structure papillaire d'un adénome ; le taux le plus bas étant retrouvé dans les adénomes tubulaires et le plus élevé dans les adénomes villeux[15].

Les critères de transformation maligne sont cellulaires et histologiques, ce qui a contribué une fois de plus à semer la confusion dans les rangs des pathologistes et des cliniciens. Il existe en effet une gamme de modifications cellulaires possibles dans un adénome allant de la simple atypie à l'atypie grave, parfois appelée dysplasie, selon les variations de polarité des noyaux cellulaires, leur taille, le nombre de couches de cellules, la conservation ou perte de la sécrétion de mucus, la régularité ou non des glandes et des villosités, le nombre et l'aspect des cellules en mitose. Toutefois le seul critère de malignité vraie reconnu par tous est l'invasion de la couche sous-muqueuse par la prolifération épithéliale i.e. au-delà de la muscularis mucosae. C'est à ce niveau que la tumeur vient en contact avec les lymphatiques de l'intestin et peut se comporter comme un cancer, i.e. donner des métastases et éventuellement tuer le patient. Ainsi il est capital pour le clinicien de discuter de chaque situation avec le pathologiste afin que son interprétation soit bien évaluée en fonction des conséquences pour le patient. Les expressions, cancer non-envahissant, micro-envahissant, foyers de cancers, cancer in situ, peuvent représenter des "cancers de pathologiste" mais ne doivent être ni ignorés d'une part, ni interprétés à la lettre. Le problème n'est pas toujours simple pour le pathologiste qui doit faire face aux problèmes d'orientation du spécimen, aux coupes tangentielles, à de l'épithélium dit "mal placé", plus récemment appelé invasion pseudocarcinomateuse. Tout ce jargon doit être interprété en fonction de l'évolution possible de la maladie et avoir comme objectif une attitude thérapeutique appropriée.

Traitement des polypes

On a longtemps considéré le traitement des polypes sous l'aspect des avantages versus les inconvénients thérapeutiques c'est-à-dire risque de malignité en le laissant en place, versus morbidité en tentant de les enlever. En effet avant l'ère de la coloscopie on devait procéder par laparotomie pour enlever tous les polypes non accessibles à la rectoscopie[20]. Comme la majorité des auteurs s'accordaient pour estimer à moins de 1% le risque de transformation maligne des polypes de moins de 1 cm[13-15] on prêtait à la colotomie ou à la colectomie un risque opératoire d'environ 2% et il était à toute fin pratique non indiqué d'opérer la lésion si elle ne mesurait pas au moins 1 cm de diamètre sur le lavement baryté[21]. Pour éviter de laisser évoluer un petit cancer, il était recommandé de suivre radiologiquement ces patients avec des lavements barytés à tous les un, deux ou trois ans. Ainsi un nombre inestimable de lavements barytés ont été pratiqués dans ce but. La coloscopie a considérablement modifié cette attitude en permettant l'excision de la majorité des polypes avec une mortalité quasi inexistante et un risque de complications ne dépassant pas 1 à 2%. La supériorité de la coloscopie se reflète par les avantages suivants :

a) elle effectue la vérification de la présence d'un polype lorsque l'examen radiologique qui précède le suggère : on sait qu'un certain nombre d'images radiologiques sont des artefacts d'une vidange colique incomplète après le lavement baryté[36],

b) elle vérifie la présence d'autres lésions bénignes ou malignes que la radiographie n'aurait pas démontrées[36],

c) elle permet d'évaluer la macroscopie de la lésion en fonction des possibilités de l'exciser par voie endoscopique[7], en fournissant la dimension de la lésion, la présence ou non d'un pédicule et la largeur de sa base si elle est sessile,

d) elle identifie la lésion polypoïde d'emblée maligne par la présence d'une ulcération, d'une infiltration de la paroi. Cette lésion doit être traitée par résection parce qu'une excision endoscopique difficile risquerait d'amener une perforation.

e) Lorsque les circonstances mentionnées plus haut en C et en D sont favorables, la lésion peut être excisée en totalité ce qui fournit au pathologiste l'opportunité de se prononcer sur l'image histologique complète et d'éviter une opinion diagnostique donnée à propos d'un fragment qui peut ne pas être représentatif.

f) Finalement dans le cas d'excision où il y a possibilité qu'une partie de la tumeur ait été laissée en place et ceci peut se présenter en excisant une lésion sessile, la coloscopie de contrôle permet d'aller visualiser le site d'excision du polype.

Presque tous les polypes sont accessibles à la coloscopie et la majorité des polypes atteints peuvent être enlevés de cette façon. Dans notre expérience le taux d'excision est de 94%. Ainsi les seuls polypes pour lesquels on doit choisir un autre procédé d'exérèse sont les lésions trop volumineuses, les lésions sessiles avec une large base d'implantation et aussi les lésions malignes d'emblée, à cause des risques d'hémorragie ou de perforation du côlon. Pour les lésions rectales sessiles ou volumineuses, la voie anale avec dissection sous-muqueuse, hémostase et suture telle que décrite par Parks[37] demeure la technique de choix. Certaines tumeurs peuvent être atteintes et enlevées par voie postérieure[38]. Enfin les tumeurs rectales hautes ou coliques nécessitent une résection par laparotomie. Basé sur ces considérations 23 de nos patients, soit 7,8%, ont dû subir une laparotomie (tableau XI), parce que nous avons estimé que la lésion était maligne d'emblée chez huit, quatre à cause d'un foyer de transformation maligne à l'examen histologique du polype enlevé, sept parce que la lésion bien que bénigne était trop volumineuse ou sessile avec une base d'implantation trop large pour être enlevée avec sécurité et finalement à cause du trop grand nombre de lésions dans deux cas de polypose.

Tableau XII

Laparotomies nécessaires

23/293 : 7,8%	
Polypes malins à l'histologie	4
Signes macroscopiques de CA	8
Lésion volumineuse et/ou sessile	7
Polypose	2
M. diverticulaire sévère associée	1
Perforation	1
Rectotomie postérieure (Kraske)	2
Exérèse trans-anale	4

Considérations techniques

Nous ne reprendrons pas ici les exposés détaillés de ces questions techniques et nous vous référons aux excellents traités de Williams et Shinya[18,39]. Nous pouvons résumer cependant qu'il existe trois méthodes de polypectomie :

1. l'anse diathermique (figure 1) qui est utilisée pour toutes les lésions bourgeonnantes, pédiculées ou non, qui mesurent plus d'un centimètre. Elle permet de saisir le pédicule ou la base des lésions, de les électrocoaguler et de les sectionner (figure 2). L'anse diathermique constitue aussi le meilleur moyen de saisir le polype sectionné afin de le récupérer en retirant le coloscope.

2. La biopsie-fulguration[40] (figures 3 et 4) qui consiste à enlever la partie centrale de la lésion tout en électrocoagulant ce qui reste en périphérie. Cette technique permet, tout en détruisant le polype, d'en conserver une partie pour examen histologique. Elle est réservée aux petits polypes sessiles que l'anse diathermique peut difficilement saisir.

3. La dernière façon est la fulguration pure et simple avec le même type d'électrode que pour la biopsie-fulguration : soit une pince à biopsie avec gaine isolante permettant la transmission du courant électrique à travers la pince. Ici le polype n'est pas saisi mais simplement électrocoagulé au contact de la pince. Cette technique est utilisée pour les tout petits polypes qui ne font aucun doute quant à leur bénignité surtout s'il y en a plusieurs car ils peuvent être tous coagulés sans avoir à retirer la pince pour récupérer le spécimen.

Les petits polypes

Les petits polypes (5 mm ou moins) peuvent être adénomateux ou hyperplasiques. Il est permis de s'interroger sur la nécessité de les enlever surtout s'ils sont hyperplasiques. Le problème qui se pose est dans leur identification certaine par simple inspection. Chapuis et coll.[41] se sont penchés sur ce problème pour conclure qu'un petit adénome était mépris pour un polype hyperplasique une fois sur deux. L'évolution naturelle des adénomes nécessite l'examen de tout le côlon et un follow-up à long terme comme nous verrons plus loin. Il est donc nécessaire de différencier

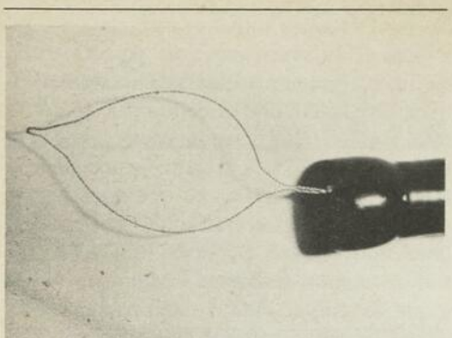


Figure 1 — Anse diathermique.

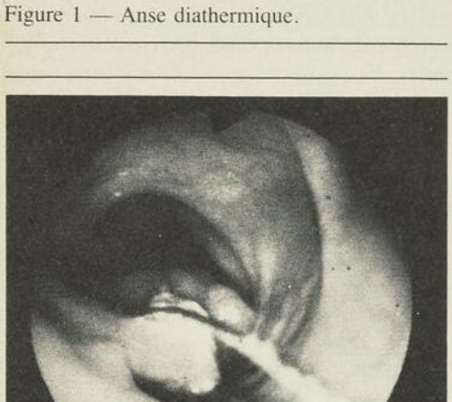


Figure 2 — Section du pédicule d'un polype par l'anse diathermique.

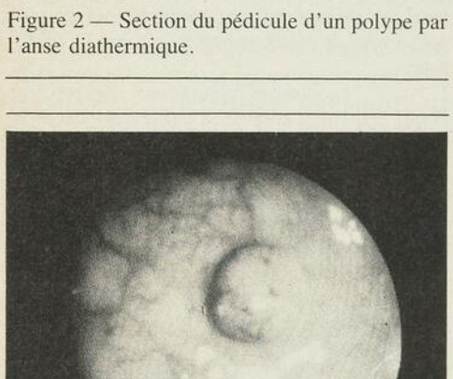


Figure 3 — Petit polype sessile.

l'adénome d'un polype hyperplasique parce que cet examen complet du côlon et ce follow-up ne sont pas nécessaires pour les polypes hyperplasiques.

Polypes malins

Vu qu'un certain nombre de polypes exisés par coloscopie renferment un foyer de transformation maligne, il est important d'établir des critères qui permettent de déterminer si la polypectomie est adéquate ou si une résection du côlon est nécessaire. Il va sans dire que ce sujet a fait déjà couler beaucoup d'encre et il demeure d'actualité même depuis l'avènement de la coloscopie qui représente la première étape dans le traitement. On peut considérer que la polypectomie est adéquate s'il n'y a pas de tumeur résiduelle dans la paroi du côlon ou si les ganglions sont normaux. Par contre la polypectomie n'est pas suffisante et une résection est indiquée s'il reste de la tumeur dans la paroi colique et si les ganglions sont envahis. Le problème : comment savoir s'il reste de la tumeur ou si les ganglions sont envahis et comment établir une conduite à tenir ? Sans reprendre tous les arguments avec chiffres à l'appui, nous allons brièvement considérer chacune des situations qui peuvent se rencontrer :

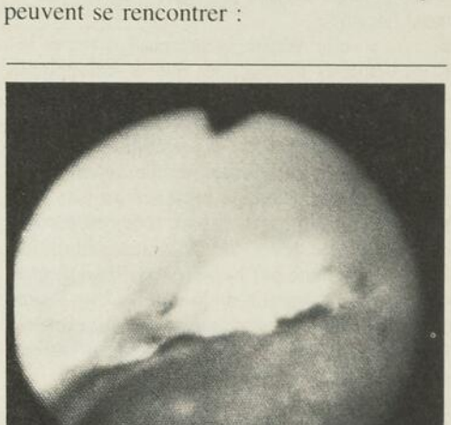


Figure 4 — Biopsie - fulguration d'un petit polype.

a) la tumeur polypoïde est sessile ou large et ne peut être enlevée endoscopiquement : une laparotomie est indiquée et une résection colique segmentaire est indiquée. Si macroscopiquement la palpation de lésions est le moindrement suspecte de malignité soit par la présence d'une induration, soit d'une infiltration de la paroi colique démontrée par une mobilité limitée, une résection radicale avec lymphadénectomie régionale est de mise. La colotomie et simple polypectomie ne doivent pas être retenues comme procédé chirurgical à cause du risque de devoir réopérer si la lésion s'avérait maligne à l'examen histologique définitive.

b) La polypectomie endoscopique a été faite et l'étude histopathologique révèle un adénocarcinome polypoïde sans tissu adénomateux résiduel : une résection radicale est indiquée. Certains argumenteront en faveur de la polypectomie seule si le patient représente un mauvais risque chirurgical ou si la lésion est située à la partie inférieure du rectum et qu'une résection radicale impliquerait une colostomie définitive. Dans ce dernier cas il est permis d'évaluer si l'excision a été complète ou de procéder à une réexcision chirurgicale par voie anale comme procédé à visée curatrice[42].

c) Après polypectomie endoscopique, on retrouve à l'examen histologique un adénome avec foyer de cancer envahissant au-delà de la muscularis mucosae : ici les avis sont partagés. La majorité des auteurs[13,43-45] sont d'accord pour recommander une résection radicale si on rencontre un des critères suivants :

1. la polypectomie est considérée incomplète macroscopiquement parce qu'un fragment a été laissé en place,
2. il y a invasion de la ligne de section du polype,
3. il y a invasion du pédicule,
4. on retrouve des cellules néoplasiques dans un vaisseau lymphatique ou une veine,
5. le foyer de cancer est mal différencié,
6. la tumeur était sessile,
7. l'adénome était de type villeux.

Par contre, la conduite à tenir demeure controversée si l'invasion est limitée à la tête du polype et qu'aucun des critères mentionnés ci-haut n'est rencontré. La majorité des auteurs considèrent que dans ces cas la polypectomie est adéquate en particulier s'il s'agit d'un adénome tubulaire ou le risque de métastases est infime[43,47]. Colacchio cependant a refroidi l'ardeur des partisans de la polypectomie seule dans ces cas en rapportant un taux de 25% de métastases ganglionnaires chez 24 patients qui ont subi une résection colique subséquemment à une polypectomie.

d) Le polype excisé révèle des foyers de transformation maligne dits "in situ" i.e. sans invasion au-delà de la muscularis mucosae : ici le consensus est fait que la polypectomie est suffisante et qu'aucune résection n'est indiquée[43,48]. Ce type de lésion ne métastasie pas à cause de l'absence de lymphatique dans la muqueuse. Un seul cas a été rapporté de métastase ganglionnaire à partir d'un adénocarcinome in situ dans un polype[49].

Notre propre expérience où notre conduite a été basée sur ces critères précédemment mentionnés est cependant trop limitée en nombre pour être concluante en soi. La conduite à tenir en face d'un polype malin doit donc être dictée après une discussion et une évaluation de la situation avec le pathologiste en se basant à la fois sur les données de l'examen histoloque, l'âge et l'état général du patient et le site de la lésion.

Complications

Les complications les plus fréquemment rencontrées lors d'une polypectomie endoscopique sont l'hémorragie et la perforation[39]. L'hémorragie est causée par une section prématurée de la tige ou de la base de la lésion avant une électrocoagulation adéquate. La section de la tige d'un polype se fait mécaniquement par reserrement maximal du fil métallique. Avant de compléter la section, l'électrocoagulation de la tige doit être suffisante pour en assurer l'hémostase par électrocoagulation de ses vaisseaux. Une autre cause d'hémorragie est l'utilisation du courant électrique à bas voltage (cutting) dont l'effet est de sectionner rapidement avec minime effet de coagulation. Une hémorragie est survenue à cinq occasions dans notre expérience soit une fréquence de 1,3% des lésions enlevées ce qui se compare à des taux de 0,8 à 2,2% dans trois grandes séries[50-52]. La conduite à tenir en face de cette complication peut varier de l'observation simple jusqu'à la laparotomie selon l'importance et la persistance de l'hémorragie. Chez tous nos patients, l'hémorragie de type artériel s'est arrêtée spontanément après une période d'observation de 12 à 24 heures et sans nécessiter l'administration de sang. Certains auteurs[53]

suggèrent de resaisir la tige avec l'anse afin d'effectuer l'hémostase. Nous avons constaté qu'habituellement l'hémorragie, lorsqu'elle est artérielle, obscurcit rapidement la vision et qu'il est préférable de récupérer le polype sectionné, de retirer le coloscope et d'observer le patient plutôt que de tenter des mesures héroïques avec l'électrocoagulation qui pourraient conduire à des complications plus sérieuses comme la perforation du côlon[53].

La perforation est plus rare, 0,3 à 0,4% selon les mêmes auteurs, et est habituellement le résultat soit d'une brûlure par électrocoagulation prolongée, soit de la prise par l'anse d'une partie de la paroi du côlon en tentant d'enlever une lésion sessile, volumineuse ou maligne et infiltrante. Nous n'avons pas connu cette expérience. Notre seule perforation ne fut pas le résultat d'une polypectomie mais survint en introduisant le coloscope pour se rendre au polype. Lorsque la perforation est reconnue immédiatement ou peu après, la simple suture du côlon est nécessaire[53] parce qu'en général le patient a eu une préparation mécanique de sorte que la contamination péritonéale est minime. Parmi les autres complications rapportées, l'explosion intraluminale avec éclatement du côlon est la plus dramatique et la plus mortelle[54]. Les facteurs prédisposants à l'explosion sont une préparation intestinale inadéquate et l'utilisation de solution orale de mannitol pour vider le côlon. Il est plus utile ici de mentionner trois mesures préventives :

1. Ne pas électrocoaguler si le côlon n'est pas propre car un mélange explosif d'hydrogène ou de méthane peut exister.
2. Ne pas utiliser le mannitol si on prévoit enlever un polype parce que le mannitol suscite la production de gaz explosif par les bactéries.
3. Procéder à l'insufflation colique avec un gaz inerte, de préférence le CO_2 avant l'application du courant électrique[53]. L'azote (N) peut être utilisé mais il ne faut pas confondre avec le protoxyde d'azote (N_2O) plus commun dans les hôpitaux qui lui est explosif.

Finalement nous avons éprouvé en trois occasions l'impossibilité de sectionner un polype après électrocoagulation. Il s'agit en général de lésions sessiles ou avec pédicule très épais ou l'escarre du tissu électrocoagulé est trop rigide et résiste à la section mécanique[53]. Il faut alors renoncer à la polypectomie et désengager l'anse en la rouvrant. Dans un cas, ceci s'avéra impossible car le fil de métal était littéralement collé à la base de la lésion et il a fallu utiliser le courant à bas voltage pour finalement libérer l'anse en sectionnant le polype[53].

Surveillance post-polypectomie

Le contrôle à court terme (1 à 3 mois) n'est habituellement pas nécessaire surtout si le polype était pédiculé et que la section était nette. Il sera indiqué si on croit qu'un fragment de polype sessile a été laissé en place ou si le polype était malin et qu'on a jugé que la polypectomie seule suffisait. Le problème de la surveillance se pose également quant à l'évaluation du reste du côlon et au développement ultérieur d'autres polypes.

L'évaluation du reste du côlon

Nous la recommandons et la pratiquons soit à la première coloscopie lorsque les circonstances s'y prêtent : côlon propre, examen facile avec une lésion initiale qui n'est pas trop grosse pour gêner le passage du coloscope, ou soit dans un délai de 1 à 6 mois si le polype enlevé était un adénome. Le principal argument en faveur d'une telle évaluation complète du côlon est la fréquence élevée d'autres lésions synchrones estimée à 50% selon Konishi[16] : dans 24% de ces deux adénomes ont été retrouvés, dans 14% trois adénomes et dans 12% des cas quatre ou plus. De plus l'association de 36% d'adénome et d'adénocarcinome a été rapportée par Bussey[55] dans une étude de 1 846 patients.

Le développement d'autres polypes

Il est souvent mentionné que, comme pour un cancer du côlon, le patient qui a présenté un polype (adénome) a plus de chances d'en développer d'autres que le reste de la population[56]. Ce risque a été estimé de façon précise par Brahme et coll.[57] avec des lavements barytés double contraste selon la méthode de Welin pratiqués pendant une moyenne de dix ans chez 115 patients qui ont subi l'excision d'un adénome comparés à 115 patients témoins normaux. Le taux d'apparition de nouveaux polypes était trois fois plus élevé dans le groupe des polypectomisés 24 (21%) versus 8 (7%). Bien qu'il soit généralement admis que les malades polypectomisés tout comme les patients opérés d'un cancer soient surveillés à long terme pour dépister le développement de lésions métachrones, le rythme des examens et les méthodes de surveillance ne sont pas établis. Les auteurs[7,8,16] s'accordent pour dire qu'étant donné la croissance relativement lente des lésions néoplasiques, l'intervalle entre deux examens de surveillance n'a pas besoin d'être inférieur à deux ans et ne doit pas être supérieur à cinq ans. Quant à la méthode de surveillance, bien que la coloscopie présente plusieurs avantages sur les autres moyens d'investigation du côlon[7,9] car elle permet l'inspection directe de toute la muqueuse et la biopsie des zones suspectes, son emploi n'est pas répandu à cause de la nature parfois complexe ou difficile de la méthode, de sa disponibilité réduite par le nombre encore restreint d'endoscopistes entraînés comparativement à la rectoscopie et aux examens radiologiques. L'alternative qui se rapproche de la rentabilité et de la précision de la coloscopie serait la sigmoïdoscopie à instrument flexible dont la supériorité à la rectoscopie conventionnelle est bien documentée[58]. Quant au lavement baryté en double contraste son imagerie laisse trop souvent à désirer surtout à cause de l'insuffisance de vidange colique. Notre programme de surveillance[59] nous a permis de découvrir quatre adénocarcinomes précoces qui étaient localisés respectivement au côlon ascendant, au côlon transverse proximal, à l'angle splénique et au rectum. Trois de ces lésions de moins de 1,5 cm n'auraient pas été accessibles au coloscope court de 60 cm de sorte que nous n'utilisons ni le rectoscope, ni le sigmoïdoscope flexible pour la surveillance alors que le lavement baryté n'est utilisé que pour les cas ou l'examen entier du côlon n'est pas techniquement réalisable par coloscopie. Il faut réaliser l'importance des deux objectifs d'un programme de surveillance des polypes, sur le contrôle éventuel du cancer du côlon.

1. La découverte des cancers à une phase asymptomatique où, selon le programme de dépistage de l'Université du Minnesota, la majorité des cancers découverts sont des stades "A" de Dukes[60].
2. La réduction de l'incidence des cancers du côlon par polypectomie systématique, tel que rapporté par Gilbertsen[19] dans une étude de follow-up de 20 000 malades ou la polypectomie par rectoscopie aurait réduit de 85% l'incidence statistiquement anticipée de cancers rectaux.

Remerciements

Les auteurs désirent souligner l'assistance de mesdames Claude Bigras, Pierrette Lemaire, Doris Lapierre, Gertrude Manseau, Nicole Tassé, Hélène St-Onge, infirmières, et remercier mesdames Nicole Ballard, Johanne Bouchard et Chantal Godin pour leur travail de secrétariat.

Summary

The development of colonoscopy has greatly modified the management of colonic polyps, which until ten years ago were either removed through a colotomy or colonic resection or radiologically observed until they grew in size.

Now 95% of the polyps can be reached and excised colonoscopically with a complication rate of less than 2%. Of the polypoid lesions removed, 51% were adenomas : (tubular 77%, tubulovillous 14%, villous 9%). Two thirds were located in the rectum and sigmoid colon and the others more proximally in the colon.

The incidence of invasive malignancy in adenomas was 6.3%. Colonoscopy also represents a valuable means of cancer control through screening of high risk groups. Detection of early asymptomatic lesions and systematic removal of polyps probably prevents the appearance of most cancers in the patients followed.

Bibliographie

1.Wolff W.I. et Shinya H. : Colonofiberoscopy. J.A-.M.A., 1971 ; 217 : 1509-1512.

2.Teague R.H., Thornton J.R., Manning A.P., Salmon P.R. et Read A.E. : Colonoscopy for investigation of unexplained rectal bleeding. Lancet, 1978 ; 1 : 1350-1351.

3.Tedesco F.J., Waye J.D., Raskin J.B., Morris S.J. et Greenwald R.A. : Colonoscopic evaluation of rectal bleeding. Ann. Int. Med., 1978 ; 89 : 907-909.

4.Brand E.J., Sullivan B.H. jr, Sivak M.V. et Rankin G.B. : Colonoscopy in the diagnosis of unexplained rectal bleeding. Ann. Surg., 1980 ; 192 : 111-113.

5.Nava H.R. et Pagana T.J. : Post operative surveillance of colorectal carcinoma. Cancer, 1982 ; 49 : 1043-1047.

6.Enker W.E. et Kramer R.G. : The follow-up of patients after definitive resections for large bowel cancer. World J. Surg., 1982 ; 6 : 578-584.

7.Marks G. : Guidelines for use of flexible fiberoptic colonoscopy in management of patients with colorectal neoplasia. Dis. Colon & Rectum, 1979 ; 22 : 302-305.

8.Winawer S.J. : Colon cancer. Dans Hunt R.H., Wayne J.D., eds. Colonoscopy. Chapman et Hall, 1981 ; 327-342.

9.Gilbertsen V.A., Williams S.E., Shuman L. et McHugh R. : Colonoscoy in the detection of carcinoma of the intestine. Surg. Gyn. Obs., 1979 ; 149 : 877-878.

10.Lennard-Jones J.E., Morson B.C., Ritchie D.M., Shove D.C. et Williams C.B. : Cancer in colitis : Assessment of the individual risk by clinical and histological criteria. Gastroenterology, 1977 ; 73 : 1280-1289.

11.Nugent F.W., Haggitt R.C., Colcher H. et Kutteruf G.C. : Malignant potential of chronic ulcerative colitis. Gastroenterology, 1979 ; 76 : 1-5.

12.Martin P.J. et Forde K.A. : Intraoperative colonoscopy. Dis. Colon & Rectum, 1979 ; 22 : 234-237.

13.Gillesple P.E., Chambers T.J., Chan K.W., Doronzo F., Morson B.C. et Williams C.B. : Colonic adenomas - A colonoscopy survey. Gut, 1979 ; 20 : 240-245.

14.Shinya H. et Wolff W.I. : Morphology, anatomic distribution and cancer potential of colonic polyps. Ann. Surg., 1979 ; 190 : 679-683.

15.Morson B.C. : Genesis of colorectal cancer. Clin. Gastroenterol., 1976 ; 5 : 505-525.

16.Konishi F. et Morson B.C. : Pathology of colorectal adenomas : A colonoscopic survey. J. Clin. Pathol., 1982 ; 35 : 830-841.

17.Tedesco F.J., Waye J.D., Avella J.R. et Villalobos M.M. : Diagnostic implications of the spatial distribution of mass lesions (polyps and cancer). Gastrointest. Endosc. 1980 ; 26 : 95-97.

18.Cotton P.B. et Williams C.B. : Practical gastrointestinal endoscopy. Blackwell Scient. Public., 1980 ; 129-141.

19.Gilbertsen V.A. et Nelms J.M. : The prevention of invasive cancer of the rectum. Cancer, 1978 ; 41 : 1137-1139.

20.Turrell R. et Haller J.D. : Dans Turrell R., éd. Diseases of the colon and anorectum, 2e éd., W.B. Saunders, 1969 ; 326-418.

21.Welch C.E. : Polypoid lesions of the gastrointestinal tract. Major Problems in Clinical Surgery, W.B. Saunders, vol. II, 1964 ; 99-122.

22.Morson B.C. et Sobin L.H. : Histological typing of intestinal tumours.Int. Classification of tumours no. 15. O.M.S. Genève (1976).

23.Waye J.D. : Colonoscopy intubation technique without fluoroscopy. Hunt R.H., Waye J.D., eds. Colonoscopy, Chapman et Hall, 1981 ; 147-178.

24.Sugarbaker P.H., Vineyard G.C. et Peterson L.M. : Anatomic localisation and step by step advancement of the fiberoptic colonoscope. Surg. Gyn. Obst., 1976 ; 143 : 457-462.

25.Rider J.A., Kirsner J.B., Moeller H.C. et Palmer W.L. : Polyps of the colon and rectum. J.A.M.A., 1959 ; 170 : 633.

26.Miller C.J., Day E. et l'Espérance E.S. : Value of proctoscopy as routine examination in preventing deaths from cancer of the large bowel. New-York J. Med., 1950 ; 50 : 2023.

27.Enquist I.F. : The incidence and significance of polyps of the colon and rectum. Surgery, 1957 ; 42 : 681.

28.Welin S. : Results of the Malmo technique of colon examination. J.A.M.A., 1967 ; 199 : 369.

29.Eide T.J. et Stalsberg H. : Polyps of the large intestine in Northern Norway. Cancer, 1978 ; 42 : 2839-2848.

30.Chapman I. : Adenomatous polyps of large intestine : incidence and distribution. Ann. Surg., 1963 ; 157 : 223-226.

31.Rickert R.R., Anerbach O., Garfinkel L., Hammond E.C. et Fransca J.M. : Adenomatous lesions of the large bowel. An autopsy survey. Cancer, 1979 ; 43 : 1847-1857.

32.Morson B.C. et Dawson I.M.P. : Gastrointestinal pathology. 2e Édit. Blackwell scient. public., 1979 ; 607-614.

33.Spratt J.S., Ackerman L.V. et Moyer C.A. : Relationship of polyps of colon to colonic cancer. Ann. Surg., 1958 ; 148 : 682.

34.Castleman B. et Kricksten H.I. : Do adenomatous polyps of the colon become malignant ? New Engl. J. Med., 1962 ; 267 : 469.

35.Muto T., Bussey H.J.R. et Morson B.C. : The evolution of cancer of the colon and rectum. Cancer, 1975 ; 36 : 2251-2270.

36.Leinicke J.L., Dodds W.J., Hogan N.J. et Stewart E.T. : A comparison of colonoscopy and roentgenography for detecting polypoid lesions of the colon. Gastrointest. radiol., 1977 ; 2 : 125-128.

37.Parks A.G. : A technique for excising extensive villous paillomatous change in the lower rectum. Proc. Roy. Soc. Med., 1968 ; 61 : 41.

38.Bernard D. : Indications de rectotomie postérieure pour tumeurs villeuses. Can. J. Surg., 1979 ; 22 : 278-282.

39.Shinya H. : Colonoscopy - Diagnosis and treatment of colonic diseases. Igaku-Shoin, Tokyo, New-York (Éd.) 1982.

40.Williams C.B. : Diathermy - Biopsy - A technique for the endoscopic management of small polyps. Endoscopy, 1973 ; 5 : 215-218.

41.Chapuis P.H., Dent O.F. et Goulston J.J. : Clinical accuracy in the diagnosis of small polyps using the flexible fiberoptic sigmoidoscope. Dis. Colon Rectum, 1982 ; 25 : 669-672.

42.Morson B.C., Bussey H.J.R. et Samoorian S. : Policy of local excision for early cancer of the colorectum. Gut, 1977 ; 18 : 1045-1050.

43.Wolff W.I. et Shinya H. : Definitive treatment of "malignant" polyps of the colon. Ann. Surg., 1975 ; 182 : 516-524.

44.Coutsoftides T., Sivak M.U., Benjamin S.P. et Jagelman D. : Colonoscopy and the management of polyps containing invasive carcinoma. Ann. Surg., 1978 ; 188 : 638-641.

45.Nivatvongs S. et Goldberg S.M. : Management of patients who have polyps containing invasive carcinoma removed via colonoscope. Dis. Colon. Rectum, 1978 ; 21 : 8-11.

46.Shatney C.H., Lober P.H. et Sosin H. : Metastasis from a pedonculated adenomatous colonic polyp with focally invasive carcinoma. Dis. Colon. Rectum, 1975 ; 18 : 67-71.

47.Shatney C.H., Lober P.H., Gilbertsen V. et Sosin H. : Management of focally malignant pedunculated adenomatous colorectal polyp. Dis. Colon. Rectum, 1976 ; 19 : 334-341.

48.Colacchio T.A., Forde K.A. et Scantlebury V.P. : Endoscopic polypectomy - inadequate treatment for invasive colorectal carcinoma. Ann. Surg., 1981 ; 194 : 704-707.

49.Rittenhouse M.C. et Copeland III E.M. : Carcinoma in situ of the distal part of the colon and of the rectum. Surg. Gyn. Obst., 1978 ; 146 : 225-229.

50.Rogers B.H.G., Silvis S.E., Nebel O.T., Sugawa G. et Mandelstam P. : Complications of flexible fiberoptic colonoscopy and polypectomy. Gastroint. Endosc., 1975 ; 22 : 73-77.

51.Smith L.E. : Fiberoptic colonoscopy : complications of colonoscopy and polypectomy. Dis. Colon & Rectum, 1976 ; 19 : 407-412.

52.Fruhmorgen P. et Demlin G.L. : Complications of diagnostic and therapeutic colonoscopy in the Federal Republic of Germany. Results of an inquiry. Endoscopy, 1979 ; 2 : 146-150.

53.Rogers B.H.G. : Complications and hazards of colonoscopy. Hunt R.H., Waye J.D., eds. Colonoscopy. Chapman et Hall, London, 1981 ; 237-264.

54.Bigard M.A., Gaucher . et LaSalle C. : Fatal colonic explosion during colonoscopic polypectomy. Gastroenterology, 1979 ; 77 : 1307-1310.

55.Bussey H.J.R. : Multiple adenomas and carcinomas. Dans Morson B.C., éd. The pathogenesis of colorectal cancer. Philadelphia : W.B. Saunders & Co., 1978.

56.Winawer S.J., Sherlock ., Schottenfeld D. et Miller D.G. : Screening for colon cancer : An overview. Cancer, 1980 ; 45 : 1093-1098.

57.Brahme F., Ekelund G.R., Worden J.G. et Wenckert A. : Metachronous colorectal polyps : comparison of development of colorectal polyps and carcinomas in persons with and without histories of polyps. Dis. Colon & Rectum, 1974 ; 17 : 166-171.

58.Marks G., Boggs H.W., Castro A.F. et coll. : Evaluation of comparative effectiveness of rigid and flexible fiberoptic sigmoidoscopy in the setting of the surgeon's office. A comparative prospective study of 1012 cases. Dis. Colon Rectum, 1969 ; 22 : 162.

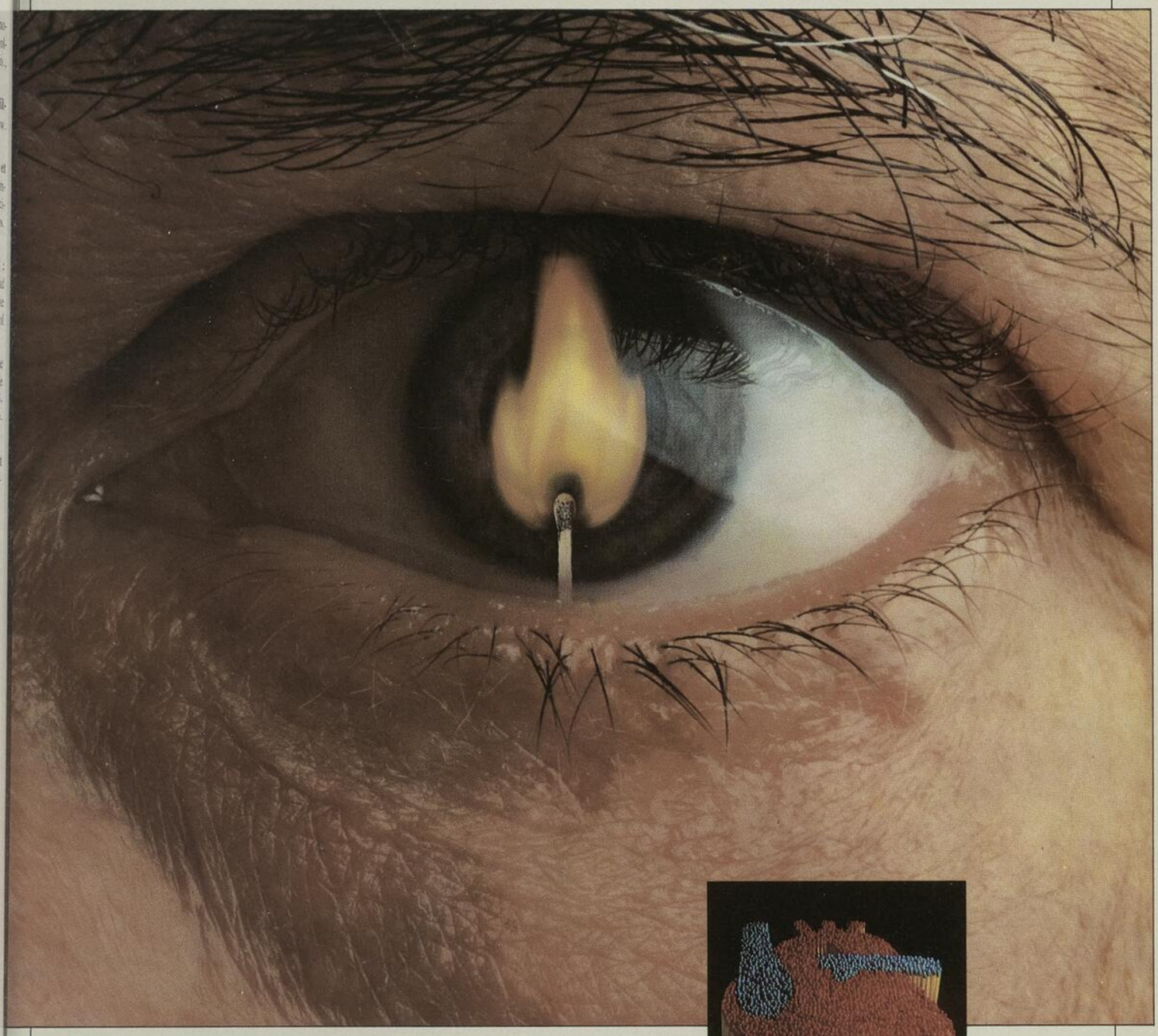
59.Bernard D., Morgan S. et Tassé D. : Programme de dépistage de cancer du côlon et du rectum à un stade asymptomatique chez des sujets à risque. Travail présenté à la Journée de recherche du département de chirurgie de l'Université de Montréal. Avril 1983.

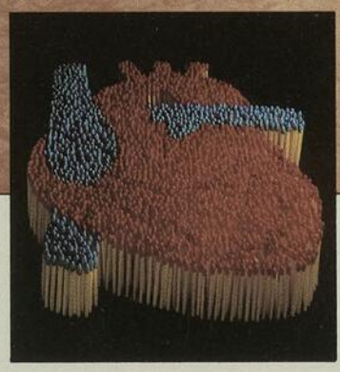
60.Gilbertsen V.A., McHugh R., Schuman L. et Williams S.E. : The earlier detection of colorectal cancers. Cancer, 1980 ; 45 : 2899-2901.

58

D'UNE SÉRIE PERMANENTE
PAR MILES PHARMACEUTIQUES

Le diagnostic du spasme, facteur insoupçonné de l'angine.





Adalat®
nifédipine

Plus nous en apprenons sur le spasme artériel coronarien...

L'IMPORTANCE DU SPASME DANS L'ANGINE STABLE CHRONIQUE

"Chez les patients porteurs d'une lésion occlusive fixée de haut degré, un spasme coronarien minime suffit pour provoquer une ischémie myocardique."[1]

Lors d'artériographies coronariennes, on a pu observer des diminutions spontanées de 20% du diamètre luminal chez des sujets normaux. En cas de sténoses de 50%, une constriction de 9% suffit à provoquer l'occlusion totale.[2]



ARTÈRE AVEC STÉNOSE LUMINALE DE 30%



UNE CONSTRICTION DE 17% PROVOQUE UNE OCCLUSION DE 80%



ARTÈRE AVEC STÉNOSE LUMINALE DE 50%



UNE CONSTRICTION DE 9% PROVOQUE **L'OCCLUSION TOTALE**

D'après MacAlpin

DIAGNOSTIC DE L'ANGIOSPASME

Les méthodes de diagnostic hautement perfectionnées peuvent être utiles pour un nombre restreint de sujets chez lesquels on suspecte le spasme.

- Épreuve d'effort
- Épreuve du froid
- Surveillance de 24 heures par ECG
- Stimulation par l'ergonovine
- Hyperventilation
- Angiographie
- Artériographie
- Radiocardiographie isotopique

Pour le diagnostic systématique du spasme, cependant, les épreuves de stimulation sont peu pratiques et comportent des risques; certaines autres techniques ne sont pas sûres à cause de leur manque de sensibilité.[3]

plus le diagnostic devient facile.

VOTRE OPINION CLINIQUE EST LE CRITÈRE LE PLUS IMPORTANT DANS LE DIAGNOSTIC DU SPASME

Certains facteurs de l'angine classique induite par l'effort sont mesurables, notamment: la vitesse, le degré et la distance.[4] Si les antécédents de votre patient comportent des éléments imprévisibles, il y a lieu de suspecter l'angiospasme. Des affections vasculaires concomitantes peuvent également constituer des indices de spasme.

INDICES ÉVENTUELS DE SPASME DANS L'ANGINE STABLE CHRONIQUE

ANGINE À SEUIL VARIABLE

- Les crises d'angine dues à l'effort sont erratiques.[4]
- Angine du "second souffle" ou "d'endurance."[4]

ANGINE CAUSÉE PAR LE MODE DE VIE

- Lorsque les crises d'angine sont d'origine émotionnelle, on doit suspecter l'angiospasme.[5]
- Les crises d'angine d'effort sont pires par temps froid.[4]
- Le spasme peut être déclenché par la nicotine, la caféine, l'alcool ou les médicaments tels que le propranolol ou les alcaloïdes de l'ergot de seigle.[6,7]

ANGINE MATINALE

- Les crises d'angine sont pires le matin que l'après-midi.[6,8]

ANGINE NOCTURNE

- Angine spontanée, particulièrement la nuit (la plupart des sujets sont des fumeurs).[9]

ANGINE DE REPOS

- De nombreuses formes d'angine de repos sont attribuables au spasme coronarien.[10]
- Angine après l'effort physique.[4]
- Angine post-prandiale.[10]
- **Angine vasospastique de Prinzmetal.**[10] Cette forme d'angine de repos diffère de l'angine crescendo (angine aggravée) dans laquelle la douleur se manifeste à des degrés d'effort de plus en plus faibles.

MIGRAINES

- La phase prémonitoire de la migraine est amenée par une constriction néfaste des artères crâniennes. Cette constriction néfaste peut également se produire au niveau des artères coronaires.[11]

PHÉNOMÈNE DE RAYNAUD

- Ce signe provient du spasme des artères et peut s'accompagner de spasme coronarien.[11]

COMMENT ADALAT PEUT VOUS AIDER À CONFIRMER LE SPASME

Si vous avez des raisons de penser qu'un spasme passager est à l'origine de la baisse du seuil angineux chez votre patient, un essai thérapeutique avec Adalat peut être indiqué. Une diminution significative des crises d'angine pourrait fort bien signifier la présence d'angiospasme.

ADALAT PEUT APPORTER À LA PLUPART DES ANGINEUX UNE PROTECTION CONTRE LA MENACE CONSTANTE DE SPASME

Adalat®
nifédipine

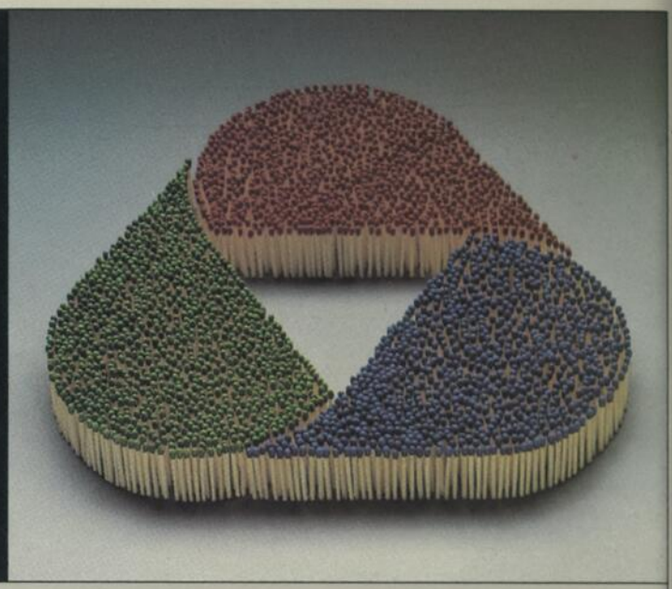
Le triple effet cardiaque d'Adalat le rend très avantageux pour la majorité des angineux.

1 ADALAT AUGMENTE L'APPORT D'O_2
- PRÉVIENT LE SPASME
- Dilate les artères et artérioles coronaires

2 ADALAT DIMINUE LE BESOIN EN O_2
- RÉDUIT CONSIDÉRABLEMENT LA POSTCHARGE
- Réduit le travail du coeur

3 ADALAT AMÉLIORE LE RENDEMENT CARDIAQUE
- Aucun effet inotrope négatif net en usage clinique[18]
- Aucun effet chronotrope négatif net en usage clinique[18]
- Importante réduction de la postcharge

→
- Augmentation du débit cardiaque et amélioration de l'irrigation périphérique
- Préservation de la fonction physiologique du coeur



ADALAT EST UTILE EN PRATIQUE CLINIQUE

Le triple effet cardiaque offre une protection très complète contre l'angine de poitrine et permet une bonne flexibilité chez les malades atteints d'affections concomitantes très diverses.

- Maladie vasculaire périphérique[12]
- Troubles ventilatoires obstructifs chroniques[13]
- Insuffisance cardiaque globale[12]†
- Hypertension[12]

LA FLEXIBILITÉ QUE VOUS RECHERCHEZ DANS LE CONTEXTE CLINIQUE

Adalat est efficace seul…

"La nifédipine a eu pour effet une diminution rapide, soutenue et marquée de la fréquence des crises d'angine…"[14]

et en association à un bêta-bloquant* "…cette association [nifédipine et propranolol] est un moyen thérapeutique des plus efficaces contre l'angine de poitrine stable chronique."[15]

- Adalat offre à vos patients les avantages d'un triple effet cardiaque: augmentation de l'apport sanguin, réduction du besoin et amélioration du rendement cardiaque.
- Pas de modifications des conductions AV ni SA.[16]
- Peu d'interactions médicamenteuses.
- La plupart des effets secondaires sont bénins et passagers, plus "incommodants" que sérieux; très peu de fatigue et de léthargie.[17]

EFFETS SECONDAIRES LES PLUS COURANTS

Oedème périphérique	Céphalées	Bouffées de chaleur	Étourdissements	Troubles G.-I.	Taux d'abandon global
3,7%	7,2%	5,8%	6,7%	6,7%	5,5%

* Voir Guide thérapeutique.

† Voir Guide thérapeutique: Mise en garde; chez des malades souffrant d'insuffisance cardiaque grave, hypotension et baisse du débit cardiaque ont été signalées.

Bibliographie
1. Mudge G.H. Jr., **Drug Ther Hosp**, jan. 1981, 26-37. 2. MacAlpin R.N., CIRCULATION, 1980, 60(2):296-301. 3. Waters D.D. et coll., **J Cardiovasc Med**, oct. 1982, 998-1009. 4. Gorlin R., **Am Heart J**, 1982, 103(4,2):598-603. 5. Bashour T.T. et coll., **Am Heart J**, 1983, 106(3):609-13. 6. Yasue H., CHEST, 1980, 78(1):216-22. 7. Goodman Gilman A. et coll., The Pharmacological Basis of Therapeutics, 6e édition, 1980, p. 595. 8. Braunwald E., **Lab Clin Med**, 1981, 97(3):297-312. 9. Freedman S.B. et coll., **Am J Cardiol**, 1983, 52:67A-71A. 10. Singh B.N., Figueras J., **Prim Cardiol Suppl Hosp Phys**, 8/81, 50-7. 11. Miller D.D. et coll., **N Engl J Med**, 1981, 304(13):763-6. 12. Dodek A., Ruedy J., CMAJ, 1983, 128:911-15. 13. Corris PA., Nariman S., Gibson G.J., **Am Rev Respir Dis**, 1983, 129:991-2. 14. Antman E. et coll., **N Engl J Med**, 1980, 302:1268-73. 15. Dargie H.J. et coll., **Am J Med**, 1981, 71:676-82. 16. Rowland E. et coll., **Br Heart J**, 1983, 50:383-9. 17. Terry R.W., **Am Heart J**, 1982, 104(3):681-9. 18. Monographie du produit.

MILES PHARMACEUTIQUES
DIVISION DE LABORATOIRES MILES, LTÉE
77 BELFIELD ROAD, REXDALE, ONT. M9W 1G6

©Laboratoires Miles, Ltée, 1984.
Laboratoires Miles, Ltée est l'usager inscrit de la marque de commerce ADALAT®, marque originale de la nifédipine.

PAAB CCPP AD-75-4-84/F

Adalat®
nifédipine

MILES PHARMACEUTIQUES
DIVISION DE LABORATOIRES MILES, LTÉE
77 BELFIELD ROAD, REXDALE, ONT. M9W 1G6

Adalat
puisque le spasme est une menace constante dans l'angine de poitrine.

GUIDE THÉRAPEUTIQUE

℗ **Adalat®** nifédipine

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Anti-angineux

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE: Adalat (nifédipine) est un inhibiteur du transfert de l'ion calcium (bloquant de l'entrée du calcium ou antagoniste de l'ion calcium). L'effet anti-angineux de ce groupe de médicaments semble relié à l'action cellulaire spécifique qu'ils exercent en inhibant sélectivement le transfert transmembranaire des ions calcium au muscle cardiaque et aux muscles vasculaires lisses. Les processus contractiles de ces tissus sont tributaires de la pénétration du calcium extracellulaire dans les cellules par l'intermédiaire de canaux ioniques spécifiques. Adalat bloque le transfert transmembranaire du calcium à travers le canal lent sans affecter dans une mesure significative le transfert transmembranaire du sodium à travers le canal rapide. Cette action entraîne une diminution des ions calcium libres qui sont accessibles à l'intérieur des cellules des tissus mentionnés ci-dessus. Adalat n'altère pas la teneur sérique totale du calcium.

Le mécanisme particulier par lequel Adalat soulage l'angine n'a pas été complètement élucidé mais il semble qu'il soit attribuable en grande partie à l'action vasodilatatrice du médicament.

Adalat dilate les principales artères coronaires et les artérioles coronaires tant dans les régions normales que dans les régions ischémiques et c'est un puissant inhibiteur du spasme des artères coronaires. Cette propriété accroît l'apport d'oxygène au myocarde et rend compte de l'efficacité d'Adalat dans l'angiospasme.

De par son action vasodilatatrice sur les artérioles périphériques, Adalat diminue la résistance vasculaire périphérique totale. Cet effet diminue le travail du coeur et, de ce fait, abaisse la consommation d'énergie du myocarde ainsi que ses besoins en oxygène et explique probablement l'efficacité d'Adalat dans l'angine stable chronique.

L'effet inotrope négatif d'Adalat n'a généralement pas d'implication clinique importante car, lorsque Adalat est administré aux doses thérapeutiques, ses propriétés vasodilatatrices déclenchent une tachycardie par un effet barorécepteur réflexe qui tend à contrebalancer cet effet inotrope négatif.

Aux doses thérapeutiques habituelles, Adalat ne possède pas de propriétés antiarythmiques.

Chez l'homme, l'administration orale de 10 mg de ^{14}C-nifédipine a donné lieu à une absorption du médicament supérieure à 90%. La radioactivité était dépistable dans le sérum 20 minutes après l'ingestion orale et les concentrations sériques maximales ont été atteintes après une à deux heures. Le médicament actif fut excrété à 70%-80% par les reins et le reste, dans les fèces. L'analyse biexponentielle de l'élimination de la nifédipine dans le plasma donne une demi-vie rapide initiale ($T^1/_2\alpha$) de 2,5 à 3 heures et une demi-vie lente finale ($T^1/_2\beta$) de 5 heures.

Les études menées chez l'homme, le chat et le rat ont montré que la nifédipine était presque entièrement métabolisée dans l'organisme. Elle est transformée en deux métabolites pharmacologiquement inactifs. Le principal métabolite est le dérivé de l'acide hydroxycarboxylique qui représente à peu près 95%, l'autre est la lactone correspondante, qui représente à peu près 5%. La forme acide est principalement éliminée dans l'urine. La liaison protéinique de la nifédipine en circulation dépasse 90%.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE: 1. Adalat (nifédipine) peut s'employer dans le traitement de l'angine secondaire à un spasme des artères coronaires.

2. Adalat est indiqué pour le traitement de l'angine stable chronique (angine associée à l'effort) sans manifestation d'angiospasme chez les malades qui demeurent symptomatiques malgré l'emploi de doses suffisantes de bêta-bloquants ou de nitrates organiques, ou des deux, ou qui ne peuvent tolérer ces agents.

Adalat peut s'employer en association avec des bêta-bloquants chez les malades qui présentent une angine stable chronique, mais les données actuelles ne permettent pas de prédire en toute sécurité les effets d'un traitement concomitant, particulièrement chez les malades qui accusent une altération de la fonction ventriculaire gauche ou des anomalies de conduction cardiaque. Lors de l'utilisation d'un tel traitement concomitant, il faut prendre soin d'effectuer une vérification rigoureuse de la pression sanguine, puisque les effets combinés des médicaments peuvent entraîner une hypotension grave (voir Mise en garde).

CONTRE-INDICATIONS: Adalat (nifédipine) est contre-indiqué pendant la grossesse et chez les femmes susceptibles de concevoir. Des effets secondaires sur la grossesse et des malformations foetales ont été signalés chez les animaux.

Une hausse du nombre de mortalités intra-utérines et de résorptions foetales est survenue après l'administration de 30 et 100 mg/kg de nifédipine à des souris, des rates et des lapines gravides. Il s'est produit des malformations foetales à la suite de l'administration de 30 et 100 mg/kg de nifédipine à des souris gravides et de 100 mg/kg à des rates gravides.

Ce produit est contre-indiqué en présence d'hypersensibilité à Adalat et d'hypotension grave.

MISE EN GARDE: Il faut administrer Adalat (nifédipine) avec prudence en présence des troubles suivants:

1. Hypotension Comme Adalat abaisse la résistance vasculaire périphérique et la pression sanguine, il faut l'administrer avec précaution aux malades qui sont sujets à l'hypotension. Des malades ont parfois accusé une hypotension excessive et mal tolérée. Des syncopes ont été signalées (voir Effets secondaires). Ces réactions se sont habituellement produites au cours du titrage initial de la dose ou au moment de l'augmentation subséquente de celle-ci et les malades soumis à un traitement concomitant aux bêta-bloquants peuvent être plus exposés. S'il se produit une hypotension excessive, il faut diminuer la dose ou cesser l'emploi du médicament (voir Contre-indications). **2. Intensification de l'angine** Des malades ont parfois enregistré une augmentation bien établie de la fréquence, de la durée et de la gravité de leurs crises d'angine lors de l'instauration du traitement avec Adalat ou au moment des accroissements de la dose. Le mécanisme de cette réaction n'est pas établi mais il pourrait résulter d'une diminution de l'irrigation coronarienne associée à une baisse de la pression diastolique, elle-même accompagnée d'une hausse de la fréquence cardiaque, ou encore faire suite à un accroissement des besoins secondaires à une augmentation de la fréquence cardiaque seule. **3. Retrait du bêta-bloquant** À l'arrêt du traitement avec des bêta-bloquants, il peut survenir un syndrome de retrait qui se manifeste par une intensification de l'angine, probablement reliée à une sensibilité accrue aux catécholamines. L'instauration du traitement avec Adalat n'empêchera pas l'apparition de ce syndrome et il se pourrait même qu'il l'exacerbe en provoquant une libération réflexe de catécholamines. On a parfois signalé des cas d'aggravation de l'angine après le retrait des bêta-bloquants et l'instauration d'un traitement avec Adalat. Avant d'amorcer le traitement avec Adalat, il est important de diminuer progressivement, et dans la mesure du possible, la dose de bêta-bloquants au lieu de cesser soudainement l'emploi de ces agents. **4. Insuffisance cardiaque** Une hypotension grave et une baisse du débit cardiaque secondaires à l'administration d'Adalat à des malades qui souffraient d'une insuffisance cardiaque grave ont été signalées. Il faut donc administrer Adalat avec prudence chez les insuffisants cardiaques. Il est rare qu'une insuffisance cardiaque survienne après l'instauration du traitement avec Adalat, chez des malades habituellement traités avec un bêta-bloquant.

Adalat doit s'administrer avec prudence aux malades qui présentent une sténose aortique grave. Chez ces malades, Adalat ne diminue pas la post-charge et il existe une possibilité qu'une action inotrope négative non contrecarrée de la part de cet agent entraîne une insuffisance cardiaque s'il survient une hausse de la pression télédiastolique.

PRÉCAUTIONS: Comme Adalat (nifédipine) est un vasodilatateur des artères et des artérioles, il peut occasionner une baisse de la pression sanguine, particulièrement chez l'hypertensif, ainsi qu'une hausse compensatoire de la fréquence cardiaque. La pression sanguine et la fréquence cardiaque doivent donc être soigneusement vérifiées pendant le traitement avec Adalat. Il est particulièrement recommandé de garder en observation les malades qui prennent déjà des médicaments connus pour abaisser la pression sanguine (voir Mise en garde).

Oedème périphérique: l'apparition d'un oedème périphérique bénin ou modéré, typiquement associé à une vasodilatation artérielle et non causé par un dysfonctionnement ventriculaire gauche, a été signalée chez des malades traités avec Adalat (voir Effets secondaires). Cet oedème se localise principalement aux membres inférieurs et il répond habituellement au traitement par les diurétiques. Chez les malades dont l'angine se complique d'une insuffisance cardiaque, il faut prendre soin de distinguer cet oedème périphérique des effets d'un dysfonctionnement ventriculaire gauche croissant.

Adalat doit s'administrer avec prudence aux malades âgés, particulièrement à ceux qui ont des antécédents d'hypotension ou d'insuffisance vasculaire cérébrale.

L'administration d'Adalat à des diabétiques peut nécessiter un ajustement du traitement antidiabétique.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES: La diminution de résistance vasculaire périphérique qu'entraîne Adalat (nifédipine) peut renforcer l'effet antihypertenseur des bêta-bloquants. L'administration concomitante d'Adalat et d'inhibiteurs β-adrénergiques nécessite de la prudence ainsi qu'une surveillance étroite de la pression sanguine et des signes et symptômes pulmonaires de l'insuffisance cardiaque (voir Mise en garde).

Nitrates à action prolongée: Adalat peut s'administrer en toute innocuité avec les nitrates, mais aucune étude contrôlée n'a été menée pour évaluer l'efficacité anti-angineuse d'une telle association.

Antihypertenseurs: Adalat peut potentialiser les effets des hypotenseurs.

L'emploi concomitant d'Adalat et des nitrates à action brève, des glucosides digitaliques, du furosémide ou des anticoagulants, n'a pas révélé d'interaction ni d'effets toxiques inhabituels.

EFFETS SECONDAIRES: Une analyse de l'innocuité basée sur les études contrôlées et ouvertes réalisées à travers le monde, a porté sur un groupe hétérogène de 7146 malades traités avec Adalat. Des effets secondaires ont été signalés par 27,9% des malades traités et dans 5,5% des cas on a dû discontinuer le traitement.

Les effets secondaires les plus fréquents, généralement attribués aux effets vasodilatateurs d'Adalat, sont: maux de tête (7,2%); étourdissements, sensations vertigineuses (6,7%); nausées, vomissements et dyspepsie (6,7%); bouffées congestives et sensation de chaleur (5,8%); oedème périphérique (3,7%) et hypotension (2,0%).

Cette analyse inclut également une évaluation plus complète de l'innocuité (études contrôlées et ouvertes) effectuée sur 3074 malades. Certains de ceux-ci étaient gravement atteints et prenaient d'autres médicaments tels que bêta-bloquants, nitrates, antiarythmiques, glucosides cardiotoniques, diurétiques, antiplaquettaires, etc.

Les effets secondaires suivants, répartis d'après les systèmes, ont été observés chez ces 3074 malades:

Système cardiovasculaire: Oedème périphérique, rétention liquidienne et gonflement (8,3%); Bouffées congestives et sensation de chaleur (7,4%); Hypotension (3,5%); Palpitation et fréquence cardiaque accrue (2,6%); Syncope (0,4%).

On a rarement signalé qu'Adalat avait précipité une crise d'angine de poitrine; une tachycardie en était probablement la cause.

Des problèmes plus graves et difficiles à distinguer du cours normal de la maladie ont parfois été signalés chez ces malades. Toutefois, il demeure possible qu'un ou plusieurs de ces problèmes soient associés au médicament. Parmi ceux-ci on retrouve l'infarctus du myocarde, l'insuffisance cardiaque congestive ou l'oedème pulmonaire et les arythmies ventriculaires ou les troubles de conduction.

Système nerveux central: Étourdissements, sensations vertigineuses (11,9%); Maux de tête (7,8%); Faiblesse généralisée (6,3%); Tremblement, nervosité et agitation (1,9%); Troubles du sommeil (1,1%); Vision brouillée (0,9%); Dépression (0,6%).

Système gastro-intestinal: Nausées et vomissements (6,4%); Inconfort abdominal et pyrosis (2,0%); Diarrhée (0,9%); Constipation (0,6%).

Système musculo-squelettique: Raideur articulaire, douleurs et crampes musculaires (4,3%).

Système respiratoire: Essoufflements et dyspnée (1,3%); Congestion nasale (0,5%).

Autres: Prurit, dermatite, urticaire et rash (1,9%); Fièvre, transpiration et frissons (1,4%).
On a signalé deux cas d'hypersensibilité qui s'est traduite par une hépatite allergique; les symptômes ont disparu à l'arrêt du traitement. Dans un cas, une nouvelle tentative thérapeutique a déclenché une rechute.

Épreuves de laboratoire:
On a parfois noté une hausse passagère de légère à modérée des enzymes comme la phosphatase alcaline, la créatine-kinase (CPK), la lacticodéshydrogénase (LDH), la TGO (SGOT) et la TGP (SGPT).

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE: Même s'il n'existe pas de données bien étayées sur l'emploi de doses excessives d'Adalat (nifédipine), la documentation accessible laisse croire qu'un surdosage massif pourrait entraîner une vasodilatation périphérique excessive suivie d'une hypotension générale marquée et probablement prolongée. L'hypotension cliniquement significative causée par un surdosage à l'Adalat nécessite un soutien cardiovasculaire actif, notamment le contrôle des fonctions cardiaque et respiratoire, l'élévation des membres inférieurs et la vérification du volume des liquides circulants et du débit urinaire. L'emploi d'un vasoconstricteur (telle la noradrénaline) peut s'avérer utile pour restaurer le tonus vasculaire et la pression sanguine, pourvu qu'il n'y ait pas de contre-indication à son administration. On peut prévoir que la clairance d'Adalat sera prolongée chez les personnes atteintes d'insuffisance hépatique. Comme Adalat est fortement lié aux protéines, il est peu probable que la dialyse soit de quelque utilité.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION: Dans tous les cas, la posologie doit être adaptée aux besoins individuels du malade.

GUIDE POSOLOGIQUE	
POSOLOGIE INITIALE	10 mg t.i.d.
POSOLOGIE D'ENTRETIEN USUELLE	10 ou 20 mg t.i.d.
DOSE QUOTIDIENNE MAXIMALE	120 mg
S'il y a lieu d'interrompre le traitement aux bêta-bloquants, il est essentiel d'en réduire progressivement la dose. Voir guide thérapeutique des bêta-bloquants.	

La dose initiale est d'une capsule de 10 mg, avalée sans être croquée, trois fois par jour. La posologie habituellement efficace est de 10 mg ou 20 mg trois fois par jour. Quelques malades, particulièrement ceux qui ont des manifestations de spasme coronarien, réagissent seulement à des doses plus élevées ou à des prises plus fréquentes, ou aux deux. Chez ces malades, des doses de 20 mg ou 30 mg trois ou quatre fois par jour peuvent être efficaces. La dose quotidienne maximale est de 120 mg.
En général, il faut laisser un intervalle d'au moins trois jours entre les augmentations de doses pour permettre de bien évaluer la réaction du malade à un palier posologique donné. Chez les malades hospitalisés et gardés en observation, le titrage posologique peut s'effectuer plus rapidement. Il faut administrer Adalat avec prudence aux malades âgés, et ajuster soigneusement et progressivement la dose en fonction de la tolérance et de la réaction du malade (voir Précautions).
PRÉSENTATION: Adalat (nifédipine) est offert en capsules de gélatine dosées à 10 mg, en flacons de 100 et 500. Les capsules doivent être gardées à une température inférieure à 30°C. Éviter la congélation.
Monographie sur demande.

PAAB
CCPP

℗ Adalat®
nifédipine

Le traitement de l'acné grave par l'isotrétinoïne*

Giles P. Raymond[1]

Résumé

Des résultats sans précédent dans le traitement de l'acné nodulokystique grave, de l'acné conglobata et de l'acné grave rebelle à un antimicrobien à action générale ont été rapportés avec l'isotrétinoïne. Une cure de 12 à 16 semaines suffit habituellement. Des études révèlent une réduction significative de la sécrétion de sébum et une diminution progressive des lésions nodulokystiques. L'amélioration se poursuit après l'interruption du traitement, et, des patients bénéficient d'une rémission prolongée de la maladie. Toutefois, les malades peuvent être découragés par les réactions indésirables qui se manifestent avant les résultats thérapeutiques. Les effets indésirables comprennent : sécheresse et desquamation de la peau, gerçures des lèvres et sécheresse des muqueuses nasales associée à une épistaxis. Au début du traitement, la maladie semble s'aggraver, mais la patience des malades est généralement récompensée vers la quatrième semaine et une amélioration significative survient le troisième ou le quatrième mois. La posologie initiale recommandée est de 0,5 à 1,0 mg/kg/jour ; toutefois, elle doit être individualisée en fonction de la gravité de la maladie et de la réaction au traitement. On conseille de surveiller les taux sanguins de lipides. Il convient de déterminer les concentrations de base des lipides sanguins avant le traitement. On a noté une hausse des taux de triglycérides et de cholestérol. Comme des effets tératogènes ont été observés, les femmes enceintes ne doivent pas recevoir de l'isotrétinoïne et il faut renseigner les femmes susceptibles d'enfanter sur l'importance d'éviter la grossesse.

Il est habituellement possible d'obtenir une excellente maîtrise de l'acné par une thérapie topique, physique et générale. Le traitement de l'acné est efficace dans 95% des cas, mais chez 5% des sujets, la maladie demeure encore rebelle. Récemment, des résultats sans précédent dans le traitement de l'acné nodulokystique grave, de l'acné conglobata et de l'acné grave rebelle à un antimicrobien à action générale ont été rapportés avec l'isotrétinoïne. Dans la célèbre étude pilote de Peck[1], des résultats spectaculaires dans le traitement de l'acné nodulokystique et de l'acné conglobata ont été obtenus avec l'isotrétinoïne orale. Plusieurs autres chercheurs[2-4] ont, par la suite, confirmé ces résultats et ont montré que l'isotrétinoïne pouvait être efficace à des posologies beaucoup plus faibles que les doses administrées dans l'étude de Peck. On a aussi démontré de façon satisfaisante que l'isotrétinoïne n'exerce pas d'effet placebo[5]. On a signalé qu'un dérivé de synthèse de la vitamine A, l'isotrétinoïne, entraînait une réduction marquée de la production de sébum, une amélioration clinique de l'acné et même une rémission prolongée. Bien que les médicaments qui réduisent la sécrétion de sébum soient associés à une amélioration de l'état des sujets acnéiques[2], on a observé chez certains patients traités par l'isotrétinoïne une diminution marquée de la sécrétion de sébum, qui ne s'est toutefois pas accompagnée d'une amélioration[6]. En outre, des études ont montré que, même si l'isotrétinoïne peut entraîner une rémission prolongée, la production de sébum revient souvent aux valeurs préthérapeutiques immédiatement après la fin de la thérapie[4]. Chez une minorité de patients, on constate cependant une suppression marquée de l'activité des glandes sébacées lors des visites de suivi, plus d'un an après le traitement[7]. Bien que l'action inhibitrice de l'isotrétinoïne sur les glandes sébacées joue un rôle important dans les effets thérapeutiques, elle ne semble pas être le seul facteur permettant d'expliquer le mécanisme d'action.

Posologie

Dans le cadre de son étude pilote originale sur l'isotrétinoïne[1], Peck a administré des doses variant entre 1,0 et 3,3 mg/kg/jour, dépendant des effets thérapeutiques et de la tolérance à l'iso-

Présenté à l'occasion d'un colloque sur les rétinoïdes par l'auteur à Toronto en octobre 1983.

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

* Nom commercial "Accutane" de Hoffmann-LaRoche Ltd.

Article reçu le : *20.1.84*
Avis du comité de lecture le : *16.2.84*
Acceptation définitive le : *13.3.84*

trétinoïne. Les doses ont été en moyenne de 2 mg/kg/jour pour un traitement de 16 semaines et le médicament a entraîné une disparition complète de la maladie chez 13 des 14 sujets acnéiques qui n'avaient pas répondu aux autres formes de traitement. L'amélioration a atteint un maximum plusieurs semaines après la fin de la thérapie et on a noté des rémissions prolongées. Dans un article portant sur l'observation post-thérapeutique, Peck a signalé que les patients de son étude originale avaient bénéficié d'une rémission pendant une durée moyenne de 4 années[5].

Jones et coll.[2,8] ont montré que des doses beaucoup plus faibles, allant de 0,1 à 1,0 mg/kg/jour, administrées pendant 16 semaines, pouvaient aussi être très efficaces. La vitesse de sécrétion du sébum était réduite de 75% après 4 semaines et pour tous les sujets acnéiques, l'amélioration était de 80% après 4 mois de traitement. Les malades recevant la dose élevée (0,5 à 1,0 mg/kg/jour) présentaient la plus grande réduction dans la vitesse de sécrétion du sébum, même si la réaction clinique, exprimée en pourcentage de modification, était la même. Bien que la posologie de 0,1 mg/kg/jour d'isotrétinoine ait été efficace, Jones a observé que les taux de rémission étaient fonction de la dose, et a constaté une rechute rapide chez les sujets qui avaient reçu une dose faible.

Dans l'étude de Farrell[4], des doses faibles similaires ont été administrées pendant une période plus courte de 12 semaines seulement. Une réduction de 56% a été rapportée chez les sujets recevant la dose la plus faible, soit 0,1 mg/kg/jour, 7 à 8 semaines après le traitement. La réduction a été de 87% dans le groupe recevant la dose la plus élevée, soit 1,0 mg/kg/jour. Goldstein[6] considère que ces résultats laissent supposer qu'une posologie de 1,0 mg/kg/jour est suffisante, mais que la durée du traitement doit être de 16 semaines. Il doute qu'une posologie inférieure à 1,0 mg/kg/jour d'isotrétinoïne puisse suffire lorsque la cure dure moins de 16 semaines.

Depuis son étude originale, Peck[1] a également noté que des doses plus faibles étaient efficaces. Dans le cadre d'une étude randomisée à double insu[5], il a administré à 32 sujets une dose maximale moyenne de 1,2 mg/kg/jour (variant entre 0,5 et 3,2 mg/kg/jour) et une dose moyenne (dose cumulative totale/nombre total de jours de l'étude) de 0,9 mg/kg/jour. La posologie de 1,0 mg/kg/jour s'est révélée plus efficace chez les sujets atteints d'acné dans le visage que dans les cas d'acné localisée au tronc. Peck a, de fait, constaté chez certains malades une augmentation temporaire du nombre de kystes et de nodules acnéiques après le début du traitement. À la fin du deuxième mois, 16 patients présentaient une amélioration de 50%. Chez 27 des 32 sujets atteints d'acné kystique ayant débuté à l'adolescence, l'isotrétinoïne a entraîné une amélioration de 100%. 18 de ces 27 sujets n'ont eu aucun kyste pendant une période moyenne de 38 mois, et les autres sujets ont présenté des kystes de temps à autre après le traitement.

Douze patients qui n'avaient répondu que partiellement à l'isotrétinoïne ont reçu une deuxième cure[5]. Chez 8 d'entre eux, l'acné a disparu au cours de ce second traitement. Peck a noté que les sujets qui répondaient le plus lentement avaient tendance à être des hommes présentant un grand nombre de lésions, particulièrement dans le dos. Les sujets qui répondaient le plus rapidement avaient tendance à être des femmes présentant un petit nombre de lésions localisées surtout au visage.

Les rechutes semblent être fonction de l'âge et de la dose. Les sujets âgés de plus de 20 ans et ceux qui reçoivent les doses les plus élevées bénéficient d'une rémission prolongée qui constitue l'une des caractéristiques cliniques les plus intéressantes de l'isotrétinoïne[5].

La posologie de l'isotrétinoïne doit être individualisée en fonction de la gravité de la maladie, de la réaction au traitement et des effets indésirables, à l'intérieur d'une gamme variant entre 0,1 et 2,0 mg/kg/jour. D'après les résultats de certaines de ces études, la posologie initiale recommandée est de 0,5 à 1,0 mg/kg/jour. Le médicament devrait être pris au cours d'un repas et la posologie quotidienne administrée sous forme de capsules entières, soit en dose unique ou en 2 doses fractionnées durant la journée, selon la façon la plus commode. Il convient de noter qu'une exacerbation temporaire de l'acné survient parfois pendant la période initiale de traitement. Dans la plupart des cas, la patience et la persévérance sont récompensées vers la quatrième semaine, bien que les patients doivent habituellement attendre le troisième ou le quatrième mois de traitement pour pouvoir constater une amélioration importante de leur état. Une cure de 12 à 20 semaines suffit habituellement pour faire disparaître l'acné complètement ou presque. Si le nombre total de kystes est réduit de plus de 70% avant cette période, on peut arrêter le traitement. Les lésions sur le tronc peuvent mettre plus de temps à réagir. L'état des malades pourra continuer à s'améliorer pendant plusieurs mois après la fin d'une cure par l'isotrétinoïne. Lorsqu'un traitement a été efficace, aucune nouvelle lésion n'apparaîtra habituellement pendant au moins 3 à 6 mois.

Si une seconde cure est nécessaire, elle pourra être amorcée 8 semaines ou plus après la fin du premier traitement, puisque l'état des malades peut continuer à s'améliorer après l'arrêt du traitement.

Réactions indésirables

Les réactions indésirables sont courantes et peuvent décourager les malades, même si elles sont rarement suffisamment graves pour justifier l'arrêt du traitement[8]. Par exemple, la chéilite se manifeste chez la plupart des sujets recevant de l'isotrétinoïne. Les réactions cutanéo-muqueuses sont fréquentes et incluent : sécheresse et desquamation de la peau, gerçures des lèvres, sécheresse des muqueuses nasales associée à une épistaxis ainsi qu'à une conjonctivite (tableau I). Les réactions indésirables ont tendance à être plus prononcées si les posologies sont élevées (supérieures à 1,0 mg/kg/jour). Parmi les effets indésirables moins fréquents, mentionnons : symptômes musculo-squelettiques, éruptions cutanées, y compris l'érythème noueux, alopécie, phototoxicité, fatigue, céphalées, symptômes génito-urinaires non spécifiques, réactions gastro-intestinales, y compris les maladies inflammatoires de l'intestin, panaris périunguéal, opacités cornéennes, ménin-

Tableau I

Incidence des effets secondaires

Chéilite	96%
Dermatite faciale	55%
Sécheresse nasale	51%
Desquamation	50%
Prurit	30%
Peau sèche	22%
Conjonctivite	19%
Arthralgie	13%
Alopécie	13%
Conjonctivite irritative	11%

gite séreuse (pseudotumor cerebri), réactions de cicatrisation exagérées avec tissu de granulation excessive dans certains kystes d'acné. Les effets indésirables sont habituellement fonction de la dose et sont plus marqués si les posologies sont élevées. Ils sont généralement réversibles dans le cas du traitement de l'acné puisque les cures sont de courte durée.

Surveillance des taux des lipides sanguins

Environ un quart des malades traités par l'isotrétinoïne ont présenté des taux de triglycérides supérieurs aux valeurs normales. Les taux de triglycérides ont dépassé 500 mg/dl chez 5 des 135 sujets traités pour de l'acné kystique et chez 32 des 298 sujets ayant participé aux études[9]. En outre, on a noté une diminution légère ou modérée des lipoprotéines sériques de haute densité chez 16% des patients et une faible élévation des taux sériques de cholestérol au cours du traitement chez 7% des malades. Bien que ces modifications transitoires soient réversibles à l'arrêt du traitement, on se préoccupe de leur signification clinique possible, en particulier en ce qui concerne les risques de maladies coronariennes. Les épidémiologistes ne s'accordent pas tous sur la signification clinique de l'hypertriglycéridémie[10-14]. Certains soutiennent que les triglycérides ne constituent pas en eux-mêmes un facteur de risque important et qu'il n'est même pas nécessaire de les doser. Plusieurs spécialistes dans le domaine des facteurs de risque coronarien pensent maintenant qu'il n'y a pas lieu de s'inquiéter si les taux de triglycérides chez un patient sont inférieurs à 250-300 mg/dl. Comme la plupart des personnes ont des taux sériques de triglycérides compris entre 100 et 150 mg/dl, même des taux de triglycérides deux fois plus élevés ne représentent aucun risque significatif. Même si on connaît mal les conséquences de l'hypertriglycéridémie associée à l'administration de l'isotrétinoïne, on sait qu'elle peut constituer un facteur de risque cardiovasculaire pour le malade. Par conséquent, tous les efforts doivent être faits pour essayer de maîtriser une hausse importante des taux de triglycérides. On conseille donc de surveiller les taux sanguins de lipides chez les sujets recevant de l'isotrétinoïne. Il convient de déterminer les concentrations de base avant le début du traitement. On devrait répéter le dosage aux 2 semaines jusqu'à ce que la réaction des lipides à l'isotrétinoïne soit établie. On connaît habituellement cette réaction en moins de 4 semaines. Chez les patients présentant des taux de triglycérides de 300 mg/dl ou plus, on conseille de mesurer les taux de lipoprotéines de haute densité, de même que les taux de triglycérides. Si les taux de triglycérides dépassent 500 mg/dl, il convient d'arrêter l'administration de l'isotrétinoïne. Si les taux se situent entre 300 et 500 mg/dl, il n'est pas nécessaire d'interrompre le traitement mais il faudrait probablement en raccourcir la durée. La présence d'autres facteurs de risque vis-à-vis des maladies coronariennes, comme l'usage des cigarettes ou l'hypertension doivent être pris en considération. Si les taux de triglycérides se situent entre 800 et 1 000 mg/dl, il existe des risques de pancréatite aiguë.

On peut souvent parvenir à réduire des taux élevés de triglycérides par un régime alimentaire approprié (avec restriction des sucres, des graisses et de l'alcool), une réduction de la posologie et, s'il y a lieu, la surveillance du poids.

L'administration d'isotrétinoïne peut aussi entraîner une élévation des taux sériques d'enzymes hépatiques tel que SGOT, SGPT, LDH, transaminase aspartate, spécialement à des posologies élevées. On a observé par exemple une hausse des taux de phosphatase alcaline et de SGOT dans 14% et 11% des cas respectivement[9]. Bien que ces modifications demeurent habituellement à l'intérieur des limites normales, et peuvent retourner aux valeurs initiales malgré la poursuite du traitement, des augmentations significatives sont survenues dans quelques cas et ont commandé une diminution de la posologie ou l'interruption du traitement. La vitesse de sédimentation globulaire était élevée chez 40% des patients, et on a observé une hausse de la numération plaquettaire chez 13% des sujets[9]. De plus, on a remarqué dans plus de 10% des cas une augmentation de globules blancs dans l'urine et une augmentation de la gravité spécifique urinaire[15].

Il n'existe aucune donnée clinique sur l'emploi d'autres médicaments conjointement avec l'isotrétinoïne sauf pour 6 patients qui ont présenté une méningite séreuse et qui avaient reçu de la tétracycline ou de la minocycline avec l'isotrétinoïne[15-16]. Jusqu'à présent, aucune autre médication anti-acnéique n'a été utilisée avec l'isotrétinoïne dans des essais cliniques. Divers émollients peuvent apporter un soulagement lorsque des réactions indésirables cutanéo-muqueuses apparaissent. Des pommades ophtalmiques se sont révélées utiles comme traitement de la conjonctivite. Toutefois, l'emploi d'agents desséchants et desquamants topiques peut causer un trop grand dessèchement de la peau du visage et n'est pas nécessaire durant le traitement par l'isotrétinoïne. Leur emploi ne doit être envisagé qu'avec beaucoup de prudence. Étant donné la relation qui existe entre l'isotrétinoïne et la vitamine A, les malades devraient être renseignés sur l'accumulation d'effets toxiques associés à l'utilisation de suppléments vitaminiques A. Les sujets sensibles aux parabens (préservatifs) ne devraient pas recevoir d'isotrétinoïne qui contient ces produits en tant que préservateurs.

Effets tératogènes

Bien que l'isotrétinoïne ait toujours été contre-indiquée durant la grossesse, cette contre-indication était motivée par l'observation d'effets tératogènes chez l'animal. Toutefois, on a récemment signalé des anomalies importantes du système nerveux central chez des foetus humains et chez des nouveau-nés, qui étaient associés à ce médicament. Les femmes qui sont enceintes ou qui désirent le devenir au cours du traitement ne doivent pas recevoir de l'isotrétinoïne. Il n'existe aucune étude bien contrôlée adéquate chez les femmes enceintes, mais des anomalies foetales importantes liées à l'administration de l'isotrétinoïne ont été signalées, y compris l'hydrocéphalie, la microcéphalie et des anomalies de l'oreille externe (microtie, petitesse ou absence du conduit auditif). Les femmes susceptibles d'enfanter ne doivent pas prendre de l'isotrétinoïne jusqu'à ce que la possibilité de grossesse soit écartée et elles doivent utiliser une méthode contraceptive efficace. Les patientes devraient recevoir des conseils détaillés sur les méthodes contraceptives efficaces et être bien renseignées sur les risques possibles pour le foetus si elles deviennent enceintes pendant le traitement.

Comme on ne sait pas si ce médicament est excrété dans le lait humain, on conseille de différer le traitement après la période d'allaitement. L'innocuité de l'emploi prolongé de l'isotrétinoïne chez l'enfant prépubertaire n'a pas été établie.

Remerciements

L'auteur désire remercier monsieur Bill Schabas de sa collaboration dans la rédaction de ce texte et Mlle Jocelyne Quirion pour la dactylographie de ce texte.

Summary

Unprecedented results in the treatment of severe nodular cystic acne, conglobate acne and severe acne which has failed to respond to a systemic antimicrobial, have been reported with isotretinoin. One 12 to 20-week course of therapy is usually sufficient. Studies indicate a significant reduction of sebum secretion and a progressive decrease in nodulocystic lesions. Patients show continued improvement after therapy is discontinued and even a long-term remission of disease. However, patients may become discouraged by side effects before experiencing the results of the therapy. Side effects include dryness and scaliness of the skin, peeling and cracking of lips and dryness of nasal mucosa with associated epistaxis. There is sometimes an apparent worsening but patients are usually rewarded for their patience by the fourth week, and significant improvement is apparent by the third or fourth month. Recommended starting dosage is 0.5 to 1.0 mg/kg/day but it must be individualized according to disease severity and response to treatment. Blood lipid monitoring is advised, and baseline levels should be obtained prior to treatment. Both elevated triglyceride levels and cholesterol levels have been observed. As teratogenicity has been observed, pregnant patients should not receive isotretinoin, and potentially childbearing patients should be instructed to avoid pregnancy.

Bibliographie

1.Peck G.L., Olsen T.G., Yoder F.W. et coll. : Prolonged remissions of cystic and conglobate acne with 13-cis-retinoic acid. N. Engl. J. Med., 1979 ; 300 : 329-333.

2.Jones H., Blanc D., Cunliffe W.J. : 13-cis retinoic acid and acne. Lancet, 1980 ; 2 : 1048-1049.

3.Plewig G., Wagner A., Nikolowski J. et coll. : Effects of two retinoids in animal experiments and after clinical application in acne patients : 13-cis-retinoic acid Ro 4-3780 and aromatic retinoid Ro 10-9359, in Orfanos CE coll. (ed.) : Retinoids. Berlin, Springer-Verlag, 1981 ; 219-235.

4.Farrell I.N., Strauss J.S., Stranieri A.M. : The treatment of severe cystic acne with 13-cis-retinoic acid. J. Am. Acad. Dermatol., 1980 ; 3 : 602-611.

5.Peck G.L., Olsen T.G., Butkus D. et coll. : Isotretinoin versus placebo in the treatment of cystic acne : a randomized double-blind study. J. Am. Acad. Dermatol., 1982 ; 6 : 735-745.

6.Goldstein J.A., Socha-Szott A., Thomson R.J. et coll. : Comparative effect of isotretinoin and etretinate on acne and sebaceous gland secretion. J. A. Acad. Dermatol., 1982 ; 6 : 760-765.

7.Strauss J.S., Stranieri A.M. : Changes in long term sebum production from isotretinoin therapy. J. Am. Acad. Dermatol., 1982 ; 6 : 751-755.

8.Jones D.H., Cunliffe W.J., Cove J.H. : 13-cis-Retinoic Acid in Acne (A Double-blind Study of Dose Response), in Orfanos CE et coll. (ed.) : Retinoids. Berlin, Springer-Verlag, 1981 ; 255-58.

9.Données dans les dossiers de Hoffmann-La Roche Inc., Nutley, NJ 07110, États-Unis.

10.Hulley S.B., Rosenman R.H., Bawol R.D. et coll. : Epidemiology as a guide to clinical decisions. N. Engl. J. Med., 1980 ; 302 : 1383-1389.

11.Gordon T., Castelli W.P., Hojortland M.C. : Predicting coronary heart disease in middle-aged and older persons : The Framingham Study. JAMA, 1977 ; 238 : 497-499.

12.Rosenman R.H., Brand R.J., Jenkins C.D. : Coronary heart disease in the western collaborative group study. Final follow up experience of 8½ years. JAMA, 1973 ; 233 : 872-877.

13.Carlson I.A., Bottiger L.F., Ahfeldt P.E. : Risk factors for myocardial infarction in the Stockholm prospective study. Acta. Med. Scand., 1979 ; 206 : 351-360.

14.Glynn R., Rosner B., Silbert J.E. : Changes in cholesterol and triglycerides as predictors of ischemic heart disease in men, abstracted. Clin. Res., 1980 ; 28 : 474.

15.Shalita A.R. et coll. : Isotretinoin Treatment of acne and related disorders. An update. J. Amer. Acad. Dermatol., 1983 ; 9 : 629-38.

16.Dreis M. : Isotretinoin — Pseudotumor cerebri. A.D.R. Highlights, 1983 ; 83 : 1-15.

Bactrim™ Roche®

Résumé posologique

Indications
Traitement des infections suivantes, quand elles sont causées par des germes sensibles:
- infections de l'appareil respiratoire supérieur et inférieur (bronchite chronique, en particulier) ainsi qu'otite moyenne aiguë et chronique
- infections des voies urinaires aiguës, récurrentes et chroniques
- infections des voies génitales: urétrite gonococcique sans complications
- infections gastro-intestinales
- infections de la peau et des tissus mous
- pneumonite à *Pneumocystis carinii* chez le nourrisson et l'enfant.

'Bactrim' n'est pas indiqué dans le traitement des infections virales et des infections à *Pseudomonas* ou à *Mycoplasma*.

Contre-indications
En présence de lésions hépatiques graves ou d'insuffisance rénale lorsqu'il est impossible de déterminer régulièrement les concentrations sériques; en présence de dyscrasies sanguines ou d'hypersensibilité connue à la triméthoprime ou aux sulfamides.
Chez la femme enceinte ainsi que chez les nouveau-nés ou les prématurés pendant les premières semaines de vie.

Précautions
Il convient de mettre en balance les risques et les avantages prévus chez les sujets atteints de lésions hépatique ou rénale, d'obstruction des voies urinaires, de dyscrasies sanguines, d'allergies ou d'asthme bronchique. Il faut diminuer la posologie chez les insuffisants rénaux. Ne pas administrer si le taux de créatinine sérique est supérieur à 2 mg%. On doit envisager la possibilité de surinfection par un organisme non sensible.

Réactions indésirables
Les plus courantes sont: nausées, vomissements, intolérance gastrique et rash.
On rencontre, moins souvent: diarrhée, constipation, flatulence, anorexie, pyrosis, gastrite, gastro-entérite, urticaire, céphalées et altérations hépatiques (élévations anormales de la phosphatase alcaline et de la transaminase sérique).
À l'occasion, on fait état de: glossite, oligurie, hématurie, tremblements, vertige, alopécie et élévation de l'azote uréique sanguin, de l'azote non protéique sanguin et de la créatinine sérique.
Altérations hématologiques: neutropénie et thrombocytopénie surtout, et, plus rarement, leucopénie, anémie aplasique ou hémolytique, purpura, agranulocytose et hypoplasie médullaire. Elles se manifestent surtout chez les personnes âgées et sont habituellement réversibles à l'arrêt du traitement.

Posologie
Enfants: 6 mg de triméthoprime par kg de poids corporel par jour et 30 mg de sulfaméthoxazole par kg de poids corporel par jour, répartis en deux doses égales.
Adultes et enfants de 12 ans et plus:
Posologie habituelle:
1 comprimé 'Bactrim' DS 'Roche' ou 2 comprimés pour adultes, deux fois par jour.
Posologie minimale et pour un traitement prolongé:
½ comprimé 'Bactrim' DS 'Roche' ou 1 comprimé pour adultes, deux fois par jour.
Posologie maximale (infections graves): 1½ comprimé 'Bactrim' DS 'Roche' ou 3 comprimés pour adultes, deux fois par jour.
Dans les cas d'infections aiguës, prolonger le traitement pendant un minimum de 5 jours ou jusqu'à ce que le malade ait été asymptomatique pendant 48 heures, et, dans les infections des voies urinaires, jusqu'à ce que l'urine soit stérile.
Gonorrhée sans complications: 2 comprimés pour adultes ou 1 comprimé 'Bactrim' DS 'Roche', quatre fois par jour pendant 2 jours.
Pneumonite à *Pneumocystis carinii:* 20 mg/kg/jour de triméthoprime et 100 mg/kg/jour de sulfaméthoxazole en quatre doses fractionnées pendant 14 jours.

Présentation
Comprimé pour adultes: Comprimé blanc, capsuliforme, biconvexe, gravé ROCHE C sur une face, rainuré et gravé BACTRIM sur l'autre, dosé à 80 mg de triméthoprime et 400 mg de sulfaméthoxazole.
Flacons de 100 et 500. Conditionnement unitaire, boîtes de 100.
Comprimé DS: Comprimé blanc, capsuliforme, biconvexe, gravé ROCHE sur une face, rainuré et gravé BACTRIM DS sur l'autre, dosé à 160 mg de triméthoprime et 800 mg de sulfaméthoxazole.
Flacons de 100 et 250.
Suspension: Aromatisée à la cerise, contenant 40 mg de triméthoprime et 200 mg de sulfaméthoxazole par 5 ml.
Flacons de 100 et 400 ml.
Comprimé pédiatrique:
Comprimé blanc, cylindrique, biplan, gravé ROCHE sur une face, à rainure simple et gravé C dans chaque hémicycle sur l'autre, dosé à 20 mg de triméthoprime et 100 mg de sulfaméthoxazole.
Flacons de 100.

Solution pour perfusion: ampoule de couleur ambre d'une capacité de 5 ml, contenant 80 mg de triméthoprime (16 mg/ml) et 400 mg de sulfaméthoxazole (80 mg/ml) pour perfusion avec une solution aqueuse de dextrose à 5%, une solution de Ringer ou de NaCl à 0.9%. Emballage de 25 ampoules.

Monographie disponible sur demande.

TM: Marque de commerce de Hoffmann-La Roche Limitée
®Marque déposée

Référence
1: New York Academy of Sciences, Proceedings, 8 décembre 1980, p. 15.

Can. 3035

'Bactrim' 'Roche' est inscrit dans la Liste de médicaments.

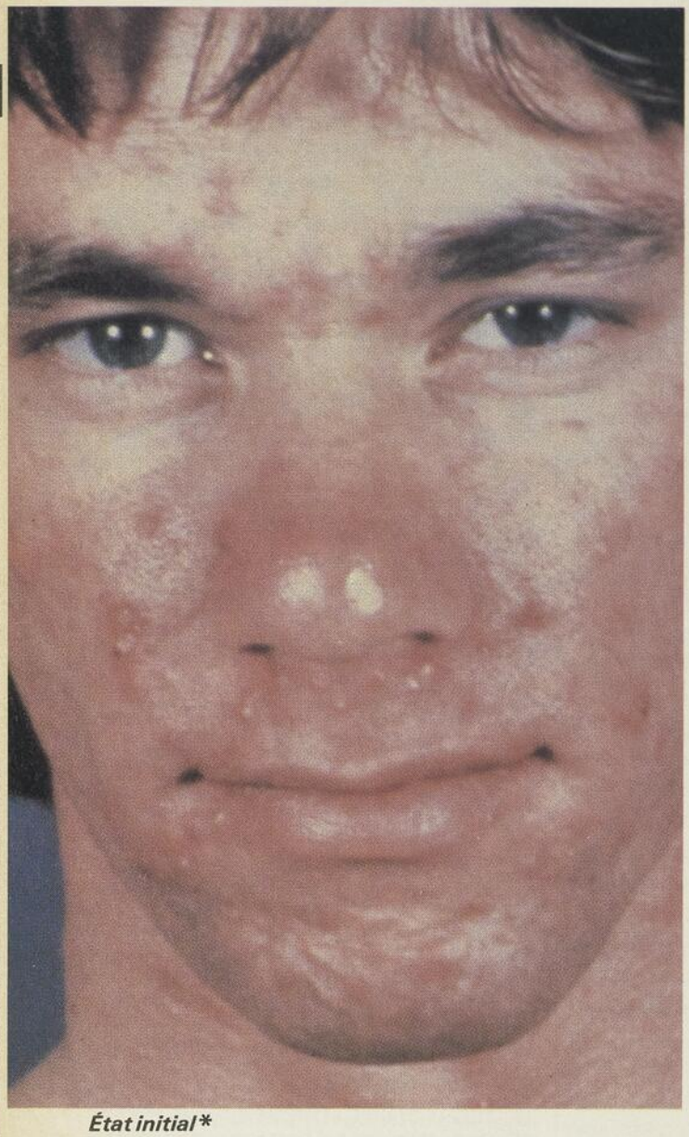
ROCHE® Hoffmann-La Roche Limitée
Vaudreuil, Québec J7V 6B3

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

PAAB CCPP

Maintenant inscrit dans
La liste de médicaments du Québec
• Le Ontario Drug Benefit Plan

Un tournant dans le traitement de l'acné grave...



*État initial**

'Accutane'—une percée dans le traitement de l'acné kystique, de l'acné conglobata et de l'acné grave rebelle à une cure adéquate par un antimicrobien à action générale.

Résultats spectaculaires

Taux de succès de plus de 90% après une ou deux brèves cures (12 à 16 semaines).[1]

Diminution importante des lésions nodulokystiques.[1]

Inhibition de l'activité des glandes sébacées.[2,4]

Rémission complète et prolongée chez la plupart des patients.[1,3,4]

Réactions indésirables maîtrisables, généralement réversibles et habituellement proportionnelles à la dose administrée.†



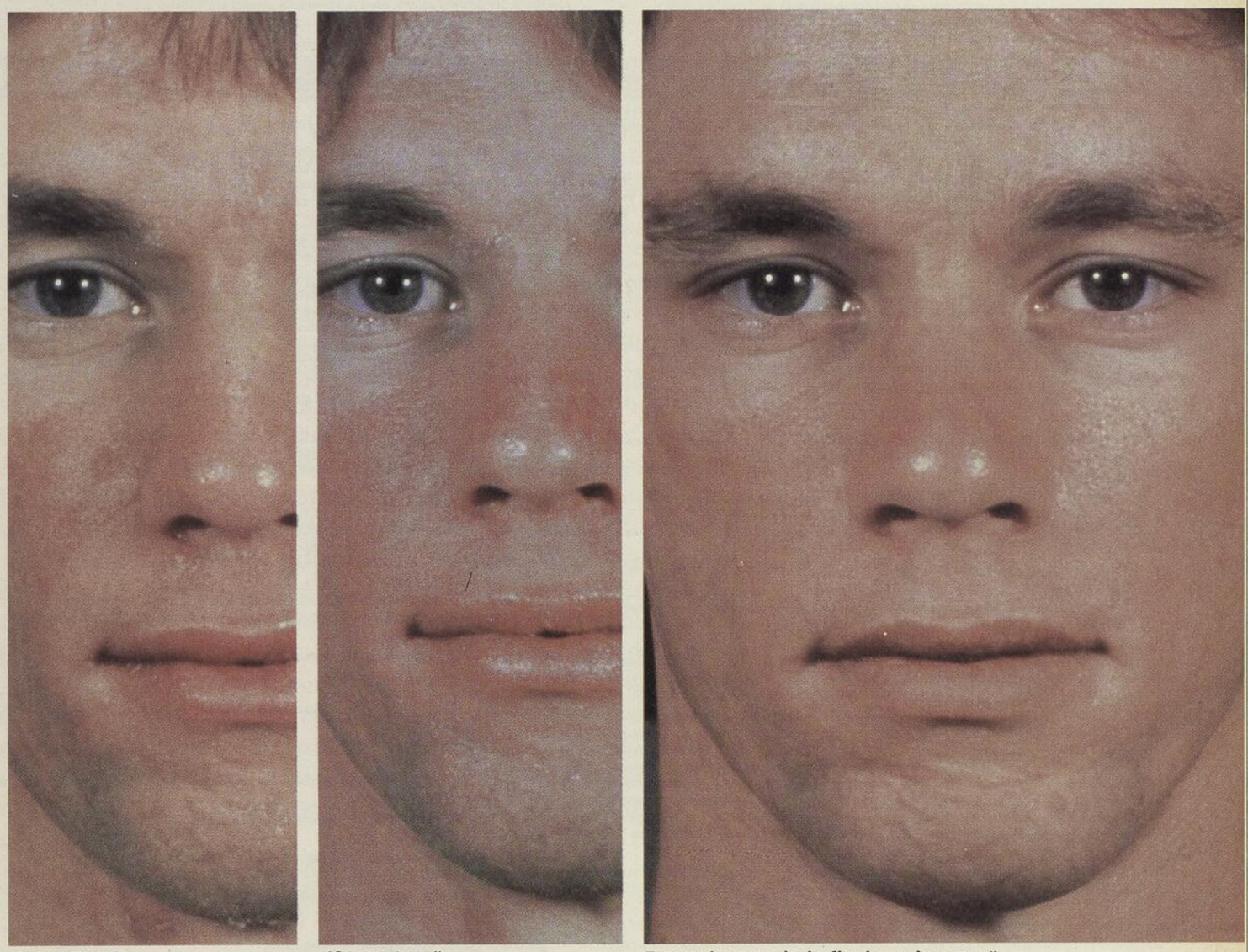
*4 semaines**

Il faut éviter la grossesse

Il faut faire preuve de prudence en prescrivant 'Accutane' aux femmes susceptibles de devenir enceintes. Des effets tératogènes ont été observés chez l'animal et il existe des preuves cliniques que l'isotrétinoïne peut être tératogène chez l'homme, aux doses thérapeutiques recommandées. Voir les informations posologiques avant de prescrire 'Accutane'.†

†*Il est nécessaire de renseigner le malade.*
Brochures explicatives à l'intention des malades disponibles sur demande.

et dans la vie de nombreux malades.



*8 semaines**

*16 semaines**

*7 semaines après la fin du traitement**

isotrétinoïne

Accutane™

Roche®

Faire peau neuve n'est plus un rêve. Les résultats sont éloquents.

**Photographies non retouchées*

Important voir **nouveaux** renseignements posologiques à la page 454

Renseignements posologiques

Accutane™
Roche®

(isotrétinoïne)

Traitement de l'acné kystique et de l'acne conglobata

Effets et pharmacologie clinique

Le mécanisme d'action d''Accutane' (isotrétinoïne) n'a pas encore été élucidé. La vitamine A joue un rôle important dans le maintien de l'intégrité fonctionnelle de la peau et l'on sait qu'elle agit sur le processus de kératinisation. L'amélioration des cas d'acné s'accompagne d'une diminution de la sécrétion de sébum. L'administration d''Accutane' entraîne une diminution temporaire de la sécrétion de sébum qui dépend de la dose administrée ou de la durée du traitement et reflète une réduction de la taille des glandes sébacées et une inhibition de leur différenciation.

Après l'administration orale de 80 mg d''Accutane', les concentrations plasmatiques maximales chez des sujets volontaires sains ont été atteintes en une moyenne de 3,2 heures et se sont échelonnées entre 167 et 459 ng/mL (moyenne 256 ng/mL), tandis que chez des malades atteints d'acné, elles sont survenues après un délai moyen de 2,9 heures et ont varié entre 98 et 535 ng/mL (moyenne 262 ng/mL). Chez l'homme, l'isotrétinoïne est liée à 99,9% aux protéines plasmatiques, presque exclusivement à l'albumine. La demi-vie d'élimination terminale moyenne de l'isotrétinoïne chez les sujets volontaires et les malades variait entre 9 et 22 heures. Après l'administration orale d'isotrétinoïne marquée au carbone radioactif (^{14}C), la demi-vie moyenne d'élimination de la radioactivité dans le sang a été de 90 heures. Des quantités approximativement égales de radioactivité ont été récupérées dans les urines et les selles, et correspondaient à 65-83% de la dose administrée.

Le principal métabolite identifié dans le sang et l'urine fut la 4-oxo-isotrétinoïne. On a aussi observé de la trétinoïne et de la 4-oxo-trétinoïne. La demi-vie d'élimination apparente de la 4-oxo-isotrétinoïne a varié entre 11 et 50 heures, et la moyenne a été de 28 heures. Après l'administration orale de 80 mg d'isotrétinoïne, les concentrations plasmatiques maximales de la 4-oxo-isotrétinoïne ont été observées entre 6 et 20 heures et se sont échelonnées entre 87 et 399 ng/mL. Après 6 heures, la concentration sanguine du principal métabolite était généralement plus élevée que celle de l'isotrétinoïne. Les données suggèrent que l'isotrétinoïne et son principal métabolite sont tous deux excrétés dans la bile et résorbés.

Les concentrations sanguines minimales moyennes d'isotrétinoïne à l'état d'équilibre dynamique furent de 160 ng/mL chez 10 malades recevant des doses de 40 mg deux fois par jour. Après l'administration de doses uniques et multiples, le rapport moyen des surfaces sous les courbes de la 4-oxo-isotrétinoïne et de l'isotrétinoïne variait entre 3 et 3,5.

Indications

'Accutane' (isotrétinoïne) est indiqué pour le traitement de l'acné kystique, de l'acne conglobata et de l'acné grave rebelle à une cure adéquate par un antimicrobien à action générale.

Contre-indications

'Accutane' (isotrétinoïne) ne devrait pas être administré aux femmes enceintes ou susceptibles de le devenir. Des anomalies foetales importantes liées à l'administration d''Accutane' durant la grossesse ont été signalées, y compris l'hydrocéphalie, la microcéphalie et des anomalies de l'oreille externe (microtie, petitesse ou absence du conduit auditif externe).

'Accutane' est également contre-indiqué dans les cas d'hypersensibilité connue aux parabens ou aux rétinoïdes.

Mise en garde

Les femmes qui désirent devenir enceintes pendant la durée du traitement ne devraient pas recevoir 'Accutane' (isotrétinoïne) (voir CONTRE-INDICATIONS et études de TÉRATOLOGIE).

Précautions

Les femmes susceptibles d'enfanter ne devraient prendre 'Accutane' qu'à la seule condition d'avoir entrepris une forme de contraception efficace avant le début du traitement et de la continuer tout au long du traitement et jusqu'à un mois au moins après la fin de ce dernier (voir CONTRE-INDICATIONS et études de TÉRATOLOGIE).

Il convient d'exécuter un test de la fonction hépatique et de doser les lipides sanguins (triglycérides et cholestérol) au début du traitement, après les deux premières semaines d'administration du médicament et toutes les deux semaines par la suite jusqu'à ce que l'on ait déterminé l'effet de la dose d'entretien sur ces analyses biologiques. On a noté que chez certains malades, la concentration en lipoprotéines de haute densité diminuait légèrement ou de façon modérée, et qu'elle revenait à la normale à l'arrêt du traitement par 'Accutane'. Les malades prédisposés à l'hypertriglycéridémie courent un plus grand risque de développer une hypertriglycéridémie pendant le traitement par 'Accutane'. En perdant du poids et en limitant leur consommation de graisse et d'alcool, certains malades sont parvenus à faire régresser une hausse de la concentration en triglycérides sans interrompre le traitement par 'Accutane'.

On connaît mal les conséquences cardio-vasculaires de l'hypertriglycéridémie, mais on sait qu'elle peut constituer un facteur de risque pour le malade. En outre, une hausse des taux sériques de triglycérides dépassant 800 mg/dL a été associée à une pancréatite aiguë.

Comme 'Accutane' (isotrétinoïne) est apparenté à la vitamine A, on devrait aviser les malades de ne prendre aucun supplément vitaminique contenant de la vitamine A, afin d'éviter la manifestation d'effets toxiques additifs.

On ignore si ce médicament est excrété dans le lait humain. Étant donné le pouvoir tumorigène de l'isotrétinoïne chez le rat, le médecin doit évaluer l'importance du médicament pour la mère et juger s'il convient de différer le traitement pendant la période d'allaitement.

L'innocuité de l'emploi prolongé d''Accutane' chez l'enfant prépubertaire n'a pas été établie.

Réactions indésirables

Sur le plan clinique: La plupart des réactions cliniques indésirables dépendent de la dose administrée et sont habituellement bien tolérées aux posologies recommandées. Elles peuvent régresser durant un traitement continu et elles ont toujours été réversibles après une diminution de la posologie ou l'interruption du traitement.

Les réactions indésirables les plus courantes sont des réactions cutanéo-muqueuses. Elles incluent: chéilite (96%), dermatite faciale (55%), sécheresse nasale (51%), desquamation (50%), prurit (30%), sécheresse de la peau (22%), conjonctivite (19%), douleurs articulaires (13%), alopécie (13%), irritation des yeux (11%). La sécheresse de la muqueuse nasale peut être associée à une épistaxis bénigne. Les conjonctivites bénignes ou modérées peuvent être soulagées par l'emploi d'une pommade ophtalmique.

On a rapporté, en de rares occasions: rash, desquamation palmaire et plantaire, infections cutanées, sensibilité accrue aux coups de soleil, modifications de la pigmentation cutanée, urticaire, contusions, érythème noueux, panaris périungueal, granulome pyogénique, symptômes génito-urinaires non spécifiques, symptômes gastro-intestinaux, maladies inflammatoires de l'intestin (y compris iléite régionale), saignements gastro-intestinaux bénins, saignements rectaux, maux de tête, herpès disséminé, oedème, troubles capillaires (autres que la raréfaction des cheveux), infections respiratoires, fatigue, troubles visuels, perte de poids, paresthésies, opacités cornéennes, étourdissements et troubles menstruels.

On a signalé des cas de méningite séreuse, habituellement associés à une thérapie concomitante par la tétracycline. Les manifestations de cette affection comprennent maux de tête, troubles visuels et oedème papillaire. Des cas isolés de maux de tête et de troubles visuels ont été rapportés avec le traitement par 'Accutane'.

Au cours d'essais cliniques sur l'emploi d''Accutane' pour traiter des troubles dermatologiques autres que l'acné, où de fortes doses ont été administrées pendant des périodes plus longues, on a observé des signes radiologiques d'anomalies osseuses comme de l'hypertrophie squelettique idiopathique diffuse (17 malades), de graves dégénérescences de la colonne cervicale (2 malades), l'ossification prématurée des cartilages de conjugaison (2 malades) et des opacités cornéennes (5 malades). On n'a pas déterminé s'il existait un lien entre la survenue de ces troubles et l'administration d''Accutane'.

Valeurs biologiques: Le traitement par 'Accutane' a entraîné des modifications des lipides sériques chez un nombre significatif de sujets. Ces modifications ont consisté en: hausse des triglycérides sériques, diminution bénigne ou modérée des lipoprotéines de haute densité, et augmentation minime du cholestérol sérique.

Les anomalies des triglycérides sériques, des lipoprotéines de haute densité et du cholestérol ont été réversibles à l'arrêt du traitement par 'Accutane'.

Une augmentation des taux sériques des enzymes hépatiques peut se manifester, surtout aux posologies élevées. En général, les hausses observées se sont maintenues à l'intérieur de la gamme des valeurs normales et sont parfois revenues aux valeurs initiales malgré la poursuite du traitement; on a cependant noté chez quelques malades des augmentations significatives qui ont nécessité une diminution de la posologie ou une interruption de la médication. Une augmentation de la vitesse de sédimentation globulaire peut également survenir.

D'autres anomalies des valeurs biologiques rapportées moins couramment sont: diminution des paramètres érythrocytaires et de la numération leucocytaire, augmentation de la numération plaquettaire, leucocyturie, protéinurie, hématurie, hausse de la glycémie à jeun, créatine-phosphokinase (CPK) ou hyperuricémie.

Relation à la dose administrée et durée: La plupart des réactions indésirables semblent reliées à la dose administrée, les plus graves survenant à des doses supérieures à 1,0 mg/kg/jour. Ces réactions furent habituellement réversibles à l'arrêt du traitement.

Symptômes et traitement du surdosage

Aucun cas de surdosage aigu par 'Accutane' (isotrétinoïne) n'a été rapporté jusqu'à maintenant. Les signes et symptômes d'un surdosage par 'Accutane' seraient probablement semblables à une intoxication aiguë par la vitamine A: forte céphalée, nausées ou vomissements, somnolence, irritabilité et prurit. Ils devraient être réversibles et régresser sans qu'un traitement soit nécessaire. Un lavage gastrique peut être utile au cours des premières heures suivant l'ingestion du médicament.

Une augmentation de la pression intracrânienne a été rapportée dans des cas de surdosage vitaminique A, tant aigu que chronique. Il est donc possible que la même réaction se présente lors d'un surdosage par 'Accutane'.

Posologie et administration

L'effet thérapeutique d''Accutane' dépend de la dose administrée et varie d'un malade à l'autre. Il faut donc ajuster la posologie individuellement d'après la réaction obtenue et la tolérance du malade au médicament. Dans la plupart des cas, on obtient une suppression complète ou presque complète de l'acné au moyen d'une seule cure de 12 à 16 semaines. Si une seconde cure est nécessaire, elle pourra être amorcée huit semaines ou plus après la fin de la première cure, puisque l'expérience nous a appris que l'état des malades peut continuer à s'améliorer après l'arrêt du traitement.

Traitement initial: La dose initiale d''Accutane' devrait être individualisée en fonction du poids du malade et de la gravité de la maladie.

Au début, les malades devraient en général recevoir 0,5 mg d''Accutane' par kg de poids corporel par jour pendant deux à quatre semaines, période après laquelle leur réaction au médicament sera habituellement visible. À noter qu'une exacerbation temporaire de l'acné survient parfois durant la période initiale du traitement.

Le médicament devrait être pris au cours d'un repas et la posologie quotidienne administrée sous forme de capsules entières, soit en dose unique ou en 2 doses fractionnées durant la journée, selon la façon la plus commode.

Traitement d'entretien: La dose d'entretien devrait être ajustée entre 0,1 et 1 mg par kg de poids corporel par jour et, dans des circonstances exceptionnelles, majorée jusqu'à 2 mg par kg de poids corporel par jour, selon la réaction individuelle du malade et sa tolérance au médicament. Une cure complète comporte l'administration d''Accutane' pendant 12 à 16 semaines.

L'état des malades pourra continuer à s'améliorer pendant plusieurs mois après la fin d'une cure d''Accutane'. Lorsqu'un traitement a été efficace, aucune nouvelle lésion n'apparaîtra habituellement pendant au moins 3 à 6 mois.

Présentation

'Accutane' 10: capsules de gélatine de forme ovale, rose pâle opaque, dosées à 10 mg d'isotrétinoïne, imprimées
ACCUTANE
10 ROCHE

'Accutane' 40: capsules de gélatine de forme ovale, jaune opaque, dosées à 40 mg d'isotrétinoïne, imprimées
ACCUTANE
40 ROCHE

Références

1. Peck GL et coll. Isotretinoin versus placebo in the treatment of cystic acne. J Am Acad Dermatol 1982;**6**:735-45.
2. Farrell LN et coll. The treatment of severe cystic acne with 13-*cis*-retinoic acid. J Am Acad Dermatol 1980;**3**:602-11.
3. Plewig G et coll. Action of isotretinoin in acne rosacea and gram-negative folliculitis. J Am Acad Dermatol 1982;**6**:766-85.
4. Strauss JS et Stranieri AM. Changes in long-term sebum production from isotretinoin therapy. J Am Acad Dermatol 1982;**6**:751-55.

™Marque de commerce de Hoffmann-La Roche Limitée
® Marque déposée
© Copyright 1983 — Hoffmann-La Roche Limitée

PAAB
CCPP
Can. 4001

ROCHE®

Hoffmann-La Roche Limitée
Etobicoke, Ontario M9C 5J4

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

Spondylo-arthropathies séro-négatives et HLA-B27

M. Kaludi[1]

Résumé

Après une courte incursion historique parmi les étapes évolutives des arthropathies inflammatoires chroniques, les diverses associations antigène HLA-B27 et maladies articulaires sont passées en revue. Une forte liaison existe entre cet antigène et la spondylarthrite ankylosante, le syndrome de Reiter, les arthrites réactionnelles, l'arthrite psoriasique axiale et la spondylite des entéropathies. De même, une liaison étroite se déssine de plus en plus entre cet antigène et quelques autres affections articulaires telles que le syndrome de Whipple, l'arthrite juvénile chronique et le syndrome de Behçet. L'incidence diagnostique et pronostique de ces liaisons est envisagée, sans toutefois insister sur le concept étiologique d'arthrite "réactionnelle" tel qu'envisagé par Geczy et Ebringer. Enfin, les principaux mécanismes susceptibles d'expliquer cette association antigène HLA-B27 maladies articulaires, sont évoqués. L'accent, toutefois, a été mis sur le point de vue pratique : l'absence de cet antigène ne saurait en aucune manière rejeter le diagnostic de ces arthrites, il est indispensable d'interpréter les résultats en fonction des données cliniques, le groupage HLA ne devra être employé que pour le cas de diagnostic épineux : il ne constitue pas un examen de routine. Certes, la négativité persistante de la sérologie rhumatoïde incite-t-elle à une révision critique du diagnostic d'arthrite rhumatoïde séronégative et ceci à la faveur de la découverte de Brewerton. L'avenir le dira.

Si l'on voulait résumer en une formule simple — peut-être un peu trop simple — l'évolution nosologique des arthropathies inflammatoires, on pourrait dire qu'au cours de la deuxième moitié du XIX[e] siècle, toutes les formes de l'arthrite chronique étaient considérées comme des variantes de la goutte. Par la suite, une ligne de démarcation entre l'arthrite rhumatoïde et l'arthrose fut tracée. Elle fut fragile si l'on considère que Garrot distinguait mal arthrite et arthrose.

Le débat entre l'école anglo-saxonne, soutenant que la spondylarthrite ankylosante n'est qu'une forme de l'arthrite rhumatoïde et l'école française pour qui les deux affections sont d'essence différente, fut clos avec la découverte de Waaler-Rose et Singer-Plotz, mettant en évidence les anticorps antigammaglobulines dans le sérum des malades atteints d'arthrite rhumatoïde, mais non dans celui des malades atteints de spondylarthrite ankylosante. Un peu plus tard, on se rendit compte qu'il existe deux formes d'arthrite rhumatoïde : les séro-positives et les séronégatives. Ce dernier groupe est hétérogène : il contient une proportion de malades rhumatoïdes dont le diagnostic est toujours irritant quand il est posé. En revanche, le deuxième groupe, qui va faire l'objet de cet article, ouvre des perspectives toutes nouvelles. Il englobe en effet les spondylo-arthropathies séro-négatives : la spondylarthrite ankylosante, le syndrome de Reiter, les arthropathies réactionnelles à Shigella, à Yersinia et à Salmonella, les arthropathies psoriasiques, les arthrites entéropathiques, certaines formes d'arthrite chronique juvénile, la maladie de Whipple et très probablement le syndrome de Behçet.

Ce ne sont pas des variantes de l'arthrite rhumatoïde. Elles s'en distinguent non seulement par la notion historique, les facteurs raciaux, les traits et le comportement familiaux, le sexe et l'âge, mais surtout par des constatations sémiologiques. Leurs caractéristiques relèvent : a) de la radiologie : sacro-iléite avec ou sans spondylarthrite ankylosante. b) de la localisation périphérique de l'arthrite. c) du terrain familial. d) de l'absence de facteur rhumatoïde. e) de l'absence de nodules sous-cutanés. f) de la corrélation entre ces maladies et certaines atteintes cutanées et des muqueuses : érythème noueux, irido-cyclite, ulcérations génito-buccales, intestinales, unguéales et

1) M.D., F.R.C.P.(C.), service de rhumatologie, hôpital Saint-Luc, 1058, rue St-Denis, Montréal (Québec) H2X 3L2.

Article reçu le : ***20.1.84***
Avis du comité de lecture le : ***15.2.84***
Acceptation définitive le : ***28.2.84***

oculaires. g) de la présence d'enthésite. On désigne sous ce terme l'inflammation de l'insertion des tendons, des ligaments et des capsules à leur point d'attache au niveau de l'os. Rappelons que les enthèses sont primordiales dans la régulation cybernétique, dans la corrélation posturale et dans la fonction motrice de l'organisme.

En dernier lieu, une quatrième étape est venue donner droit de cité à ce groupe nosologique : il s'agit d'un apport immunogénétique de très grande portée. Il a confirmé les observations des cliniciens, à travers quelques décennies, ayant trait à la spondylarthrite ankylosante où ils notaient une distribution familiale "en fratrie". Les publications de Brewerton-Caffrey-Hart[7] en Grande-Bretagne, d'une part, et celles de Schlosstein-Teresaki-Bluestone[20] aux États-Unis, en 1973, d'autre part, ont apporté la preuve formelle de la prédisposition génétiquement déterminée de la spondylarthrite ankylosante. Elle est liée au complexe d'histocompatibilité majeur HLA-B27. On est ainsi parvenu à la théorie de l'association de certaines maladies articulaires avec l'antigène HLA-B27. Les arthropathies séro-négatives émergeant de ces notions, projettent une ombre bien nette sur les traits multi-factoriels, génétiques ou d'environnement dont elles semblent revêtues.

Le système HLA

Il constitue l'un des deux systèmes majeurs d'histocompatibilité chez l'homme, le second étant le système ABO. Il est composé d'un ensemble de gènes co-dominants, proches les uns des autres, situés sur un segment de la 6 paire de chromosomes autosomiques. Rappelons que ce segment chromosomique joue un rôle important dans la transplantation d'organes. On distingue actuellement :

1. Les gènes HLA A.B.C. auxquels correspondent les antigènes HLA présents sur la membrane de toutes les cellules nucléées de l'organisme. On les cherche par micro-méthode de lymphocytotoxicité sur les lymphocytes, ce qui explique la dénomination de "Human Leucocyte Antigens".

2. Les gènes HLA D et DR (R related car les locus D et DR sont très proches). Ces gènes sont de connaissance récente et ils codent pour les antigènes portés par la membrane de certaines cellules, surtout les leucocytes B. Leur détermination n'est pas encore entrée dans la pratique.

Les mécanismes d'association antigène HLA-B27 et maladies articulaires relèvent toujours de groupes d'hypothèses. 1. le premier groupe d'hypothèses implique directement les gènes codant pour les antigènes. Ainsi, la susceptibilité à la maladie serait liée à une similitude moléculaire entre l'antigène HLA-B27 et un agent infectieux pouvant pénétrer aisément dans l'organisme et s'y développer, sans déclencher de réponse immunologique. Les travaux d'Ebringer de Welsh et Greczy[13] vont dans cette direction. Il faut dire que Brewerton et Warren ont battu en brèche cette théorie. 2. le deuxième groupe d'hypothèses fait appel au problème des gènes IR dont l'existence chez l'homme n'est pas démontrée. Ici, on met en jeu des gènes associés aux gènes HLA : il se peut que l'association HLA-B27 et maladies articulaires ne fasse que traduire un déséquilibre de liaison à l'intérieur du système HLA.

Intérêt diagnostique de HLA-B27

La découverte de l'antigène HLA-B27, au cours des arthrites inflammatoires séro-négatives, devient un élément précis d'orientation. Toutefois, des restrictions s'imposent : a) l'absence de cet antigène ne peut faire rejeter le diagnostic. b) il faut interpréter les résultats en fonction des données cliniques. c) chez l'enfant, la recherche de l'antigène HLA-B27 permet de dissocier les arthrites juvéniles vraies liées à l'antigène HLA DRW3 de celles qui sont des spondylarthrites ankylosantes à début infantile associées à l'antigène HLA-B27. d) l'absence de l'antigène HLA-B27 pourrait servir à différencier une ostéite condensante iliaque ou une hyperostose vertébrale engainante de Forestier. e) le groupage HLA-B27 ne doit être utilisé que pour les cas difficiles : il ne saurait être un examen de routine ; il s'agit d'une exploration onéreuse exigeant 180 sérums, sa réalisation est délicate et Larsen a montré que certains anti-sérums sur les marchés sont à l'origine de lourdes erreurs. f) il se fait sur du sang frais car il faut des lymphocytes vivants et comme on vient de le dire, un groupage complet nécessite 180 antisérums si l'on veut identifier les antigènes HLA des locus A.B.C.

Valeur pronostique

a) il n'existe aucune corrélation entre la présence de l'antigène HLA-B27 et la sévérité de la spondylarthrite ankylosante, ni cliniquement, ni radiologiquement. b) les formes HLA-B27 séro-négatives ont un début d'âge plus tardif, une participation oculaire moins fréquente et une rareté familiale plus grande. c) la présence de l'antigène HLA-B27 a une valeur pronostique défavorable au cours du syndrome de Reiter et des arthropathies réactionnelles à Yersinia à cause des complications cardiaques, oculaires et de la sévérité de l'arthrite. d) la découverte de l'antigène HLA-B27 au cours du psoriasis ou d'une entéropathie devra faire craindre l'apparition d'une arthrite axiale. e) à noter le caractère sévère de l'arthrite psoriasique axiale chez les sujets homozygotes pour HLA-B27.

Le syndrome de Reiter

Ce syndrome décrit à la fois par Fiessinger et Leroy en France, pendant la guerre, en 1916 et en même temps, de l'autre côté du front, par Reiter, constitue l'archétype de l'arthropathie inflammatoire chronique précipitée par une infection spécifique à Shigella ou autres germes. Il survient chez un sujet de 18 à 30 ans, du sexe masculin dans 90% des cas et ayant un terrain génétique particulier à HLA-B27 positif. Sa triade classique bien connue se compose d'uréthrite, de conjonctivite et d'arthrite. Depuis la découverte du facteur d'histocompatibilité majeur, on s'est rendu compte qu'elle peut manquer, que la maladie est diagnostiquée plus souvent et qu'elle affecte la femme comme l'enfant. De plus, son évolution peut être entrecoupée d'épisodes subaigus ou chroniques et le pronostic semble ne plus s'entourer des éléments de bénignité qui lui étaient assignés au début.

Étiologie

Il est manifeste que le syndrome de Reiter traduit une interaction entre facteurs génétiques inhérents au sujet atteint et facteurs d'environnement, susceptibles de déclencher cette arthrite "réactionnelle". Les Shigella flexneri I et IIa et les Shigella dysenteriae représentent le deuxième groupe. Enfin, les microorganismes incriminés dans le déclenchement de la forme post-vénérienne ou endémique demeurent toujours les Chlamydia et les Ureaplasma.

Tableau clinique

1. L'arthrite est du type inflammatoire. Le gonflement et la douleur sont les plus importants. Ce sont surtout les grosses articulations qui sont intéressées. Elle est aiguë, de courte durée et transitoire. L'atteinte inflammatoire musculo-squelettique prend de plus en plus l'avantage sur le reste du tableau clinique. Elle se présente soit comme un synovite, imitant en cela l'arthrite rhumatoïde, soit comme une enthésite se traduisant par une atteinte des points d'attache des ligaments, des tendons, des muscles et des capsules.

2. La conjonctivite est légère, séreuse ou même purulente, mais de courte durée et stérile.

3. L'uréthrite survient sous forme d'écoulement clair, stérile et sans dysurie.

4. Les lésions cutanéo-muqueuses comprennent : la kératodermie blennorrhagique, la balanite circinée et les lésions buccales.

5. La radiographie montre dans la forme chronique l'atteinte des pieds d'une manière importante avec une participation particulière du calcanéum, des inter-phalagiennes du gros orteil et des métatarso-phalangiennes. La présence d'os de néoformation près des articulations affectées et la sacro-iléite asymétrique complètent les particularités périphériques essentielles. Finalement, les syndesmophytes, gros et asymétriques, pontant les apophyses latérales des corps vertébraux, sans avoir entaché les surfaces antérieures et ayant tendance à sauter un ou plusieurs segments rachidiens, résument le contenu axial.

Critères de la maladie

Arthropathie asymétrique séro-négative, prédominant aux extrémités inférieurs : plus un ou plusieurs des signes suivants: a) uréthrite/cervicite. b) dysentérie. c) maladie inflammatoire oculaire. d) maladies cutanéo-muqueuses : balanite circinée, ulcération buccale ou kératodermie.

Le travail d'Arnett portant sur 70 malades atteints de syndrome de Reiter est très intéressant. Tous les patients présentaient une arthrite typique oligo-articulaire, asymétrique et prédominant aux membres inférieurs. Parmi ceux-là, 32% présentaient la triade classique, 28% montraient les lésions génito-urinaires ou oculaires ou les deux à la fois et 40% étaient sans participation significative extra-articulaire périphérique tout en affichant une arthrite identique à celle des deux groupes précédents.

Diagnostic

Dans sa forme aiguë, le syndrome de Reiter peut-être confondu avec l'arthrite gonococcique. L'erreur est classique même pour l'interniste. En effet, l'arthrite neissérienne s'associe souvent, comme le syndrome de Reiter, d'une uréthrite ou d'une cervicite. Néanmoins, l'arthrite gonococcique se voit plus fréquemment chez la femme et ses lésions cutanées sont typiques. Ce sont des macules érythémateuses, de petite taille, mesurant entre 2-3 mm de diamètre, et qui deviennent pétéchiales. Quelques-unes de ces lésions disparaissent, pendant que d'autres progressent pour atteindre le stade vésiculaire et devenir pustuleuses avec un centre nécrotique. Enfin, la question est facilement tranchée par la culture du sang ou du liquide articulaire.

La spondylarthrite ankylosante

La spondylarthrite ankylosante peut être définie comme une sacro-iléite symptomatique. Toutefois, des critères particuliers d'ordre historique, clinique et radiologique ont été avancés. Ils figurent dans l'arsenal des connaissances du praticien. On ne fera que les effleurer chemin faisant. On reconnaît actuellement que 20% des sujets HLA-B27 positif développent une spondylarthrite ankylosante. Or, cet antigène est présent chez 6 à 8 p. cent des individus caucasiens. Il s'ensuit que plus de 1 p. cent de personnes ont la maladie, mais qu'elle demeure ignorée. Beaucoup de ces cas passés inaperçus chez des patients pourtant symptomatiques, finissent par avoir des traitements inappropriés à cause d'investigations erronées dans diverses disciplines médicales.

La prédominance de la spondylarthrite ankylosante suit presque la distribution randomisée de l'antigène HLA-B27. La maladie se voit moins fréquemment chez les sujets de race noire que chez ceux de race blanche, fait qui est en relation avec la rareté relative de HLA-B27 chez les premiers. Mieux encore, l'antigène HLA-B27 est décelé chez 18 p. cent des Indiens Pima et chez 50 p. cent chez les Haida, la spondylarthrite ankylosante étant particulièrement prédominante dans les deux groupes.

Il y a cinq ou six ans, on estimait la spondylarthrite ankylosante très rare chez la femme et la distribution comparative demeurait dans les échelles de 20 hommes pour une femme. Aujourd'hui, cette projection est réduite à 3 hommes pour 1 femme et ces femmes considérées comme atteintes d'arthrite rhumatoïde séronégative, présentent souvent des arthropathies iliaques séro-négatives. Il est temps de mentionner que l'affection chez l'homme est plus sévère et l'atteinte spinale est plus progressive, tandis que la maladie de la femme possède, plutôt davantage, de projections articulaires périphériques, ce qui a dû semer autrefois la confusion diagnostique.

Tableau clinique

Atteintes squelettiques

a) Spinales : la sacro-iléite demeure le symptôme péremptoire. Le malade éprouve un certain malaise rachidien, de la douleur et une diminution de la mobilisation du rachis. Son début est insidieux, remontant à des semaines ou à des mois, l'âge du malade se situe au-dessous de 40 ans; la persistance de la douleur dépasse les trois mois ; elle s'associe à la raideur matinale et elle s'améliore avec les exercices. Cet ensemble permet de faire le diagnostic différentiel avec les douleurs rachidiennes d'ordre mécanique, si fréquentes dans cette région.

Les manoeuvres suivantes permettent de soupçonner et même de confirmer l'existence de la maladie : 1. Mesure de la distance doigt-sol. 2. Mesure de la distance nuque-mur (épreuve de la flèche). 3. Mesure de la distance menton-sternum. 4. Mesure de l'expansion thoracique aux deux temps respiratoires. 5. Le test de Schöber. 6. La compression sacro-iliaque ou signe de Forestier. 7. Le signe Gaenslen.

b) Extra-spinales : elles constituent les atteintes des zones enthésopathiques, de notion relativement récente. Il s'agit des réactions inflammatoires des zones d'attaches des ligaments, des tendons, des fascias et des muscles au niveau des os. Ce sont des tendinites intercostales, achilléennes, calcanéennes, ischio-pubiennes, trochantériennes, digitales et bien entendu de vraies implications articulaires périphériques. Elles surviennent avec une fréquence de 20 p. cent. En général, il s'agit de grosses articulations aux membres inférieurs et

très souvent avec une distribution asymétrique. Signalons en dernier lieu, certains traits de la maladie qui font partie du tableau clinique : l'insuffisance cardiaque dans la spondylarthrite sévère, la régurgitation aortique, la cardiomégalie, les troubles de conduction, l'amylose et le syndrome de la queue de cheval.

Atteintes extra-squelettiques

Le bilan familial, la recherche d'un psoriasis, d'une affection intestinale ou d'une artérite permettra de dire s'il s'agit d'une forme primaire ou secondaire de la maladie.

Critères établis à New-York en 1966

1. Cliniques : 1. Limitation de la mobilité du rachis dans les trois plans. 2. Lombalgies ou douleurs dorso-lombaires actuelles ou passées. 3. Ampliation thoracique de 0 à 2 cm.

2. Radiologiques d'arthrite sacro-iliaque. Stade I : image suspecte, mais non certaine. Stade II : déminéralisation des berges de la sacro-iliaque, lésions érosives et condensantes discrètes. Stade III : arthrite érosive et condensante. Stave IV : ankylose.

Arthrite psoriasique

L'arthropathie psoriasique est considérée actuellement comme une entité bien établie. Il existe cinq groupes d'arthrite psoriasique : 1. La forme mono ou oligo-arthritique, touchant les petites articulations des mains et des pieds. C'est dans celle-ci qu'on rencontre l'aspect "en saucisse". Elle englobe 70 p. cent des malades. 2. La forme polyarticulaire séro-négative qui ressemble à l'arthrite rhumatoïde. En marge de ce groupe, rappelons qu'il existe des sujets atteints de psoriasis, d'une polyarthrite et d'une sérologie rhumatoïde positive. Ces malades ont les deux affections. 3. La forme où les atteintes prédominent aux articulations interphalangiennes distales. 4. La forme polyarticulaire grave, destructive, souvent accompagnée d'une atteinte sacro-iliaque ; c'est l'arthrite mutilante. 5. La forme spondylitique avec ou sans participation périphérique dont le tableau clinique est superposable à celui de la spondylarthrite ankylosante. Ajoutons que la forme inflammatoire, asymétrique et oligo-arthritique est considérée comme une enthésopathie et non pas comme une synovite. Rappelons enfin que le psoriasis est une affection à prédominance génétiquement déterminée associé à HLA B13 et BW17.

Le psoriasis vulgaire cutané et l'arthrite psoriasique à manifestations périphériques n'ont aucune liaison avec l'antigène HLA-B27. En revanche, cette liaison devient étroite quand il s'agit du psoriasis pustuleux : elle est de l'ordre de 78%. Quant à l'arthrite psoriasique centrale qui réalise un tableau voisin de la spondylarthrite ankylosante, avec syndesmophytose et atteinte sacro-iliaque, elle ne montre l'antigène HLA-B27 que dans 50%. En général, plus de 90 p. cent des malades atteints de psoriasis présentant une spondylarthrite, sont HLA-B27.

Tableau I

Tableau récapitulatif

Distribution	Raciale
Prédominance	1-2%
Histoire familiale	Fréquente
Distribution suivant le sexe	M>F
Âge	Entre 20 et 30 ans
Atteintes articulaires	Oligo, grosses art. membre inf. asym.
Sacro-iliaque	oui
Atteinte spinale	Totale à marche ascendante
Nodules	Absents
Insuff. aortique	oui
Atteintes oculaires	conjonctivité, uvéite
Poumons	Fibrose lobaire supérieure
Facteurs rhumatoïdes	Absents
HLA	B27
Caractères anat. pathol.	Enthésopathie
Caractères radiographiques	Arthropathie érosive, asymétrique Os de nouvelle formation, ankylose, sacro-iléite
Thérapeutique	Indométhacin. Phénylbutazone

Arthrite réactionnelle

Sous cette appellation on désigne un groupe d'arthrites dues à une infection bactérienne agissant à distance, sans germes dans l'articulation. Elles correspondent aux rhumatismes infectieux des auteurs français dont le prototype demeure le rhumatisme articulaire aigu à steptocoques bétahémolytiques. Trois germes sont en cause : les Shigellas, les Yersinias enteroliticas et les Salmonellas. Ce sont surtout le genou et la cheville qui sont affectés, sous forme de poussées inflammatoires migratoires, oligo-arthritiques dans la majorité des cas, monoarthritiques parfois et polyarticulaires ressemblant à l'arthrite rhumatoïde, rarement. L'arthrite à Yersina s'accompagne toujours de poussées thermiques. La culture du liquide synovial est stérile dans l'arthrite à Salmonella contrairement à ce qui a lieu dans les deux autres formes. L'arthrite réactionnelle est associée à l'antigène HLA-B27 dans 70 à 72,5 p. cent des cas, ce qui n'est pas le cas pour le rhumatisme articulaire aigu. Enfin, rappelons que Ebringer, à la faveur de la Klebsiella pneumoniae et aerogenes, a bâti sa théorie pathogénique du mimétisme moléculaire chez les sujets HLA-B27 où il y trouve une similitude de structure entre la glycoprotéine constituant l'antigène HLA-B27 et certains constituants moléculaires bactériens susceptibles de provoquer des pertubations immunitaires et des réactions immunitaires croisées. Brewerton et Warren continuent à s'inscrire en faux contre cette théorie. Toutefois, ces patients sont particulièrement exposés à la spondylarthrite ankylosante. Pour conclure, ajoutons que l'arthrite post-shigellienne peut s'accompagner du syndrome conjonctivo-urétro-synovial de Reiter.

Arthropathies entéropathiques

La rectocolite ulcéro-hémorragique et l'entérite régionale de Crohn, s'accompagnent assez souvent d'arthrite. Deux formes de syndrome rhumatismaux ont été décrites : l'arthropathie périphérique d'intensité modérée, atteignant avec prédilection les grosses articulations des membres inférieurs, d'une manière symétrique, allant de pair avec les exacerbations de l'affection intestinale et dépourvue de déformations ou de séquelles. Il semble s'agir ici d'une complication de la maladie intestinale. La rémission de l'arthropathie est assurée une fois que l'affection causale rentre dans l'ordre.

Toutefois, ce rhumatisme périphérique à type de polyarthrite n'a aucune corrélation avec le système HLA. Une deuxième forme se traduit par une atteinte axiale de type spondylarthrite ankylosante et alors on note une association avec l'antigène HLA-B27 de l'ordre de 76,7 p. cent.

En résumé, il n'y a pas de liaison entre le système HLA et la rectocolite ulcéro-hémorragique ou la maladie de Crohn, mais en revanche dans la pratique courante la présence de l'antigène HLA-B27 chez un malade atteint de colopathie ou de maladie de Crohn, doit faire rechercher une spondylarthrite ankylosante.

Polyarthrite chronique juvénile

Il s'agit d'une dénomination vague regroupant trois types d'arthrites : a) les polyarthrites rhumatoïdes à début infantile ; b) les oligoarthritiques ; c) les formes systémiques. La spondylarthrite ankylosante à début infantile est liée étroitement à l'antigène HLA-B27. Edmonds qui a pu étudier 46 cas de polyarthrites ayant fait leur apparition dans l'enfance, a eu l'occasion de revoir ces malades après 15 ans d'évolution. Quatorze sujets sur quinze atteints de polyarthrite ankylosante sûre, avaient l'antigène HLA-B27. En revanche, cet antigène n'a été trouvé que quatre fois sur vingt chez les malades atteints de polyarthrite d'allure rhumatoïde séro-négative et jamais chez les patients souffrant de polyarthrite certaine séro-positive. On voit immédiatement l'intérêt majeur au point de vue pratique : dans un grand nombre de cas, il est possible de reconnaître les spondylarthrites ankylosantes à début infantile étroitement liées à l'antigène HLA-B27 et ceci au sein des rhumatismes inflammatoires chroniques de l'enfant.

Maladie de Whipple

La lipodystrophie intestinale demeure une maladie rare, frappant surtout les hommes adultes et caractérisée par des manifestations articulaires, des inflammations des séreuses, de la diarrhée, un syndrome de malabsorption, de l'amaigrissement et une lymphadénopathie. Le diagnostic est confirmé par la mise en évidence de particules bacilliformes PAS, dans le milieu intercellulaire ou sous forme d'inclusions contenues dans des macrophages spumeux. Ces bacilles ont été trouvés dans la muqueuse et le chorion de l'intestin grêle, au niveau des ganglions abdominaux et périphériques ainsi que dans d'autres tissus.

Les signes articulaires existent dans deux tiers des cas et précèdent généralement l'apparition des symptômes intestinaux de plusieurs mois, rendant le diagnostic malaisé, sinon difficile. Les articulations périphériques sont les plus touchées : genoux, chevilles, viennent ensuite les doigts, les hanches, les épaules, les coudes et les poignets. Il s'agit d'arthrite débutant brusquement, assez fugace, migratrice et qui ne laisse pas de séquelles. Certains patients présentent à la radiographie des lésions articulaires sacro-iliaques identiques à celles de la spondylarthrite ankylosante. Kelly et Weisiger estiment leur fréquence à 28% dans leur série composée de 64 malades. Les deux cas où le typage a été effectué, celui de Canoso et Robert d'Eshougues, sont HLA-B27 positif.

Le syndrome de Behçet

Il s'agit d'une affection inflammatoire d'étiologie inconnue caractérisée par une aphtose ulcéreuse bipolaire, une inflammation oculaire, des lésions cutanées sous forme d'éruptions acnéiformes et érythémateuses. On sait depuis quelques années que la maladie a débordé le domaine ophtalmologique pour venir se greffer sur le système articulaire, digestif et nerveux. Les manifestations articulaires consistent en arthralgie et en arthrite. Elles sont asymétriques et atteignent avec prédilection les genoux, les chevilles, les coudes et les poignets. Avec la rémission de la maladie, l'arthrite se résout. La répartition géographique est cosmopolite, mais elle est plus dense au Japon et en Turquie. La sacro-iléite a été signalée, mais seulement chez les malades HLA-B27 positifs.

Summary

All forms of seronegative rheumatoid arthritis were lumped together, until 1960. It is now recognized that this group is heterogeneous. It includes a small percentage of seronegative patients, indeed with rheumatoid arthritis, the remainder constituting the group known as the seronegative spondylarthritides. It consists of ankylosing spondylitis, Reiter's syndrome, the reactive arthritis, psoriasis arthropathy, enteropatic arthropathy, juvenile chronic polyarthropathy and probably Whipple's disease and Behçet's syndrome. A major role in our understanding of certain rheumatic disorders is played by human leucocyte antigens. Numerous are associations between HLA-B27 system and disease, but none is more striking than that between HLA-B27 and the seronegative spondylarthridites. This group is now undergoing extensive investigations. Futhermore, the close link between genetics and environnement in these disorders will certainly elucidate multiple problems in rheumatology, especially the question of irritating diagnosis of seronegative rheumatoid arthritis.

Bibliographie

1.Alexander E.L., Bias W.B. et Arnett F.C. : The coexistence of rheumatoid arthritis with Reiter's syndrome and/or ankylosing spondylitis : a model of dual HLA associated disease susceptibility and expression. J. Rheumatol., 1981 ; 8 :398.

2.Amor B., Feldmann J.L. Delbarre F., Hors J., Beaujan M. et Dausset J. : L'antigène HLA-A W27. Sa fréquence dans la spondylarthrite ankylosante et le syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter. Nouv. Presse méd., 1974 ; 3 :1373.

3.Ansell B.M. : Spondylarthropathy in childhood : review. J. roy. Soc. Med., 1981 ; 74 :205.

4.Auquier L., Siaoud J.R., Guiot G. et Lhermitre F. : Syndrome de la queue de cheval au cours de la spondylarthrite ankylosante. Découverte opératoire d'une fusion entre vertèbre et dure-mère dans le cas rapporté. Rev. Rhum., 1974 ; 41 :733.

5.Avakian H., Welsh J., Ebringer A. et Entwistle C.C. : Ankylosing spondylitis, HLA-B27 and Klebsiella. II. Cross reactivity studies with human tissus typing sea. Brit. J. exp. Pathol., 1980 ; 61 :92.

6.Bluestone R. : Ankylosing spondylitis (in D.J. McCarty, Arthritis and allied conditions. 9e édition, I vol. 1431 p. Philadelphia, 1979. Lea and Febiger édit. pp 61—632.

7.Brewerton D.A., Caffrey M., Hart F.D., James D.C.O. Nicholls A. et Sturrock R.D. : Ankylosing spondylitis and HLA-B27. Lancet, 1973 ; (I) : 904.

8.Brewerton D.A. et James D.C.O. : The histocompatibility antigen (HLA 27) and disease. Semin. Arthr. Rheum., 1975 ; 4 :191.

9.Bussière J.L., Epifanie J.L., Leblanc B., Sauvezie B. et Missioux D. : Maladie de Whipple et spondylarthrite ankylosante. Rev. Rhum., 1980 ; 47:577.

10.Calin A. : HLA-B27 : to type or not to type ? Ann. Inter Med., 1980 ; 92 :208.

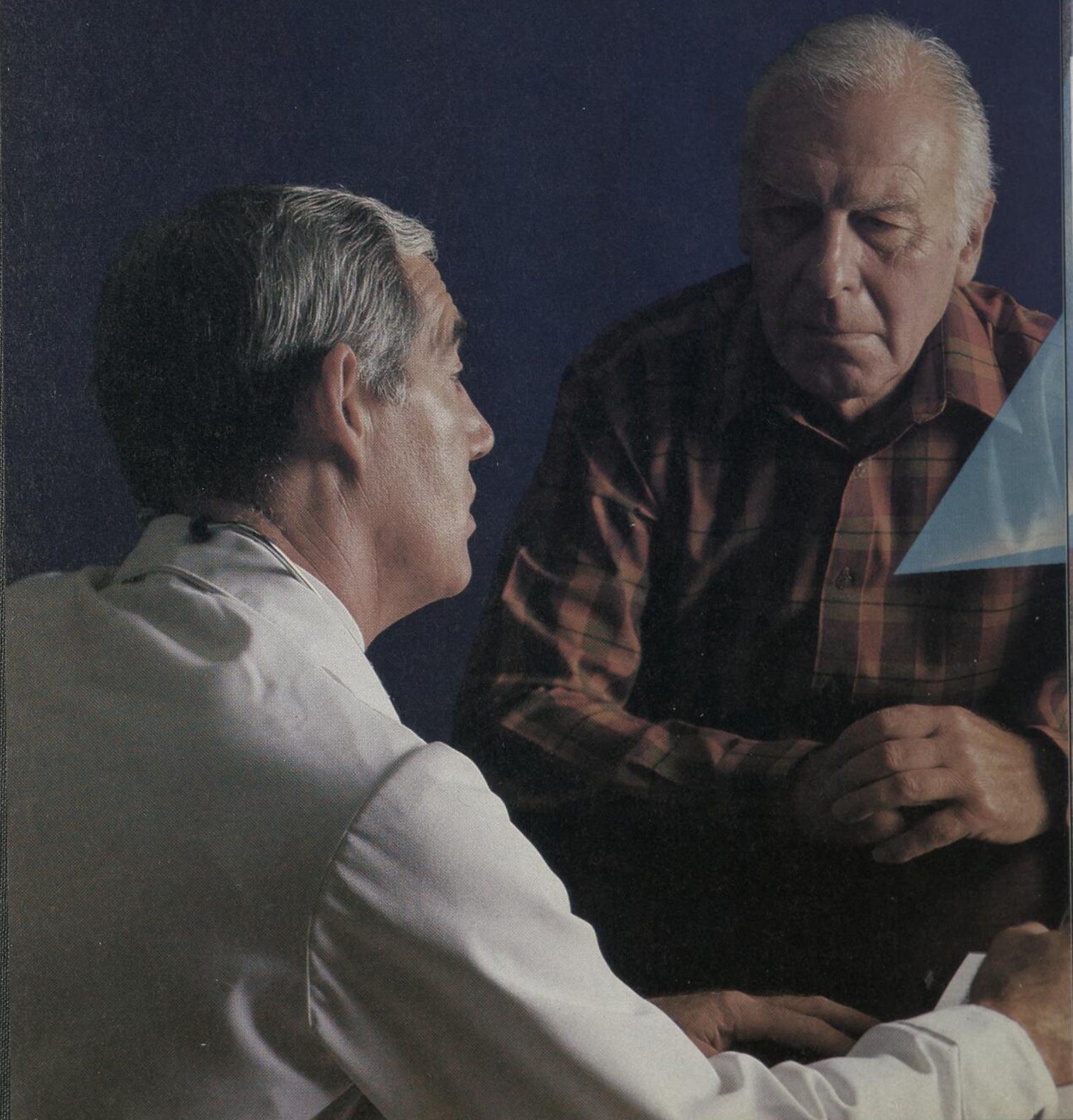
11.Dausset J. : Le complexe HLA. IV. Les associations entre HLA et maladies. Nouv. Presse méd., 1976 ; 5 :1477.

12.Dausset J. et Svejgaard A. : HLA and disease. Copenhagen, Mungsgaard, 1977.

▶ page 521

Protection d'envergure contre la menace d'une thrombose...

Asasantine*, un choix judicieux pour traiter vos coronariens



«Une activité plaquettaire accrue peut jouer un rôle déterminant dans l'incidence des vasospasmes et des altérations de l'intima»[1]

«Quel que soit le déroulement précis de la cascade des réactions intravasculaires, la formation d'agrégats plaquettaires dans les coronaires diminue l'apport normal de sang au myocarde et de ce fait, peut entraîner un accident ischémique ou une détérioration plus marquée du débit sanguin.»[2]

Asasantine* normalise la réactivité plaquettaire

Chaque capsule Asasantine* contient 75 mg de Persantine* (dipyridamole) et 330 mg d'AAS. Selon diverses études cliniques, cette association permet de restreindre de façon efficace l'adhésion et l'agrégation plaquettaires ainsi que la formation subséquente du thrombus oblitérant. Afin de prévenir une rechute de l'infarctus du myocarde, le choix de la thérapie Asasantine* revêt une importance capitale.

Asasantine* diminue la fréquence des accidents coronariens

• une capsule t.i.d. • des effets secondaires minimes • aucune contre-indication d'ordre cardio-vasculaire



Asasantine®

Boehringer Ingelheim

PAAB CCPP

Boehringer Ingelheim (Canada) Ltd. / Ltée
977 Century Drive, Burlington, Ontario L7L 5J8

Renseignements thérapeutiques page 464

*Marques déposées

Plaquettes, prostaglandines, thromboses et cancer

Camille Dufault[1]

Résumé

Cet article récapitule la chimie et la biologie des plaquettes sanguines, en particulier des prostaglandines. L'auteur rappelle les rôles essentiels des plaquettes, à savoir : l'hémostase, la thrombose, et leurs actions possibles dans l'oncogénèse et de la cicatrisation. Des progrès certains ont été notés dans l'explication du saignement des urémiques et dans l'utilisation des médicaments antiplaquettaires. De même, on comprend mieux l'adhésion plaquettaire aux récepteurs sous-endothéliaux, voir le facteur VIII-VWF. Une compréhension se dessine dans l'étiopathogénie de l'athérosclérose et du cancer.

Le dix décembre 1982, le roi Carl Gustaw XVI de Suède présentait le prix Nobel de médecine à Sune Bergtröm, Bengt Samuelson et John Vane pour leurs travaux sur les prostaglandines et leurs différentes activités biologiques.

Chimie et physiologie

Les prostaglandines sont des acides *eicosanoïques* (eicosa est d'étymologie grecque et signifie le chiffre vingt) : il n'y a pas de chiffrement numérique dans la langue hellénique d'Aristote. Cet acide possède 20 carbones et est polyinsaturé.

La clef de voûte des prostaglandines est l'acide arachidonique, fait de 20 carbones, acide gras essentiel avec 4 doubles liaisons. (Double liaison - C=C-) Deux voies d'oxydation retiennent notre attention, à savoir : la voie "lipo-oxygénase" et surtout la voie "cyclo-oxygénase".

La 5- lipo-oxygénase mène à l'acide monohydroxyeicosatétraénoïque (5-HPETE), intermédiaire instable, qui se catabolise en leucotriène D4, inclus dans la SRS-A (slow-reacting substance of anaphylaxis). Cette voie métabolique semble jouer un rôle capital dans la genèse de l'asthme à l'aspirine (A.A.S.). Nous n'y reviendrons pas[1].

À ce jour, on collige, selon une nomenclature semisystématique[2], plus de 5 000 variétés moléculaires de prostaglandines ! Quel cafouillis pour un éphèbe... ! Toutes les cellules de notre organisme produisent des prostaglandines, en quantité infinitésimale, pour la plupart (nanogramme).

De l'acide arachidonique, en forme de U (épingle à cheveux), à 20 carbones, à 4 doubles liaisons, naissent plusieurs variétés de prostaglandines. Cet A.A. (acide arachidonique) extrait des membranes cellulaires par la phospholipase (PLA2) : et après, substitutions dans le noyau aromatique, la présence de doubles liaisons en quantités variables, à différents sites, et l'isomérie CIS et TRANS, etc. (fig. 1)

La figure 1 illustre, à vol d'oiseau, la formation de 2 prostaglandines jouant un rôle capital dans la thrombogénèse, c.a.d. :

1- la thromboxane A2 (TXA_2), intraplaquettaire, agrégante, à demi-vie courte, et vasoconstrictive ;

2- la prostacycline (PGI_2), pariétale, vasodilatatrice, antiagrégante par stimulation de l'adénylcyclase, et baisse des ions Ca^{++} libres intracellulaires.

Ce rôle dualiste est résumé dans la figure 2. Ce rôle antagoniste de la TXA_2 et la PGI_2 ont été longuement discutés dans les revues ad hoc.

Études statistiques

Depuis 10 ans environ, nous utilisons à l'hôpital Saint-Luc la combinaison dipyridamole et AAS. Nous n'avons pas colligé les antiplaquettaires étudiés à ce jour, mais nous savions que l'AAS diminuait l'activité enzymatique de la cyclo-oxygénase et que la dipyridamole (Persantine) augmente l'ATP (et l'AMP(c)) diminue la Ca^{++} libre d'effet antiagrégant[3]. De là, la lo-

1) M.D., F.R.C.P. (c), service de médecine, hôpital Saint-Luc, professeur agrégé de clinique, département de médecine, Université de Montréal.

Tirés à part :
Camille Dufault, hôpital Saint-Luc, 1058, rue Saint-Denis, Montréal (Québec) H2X 3J4.

Article reçu le : *20.1.84*
Avis du comité de lecture le : *14.2.84*
Acceptation définitive le : 19.3.84

gique d'allier les deux drogues "synergiques" et ce, depuis juin 1974.

Avec les frères Trudel, Jacques et Jules, et Rabbat Antoine, nous avons décidé de prescrire cette médication dualiste chez nos malades médicaux et chirurgicaux atteints d'athérosclérose cérébrale et périphérique. Mais nous n'avons pas publié d'études statistiques soit rétrospectives, soit prospectives. Des études prospectives randomisées, à double insu, semblent bien rentables à la Clinique Mayo[4], après pontages coronariens et à l'Institut Karolinska, Suède.

Actuellement, Persantine 75 mg est combinée avec AAS 330 mg dans une même capsule : Asasantine t.i.d. Cette médication est actuellement administrée à nos malades atteints de troubles vasculaires artériels aux trois niveaux : cérébral, cardiaque et périphérique.

En flots laminaire ou cinétique, les plaquettes ne semblent pas adhérer à la paroi vasculaire, à condition (condition sine qua non) qu'il n'y ait pas de trauma, soit mécanique, soit biologique... Mais si l'endothélium est lésé, un processus séquentiel est enclenché : 1- La plaquette développe un pseudopode et adhère à la fibre du collagène. Cette adhérence se ferait "avec l'aide" du facteur VIII (antihémophilique), qui possède deux activités biologiques en coagulation : un cofacteur nécessaire à la conversion rapide du facteur X en sa forme active, et de deux, le facteur VIII : VWF (facteur Von Villebrand), un multimère qui fait pontage entre la membrane plaquettaire et le ou les récepteurs sous-endothéliaux. Nous ne discutons pas de F VIII RAG (antigénique).

Ce facteur VIII - VWF est diminué dans le syndrome Bernard-Soulier et déficience relative de la glucoprotéine Ib de la membrane plaquettaire[5]. Et, nous faisons l'hypothèse qu'une plaquette d'origine pulmonaire... possède un NOYAU (Big platelet disease)[6] et par voie de conséquence de l'AND. L'urémique arrête de saigner après injection de Déamino - 8-D-anginine vasopréssive. 2- la réaction "release" accélère l'adhésion et l'agrégation. 3- l'agrégat plaquettaire est stabilisé par la fibrine, produit terminal de la "cascade" coagulation. La brèche est colmatée, et s'installe un équilibre fragile entre l'hémostase et la thrombose.

L'étude plaquettaire a démontré, de plus, que les granules alpha

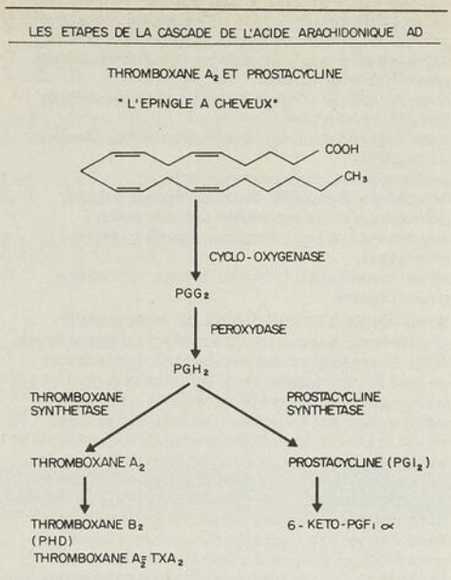


Figure 1

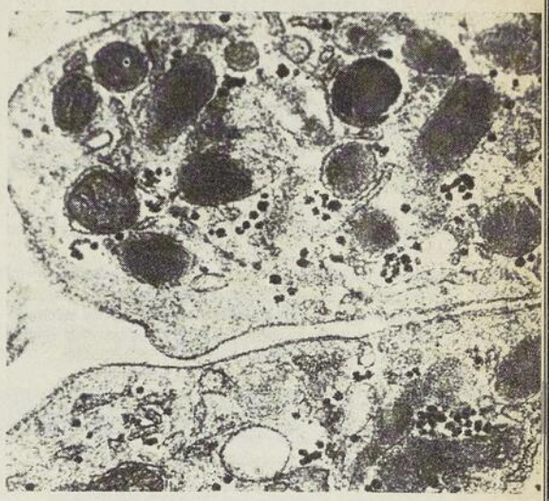


Figure 3 - Granules alpha plaquettaires.

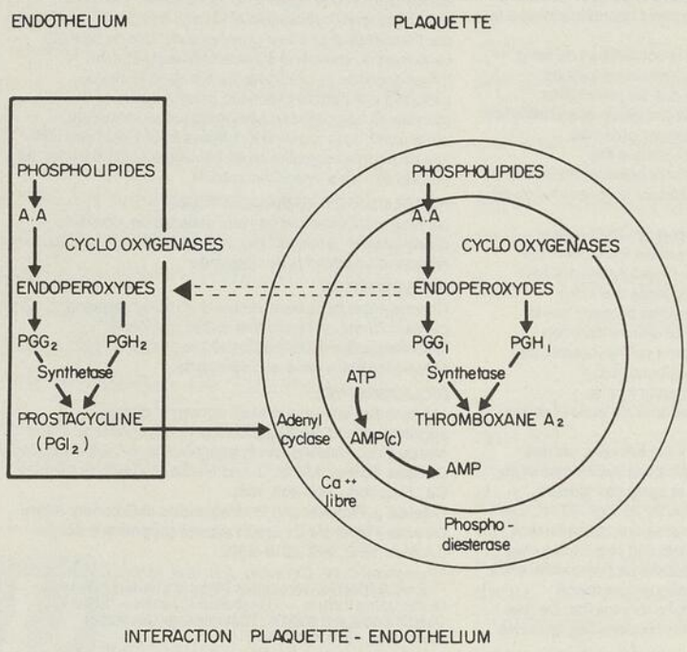


Figure 2

produisent un P.D.G. F. (Platelet-derived growth factor) (fig. 3) une protéine qui fait proliférer ex vivo différentes cellules, v.g. les fibroblastes, les cellules masculaires lisses et les cellules gliales. In vivo, cette protéine peut jouer un rôle dans l'athérosclérose, la cicatrisation et le cancer... ! Un gêne aberrant serait le primum movens de l'oncogénèse... et de l'athérosclérose.

Plusieurs écoles de chercheurs étudient actuellement la séquence des acides aminés et les récepteurs sous-endothiliaux[7].

Conclusion

De l'étude des thrombocytes, nous pensons à la diversité des rôles des cellules vivantes, l'étiopathogénie kaleidoscopique des maladies. En particulier, les rôles biologiques, chimiques, physiques des plaquettes, voir : l'hémostase, la thrombose, l'oncologie, la cicatrisation, l'immunologie. Le professeur Pierre Masson répétait souventes fois que la solution au cancer résiderait dans la connaissance adéquates des virus. Il en serait ainsi de l'athérosclérose, probablement... ADN ou ARN.

▶

Asasantine®

GUIDE THÉRAPEUTIQUE

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE OU PHARMACOLOGIQUE

Inhibiteur de l'adhésion et de l'agrégation plaquettaires.

INDICATIONS ET EMPLOI CLINIQUE

L'association dipyridamole et AAS (Asasantine) est indiquée pour le traitement des malades ayant subi un infarctus du myocarde. Cette thérapie permet de réduire sensiblement le taux de rechute.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité aux salicylates et ulcère gastro-duodénal en évolution.

MISE EN GARDE

Le médecin traitant doit aviser ses malades de la possibilité d'effets toxiques supplémentaires de l'AAS au cas où ceux-ci ingéreraient simultanément d'autres médicaments vendus directement au public et contenant de l'AAS, dont les antitussifs et les médicaments contre le rhume.

PRÉCAUTIONS

Dans la mesure où des doses excessives de dipyridamole peuvent provoquer une vasodilatation périphérique, ce médicament doit être administré avec prudence aux malades atteints d'hypotension.

L'AAS doit être administré avec prudence aux malades atteints d'asthme ou d'autres affections allergiques, ayant des antécédents d'ulcérations gastro-intestinales, des tendances au saignement, à l'anémie ou à l'hypoprothrombinémie.

Les malades recevant de 2 à 3 g d'AAS par jour courent le risque accru de souffrir de saignement gastro-intestinal à la suite de l'ingestion d'alcool.

Puisque les salicylates retardent la coagulation du sang chez la mère et le foetus et prolongent la période de gestation et de parturition, on ne doit les administrer pendant le dernier trimestre de la grossesse que si les effets bénéfiques l'emportent sur les risques possibles.

La prudence s'impose également lorsque des anticoagulants et des salicylates sont prescrits en même temps car ceux-ci peuvent faire baisser la concentration de prothrombine dans le plasma.

Les malades recevant à la fois des salicylates et des hypoglycémiants doivent être surveillés étroitement car une réduction de la posologie de l'hypoglycémiant peut s'imposer. Les salicylates à fortes doses étant des uricosuriques, des quantités moindres peuvent ralentir l'élimination d'acide urique et ainsi réduire les effets uricosuriques du probénécide, de la sulfinpyrazone, de l'oxyphenbutazone, et de la phénylbutazone.

La prudence est également de rigueur lors de l'administration concomitante des corticostéroïdes et des salicylates.

De rares cas d'hépatite aiguë ont été relevés chez des malades atteints de lupus erythémateux systémique et de polyarthrite rhumatoïde juvénile et ayant des teneurs plasmatiques en salicylate de plus de 25 mg/100 mL. Les malades s'en sont remis dès l'interruption du traitement.

Par ailleurs, l'ingestion du salicylate doit être limitée chez des malades traités à l'indométhacine (et éventuellement à d'autres analgésiques non narcotiques) en raison d'affections telles que la polyarthrite rhumatoïde. De plus, les salicylates peuvent modifier les résultats des épreuves de la fonction thyroïdienne.

L'administration de salicylates peut diminuer l'excrétion de sodium provoquée par le spironolactone.

L'ingestion comcomitante de salicylates et d'acide aminosalicylique ou d'acide aminobenzoïque à doses normales peut en accroître la toxicité et provoquer le salicylisme.

Par ailleurs, les salicylates délongeraient les sulfonylurées, les pénicillines ainsi que le méthotrexate de leurs liaisons aux protéines plasmatiques. Enfin, les salicylates retardent l'élimination par le rein du méthotrexate.

RÉACTIONS ADVERSES

Une étude de 2 026 malades relevant d'un infarctus du myocarde a révélé qu'à l'exception des céphalées, les réactions adverses rapportées le plus fréquemment étaient associées à l'ingestion de l'AAS; les voici par ordre de fréquence: douleurs gastriques, céphalées, brûlure gastrique, étourdissements, constipation, hématémèse, selles tachées de sang, méléna, nausées et vomissements.

Dans les groupes en traitement actif, des augmentations dans le sérum de l'azote uréique, de l'acide urique et de la créatinine étaient nombreuses tandis que chez les sujets individuels, elles étaient peu importantes et non associées aux problèmes cliniques. De plus, dans les groupes en traitement actif, une fréquence légèrement accrue de l'hypertension artérielle systolique a été observée.

Lorsque la dipyridamole a été administrée seule, des céphalées, des étourdissements, des nausées, des bouffées de chaleur, une syncope ou de la faiblesse et des éruptions cutanées se sont manifestés au début du traitement. Cependant, dans la plupart des cas, ces effets indésirables sont minimes et transitoires. Une dose élevée du médicament peut parfois causer de l'irritation gastrique, des vomissements et des crampes abdominales.

De rares cas de ce qui semble une aggravation de l'angine de poitrine ont été observés, habituellement au début du traitement. Dans les rares cas où les réactions adverses ont persisté ou ont été intolérables pour le malade, l'arrêt du traitement a été suivi immédiatement de la disparition des symptômes indésirables.

Lorsque l'AAS est administré seul, les effets secondaires suivants ont été relevés:

système gastro-intestinal: nausées, diarrhée, saignement ou ulcération;

oreilles: tinnitus, vertige, perte de l'ouïe;

hématologie; leucopénie, thrombocytopénie, purpura;

dermatologie et hypersensibilité: urticaire, oedème angioneurotique, prurit, éruptions cutanées, asthme, anaphylaxie;

divers: hépatotoxicité, confusion mentale, somnolence, diaphorèse, soif.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

L'hypotension, si elle se manifeste, est en général de courte durée; le cas échéant, des médicaments vasopresseurs peuvent être administrés. Parmi les symptômes du surdosage aux salicylates peuvent figurer la respiration rapide et profonde, les nausées, les vomissements, le vertige, le tinnitus, les bouffées de chaleur, la diaphorèse, la soif et enfin la tachycardie. Dans les intoxications, graves des troubles de l'équilibre acido-basique peuvent survenir, dont l'alcalose respiratoire et l'acidose métabolique; les cas de surdosages plus graves peuvent se manifester par la fièvre, l'hémorragie, l'agitation, la confusion mentale, des convulsions, un coma et une insuffisance respiratoire.

Le traitement du surdosage aux salicylates consiste en premier lieu dans la prévention et la thérapie des troubles de l'équilibre acido-basique, ceux des liquides et des électrolytes. On doit accélérer l'élimination rénale par une augmentation du débit urinaire et par la diurèse alcaline; cependant, on doit veiller à ne pas aggraver l'acidose métabolique et l'hypokaliémie. On doit empêcher l'acidémie par l'administration d'une quantité suffisante de liquides contenant du sodium et du bicarbonate de sodium.

L'hypoglycémie se manifeste parfois dans le cas de salicylisme et peut être rectifiée grâce à des solutions de glucose. Si une diathèse hémorragique se manifeste, administrer de la vitamine K. L'hémodialyse peut être utile lors de troubles compliqués de l'équilibre acido-basique, en particulier s'il y a dysfonction rénale.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La dose recommandée par voie orale est de 1 capsule d'Asasantine®, 3 fois par jour, administrée aux malades relevant d'un infarctus du myocarde.

PRÉSENTATION

Chaque capsule opaque, de couleur orange et jaune, contient 75 mg de Persantine et 330 mg d'AAS.

Emballages thermoformés de 100 capsules.

Monographie remise sur demande.

BIBLIOGRAPHIE:

[1] Myocardial ischemia in man: abnormal platelet aggregation and prostaglandine generation. Mehta, J. and Mehta, P. In: Platelets and Prostaglandins in Cardiovascular Disease. Editors: Mehta, J. and Mehta, P. Futura Publishing Co., New York, 345–358, 1981.

[2] Mehta, J. Platelets and Prostaglandins in Coronary Artery Disease–Rationale for use of platelet suppressive drugs. J.A.M.A. 1983; 249: 2818–2823.

[3] Pymphrey, C. W., Chesebro, J. H. et al. In Vivo Quantitation of Platelet Deposition on Human Peripheral Arterial Bypass Grafts Using Indium — 111-labelled Platelets — Effect of Dipyridamole and Aspirin. The American Journal of Cardiology, 1983; 51: 796-801.

Boehringer Ingelheim

Boehringer Ingelheim (Canada) Ltd. / Ltée
977 Century Drive, Burlington, Ontario L7L 5J8

B-027F-84

Remerciements

Remerciements à madame Aline Dufault pour la partie typographique et aux artistes de l'hôpital Saint-Luc pour la partie iconographique.

Summary

Thrombocytes are studied in view of hemostasis, thrombosis, prostaglandins and cancer. Naturally, the role of P.D.G.F. is elicited Ex vivo and In vivo, mainly in proliferation of cells, fibroblats, smooth muscle cells and glial cells. We have also a look, concerning the uremic patients and the bleeding time, regarding Factor VIII-VWF. Conclusions are drawn concerning atherosclerosis and cancer. A protein P.D.G.F. is secreted by the Alpha granules of platelets and is probably oncogenic... and atherogenic... Asasantine (Trade mark : Asasantine, Boehringer Ingelheim) is a combination of Aspirine 330 mg and Persantine 75 mg.

Bibliographie

1.Griffin M., Weiss J.W., Leitch A.G., McFadden E.R., Corey E.J., Austen K.F. et Drazen J.M. : Effects of leukotriene D on the airways in asthma. N. Engl. J. Med., 1983 ; 308 : 436-9.

2.Nelson N.A. : Prostaglandin nomenclature. J. Med. Chem., 1974 ; 17 :911-917.

3.Gascon G., Trudel J., Rabbat A., Trudel J., et Dufault C : Plaquettes, ADP, AMP(c) et drogues antiplaquettaires. Union méd. Can. 1974 ; 102 (6) : 1077.

4.Chese Brojh, Clements I.P., Fuster V., Elverback L.R., Smith H.C., Barsdley W.T, Frye R.L., Holmes O.R. Vlietstra R.E, Plath, J.R., Wallace R,B., Puga F.J., Orszulak T.A., Piehler, J.M., Schaff H.V., et Danielson : A platelet - inhibition-drug trial in coronary-artery bypass operations. Benefit of Perioperative Dipyridamole and aspirin therapy on early postoperative veingraft potency. New Engl. J. Med., 1982 ; 307 : 73-79.

5.Carvalho A.C.A. : Bleeding in uremic - a clinical challenge. N. England J. Med., 1983 ; 308 : 38-40.

6.Martin J.F., Slater D.N., et Throwbridge : Abnormal intrapulmonary platelet production : a possible cause of vascular and lung disease. The Lancet, 1983 ; (8328) 793-797.

7.IX th International Congress on thrombosis and haemostasis. Produced by Medical Education Services Limited, Oxford for Boehringer Ingelheim. Stockholm, juillet 1983.

Les coagulopathies peropératoires chez le cirrhotique et au cours des hépatectomies partielles

C. Thuot[1], G. Pomier-Layrargues[2], P. Lavoie[3], L. Duguay[3], S. Tanguay[3], P.M. Huet[2], J.P. Villeneuve[2] et D. Marleau[2]

Résumé

La chirurgie hépatique (dérivations porto-cave et spléno-rénale, hépatectomies partielles) se complique souvent d'hémorragies causées par un déséquilibre de l'hémostase. Le mécanisme en est le plus souvent complexe. Une évaluation hémostatique complète doit être faite avant l'intervention pour bien identifier les causes de la coagulopathie et instituer un traitement préventif qui est particulièrement important. Pendant l'opération, l'hémostase doit être réévaluée régulièrement car les problèmes dépistés initialement ont tendance à s'aggraver et se compliquent de fibrinolyse excessive, d'hyperconsommation et de problèmes de dilution. Dans les 2 à 4 jours après l'intervention, il persiste un état qui se manifeste en clinique par la tendance à la thrombose de la dérivation et en laboratoire par un tableau qui peut se résumer par une diminution des facteurs consommables de la coagulation, une thrombopénie, des produits de dégradation du fibrinogène élevés et un taux diminué de l'antithrombine III. Cet état est appelé état d'hypercoagulation. L'étude de ces paramètres permet un traitement rapide et spécifique.

Dans l'insuffisance hépatique, les risques hémorragiques par déséquilibre de la coagulation sont grands et le traitement est difficile vu la complexité des mécanismes. Lors de la chirurgie hépatique, le foie souvent déjà déficient au départ est agressé de multiples façons et les problèmes de coagulation s'accentuent. La chirurgie du foie se pratique de façon fréquente à Saint-Luc. À titre d'exemple, d'octobre 1976 à octobre 1982, 157 dérivations (porto-cave et spléno-rénale) ont été faites dont 69 sur une base élective et 88 en urgence. Par ailleurs, de 6 à 10 résections hépatiques par an ont été pratiquées ces dernières années.

Cet article n'a pas pour but de présenter une compilation de dossiers mais veut plutôt dessiner pour chaque type d'intervention un profil des anomalies hémostatiques les plus souvent rencontrées et expliquer la thérapie.

1) Service d'hématologie
2) Service d'hépatologie
3) Service de chirurgie hépato-biliaire

Département de médecine et département de chirurgie, Université de Montréal et hôpital Saint-Luc.

Tirés à part :
Dr Claude Thuot, service d'hématologie, hôpital Saint-Luc, 1058, rue Saint-Denis Montréal (Québec) H2X 3J4.

Article reçu le : *20.1.84*
Avis du comité de lecture le : *16.2.84*
Acceptation définitive le : *13.3.84*

Foie et coagulation

Les troubles de l'hémostase d'origine hépatique sont multiples et complexes ; multiples parce qu'ils concernent toutes les phases de l'hémostase : facteurs de la coagulation, plaquettes, système fibrinolytique et inhibiteurs physiologiques ; complexes car leur mécanisme fait appel à la fois à des troubles de synthèse associés à une survie diminuée des facteurs de la coagulation (tableau I).

1. Diminution de la synthèse des facteurs

M.X., souffrant d'une cirrhose alcoolo-nutritionnelle est hospitalisé d'urgence pour une hémorragie digestive haute causée par une rupture de varices oesophagiennes. Une dérivation porto-cave est décidée devant l'absence de réponse au traitement médical. Le coagulogramme fait avant l'intervention présente des perturbations qui touchent toutes les phases de la coagulation. Temps de prothrombine : témoin 11 secondes ; malade 20 secondes. Temps de céphaline activité : témoin 35 secondes ; malade 50 secondes. Facteur V : 15 % (n 60-100 %) ; VII 8 % (N 60-100 %) ; VIII-RAG 200 % (N 60-100 %) ; VIII-C 200 % (N 60-100 %) ; XIII 20 % (N 60-100 %) ; antithrombine III 6mg % (N 18-30).

Il s'agit donc d'une atteinte des voies intrinsèque et extrinsèque par diminution des facteurs synthétisés par l'hépatocyte. Augmentation non spécifique du facteur VIII.

Le foie est le site de synthèse de la plupart des facteurs de la coagulation. Le fibrinogène a été localisé par immunofluorescence dans l'hépatocyte[7] et le taux des produits de dégradation de la fibrine semble être le

principal stimulus à sa synthèse[2]. Son taux n'est diminué que dans l'atteinte hépatique grave et est normal ou augmenté si l'atteinte est modérée. Il est souvent qualitativement anormal (dysfibrinogène) avec un défaut de polymérisation en présence de thrombine présumément dû à un taux augmenté d'acide sialique[10]. Les facteurs II, VII, IX et X, qui dépendent de la vitamine K, sont synthétisés par l'hépatocyte même en l'absence de vitamine K. Une carboxylation finale et vitamine K dépendante les rend fonctionnels et capables de lier le calcium[12]. Dans l'insuffisance hépatique, il y a diminution de ces quatres facteurs et le taux du facteur VII semble le plus relié à la gravité de l'atteinte hépatique, ce qui fait de ce facteur un bon indice du degré d'insuffisance hépatique[6]. Le facteur V a été localisé dans l'hépatocyte[3], et dans le système monocyte-macrophage[9] du foie. Il diminue rapidement dans l'insuffisance hépatique. Sa valeur pronostique n'est pas aussi grande que celle du facteur VII car il est également consommé dans les états d'hyperconsommation[15]. Le facteur VIII-RAG (VIII antigénique) est synthétisé par les cellules endothéliales du foie et d'ailleurs, alors que le site de synthèse du VIII-C (VIII coagulant) n'a pu être démontré à ce jour. Le complexe VIII augmente dans l'atteinte hépatique comme d'autres protéines réactionnelles. Les facteurs XI, XII et la prékallicréine semblent synthétisés entièrement dans l'hépatocyte alors que le facteur XIII se retrouve dans l'hépatocyte et dans le mégakaryocyte. Ces derniers facteurs ne semblent pas avoir de valeur pronostique dans l'insuffisance hépatique sauf le facteur XIII qui semble un bon indicateur mais dont le dosage est laborieux.

Le foie synthétise non seulement les facteurs de la coagulation mais aussi les enzymes du système fibrinolytique, ses inhibiteurs naturels, et les anticoagulants physiologiques. Le plasminogène et ses inhibiteurs physiologiques, les antiplasmines, sont fabriqués dans le foie et diminuent dans l'insuffisance hépatique. Les anticoagulants physiologiques (antithrombine III, aplpha-1-antitrypsine, inhibiteur de Cl estérase, protéine C) sont également fabriqués dans le foie et diminuent dans l'atteinte hépatique sauf l'alpha-2-macroglobuline dont le taux augmente[5], ce qui suggère un autre site de synthèse. Le taux de l'antithrombine III a une valeur pronostique du degré d'insuffisance hépatique mais cet inhibiteur est utilisé dans les états d'hyperconsommation pour neutraliser les facteurs activités qui sont des sérine protéases, ce qui en rend l'interprétation plus difficile.

Tableau I

Variations des facteurs de coagulation dans la cirrhose

Facteurs	Variations	Mécanismes
I	augmenté	synthèse réduite, hyperconsommation
	normal	anomalie qualitative
	diminué	
II	diminué	synthèse réduite, anomalie qualitative
V	diminué	synthèse réduite, hyperconsommation
VII	diminué	synthèse réduite, anomalie qualitative
VIII.C	augmenté	?
.RAG	augmenté	?
IX	diminué	synthèse réduite, anomalie qualitative
X	diminué	synthèse réduite, anomalie qualitative
XIII	diminué	synthèse réduite, hyperconsommation
plasminogène	diminué	synthèse réduite, hyperconsommation
AT III	diminué	synthèse réduite, hyperconsommation
antiplasmines	diminués	synthèse réduite, hyperconsommation

Tableau II

Coagulopathie dans la cirrhose alcoolo-nutritionnelle

1. Diminution des facteurs II, V, VII, IX, X et XIII
2. Thrombopénie modérée
3. Thrombopathie
4. Diminution de l'antithrombine III
5. Fibrinolyse excessive
6. Augmentation du facteur VIII.G et RAG
7. Dysfibrinogène

Tableau III

Coagulopathie lors d'une hépatectomie partielle

1. Augmentation des facteurs I, V, VIII
2. Diminution des facteurs II, VII, IX, X et XIII
3. Tendance fibrinolytique
4. Thrombopénie et thrombopathie dilutionnelle

2. Atteinte de l'hémostase primaire

Le coagulogramme du patient M.X. présente en plus deux autres anomalies : plaquettes : 120 000 par décilitre ; temps de saignement 12 minutes (normale 1 à 6). Le tableau se complique donc d'une thrombopénie légère qui ne peut expliquer l'allongement marqué du temps de saignement. Il faut y ajouter une atteinte de la qualité des plaquettes. Dans l'atteinte hépatique, la thrombopénie est fréquente mais avec des taux de plaquettes rarement inférieurs à 75 000 par décilitre. Une thrombopénie plus sévère laisse soupçonner une hyperconsommation. Le mécanisme de la thrombopénie est généralement complexe : insuffisance de production, destruction accélérée par hypersplénisme et par hyperconsommation, séquestration splénique[1]. Une thrombopathie d'environnement causée par les produits de dégradation de la fibrine (PDF) accompagne souvent la thrombopénie[13] et la rend dangereuse.

3. État d'hyperconsommation

Le tableau se complique encore : fibrinogène : 100mg % (normale 250 à 400), test de gélification positif (test à l'éthanol), taux des produits de dégradation de la fibrine (PDF) élevé, temps de thrombine allongé.

Ceci suggère un état d'hyperconsommation ou coagulation intravasculaire. Cet état est soupçonné devant l'association d'une hypofibrinémie, un taux des produits de dégradation de la fibrine élevé et des tests de gélification positifs. Le tout est corrigible par une infusion d'héparine ce qui suggère une coagulation intravasculaire[11]. Le mécanisme est encore une fois complexe : diminution de la clearance physiologique des facteurs activités de la coagulation par l'amputation du système monocyte-macrophage du foie, libération de procoagulants mal identifiés par les hépatocytes lésés[16], réduction des inhibiteurs physiologiques dont surtout l'antithrombine III.

4. Fibrinolyse excessive

Finalement, le coagulogramme montre : Lyse des euglobulines : 30 minutes (normale : supérieure à quatre heures).

Il y a donc une fibrinolyse excessive primaire ou secondaire à une coagulation intravasculaire. Cette ten-

dance fibrinolytique exagérée se voit souvent dans la cirrhose[4]. Elle s'accélère selon le degré d'insuffisance hépatique. Une clearance diminuée des activateurs du plasminogène[8] et une synthèse hépatique réduite des antiplasmines physiologiques (alpha-2-antiplasmine et alpha-2-macroglobuline) expliquent cet état (tableau II).

1. Dérivations porto-cave et spléno-rénale en présence d'une cirrhose

Le bilan hémostatique préopératoire permet une évaluation de l'état hémostatique optimum du cirrhotique et sera le point de référence pour suivre les changements qui surviendront pendant l'intervention et les jours subséquents. Dans la cirrhose alcoolo-nutritionnelle, il y a une diminution des facteurs synthétisés par l'hépatocyte. Le taux des facteurs, V, VII, XIII et de l'antithrombine III semble avoir une valeur pronostique de l'atteinte du foie. L'hémostase primaire est presque toujours touchée : une thrombopénie modérée accompagnée d'une thrombopathie d'environnement causée par l'enrobage des plaquettes par les produits de dégradation de la fibrine. La fibrinolyse excessive est fréquente, primaire ou secondaire à un état d'hyperconsommation[14]. La présence d'un dysfibrinogène est presque de règle lors d'insuffisance hépatique grave mais n'augmente pas les risques hémorragiques.

Avant l'intervention les paramètres anormaux doivent être corrigés : 1. transfusion de plaquettes en cas de thrombopénie avec thrombopathie ; 2. transfusion de plasma frais en cas de déficit important des facteurs synthétisés par le foie ; 3. contrôle de la fibrinolyse excessive par l'administration d'acide epsilona-mino-caproïque (Amicar) qui agit surtout en bloquant les activateurs du plasminogène et en réduisant la production de PDF qui ont une action antithrombine et qui causent la thrombopathie. L'emploi de concentrés des facteurs II, VII, IX et X (concentré IX de la Croix-Rouge, PPSB, Konyne) est à déconseiller à cause de leur contenu variable en facteur X activé qui peut provoquer des coagulations intravasculaires surtout chez le cirrhotique. Le traitement préventif est important et c'est surtout cet aspect qui a été amélioré à Saint-Luc et qui a permis de réduire la morbidité due aux problèmes du coagulation. Le cirrhotique mal préparé à l'intervention et qui a une fibrinolyse chronique ou une thrombopathie négligée présente presque toujours une détérioration compliquée d'hémorragies incontrôlables du site opératoire ou d'une suffusion hémorragique dans l'abdomen après l'intervention. Un traitement même spécifique commencé tardivement réussit rarement à rééquilibrer l'hémostase et à arrêter le saignement.

Pendant l'opération, l'hémostase doit être réévaluée régulièrement. Le tableau classique est celui d'une hémodilution due aux multiples transfusions et d'une hyperconsommation des facteurs labiles et des plaquettes, le tout aggravé parfois par une fibrinolyse excessive qui survient surtout à la fin de l'intervention. Un allongement du temps de prothrombine et du temps de céphaline est de règle et doit être corrigé par l'administration régulière de plasma frais. La thrombopénie s'accentue modérément et ne nécessite pas en général de correction. Une fibrinolyse excessive qui survient malgré le traitement préventif doit être neutralisée très vite par un antiplasmine puissant comme l'Aprotinine (Trasylol).

Immédiatement après l'intervention, les plaquettes sont à leur taux le plus bas. La thrombopénie peut persister de trois à cinq jours en s'aggravant parfois progressivement avec un retour lent au taux du départ. Le temps de prothrombine et le temps de céphaline restent allongés avec une diminution surtout des facteurs V et VII. Le fibrinogène et le facteur VIII sont habituellement élevés suite à des mécanismes mal expliqués. Cette phase post-opératoire se manifeste cliniquement par une tendance à la thrombose de la dérivation. Cette tendance thrombotique clinique souvent mal identifiée en laboratoire est appelée état d'hypercoagulation ou d'hyperconsommation frustre. Cette phase persiste de deux à quatre jours. L'infusion de plasma est constituée pour apporter de l'antithrombine III qui pourra neutraliser les facteurs activés par l'état d'hypercoagulation.

2. Les hépatectomies partielles

Les hépatectomies partielles ont été pratiquées pour réséquer des lésions bien délimitées, bénignes ou malignes et le foie restant est normal. La coagulation est généralement normale au départ et il n'y a pas de traitement préventif. Le temps opératoire est plus long que dans les dérivations et l'apport de sang de banque souvent plus important. Durant l'opération le temps de prothrombine et le temps de céphaline s'allongent à cause des multiples transfusions, malgré des infusions régulières de plasma frais. Une complication plus sérieuse consiste en l'apparition soudaine, à la tranche de section du foie, d'un état hémorragique imprévu du site opératoire avec une fibrinolyse excessive qui dit être vite traitée par un antiplasmine (Trasylol). Les perturbations de l'hémostase qui peuvent compliquer une hépatectomie sont résumées dans le tableau III. Il est à remarquer que les hépatectomies sont rarement assez étendues pour entraîner une coagulopathie secondaire à une insuffisance hépatique aiguë.

Conclusion

Les cirrhotiques ont très souvent un coagulogramme perturbé et saignent facilement. Lors d'une dérivation porto-cave ou spléno-rénale, la tendance hémorragique s'aggrave par consommation des facteurs fabriqués par un foie déjà déficient, par thrombopénie et thrombopathie, fibrinolyse et hyperconsommation. Une résection hépatique peut s'accompagner de graves perturbations et l'hémostase en période per-opératoire même si le foie non tumoral est normal.

Le traitement préventif qui corrige les paramètres anormaux du départ est important et prévient la plupart des hémorragies pouvant survenir pendant la phase opératoire. L'hémostase doit être suivie régulièrement pendant l'intervention et les jours immédiats pour corriger des déséquilibres imprévisibles malgré le traitement préventif.

Remerciements

Nous remercions H. Boucher et M. Beausoleil pour leur aide technique et M. Bourcier pour son aide secrétariale.

Summary

Hepatic surgery (porta caval shunts, partial hepatectomy) may be followed by severe hemostatic perturbations,

Guide thérapeutique

Lopresor® (tartrate de métoprolol)

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

Classification thérapeutique
Agent antihypertenseur et agent anti-angineux.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

PAAB
CCPP
G-2070

Geigy
Mississauga, Ontario
L5N 2W5

often induced by several distinct mechanisms. Before surgey, a complete evaluation of the coagulation is mandatory to identify the causes of the coagulopathy, thus avoiding the complications by a preventive specific treatment. Hemostasis must be evaluated repeatedly because the initial abnormalities are proned to worsen and fibrinolysis, excessive consommation and dilution may occur. During the postoperative period (2 to 4 days), there is a high risk of shunt thrombosis which is corroborated by hemostatic disorders : a fall in coagulation factors, thrombopenia, an elevation of the fibrinogen degradation products and a diminution of antithrombin III. These laboratory abnormalities are characteristic of hypercoagulation, and may be specifically corrected if these parameters are checked regularly.

Bibliographie

1.Ardaillou N., Yvart J. : Physiopathologie de la thrombopénie dans les cirrhoses du foie. Arch. Fr. Mal. App. Dig., 1973 ; 6 : 211-216.

2.Barnhart M.I., Aiss D.C., Noonan S.M. : Influence of fibrinolytic products on hepatic release and synthesis of fibrinogen. Thromb. Diath. Haemorr., 1970 ; supp. 72, 39 : 143-159.

3.Bernhart M.I., Ferar J., Aoki N. : Demonstration of AC-globulin in bovine hepatocytes. Fed. Proc., 1963 ; 22 : 164.

4.Bergstrom K., Blomback B., Kleen G. : Studies on the plasma fibrinolytic activity in a case of liver cirrhosis. Acta Med. Scand., 1960 ; 168 : 291.

5.Damus P.A., Wallace G.A. : Immunologic measurement of antithrombin III-heparin co-factor in disseminated intravascular coagulation and hepatic coagulopathy. Thromb. Res., 1975 ; 6 : 27-38.

6.Dymock I.W., Tucker J.S., Wolf I.L., Poller L., Thomson J.M. : Coagulation studies as a prognostic index in acute liver failure. Brit. J. Haemat., 1975 ; 29 : 385.

7.Foreman W.B., Bernhart M.I. : Cellular site for fibrinogen synthesis. J.A.M.A., 1964 ; 187 : 128-132.

8.Latallo Z.S., Teisseyre E., Ardelt W., Kopec M. : Fibrinolysis by enzymes other than plasmin. Academic Press, Londres, 1978.

9.Shaw E., Giddings J.C., Peake I.R., Bloom A.L. : Synthesis of procoagulant factor VIII, factor VIII related antigen and other coagulation factors by the isolated perfused rat liver. Brit. J. Heamet., 1979 ; 41 : 585-596.

10.Soria J., Soria S., Samama M., Coupier J., Bousser J. : Dysfibrinogénémie acquise dans les atteintes hépatiques sévères. Coagulation, 1980 ; 3 : 37-44.

11.Straub P.W. : Diffuse intravascular coagulation in liver disease. Sem. Thromb. Hem., 1977 ; 4 : 29-39.

12.Suttie J.W. : Oral anticoagulant therapy, the biosynthetic basis. Sem. Hem., 1977 ; 14 : 365-374.

13.Thomas D.P. : Abnormalities of platelet aggregation in patients with alcoholic cirrhosis. Ann. N.Y. Acad. Sci., 1972 ; 201 : 243-250.

14.Thuot C., Perron L. : Étude de la fibrinolyse chronique des cirrhoses alcooliques. Union Med. Can., 1974 ; 103 : 1400-1404.

15.Veltkamp J.J., Kreuning J. : Diagnostic value of coagulation studies in chronic liver disease. Scand. J. Gastr., 1973 ; supp. 19,8 : 93.

16.Verstracte M., Vermylen J., Collen D. : Intravascular coagulation in liver disease. Ann. Rev. Med., 1974 ; 25 : 447-455.

Les comptes rendus des Histoséminaires de l'Université de Montréal

Séance de l'hôpital St-Luc, le 23 février 1983

André Bourgault[1], secrétaire
Roger Gareau[1], coordonnateur

Le cystadénome biliaire. À propos d'un cas.

Jean Côté[2]

Observation

Il s'agit d'une patiente de 21 ans qui présente des symptômes et des signes d'angiocholite et d'obstruction des voies biliaires depuis un an. On procède à une cholécystectomie et à une résection partielle d'une masse kystique dans la région hilaire du foie. Toutefois, elle continue à présenter de la fièvre, des douleurs abdominales et de l'ictère. Une seconde intervention chirurgicale est effectuée et on résèque la paroi postérieure du canal hépatique commun, le canal hépatique gauche auquel la tumeur est adhérente et le lobe carré qui est remplacé en quasi-totalité par cette tumeur. Quatre mois plus tard, la patiente se porte bien.

Pathologie

À l'examen histologique, il s'agit d'une lésion tumorale kystique, multi-loculaire. Ces kystes sont tapissés par un épithélium cubique ou cylindrique sans atypies, reposant sur un stroma dense semblable au stroma ovarien. Cette muqueuse de recouvrement est parfois ulcérée, ce qui permet au mucus interstitiel de fuser dans le tissu sous-jacent à l'ulcération. Le parenchyme hépatique de voisinage montre des espaces-portes un peu élargis, une légère augmentation de la fibrose, un peu de prolifération néo-canalaire et un infiltrat inflammatoire chronique discret. En somme, l'image histologique de la tumeur est caractéristique et correspond à celle du cystadénome biliaire.

Discussion

Peu de cystadénomes biliaires ont été décrits à ce jour : environ une quarantaine. Le cystadénome biliaire est une tumeur bénigne, kystique, dont le point de départ est le foie et moins fréquemment les voies biliaires extra-hépatiques. Dans notre cas, la tumeur était intra-hépatique et se prolongeait dans les voies biliaires extra-hépatiques. Cette lésion est plus fréquente chez les femmes et la moyenne d'âge varie entre 17 et 65 ans. Il est surprenant de constater qu'un seul cas ait été rapporté chez l'enfant même si cette lésion est considérée comme congénitale. Cette tumeur kystique, en général multi-loculaire, se caractérise histologiquement surtout par l'aspect du stroma immédiatement sous-jacent à l'épithélium de recouvrement qui rappelle le stroma ovarien. Quelques cas subissent une transformation maligne non pas stromale mais épithéliale que l'on peut identifier par les critères habituels de malignité.

Bibliographie

1.Kamal G., Ishak et coll. : Biliary Cystadenoma and cystadenocarcinoma. Cancer, 1977 ; 39 : 322-338.

2.March J.L. et coll. : Cystadenoma and cystadenocarcinoma of the biliary system. Arch. Surg., 1974 ; 109 : 41-43.

3.Mathis P., Frieck et coll. : Biliary cystadenoma. Amer. J. Radiol., 1982 ; 393.

4.Short W.S. et coll. : Baliary cystadenoma. Arch. Surg., 1971 ; 102 : 78-80.

1) Département de pathologie, hôpital Hôtel-Dieu, Montréal.
2) Département de pathologie, hôpital St-Luc, Montréal.
3) Département de pathologie, C.H. de Verdun, Verdun.

Article reçu le : *31.1.84*
Avis du comité de lecture le : *22.2.84*
Acceptation définitive le : *15.3.84*

La tumeur de Merkel

Richard Bonneau[2] *et Paul Bluteau*[3]

Observation

Une femme de 58 ans aurait subi un traumatisme à la cuisse trois mois auparavant. Elle note l'apparition d'un nodule sous-cutané d'un centimètre environ au site du traumatisme. La peau qui recouvre le nodule n'est pas ulcérée. On procède à l'exérèse-biopsie de la lésion sur la foi d'un diagnostic clinique de nécrose graisseuse.

Pathologie

À l'examen histologique, il s'agit d'une tumeur bien délimitée, non encapsulée du derme profond et de l'hypiderme. Elle forme des cordons et des plages diffuses de cellules séparées les unes des autres par un stroma lymphoplasmocytaire piqué de centres germinatifs. La tumeur n'a aucune relation avec le derme superficiel et l'épiderme. On n'y retrouve ni kératine, ni glandes, ni annexe cutanée. Elle est composée de cellules basophiles à cytoplasme peu abondant. Les noyaux, réguliers, monotones, à chromatine fine sont souvent en mitose. Il s'agit d'une tumeur à cellules de Merkel.

Discussion

Le diagnostic différentiel comprend les tumeurs d'origine épithéliale, soit le carcinome épidermoïde mal différencié et les tumeurs des glandes sudoripares. Il comprend également le mélanome et les hématopathies à éléments blastiques, qu'il s'agisse de leucémie ou de lymphome. Dans la tumeur à cellules de Merkel, le Grimelius colore parfois de petits points noirs en demi-lunes dans les cellules formant un chaton de bague.

En *microscopie électronique*, les cellules de Merkel se caractérisent par un noyau homogène à chromatine fine. Dans le cytoplasme, on retrouve des granules neurosécrétoires d'un diamètre de 120 nm environ, parfois entourés d'un fin halo clair. Ces granules peuvent se regrouper en amas. Il y a également des polyribosomes abondants et des microfilaments périnucléaires. L'appareil de Golgi est bien développé. La tumeur à cellules de Merkel fait partie de la famille des tumeurs cutanées à granules neurosécrétoires : tumeurs primaires (tumeur des cellules de Merkel) et tumeurs secondaires. Parmi ces dernières, il faut mentionner le neuroblastome, dont le péricaryon est dépourvu de granules, le nésidioblastome, riche en organites (Golgi bien développé, mitochondries...) et le "oat-cell" qui se caractérise par sa morphologie nucléaire.

La cellule de Merkel est une cellule claire de la couche basale de l'épiderme. Elle a une relation synaptique avec les terminaisons nerveuses de la peau. Elle forme, avec les fibres myélinisées, un organe mécano-récepteur de la peau. En microscopie électronique, elle se caractérise par un noyau vésiculeux encoché, des inclusions filamenteuses en bâtonnets dans le noyau et des granules denses de 100 à 150 nm de diamètre. Au point de vue biochimique, la cellule de Merkel ne contient pas de bio-amine. Chez les animaux, on a retrouvé une immunoréactivité de type méthencéphaline et, chez le rat, on a retrouvé une énolase spécifique des neurones. La cellule de Merkel fait partie du système endocrinien diffus qui comporte des fonctions d'effecteur, comme c'est le cas pour la gastrine et des fonctions d'informateur, comme c'est le cas pour la cellule de Merkel.

Jusqu'à maintenant, plus de 100 cas de tumeurs à cellules de Merkel ont été décrits. L'incidence semble égale chez l'homme et chez la femme. L'âge moyen est de 65 ans (de 15 à 92 ans). Cette tumeur se localise surtout aux zones exposées au soleil. Elle se présente sous la forme de nodule dermique unique de moins de 2 cm de diamètre qui envahit le tissu sous-cutané et musculaire dans 33% des cas et l'épiderme dans 5% des cas. En *microscopie optique*, on voit des plages et des trabécules de cellules monotones avec, dans 50% des cas, une infiltration lymphoplasmocytaire. Les mitoses sont nombreuses. Le Grimelius donne des résultats variables qui dépendent probablement de la concentration en granules dans le cytoplasme. Il existe également une tumeur que l'on nomme le "oat-cell cutané primitif" dont les caractères nucléaires sont légèrement différents de ceux de la tumeur à cellules de Merkel et dont des cellules contiennent des granules neuro-sécrétoires. On pense qu'il s'agit d'une variante plus indifférenciée de la tumeur à cellules de Merkel. Les décès attribuables à cette maladie sont relativement rares (10%). Ceux qui ont essayé de traiter les récidives ou les métastases ont eu un certain succès avec la radiothérapie et la chimiothérapie.

Bibliographie

1.Gu J. et coll. : Neuron-specific enolase in the Merkel cells of mamelian skin. Amer. J. Pathol., 1981 ; 104 : 69-76.

2.Tang C.K. et Toker C. : Trabecular carcinoma of the skin : An ultrastructural study. Cancer, 1978 ; 42 : 2311-2321.

3.Wick M.R. et coll. : Primary neuroendocrine carcinoma of the skin (Merkel cell tumors). Amer. J. Clin. Pathol., 1983 ; 79 : 6-13.

La réticulo-histiocytose multicentrique

Jean-Marc Verrault[2]

Observation

Il s'agit d'un patient de 42 ans sans antécédents médicaux, chez qui sont apparues, à la nuque, des éruptions papulo-nodulaires suivies de fièvre, de sudations, d'arthralgie et de myalgie. La fièvre a, par la suite, augmenté et d'autres éruptions sont apparues aux oreilles, aux narines, au cou et aux bras. Les lésions dominent au coude où elles sont papulonodulaires, de coloration rouge-brunâtre, non ulcérées. Leurs dimensions varient de quelques millimètres à 1 cm.

Pathologie

À l'examen histologique, on note que la lésion tumorale siège dans le derme, épargnant un peu le derme superficiel ("Grenz-zone"). L'épiderme est soulevé mais intact. Elle comporte deux types de cellules : de grosses cellules avec un cytoplasme abondant, parfois vacuolaire, dont certaines sont multinucléées et ont un cy-

toplasme en verre dépoli. Les nucléoles sont gros et le cytoplasme contient un matériel fuchsinophile résistant à la diastase. Les autres cellules, des histiocytes, sont beaucoup plus petites. La technique peroxydase (PAP) a révélé la présence de grains de lysosymes dans ces histiocytes et leur absence dans les cellules géantes. Il n'y a pas de mitoses. Le diagnostic est celui de réticulo-histiocytose multicentrique.

En *microscopie électronique*, le noyau est bien circonscrit et les cellules présentent des prolongements qui font que les cellules s'imbriquent les unes dans les autres. Les lysosomes sont nombreux. Il n'y a pas de granulations de Langherans.

Discussion

La réticulo-histiocytose multicentrique est une maladie rare. L'âge moyen d'apparition est de 43 ans. Cette lésion survient presque exclusivement chez l'adulte. Il existe une triade caractéristique de cette maladie : nodules cutanés avec atteinte articulaire et manifestations généralisées. L'atteinte du système cardiopulmonaire et de l'estomac est possible, de même que l'apparition d'une néoplasie comme par exemple, le lymphome. Les manifestations cutanées apparaissent rapidement et ont tendance à se localiser surtout au visage, à l'hélix, à la nuque et aux surfaces d'extension des membres. Les lésions articulaires prennent la forme d'une polyarthrite mutilante grave. Les phénomènes articulaires aggravent le pronostic.

L'examen histologique de cette lésion révèle, dans le derme moyen et le derme profond, une prolifération d'histiocytes et de cellules géantes à cytoplasme en verre dépoli dont le noyau est encoché. L'infiltrat lymphoplasmocytaire est remplacé par de la fibrose dans les lésions plus anciennes. Des lésions histologiques semblables sont retrouvées à l'endocarde, à la plèvre, à la synoviale, aux muscles et à l'estomac lorsque ces organes sont atteints. En *microscopie électronique*, on met en évidence, dans les gros histiocytes, de nombreux lysosomes. À l'occasion, on peut voir des vacuoles lipidiques intracytoplasmiques et du collagène intra et extra-cellulaire. Le diagnostic différentiel comprend l'histiocytome éruptif, plus monomorphe, dans lequel les cellules géantes sont rares et la réticulohistiocytose congénitale du nourrisson où les manifestations articulaires sont absentes.

Bibliographie

1.Chevrant-Breton J., Bourel M., Ferrand B. : La réticulo-histiocytose multicentrique. Ann. Derm. Venereol. (Paris), 1977 ; 104 : 755-759.

2.Chevrant-Breton J. : La réticulo-histiocytose multicentrique. Revue de la littérature récente. Ann. Derm. Venereol. (Paris), 1977 ; 104 : 745-753.

3.Goette D.K., Odom R.B., Fitzwater J.E. : Diffuse cutaneous reticulohistiocytosis. Arch. Dermatol., mars 1982 ; 116 : 173-176.

4.Tani M., Hori K., Nakanishi T., Iwasaki T., Ogawa Y., Jimbo T. : Multicentric reticulohistiocytosis. Arch. Dermatol., août 1981 ; 117 : 495-499.

5.Capputo R., Allessi R., Berti E. : Collagen phagocytosis in multicentric reticulohistiocytosis. J. Invest. Dermatol., 1981 ; 76 : 342-346.

Hémangioblastome capillaire du cervelet et maladie de Von Hippel-Lindau

***Pierre-Paul Turgeon*[(2)] *et Gilles Gariépy*[(2)]**

Observation

Un homme de 38 ans se présente à l'urgence se plaignant de nausées quotidiennes depuis environ 6 mois, de céphalées occipitales sans horaire précis et d'une perte de poids de quelques livres au cours des derniers mois. Sa démarche est devenue titubante depuis un mois. Cinq ans auparavant, il a subi l'exérèse d'une tumeur kystique du cervelet. Elle ne présentait pas d'hypervascularisation à l'angiographie. À l'examen, il présente un nystagmus vertical bilatéral, une dysmétrie bilatérale légère, une ataxie tronculaire avec chute vers la droite, mais pas de papilloedème. Devant ce tableau de lésion expansive de la fosse postérieure, on décide de ré-intervenir chirurgicalement.

Pathologie

La lésion, homogène, mal délimitée se compose principalement de nombreux capillaires partiellement collabés, de taille variable, séparés par des plages confluentes de cellules à cytoplasme clair, abondant, à noyaux arrondis, rarement en mitose. Plusieurs champs ont un aspect en nid d'abeilles ; d'autres sont dégénérés et kystiqes. La tumeur infiltre le parenchyme cérébelleux et induit une astrocytose réactionnelle modérée en périphérie. Il s'agit d'un hémangioblastome capillaire du cervelet.

Discussion

L'hémangioblastome capillaire représente 1 à 2,5% des tumeurs intracrâniennes. Il se rencontre le plus souvent dans le cadre de la maladie de Von Hippel-Lindau.

Celle-ci est une maladie héréditaire sur un mode autosomal dominant. Elle débute, en général, vers la 2e ou 3e décennie par des angiomes rétiniens multiples (1/3 des cas), des hémangioblastomes capillaires du cervelet souvent multiples et métachrones (20%), des hémangiomes et des hémangioblastomes de la moelle épinière ; des carcinomes rénaux d'apparition habituellement plus tardive, ainsi que des phéochromocytomes. De plus, le cystadénome papillaire bénin de l'épididyme, qui est une tumeur rare, souvent bilatérale, est fréquemment associé à ce syndrome.

Macroscopiquement, l'hémangioblastome capillaire est souvent kystique. Il arrive que seul un petit nodule tumoral persiste, ce qui peut causer certaines difficultés lors de la biopsie-congélation. *Histologiquement*, cette tumeur est homogène, bien délimitée mais non encapsulée. Les capillaires sont séparés par des cellules stromales régulières, claires, à noyau central arrondi. Elle a fréquemment un aspect spongieux, en nid d'abeilles, caractéristique. Elle peut se présenter sous trois formes : la forme hypercellulaire, la forme vasculaire et, la plus fréquente, la forme intermédiaire qui comporte les caractéristiques propres aux deux autres. Des astrocytes réactionnels ou persistants sont fréquemment retrouvés en périphérie de la tumeur. Le diagnostic différentiel comporte l'astrocytome kystique et la métastase de l'adéno-carcinome rénal à cellules claires, difficulté non négligeable lorsque le patient est déjà atteint d'un adénocarcinome rénal dans le cadre d'une maladie de Von Hippel-Lindau.

Le pronostic de l'hémangioblastome isolé (non associé au Von Hippel-Lindau) est bon puisque 80% survivent de 5 à 20 ans ; toutefois, les

▶ page 474



RÉGIME PHASIQUE POUR UNE RÉACTION PLUS NATURELLE AUX BESOINS CONTRACEPTIFS DE LA FEMME

TRIPHASIL*

Progrès en contraception

Régime phasique pour réduction spectaculaire de la dose

Une réduction de 31 pour cent de la teneur hormonale a été possible grâce à une posologie oestroprogestative phasique, tout au long du cycle.

Régime phasique pour fiabilité maintenue

Des essais canadiens résultèrent en un indice Pearl corrigé de 0,00 par 100 années-femme.[1] A travers le monde, des études cliniques très approfondies résultèrent en un indice Pearl de 0,06 par 100 années-femme.[2]

Régime phasique pour réassurance à long terme

Aucun changement cliniquement significatif au niveau des lipides sériques.[1]
"...[Triphasil] ne produisit aucun effet sur les niveaux du C-total, HDL-C ou LDL-C. Les rapports HDL-C/C-total et LDL-C/HDL-C demeurèrent inchangés..."[3]

Régime phasique pour acceptation par la patiente

"La combinaison triphasique semble être physiologiquement efficace, bien tolérée, et acceptable à la patiente et au médecin. Faible incidence d'effets secondaires."[4]

Wyeth

Wyeth Ltée
North York, Ontario M3M 3A8

PAAB
CCPP

*Marque deposee

récidives sont fréquentes. Dans le cadre d'une maladie de Von Hippel-Lindau, la récidive doit être distinguée d'une nouvelle tumeur métachrone. La chirurgie est le traitement de choix. La radiothérapie offre une alternative valable.

Pour ce patient, l'évolution semble favorable malgré la récidive ; il n'a pas de stigmates d'une maladie de Von Hippel-Lindau comme cet autre patient dont l'évolution fut orageuse. Ce dernier s'est présenté à l'âge de 24 ans se plaignant d'hématurie récidivante. On posa un diagnostic d'angiomyolipome rénal sur la foi de l'investigation clinique. Le patient ayant développé des signes cérébelleux quelque temps après, on fit l'exérèse d'un hémangioblastome capillaire du cervelet. Par la suite, l'hématurie persistante entraîna une anémie grave et on procéda à une exploration abdominale pour y découvrir une tumeur à chaque rein : deux adénocarcinomes, un à cellules claires et l'autre à cellules fusiformes à mauvais pronostic. À la suite de cette néphrectomie bilatérale, il fut dirigé à un autre hôpital pour dialyse chronique.

L'origine de la cellule stromale de l'hémangioblastome capillaire du cervelet soulève de nombreuses controverses ; certains optent pour l'astrocyte alors que plus récemment, d'autres suggèrent une origine endothéliale ou péricytaire. Cette dernière hypothèse semble plus vraisemblable.

Bibliographie

1.Atuk N.O. et coll. : Familial pheochromocytoma, hypercalcemia and Von Hippel-Lindau disease : A ten year study of a large family. Medicine, 1979 ; 58 : 209-218.

2.Burger P.C. et Vogel F.S. : Surgical pathology of the nervous system and its coverings. John Wiley and Sons, 1976 ; 319-330.

3.Deck J.H.N. et Rubinstein L.J. : Glial fibrillary acidic protein in stromal cells of some capillary hemangioblastomas : Significance and possible implications of an immunoperoxydase study. Acta Neuropathol. (BERL), 1981 ; 54 : 173-181.

4.Jurco S. et coll. : Hemangioblastomas : Histogenesis of the stromal cell studied by immunocytochemistry. Hum. Pathol., 1982 ; 13 : 13-18.

5.Lach B. et coll. : Origin of stromal cells in intracranial hemangioblastomas ; immuno-histochemical and electronmicroscopic study. Int'l Congress Neuropathol., Geneva. Abstracts, 1982 ; section 1-46 : 183.

6.Rubintein L.J. : Tumors of the central nervous system. A.F.I.P., 2e série, 1972 ; 6 : 235-241.

7.Scully R.E. : Case 1, 1978. Case records of the M.G.H. N.E.J.M., 1978 ; 298(2) : 95-101.

Une complication rare de l'iléostomie : l'iléite préstomale

Pierre-Paul Turgeon[2] et André Dumont[2]

Observation

Il s'agit d'un patient âgé de 32 ans qui, 12 ans auparavant, a subi une proctocolectomie pour colite ulcéreuse. Depuis 3 mois, il présente un problème de colique et d'obstruction de l'iléostomie qui a un aspect inflammatoire. La palpation de l'abdomen éveille une légère douleur autour de la stomie dont le calibre est diminué. L'opération met en évidence de la fibrose autour de la stomie. Le grêle est épaissi et adhérent au péritoine pariétal. Il y a de la sérosite de l'anse grêle dans les 12 centimètres distaux de l'iléon. La muqueuse présente de petites ulcérations étoilées de quelques millimètres de diamètre.

Pathologie

La muqueuse iléale est enflammée, ulcérée, non fissurée. Elle semble avoir perdu ses villosités. L'inflammation se voit dans la sous-muqueuse, la musculeuse et la séreuse. Elle comporte des lymphocytes, des plasmocytes et de la fibrose. Les vaisseaux sont remplis d'un liquide albumineux que l'on retrouve également dans le tissu interstitiel. Il n'y a pas de granulomes. L'image histologique fait davantage penser à une maladie de Crohn qu'à une colite ulcéreuse. À la révision des lames de la colectomie effectuée 12 ans auparavant, le diagnostic de colite ulcéreuse, alors émis, fut confirmé. Toutefois, l'aspect de la présente lésion fait davantage penser à une maladie de Crohn. Il y a donc non-corrélation entre le diagnostic de colite ulcéreuse et celui du présent spécimen. Afin de déterminer s'il s'agit d'une maladie de Crohn, d'une colite ulcéreuse ou peut-être même d'une autre maladie, les méthodes d'immunoperoxydase furent employées.

Dans la muqueuse colique normale, les IgA sont plus nombreuses que les IgG. Dans la colite ulcéreuse, les IgA sont augmentées de même que les IgG, mais les IgM sont peu modifiées. Dans la maladie de Crohn, la quantité d'IgG est inférieure à celle retrouvée dans la colite ulcéreuse, mais les IgM sont manifestement augmentées. Cette méthode, appliquée au spécimen chirurgical antérieur, révèle que les IgG sont très abondantes au niveau de la région basale et que de rares plasmocytes se colorent avec l'IgM, ce qui tend à confirmer le diagnostic de colite ulcéreuse. Toutefois, lorsque cette technique est utilisée dans le spécimen d'iléon, on constate que les IgG et les IgA sont assez abondantes, mais que les IgM le sont très peu. Ceci tend à éliminer le diagnostic de maladie de Crohn que suggère l'histologie. S'agirait-il alors seulement d'une banale inflammation de l'iléostomie ?

Discussion

Les complications de l'iléostomie surviennent dans 10 à 14% des cas. Elles comprennent le prolapsus, la rétraction, la fistule et l'iléite préstomale. Cette dernière est rare et survient dans 1 à 5% des cas. On la retrouve dans des spécimens d'iléostomies consécutives au traitement de la colite ulcéreuse et de la polypose familiale. Au point de vue clinique, il y a une forme aiguë qui survient dans les 14 jours et qui peut se compliquer de perforation de l'intestin, et une forme plus tardive, sans perforation, mais qui se manifeste plutôt comme un syndrome obstructif qui peut amener des problèmes de dysfonction de la stomie. Au point de vue macroscopique, la forme aiguë peut être ulcéreuse, avec des ulcères multiples profonds et une muqueuse granuleuse ou polypoïde beaucoup plus rare, dans laquelle la muqueuse comporte des pseudopolypes comme ceux de la colite ulcéreuse. La forme tardive ressemble à une maladie de Crohn. La cause de la maladie est encore obscure. On a déjà soulevé l'hypothèse de l'obstruction ou de la sub-occlusion, mais le fait qu'une iléite préstomale puisse exister sans obstruction ni sub-occlusion va contre cette hypothèse. Le diagnostic différentiel comprend l'iléite de reflux où il n'y a pas d'atteinte transmurale, la maladie de Crohn que l'on peut éliminer par l'immunoperoxydase et la maladie de Crohn survenant après une colite ulcéreuse, ce que la majorité des auteurs n'admettent pas dans la colite ulcéreuse. Le pattern d'immunoglobuline, dans la colite ulcéreuse, établi par l'im-

Renseignements thérapeutiques page 480

Régime phasique pour une réaction plus naturelle aux besoins contraceptifs de la femme

TRIPHASIL*

Progrès en contraception



NOUVEL EMBALLAGE BIEN ACCEPTÉ PAR L'USAGÈRE, POUR UNE COMPLIANCE AMÉLIORÉE

Selon une récente enquête auprès des usagères de contraceptifs oraux, le nouvel emballage Triphasil fut préféré par près de 80 pour cent des femmes qui employaient des contraceptifs oraux sous emballages en plastique.[5]



Le nouvel emballage préféré des femmes,

- procure des instructions faciles à suivre
- illustre un rappel du jour de début, pour référence pratique
- est attrayant et discret.

Triphasil sera dispensé par le pharmacien dans l'une des six trousses attrayantes.

Wyeth

Wyeth Ltée
North York, Ontario M3M 3A8

*Marque déposée

PAAB CCPP

munoperoxydase ressemble à celui de la colite non évolutive à Campylobacter mais, dans cette dernière, il n'y a pas de plasmocytose basale.

Bibliographie

1.Knill-Jones R., Morson B. et Williams R. : Prestomal ileitis : Clinical and pathological findings in five cases. Quat. J. Med., 1970 ; 154 : 287.

2.Kumar N.B., Nostrant T.T. et Appelman H.D. : The histopathologic spectrum of acute self-limited colitis (acute infectious-type colitis). Amer.J. Surg. Path., 1982 ; 6 : 523.

3.Rosekrans P.C.M., Meijer C.J.L., Van Der Wal A.M., Cornelisse CJ. et Lindeman J. : Immunoglobulin containing cells in inflammatory bowel disease of the colon : A morphometric and immunohistochemical study. Gut., 1980 ; 21 : 941.

4.Thayer W.R. et Spiro H.M. : Ileitis after ileostomy : Prestomal ileitis. Gastroenterol., 1962 ; 42 : 547.

Histiocytose maligne associée à une leucémie aiguë myéloblastique

Gilles Gariépy[2]

Observation

Il s'agit d'un malade de 45 ans, admis pour la première fois à l'hôpital St-Luc avec un tableau d'asthénie, d'hyperthermie, de frissons et de dyspnée importante. L'investigation démontre une pancytopénie. Une ponction de moelle osseuse, une biopsie médullaire et un examen chromosomique fait sur la moelle objectivent un tableau myélodysplasique en transformation leucémique. Par la suite, le patient est hospitalisé à quelques reprises pour des épisodes d'anémie et de pancytopénie. Il reçoit des transfusions auxquelles on ajoute de la corticothérapie qui amène une amélioration subjective. La dernière hospitalisation est précédée d'épistaxis et de rectorragies. À l'examen physique, le foie et la rate sont augmentés de volume et douloureux. On note du purpura, des ecchymoses et des hémorragies de l'oeil droit. La moelle osseuse contient alors 62% d'éléments blastiques. La scintigraphie splénique montre des zones hypofonctionnelles suggérant des infarctus multiples. Le patient décède assez rapidement en insuffisance respiratoire une semaine après le début de la chimiothérapie.

Pathologie

À *l'autopsie,* on retrouve un oedème pulmonaire diffus et des hémorragies multiples plus importantes au niveau des surrénales et des premiers 30 cm du cadre colique. Le cerveau est oedémateux sans évidence d'hémorragie. Le foie pèse 2 700 g et la rate 1 900 g. Les ganglions sont fermes mais de taille normale.

À *l'examen histologique,* le foie, la rate, les ganglions et la moelle osseuse sont infiltrés par de volumineuses cellules multinucléées à cytoplasme abondant et par des cellules mononucléées de plus petite taille dont la nature est difficile à préciser avec les colorations de routine. La coloration de Leder (alpha-naphtol-chloroacétate-estérase) montre, cependant, des granulations spécifiques aussi bien dans certaines cellules multinucléées que dans les cellules mononucléées démontrant ainsi l'origine myéloïde de toutes ces cellules.

Dans la moelle osseuse, l'infiltration néoplasique est éparse et s'accompagne de foyers de prolifération mastocytaire réactionnelle au voisinage des travées osseuses. Dans les ganglions, la prolifération respecte jusqu'à un certain point l'architecture folliculaire et intéresse surtout les sinus. Dans le foie, le caractère de l'infiltrat est franchement de type leucémique.

Les études en immunoperoxydase ont démontré une forte réactivité des cellules tumorales avec l'alpha$_1$ anti-chimotrypsine et l'alpha$_1$ antitrypsine. Cette réaction diffuse et finement granuleuse est spécifique des histiocytes malins[4]. Certaines cellules montrent aussi une réactivité floconneuse pour plusieurs autres antigènes tels que les chaînes lourdes et légères des immunoglobulines. Cette dernière réaction n'a aucun caractère de spécificité et reflète la phagocytose de fragments protéiniques par les cellules tumorales. Elle se distingue aisément du premier type de réaction qui caractérise les histiocytes malins.

Discussion

Une revue de littérature permet de découvrir 8 cas où se trouvent associées une histiocytose maligne et une leucémie aiguë lymphoïde[1-3,5,8-10]. Il ne semble pas exister dans la littérature de cas de leucémie aiguë myéloïde associée à une histiocytose maligne. La pathophysiologie de cette association suscite diverses hypothèses. Il pourrait s'agir d'un lymphome histiocytaire en phase leucémique. Cette hypothèse ne peut être soutenue en raison de la forte positivité de la coloration de Leder. Il pourrait également s'agir d'un syndrome myéloprolifératif avec histiocytose réactionnelle. Le caractère franchement néoplasique des histiocytes exclut cette deuxième possibilité. L'existence de deux processus totalement distincts est aussi à rejeter étant donné la rareté des deux processus néoplasiques impliqués. La dernière hypothèse, qui paraît la plus séduisante, voudrait que la leucémie aiguë myéloblastique évolue vers une histiocytose maligne à partir d'une cellule pluripotentielle déjà différenciée. Cette cellule pourrait donner naissance par la suite, d'une part, à une lignée granulocytaire et, d'autre part, à une lignée macrophagique.

Bibliographie

1.Castoldi et coll. : Acute myelomonocytic leukemia terminating in histiocytic medullary reticulosis. Cancer, 1977 ; 40 : 1735-1747.

2.Clark B.S. et coll. : Histiocytic medullary reticulosis presenting with leukemic blood picture. Amer. J. Med., 1969 ; 47 : 314.

3.Griffin J.D. et coll. : Development of a histiocytic medullary-like syndrome dring the course of acute lymphocytic leukemia. Amer. J. Med., 1978 ; 64 : 851-858.

4.Isaacson P. et coll. : Malignant lymphoma of true histiocytic (monocyte, macrophage) origin. Cancer, 1983 ; 51 : 80-91.

5.Karcher D.S. et coll. : Malignant histiocytosis occurring in patients with acute lymphocytic leukemia. Cancer, 1978 ; 41 : 1967-1973.

6.Risdall R.J. et coll. : Malignant histiocytosis. Amer. J. Surg. Pathol., 1980 ; 4 : 439-450.

7.Rosaï J. et Dorfman R.F. : Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy : A pseudolymphomatous benign disorder. Cancer, 1982 ; 30 : 1174-1188.

8.Shreiner D.P. et coll. : Acute lymphoblastic leukemia terminating as HMR. JAMA, 1975 ; 231 : 283.

9.Skarin A.T. et coll. : Acute leukemia terminating as HMR. Arch. Pathol., 1972 ; 93 : 256.

10.Starkie CM. et coll. : Histiocytic medullary reticulosis following acute lymphoblastic leukemia. Cancer, 1981 ; 47 : 537-544.

11.Warnke R.A. et coll. : Malignant histiocytosis. Cancer, 1975 ; 35 : 215.

Remerciements

Nous tenons à remercier mademoiselle Joanne Tucci de son aide précieuse dans la préparation des séances et la transcription des textes, et monsieur Denis Rodrigue de son assistance technique indispensable lors des présentations.

Les hormones gastrointestinales : *revue fondamentale*

Pierre Poitras[1]

Résumé

Pour bien comprendre l'endocrinologie digestive, l'auteur résume certaines données fondamentales concernant les hormones gastrointestinales, particulièrement leur structure moléculaire, leurs méthodes de mesure, les cellules endocrines, leur localisation générale, l'homogénéité et l'hétérogénéité de ces substances ainsi que leurs voies d'actions, leur importance physiologique ou pharmacologique et leurs récepteurs.

Le tractus digestif représente l'organe endocrinien le plus productif du corps humain, tel que le témoigne la liste d'hormones, dites "gastrointestinales", citées dans le tableau I. Le terme "hormone gastrointestinale" s'avère de toute évidence trop restrictif et devrait être remplacé par l'appellation "peptide gastro-entéro-pancréatique", ou encore mieux par "peptide régulateur". Cependant, "hormone gastrointestinale" constitue une appellation presque consacrée que nous continuerons d'utiliser dans cette revue qui veut mettre en lumière certaines questions, d'ordre certes fondamental, mais indispensables à la compréhension de l'endocrinologie digestive et de ses problèmes cliniques.

Structure

La structure des hormones gastrointestinales est simple, la molécule étant généralement constituée d'une chaîne d'acides aminés (AA) reliés entre eux par des liens peptidiques. Cette chaîne est habituellement unique (sauf pour l'insuline où elle est double), linéaire (sauf pour la somatostatine où elle est cyclique) et relativement courte (de 5 à 50 AA). Cette chaîne aura donc deux extrémités. À la partie proximale, appelée N-terminale, se grefferont habituellement les acides aminés supplémentaires des grosses formes moléculaires ou des précurseurs (nous y reviendrons plus tard). La partie distale, appelée C-terminale, est souvent responsable de l'activité biologique de la molécule.

Mesure des hormones gastrointestinales

Le radioimmunoessai (RIA) et le bioessai sont les deux moyens les plus utilisés pour reconnaître les hormones gastrointestinales. Le radioimmunoessai utilise le principe de la réaction antigène-anticorps. Un anticorps spécifique contre un peptide pourra être obtenu en injectant à un animal (souvent le lapin) ce peptide qu'il reconnaîtra comme substance étrangère, et contre laquelle il fabriquera des gammaglobulines qu'on pourra préveler par ponction veineuse. L'anticorps obtenu sera donc aussi bon que notre brave lapin aura bien voulu qu'il soit. Le RIA est très sensible, pouvant détecter des quantités de l'ordre du fmol (10^{-15}M). Cependant il faut bien comprendre que l'anticorps ne reconnaît qu'une forme structurale, i.e. une certaine séquence d'acides aminés précis. Il pourra donc ainsi reconnaître toutes les substances contenant cette séquence structurale et même d'autres apparentées, mais ne nous informe absolument pas sur l'activité de la structure mesurée. C'est un peu comme si on entraînait une machine à identifier un joueur de hockey par sa tenue vestimentaire. Cette machine reconnaîtrait donc une image (le casque protecteur, le chandail, la culotte, les patins, etc.) et appellera hockeyeur tous les individus ainsi vêtus. Si elle est suffisamment précise, notre machine pourra probablement différencier un hockeyeur d'un footballeur, mais ne nous dira peut-être pas à quel club il appartient et, surtout, ne sera sûrement pas apte à évaluer si cette image de hockeyeur (hockeyeur-like) est capable de compter des buts. Le

1) M.D., C.S.P.Q., F.R.C.P.(C). Gastroentérologue, hôpital Saint-Luc. Adjoint de recherche, Centre de recherches cliniques, hôpital Saint-Luc, Université de Montréal.

Article reçu le : *20.1.84*
Avis du comité de lecture le : *20.2.84*
Acceptation définitive le : *14.3.84*

bioessai vise à mesurer l'activité biologique d'une substance (ex: capacité d'une substance à stimuler la sécrétion acide gastrique). Réalisé *in vivo* ou *in vitro*, ce système est moins sensible, pouvant habituellement mesurer des pmoles (10^{-12}M) (donc le plus souvent inapte à évaluer des concentrations sériques), mais c'est celui qui comptabilisera les buts par notre hockeyeur, ce qui n'est sûrement pas à négliger dans notre système d'évaluation.

Cellules endocrines

Les cellules productrices d'hormones (cellules endocrines) peuvent aussi être identifiées. La microscopie optique simple habituelle n'est cependant d'aucune aide. Utilisant les anticorps spécifiques il sera possible, avec des techniques de fluorescence ou d'histochimie, de colorer précisément les cellules produisant une hormone en particulier. La microscopie électronique permettra aussi de différencier les différentes cellules endocrines selon la taille des granules cytoplasmiques que contiennent typiquement ces cellules.

Il a longtemps été reconnu que les cellules endocrines du tube digestif étaient des cellules APUD (Amine Precursor Uptake and Decaboxylase) i.e. capable de synthétiser des amines biogènes, et qu'elles avaient une origine embryologique commune. Il est bien démontré maintenant que toutes les cellules endocrines ne proviennent pas de la crête neurale. Il a été plutôt suggéré que les cellules neuroendocrines proviendraient de l'épiblaste responsable de l'endo, de l'ecto et du mésoderme.

Localisation générale des hormones gastrointestinales

L'appellation hormone gastrointestinale est certainement inadéquate si l'on considère que ces peptides sont retrouvés évidemment dans le tube digestif, mais à la fois aussi dans le cerveau des vertébrés et dans la peau des amphibiens. Par exemple, la cholécystokinine (CCK) est retrouvée dans l'intestin (CCK-33 et CCK-8) ainsi que dans les systèmes nerveux central et périphérique (CCK-8) de nombreux mammifères, alors qu'une substance très voisine en structure (appelée caeruléine et contenant 10 AA) est retrouvée dans la peau de la grenouille. La plupart des peptides isolés de l'intestin ont maintenant été retrouvés dans le cerveau (ex. CCK, insuline, glucagon, VIP, pancreatic polypeptide, motiline, etc). D'autres, à l'inverse, préalablement isolés au cerveau ont été ensuite retrouvés dans le tube digestif (ex. somatostatine, enképhalines). Certains, par ailleurs, ont été purifiés au départ dans la peau (ex. bombésine) avant d'être identifiés par la suite dans le tube digestif ou le cerveau. On suggère donc maintenant que le terme peptide régulateur pourrait être le plus approprié pour décrire ces substances.

Homogénéité et hétérogénéité

Les hormones gastrointestinales présentent certaines homogénéités de structure qui nous incitent à les regrouper en famille. Les deux plus connues sont la famille gastrine-cholécystokinine et celle de la secrétine. La similitude de structure entraînera souvent une similitude d'action puisque la liaison au récepteur sera déterminée par la structure du peptide (voir section récepteur). C'est ainsi que la gastrine et la CCK pourront toutes les deux agir sur la sécrétion gastrique ou pancréatique. Cette similitude de structure pourra aussi donner des problèmes pour la mesure radioimmunologique puisque l'anticorps pourra probablement reconnaître les deux molécules (les anticorps contre la CCK reconnaissent presque toujours la gastrine, rendant très difficile la mesure précise de CCK). La secrétine, le VIP, le GIP et le glucagon, tous membres de la famille secrétine, ont aussi des structures et des activités bioactives voisines.

Cependant les hormones gastrointestinales sont aussi hétérogènes par leur différentes formes moléculaires (selon la longueur de la chaîne d'acides aminés). Pour certains peptides, plusieurs formes moléculaires pourront se retrouver simultanément en circulation. La gastrine par exemple pourra se présenter classiquement sous trois formes principales, la G-34 (gastrine à chaîne de 34 acides aminés), la G-17 (17 AA) et la G-14 (14 AA). Tous les peptides seraient au départ, dans la cellule, synthétisés sous forme de pré et propeptides ayant des chaînes extensives d'AA. En effet, les systèmes ADN et ARN combinent leurs efforts à l'intérieur de la cellule pour former une longue chaîne protéique. Cette longue chaîne sera ensuite scindée en plusieurs étapes (au début, à l'intérieur, et plus tard, probablement à l'extérieur de la cellule) pour donner naissance aux formes moléculaires les plus communément rencontrées et, le plus souvent, ayant toutes la même extrémité C-terminale. La figure 1 démontre un exemple de ce processus. L'hétérogénéité est importante à reconnaître puisque différentes formes pourront se retrouver à différents endroits (ex : CCK-8 dans le cerveau et CCK-33 et CCK-8 dans l'intestin). L'activité des différentes formes moléculaires pourra aussi être différente. Il est classiquement décrit que la CCK-8 serait 10 fois plus puissante que la CCK-33, et que la G-17 serait 7 fois plus puissante que la G-34.

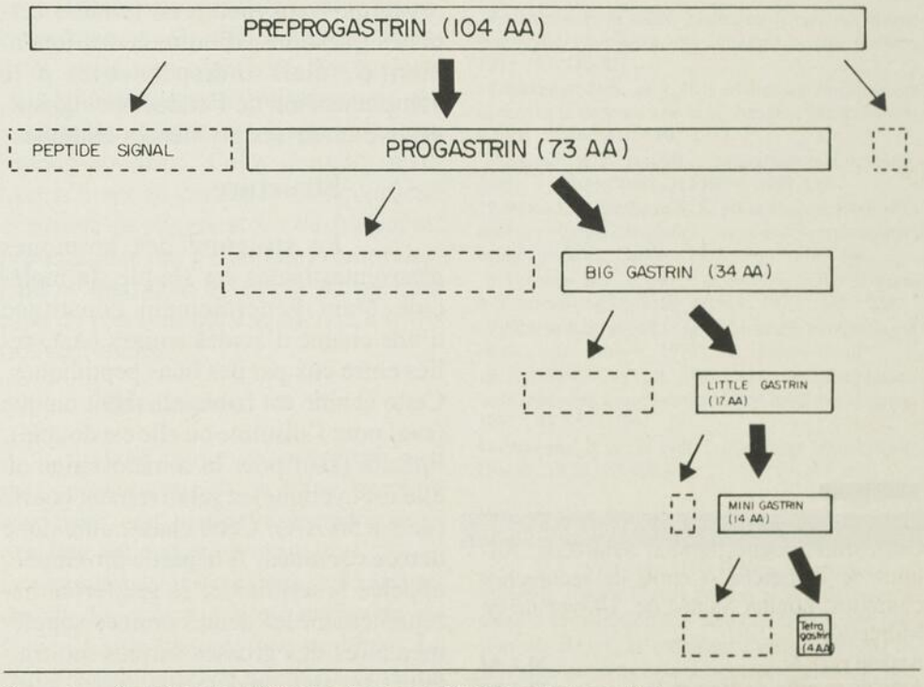


Figure I — Synthèse des différentes formes moléculaires de la gastrine.

La différence d'espèce est aussi très importante. Selon les espèces animales, la composition d'acides aminés d'un peptide, tout en ayant certaines similitudes, pourra varier, ce qui pourra lui conférer une immunoréactivité et une bioactivité différentes.

Voie d'action

Toutes les hormones gastrointestinales sont des peptides, mais il est faux de conclure que tous les peptides sont des hormones. De façon plus précise, l'effet hormonal se décrit comme étant celui obtenu lorsqu'en réponse à un stimulus appliqué à un endroit, une substance est sécrétée d'une cellule endocrine dans la circulation sanguine pour aller affecter un organe situé à distance. Tous les peptides gastro-entéro-pancréatiques n'agissent pas par cette voie. Certains après avoir été relâchés de leur cellule productrice diffuseront uniquement dans l'espace interstitiel pour affecter une cellule située à proximité (effet paracrine). D'autres seront relâchés à l'extrémité axonale d'une fibre nerveuse pour stimuler directement la cellule cible (effet neurocrine). La présence d'un effet hormonal peut bien s'évaluer par les moyens techniques actuellement mis à notre disposition (par mesure radioimmunologique des taux sanguins d'un peptide). Par ailleurs, la reconnaissance d'une action paracrine ou neurocrine est beaucoup plus difficile à documenter actuellement. La mesure par RIA d'un peptide relâché dans l'espace intercellulaire ou synaptique est évidemment beaucoup plus complexe à réaliser. Il est présumé que certaines substances, telles la bombésine ou la somatostatine, pourront agir sur la cellule à gastrine par voie paracrine, alors que d'autres peptides, tel le VIP, pourront exercer leur action par voie neurocrine. Sur une cellule cible, les trois modes d'actions pourront même s'exercer simultanément. Prenant en exemple la cellule pariétale, nous pouvons suspecter une collaboration endocrine (gastrine), paracrine (histamine) et neurocrine (acétylcholine).

Tableau I

Peptides gastroentéropancréatiques les plus connus

Bombésine (ou GRP : Gastring Releasing Peptide)
Cholécystokinine (CCK)
Enképhalines (Leu ou Met)
Entéroglucagon (ou glycentine ou GLI)
Gastrine
GIP (Gastric Inhibitory Polypeptide ou Glucose dependant Insulinotropic Peptide)
Glucagon
Insuline
Motiline
Neurotensine
Pancreatic Polypeptide (PP)
PHI { Peptide with NH_2 terminal Histidine (H) and COOH terminal Isoleucine (I)}
PYY {Peptide with NH_2 terminal (Y) and COOH terminal tyrosine (Y)}
Secrétine
Somatostatine
Substance P
Vaso Intestinal Polypeptide (VIP)

Effet pharmacologique vs physiologique

La détermination d'un effet physiologique est une des choses les plus difficiles et les plus importantes de l'endocrinologie digestive. On a rapporté par exemple que la gastrine pouvait stimuler ou inhiber de nombreux organes (tableau II). Cependant, la plupart de ces effets ont été obtenus en injectant des doses pharmacologiques (i.e. produisants des niveaux circulants plus élevés que ceux retrouvés dans des conditions physiologiques). On tend actuellement à considérer comme physiologique une action générée par des doses de peptide exogène reproduisant les taux circulants (mesurés par RIA) du peptide endogène. Ainsi en pratique, l'action physiologique principale de la gastrine sera de stimuler la sécrétion gastrique d'acide. Les autres effets observés en injectant de la gastrine exogène sont probablement sans importance comme contrôle physiologique des fonctions digestives exercées par la gastrine. La valeur physiologique des actions déclenchées par voie paracrine ou neurocine est évidemment encore plus difficile à établir. De façon puriste, le terme hormone aura donc une signification restreinte : il ne pourra s'appliquer qu'à un peptide contrôlant une action *physiologique* par la variation de ses taux *sériques*. Utilisant cette définition, bien peu de peptides peuvent s'octroyer le titre «prestigieux» d'hormone. La gastrine et la secrétine ont répondu aux critères scientifiques requis pour confirmer leur rôle hormonal. Les autres peptides sont pour la plupart toujours à la recherche de leur identité physiologique (pour discussion plus approfondie cf. Hormones Gastrointestinale : revue clinique).

Récepteur

Les hormones polypeptidiques, comme les neurotransmetteurs classiques (et contrairement aux hormones stéroïdiennes et thyroïdiennes qui pénètrent la membrane plasmatique pour agir sur des récepteurs cytoplasmiques), se lient à des sites récepteurs situés sur la membrane plasmatique de la cellule cible. La plupart de ces récepteurs semblent contenir des protéines qui reconnaissent spécifiquement la structure des peptides. De façon imagée, on peut imaginer que, le plus souvent, le récepteur reconnaît surtout la portion C-terminale de la molécule, alors que le restant de la molécule déterminera l'affinité (ou la sensibilité) du récepteur pour le peptide. Ainsi, par exemple, la gastrine et la CCK, à cause de la similitude de leurs segments C-terminaux pourront stimuler les sécrétions gastrique et pancréatique, cependant, à cause de la différence structurale globale, le récepteur pancréatique sera plus sensible à la CCK, alors que le récepteur gastrique aura une affinité plus grande pour la gastrine. Après la formation du complexe hormone-récepteur, un ou plusieurs systèmes ef-

Tableau II

Actions de la gastrine

1) Stimuler sécrétion eau + électrolytes
estomac
pancréas
foie
intestin

2) Stimuler sécrétion enzymatique
estomac
pancréas
intestin

3) Diminuer absorption eau + électrolytes
intestin

4) Stimuler muscles lisses
sphincter oesophagien inférieur
estomac
intestin
côlon
vésicule biliaire

5) Inhiber muscles lisses
sphincter pylorique
sphincter iléo-caecal
sphincter Oddi

6) Stimuler flot sanguin
estomac
intestin
pancréas

7) Stimuler trophisme
estomac
intestin
pancréas

TRIPHASIL*

Progrès en contraception

Renseignements thérapeutiques

Indication: Contrôle de la conception

Contre-indications: Les patientes souffrant de thrombophlébite, de troubles thromboemboliques, ou ayant des antécédents de ces conditions; de troubles cérébro-vasculaires; d'infarctus myocardique; de maladie hépatique déclarée; d'antécédents d'ictère cholestatique. Patientes souffrant ou soupçonnées de cancer du sein; de néoplasie d'origine oestrogénique; d'hémorragie vaginale non diagnostiquée. Au cours de la période d'allaitement ou dans les cas de grossesse soupçonnée ou diagnostiquée. Patientes souffrant de diplopie ou de toute lésion oculaire accompagnant la maladie opthalmo-vasculaire, notamment perte partielle ou complète de la vue ou défaut du champ visuel, et patientes souffrant de migraines ordinaires.

Mise en garde: Discontinuer la médication dès les premières manifestations des conditions suivantes: troubles thromboemboliques tels que: thrombophlébite, embolie pulmonaire, troubles cérébro-vasculaires, ischémie myocardique, thrombose mésentérique, et thrombose rétinienne; défauts visuels partiels ou complets; proptose, diplopie, oedème papillaire, lésions opthalmo-vasculaires, ou maux de tête graves d'étiologie inconnue. Il a été rapporté que des anomalies fétales se produisent chez la descendance des femmes ayant pris des pilules à combinaisons oestro-progestatives au début de leur grossesse. Ecarter la possibilité de grossesse dès qu'elle est soupçonnée. Ce médicament peut causer une rétention aqueuse. Les conditions telles qu'épilepsie, asthme, et troubles cardiaques ou rénaux doivent être observées de près. Chez les femmes qui manifestent des signes les prédisposant à la maladie artério-coronarienne, (tels qu'usage de tabac, hypertension, hypercholestérolémie, obésité, diabète, antécédents de toxémie prééclamptique, et âge) on a rapporté que les contraceptifs oraux constituaient un facteur-risque additionnel. A l'âge de 40 ans et plus, on ne doit considérer les contraceptifs oraux, aux fins de contrôle de la fertilité, que dans des cas exceptionnels et lorsque la patiente et le médecin ont soigneusement évalué le rapport risque/avantage.

Précautions: Avant de prescrire un contraceptif oral, on devrait effectuer un examen physique complet, y compris détermination de la tension artérielle. Seins, foie et organes pelviens devraient également être examinés, et un frottis de Papanicolaou devrait être effectué. Le premier examen de rappel devrait se faire dans les six mois suivant le début du traitement. Les examens suivants devraient donc être effectués au moins une fois l'an. A chaque visite annuelle, l'examination devrait inclure les procédures ci-dessus soulignées, effectuées lors de la visite initiale. En présence d'antécédents d'ictère, il faudra prescrire les contraceptifs oraux de façon très prudente et observer de près la patiente. Dans les cas d'antécédents d'ictère cholestatique déclaré, particulièrement en période de grossesse, on devra prescrire d'autres méthodes contraceptives. Le développement d'un prurit ou d'un ictère grave généralisé, exige la discontinuation de la médication jusqu'à ce que ce problème soit résolu. S'il s'avère que la jaunisse est de type cholestatique, l'emploi des contraceptifs oraux ne devrait pas être repris. Chez des patientes prenant des contraceptifs oraux, il peut se produire des changements dans la composition de la bile; une incidence accrue de calculs biliaires a été rapportée. Des nodules hépatiques (adénome et hyperplasie nodulaire focale) ont été rapportées, particulièrement chez les usagères à long terme de contraceptifs oraux. Quoique ces lésions ne soient pas fréquentes, elles ont causé des hémorragies intra-abdominales mortelles, et devraient être considérées chez les femmes présentant: grosseur abdominale, douleur abdominale aiguë, ou évidence de saignement intra-abdominal. Sous surveillance très étroite seulement, le médicament peut être prescrit aux patientes manifestant des signes d'hypertension essentielle. Si une élévation de la tension artérielle se manifeste à n'importe quel moment durant la prise du médicament, chez des sujets normentendus ou hypertensifs, la discontinuation du médicament est nécessaire. On devrait observer avec soin les patientes diabétiques ou ayant des antécédents familiaux de diabète, afin de détecter tout changement dans le métabolisme des hydrates de carbone. On peut prescrire des contraceptifs oraux, mais sous surveillance très étroite, aux patientes prédisposées au diabète. Devraient également être observées de très près, les jeunes femmes souffrant de diabète, et dont la maladie est d'origine récente, bien contrôlée, et non associée à un type d'hypertension ou à d'autres signes de maladie vasculaire, tels que changements oculaires fundiques. Quant aux maladies métaboliques ou endocriniennes, ou lorsque le métabolisme du calcium et du phosphore est anormal, une évaluation clinique attentive doit précéder la médication et une observation post-thérapeutique régulière est recommandée. Les combinaisons oestroprogestatives peuvent causer une élévation au niveau des lipo protéines plasmatiques, et devraient donc être administrées avec prudence aux femmes ayant des antécédents d'hyperlipo-proteinémie préexistante. Bien que l'on n'ait pas démontré que les contraceptifs oraux augmentent le risque de cancer du sein, il faudrait être très prudent avec les femmes ayant des antécédents familiaux immédiats et qui sont donc prédisposées à son développement. Une surveillance très étroite est obligatoire parce que, si un cancer du sein venait à se développer, les médicaments pourraient causer une progression rapide si la malignité est hormonodépendante. Lors de la prescription de contraceptifs oraux, une décision toute particulière devrait être formée pour les femmes souffrant de maladie fibro-kystique du sein, due à des difficultés diagnostiques. Toute hémorragie vaginale anormale et persistante doit être l'objet d'examens poussés afin d'écarter la possibilité de grossesse ou de néoplasme. Si ces risques sont écartés, la prescription d'un produit renfermant une dose oestrogénique plus élevée parvient généralement à résoudre ce problème. Les patientes présentant des tumeurs fibroïdes (leiomyomes), devraient être étroitement surveillées; une soudaine dilatation, douleur, ou sensibilité requiert que le médicament soit discontinué. En général, les femmes approchant la fin de leurs années fertiles courent un risque plus élevé de complications circulatoires et métaboliques, s'aggravant entre les âges de 35 à 40 ans. Etant donné ce qui précède, il faudra observer de plus près les patientes dans cette catégorie d'âge, réduire la durée d'emploi du contraceptif oral et recommander aux patientes qui fument de cesser. Alternativement, un choix d'autres moyens pour contrôler la conception devrait être considéré pour ce groupe d'âge. Les contraceptifs oraux peuvent cacher le début du climatère. Les patientes qui ont des antécédents de troubles émotionnels, surtout du genre dépressif, sont plus facilement sujettes à la dépression lorsqu'elles prennent des contraceptifs oraux. En cas de rechute grave, une autre méthode de contraception, susceptible de clarifier la relation de cause à effet, devrait être essayée. Les résultats des tests de laboratoire suivants ne doivent pas être considérés comme concluants, à moins d'avoir cessé le traitement aux contraceptifs oraux pendant 2 à 4 mois, ces préparations étant susceptibles de modifier les déterminations suivantes, et même de masquer certaines maladies sous-jacentes: tests de la fonction hépatique; tests de la coagulation; tests de la fonction tyroïdienne; tests de la fonction surrénalienne; modifications des fonctions endocrines du système reproductif. Dans d'autres tests, les valeurs du HDL-cholestérol ne furent pas altérées de façon significative, le cholestérol total et les triglycérides augmentèrent légèrement, tandis que le sérum folate diminua. Il n'existe aucune détérioration au niveau de la tolérance au glucose oral ou des réactions de l'insuline. En général, les femmes participant aux études triphasiques demeurèrent normotendues. L'activité rénine plasmatique et la concentration substrat-rénine augmentèrent, tandis que la concentration rénine diminua légèrement. Les pathologistes devraient être prévenus au sujet du traitement contraceptif oral, lorsque des spécimens provenant d'interventions chirurgicales sont soumis à l'examen. Après avoir cessé le traitement contraceptif oral, la patiente devrait attendre de reprendre ses cycles ovulatoires habituels, avant de devenir enceinte. Une autre méthode de contraception devrait être employée durant cette période. Les femmes présentant des antécédents d'oligoménorrhée, d'aménorrhée secondaire, ou de cycles irréguliers, peuvent rester anovulatoires ou souffrir d'aménorrhée, après avoir reçu un traitement oestro-progestatif. L'aménorrhée, surtout si elle est associée à une sécrétion mammaire, continuant 6 mois ou plus après l'emploi de contraceptifs oraux, exige une évaluation soigneuse de la fonction hypothalamohypophysaire. Certaines études rétrospectives ont fait état d'une augmentation du risque des complications thrombo-emboliques post-opératoires, chez les usagères de contraceptifs oraux. Dans la mesure du possible, les contraceptifs oraux devraient être discontinués et remplacés par une méthode de contraception non-hormonale, au moins un mois avant toute intervention chirurgicale de nature élective. Le traitement aux contraceptifs oraux ne sera pas repris avant au moins 2 semaines suivant la sortie de l'hôpital. Les utilisatrices de lentilles de contact notant des changements visuels ou des changements de la tolérance à ces lentilles, doivent faire l'objet d'une évaluation par un ophtalmologiste et envisager de cesser le port de ces lentilles, de façon temporaire ou permanente. Une diminution de l'efficacité et une augmentation de l'incidence des saignements intercycles ont été rapportées chez les usagères de contraceptifs oraux qui prenaient de façon concomitante l'un des médicaments suivants: barbituriques, rifampicine, phénylbutazone, ou phénytoïne.

Réactions adverses: L'emploi de contraceptifs oraux est associé à un risque accru des réactions adverses graves suivantes: thrombo-plébite; embolie pulmonaire; thrombose mésentérique; lésions neuro-oculaires, par ex, thrombose rétinienne et névrite optique; infarctus du myocarde; thrombose cérébrale; hémorragie cérébrale; hypertension; tumeurs hépatiques bénignes; maladie de la vésicule biliaire; anomalies congénitales. Les réactions adverses suivantes ont été observées chez les femmes prenant des contraceptifs oraux: nausée et vomissements; symptômes gastrointestinaux; saignements intercycles; saignottements; changement du flux menstruel; dysménorrhée; aménorrhée; stérilité temporaire; oedème; chloasma; mélasme; changements des seins; changement du poids; hyperplasie endocervicale; diminution possible de la lactation; ictère cholestatique; migraine; augmentation de taille des leïomyomes utérins; rash; dépression mentale; diminution de la tolérance aux glucides; candidose vaginale; syndrome prémenstruel; intolérance aux lentilles de contact; changement de la courbure de la cornée; cataractes; changements de libido; chorée; changement de l'appétit; syndrome apparenté à la cystite; céphalée; nervosité; étourdissements; hirsutisme; alopécie du cuir chevelu; érythème multiforme; érythème noueux; éruption hémorragique; vaginite; porphyrie; altération de la fonction rénale.

Posologie et administration: TRIPHASIL—régime de 21 jours: Chaque cycle consiste en 21 jours de médication et 7 jours d'intervalle sans médication (trois semaines de comprimés, une semaine de pause). Le régime de 21 jours comprend les premiers six jours de comprimés jaunes, suivis par cinq jours de comprimés oranges, et suivis par dix jours de comprimés blancs. Pour le premier cycle de médication, la patiente est recommandée de prendre un comprimé Triphasil chaque jour durant 21 jours consécutifs, commençant le Jour 5 de son cycle menstruel. (Le premier jour du flux menstruel est considéré comme le Jour 1). Les comprimés sont ensuite discontinués pour sept jours (une semaine). L'hémorragie de sevrage doit en principe se produire durant la période où la patiente ne prend pas de comprimés.

TRIPHASIL—Régime de 28 jours: Chaque cycle consiste en 21 jours de comprimés Triphasil, suivis par 7 jours de comprimés inactifs (trois semaines de Triphasil, une semaine de comprimés inactifs). Le régime de 28 jours comprend les premiers six jours de comprimés jaunes, suivis par cinq jours de comprimés oranges, suivis par dix jours de comprimés blancs, et suivis par sept jours de comprimés roses inactifs. Pour le premier cycle de médication, la patiente est recommandée de prendre un comprimé chaque jour durant 28 jours consécutifs, commençant le Jour 5 de son cycle menstruel. (Le premier jour du flux menstruel est considéré comme le Jour 1). L'hémorragie de sevrage doit en principe se produire durant la semaine où la patiente prend les comprimés roses inactifs.

Présentation: Les comprimés Triphasil sont disponibles en distributeurs pour régime de 21 jours et régime de 28 jours. Chaque distributeur contient trois combinaisons différentes, en micro-grammes, de d-norgestrel (à l'état de dl-racémate) et d'éthinyl oestradiol, réparties de la façon suivante:
Jours 1-6: chaque comprimé jaune renferme 50 µg d-norgestrel (à l'état de 100 µg dl-racémate) plus 30 µg éthinyl oestradiol.
Jours 7-11: chaque comprimé orange renferme 75 µg d-norgestrel (à l'état de 150 µg dl-racémate) plus 40 µg éthinyl oestradiol.
Jours 12-21: chaque comprimé blanc renferme 125 µg d-norgestrel (à l'état de 250 µg dl-racémate) plus 30 µg éthinyl oestradiol.
Dans le distributeur pour régime de 28 jours, chaque comprimé rose, pris les jours 22-28, renferme des ingrédients inactifs. Tous les comprimés portent un "W" sur un coté et un "T" sur l'autre.

Bibliographie

1. Monographie du produit.
2. Données disponibles.
3. Gaspard, U.J., Romus, MA, Gillain, D. "Comparative study of lipid metabolism and endocrine function in women receiving levonorgestrel- and desogestrel-containing oral contraceptives," *Advances in Fertility control and the treatment of Sterility*, ed. R. Rolland et al., (Lancaster: MP Press, 1983), p. 82.
4. Allen, H. "Multicenter Clinical Evaluation of Triphasil in Canada," *New Considerations in Oral Contraception*, (New York: Biomedical Information Corporation Publications, 1982), p. 217.
5. Données disponibles.

Monographie du produit fournie sur demande aux médecins et aux pharmaciens.

Wyeth

Wyeth Ltée
North York, Ontario M3M 3A8

Marque deposée

fecteurs (ex : adénylcyclase) s'activeront pour générer l'action du second messager (ex : cAMP, cGMP, calcium) avant de déclencher la réponse biologique de la cellule cible.

Conclusion

Les peptides fabriqués par les cellules endocrines du tube digestif, communément appelés hormones gastrointestinales, font donc partie d'une famille de peptides régulateurs que l'on retrouve aussi au niveau du cerveau (ou même de la peau) des organismes vivants. Ces peptides pourront présenter une certaine homogénéité structurale qui pourra leur conférer une certaine similitude d'action, mais ils présenteront aussi une hétérogénéité qui leur permettra probablement d'avoir des activités bioactives différentes. Capable de plusieurs actions sur divers organes, chaque peptide aura cependant une signification physiologique beaucoup plus restreinte qu'il faut s'efforcer de reconnaître, action qui pourra s'effectuer par voie endocrine, neurocrine ou paracrine.

Summary

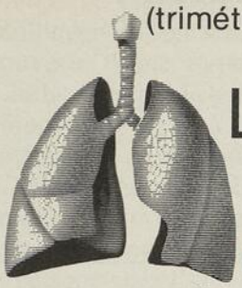
The author summarizes fondamental data concerning gastrointestinal hormones, more specifically, their molecular structure, their methods of measure, the endocrine cells, their localisation, the homogeneity and heretogeneity of these substances, as their modes of action, their physiological or pharmacological relevance and their receptors.

Bibliographie

Dû au nombre considérable de références concernant l'endocrinologie digestive et ayant servi à réaliser ce travail de synthèse, l'auteur a jugé bon de ne pas présenter de bibliographie qui ne servirait qu'à nous éloigner du but recherché, soit de clarifier de façon brève et précise l'endocrinologie digestive. Pour une revue plus détaillée, l'auteur suggère l'ouvrage suivant : **John H. Walsh :** Gastrointestinal peptide hormones. Gastrointestinal Disease. III édition ; Éd. M. Sleisenger et J. Fordtrand. Saunders 1983, p. 54-96.

Bactrim™ Roche®

(triméthoprime et sulfaméthoxazole)



Le médicament de **premier choix** dans le traitement de la pneumonite à *Pneumocystis carinii* est **une solution pour les infections graves**

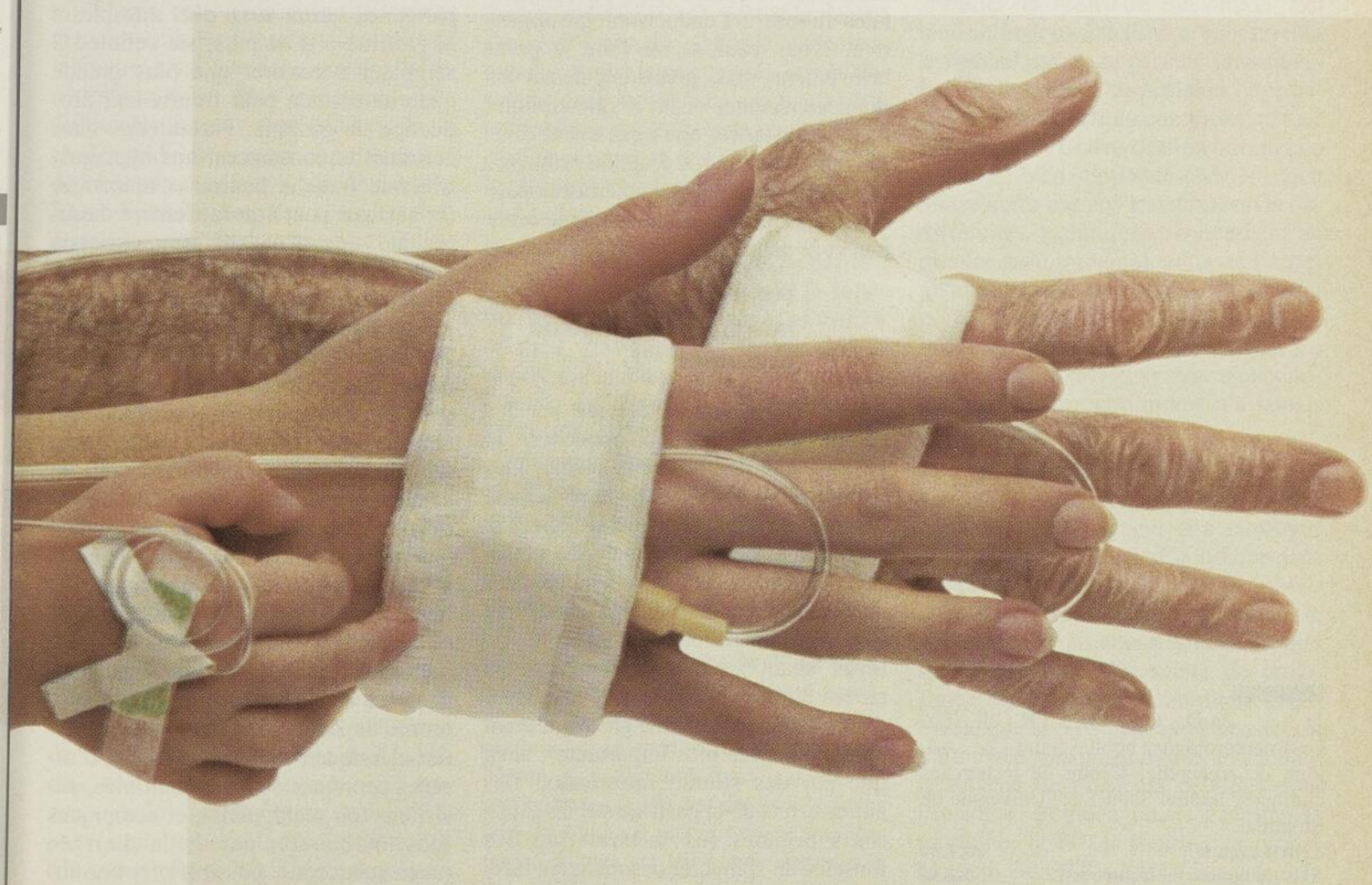
La solution 'Bactrim' pour perfusion a aussi produit des résultats spectaculaires dans

- les infections graves des voies urinaires
- les septicémies
- les méningites

L'association triméthoprime-sulfaméthoxazole «...s'est révélée particulièrement utile contre les microorganismes résistants à l'ampicilline ou aux céphalosporines de première et de deuxième génération, et elle s'est montrée très active contre certains germes qui semblent résistants à presque tout notre arsenal thérapeutique ...»[1]

ROCHE®

Une arme efficace lorsque des mesures antibactériennes énergiques s'imposent.



Renseignements thérapeutiques page 451

Les hormones gastrointestinales : *revue clinique*

Pierre Poitras[1]

Résumé

L'auteur révise les notions spécifiques des hormones gastrointestinales les plus connues. L'endocrinologie digestive est un champ de recherche très productif générateur d'un grand nombre de publications souvent contradictoires et qui sont sources de confusion. Cette revue tente de mettre en lumière de façon précise et concise les données cliniquement les plus importantes concernant les rôles physiologique et pathologique des principaux peptides régulateurs du tractus digestif.

Les hormones gastrointestinales jouent un rôle important en physiologie et en pathologie humaines. Nous avons révisé précédemment certaines données fondamentales reliées à l'endocrinologie digestive. Nous voulons ici faire le point brièvement, mais précisément, sur les données récentes et sur le rôle clinique de ces substances que nous avons divisées selon leur mode d'action présumé, i.e. celles agissant par voie hormonale ou celles influençant leur organe cible par voie neurocrine ou paracrine.

Peptides à action hormonale connue ou présumée

1) ***Gastrine :*** Sécrétée par les cellules G de l'antre et du duodénum, la gastrine circule sous deux formes majeures (G-34 et G-17) et sa principale fonction physiologique est d'activer la sécrétion acide de l'estomac. La sécrétion de gastrine sera déclenchée par des processus centraux (phase céphalique mise en évidence par des techniques de repas "sham"), par la présence de substances surtout protéiques ou alcalines dans l'estomac (la phase gastrique étant certainement la plus importante), ainsi que par des stimuli intestinaux. Les autres effets de la gastrine sur les différents organes (ex. stimulation des muscles du sphincter oesophagien inférieur et de l'estomac, augmentation des sécrétions pancréatiques intestinales et du trophisme des cellules intestinales) sont d'une importance physiologique encore imprécise et même douteuse.

L'importance de la gastrine en physiopathologie humaine est bien établie. Ainsi, la maladie ulcéreuse duodénale, même si on ne peut la diagnostiquer ou la catégoriser par la mesure de la gastrine, est susceptible d'être, du moins partiellement, attribuable à des anomalies de cette hormone. Trois désordres principaux sont retenus : 1) l'ulcéreux, lors de la période postprandiale, pourra secréter plus de gastrine que l'individu normal ; 2) ses cellules pariétales seront aussi plus sensibles à la gastrine ; 3) de plus, ses cellules G semblent nécessiter une plus grande quantité d'acide pour freiner leur production de gastrine. Par ailleurs, dans certaines circonstances, une hypergastrinémie franche pourra se rencontrer (la gastrine peut être facilement mesurée à l'aide d'un radioimmunoessai commercialement disponible). Le diagnostic différentiel de l'hypergastrénémie comprend, outre le syndrome de Zollinger-Ellison sur lequel nous reviendrons, l'hyperplasie des cellules G antrales, l'antre retenu ou exclu (après antectomie incomplète), l'achlorlydrie (en réponse à l'absence de sécrétions acides normalement freinant la libération de gastrine), l'obstruction pylorique (avec distention gastrique et stase alimentaire stimulant en permanence la libération de gastrine), l'insuffisance rénale et la résection intestinale (diminution du catabolisme de la gastrine dans ces deux derniers cas ?). Le syndrome de Zollinger-Ellison se caractérise classiquement par la présence d'ulcères peptiques souvent multiples, résistants (ou récidivants), et ectopiques (post-bulbaires), par de la diarrhée (avec stéatorrhée possible), et une tu-

1) M.D., C.S.P.Q., F.R.C.P. (C). Gastroentérologue, hôpital Saint-Luc. Adjoint de recherche, Centre de recherches cliniques, hôpital Saint-Luc, Université de Montréal.

Article reçu le : *20.1.84*
Avis du comité de lecture le : *6.2.84*
Acceptation définitive le : *27.2.84*

meur, le plus souvent pancréatique, sécrétant de la gastrine (appelée donc gastrinome). Le diagnostic de syndrome de Zollinger-Ellison sera établi par la découverte d'une hypergastrénémie non influencée par la prise d'un repas (comparativement à l'importante augmentation postprandiale retrouvée dans l'hyperplasie des cellules G), mais augmentée lors d'une infusion de secrétine (réponse paradoxale caractéristique, puisque chez l'individu normal la secrétine diminue la gastrinémie). De plus, une hypersécrétion gastrique acide très marquée, surtout au dépend de la sécrétion basale sera typiquement observée. La diarrhée, fréquemment rencontrée dans le syndrome de Zollinger-Ellison, est attribuable à l'augmentation des sécrétions gastroduodénales, puisque malgré l'hypergastrénémie marquée (que l'on pourrait croire susceptible d'engendrer une sécrétion hydro-ionique intestinale), l'intestin grêle réabsorbera une importante portion de la charge liquidienne accrue qui lui est présentée. D'ailleurs, on pourra éliminer la diarrhée en diminuant la sécrétion gastrique par vagotomie ou bloqueurs H_2 (ex : cimétidine).

2) ***La CCK*** (cholécystokinine, auparavant appelée aussi pancréozymine) est retrouvée principalement dans les cellules I du duodénum et du jéjunum, ainsi que dans certains nerfs périphériques et dans le cerveau. Les différentes formes moléculaires de la cholécystékinine sont classiquement décrites comme étant composées de 39, 33 et 8 acides aminés. L'importance physiologique de la cholécystokinine consiste probablement (la confirmation de son statut hormonal n'étant toujours pas réalisée scientifiquement) à stimuler par voie hormonale la sécrétion enzymatique du pancréas (amylase, lipase, chymotrypsine, etc.), à potentialiser l'action de la secrétine sur la sécrétion pancréatique de bicarbonate et à contracter la vésicule bilaire tout en relâchant le sphincter d'Oddi. Les autres effets rapportés (tels la diminution de la vidange et de la sécrétion gastrique, ou la stimulation de la sécrétion, du trophisme et de la motricité intestinale) demeurent de signification physiologique plus qu'incertaine. La sécrétion de cholécystokinine serait déclenchée lors de l'arrivée intraduodénale de lipides, d'acides aminés et d'acides. Les mesures radioimunologiques de la CCK sont actuellement toujours difficiles (dû principalement à la reconnaissance simultanée de la CCK et de la gastrine par les anticorps utilisés), si bien que beaucoup d'informations nous manquent encore concernant la physiologie de ce peptide. Aucune tumeur ou désordre de sécrétion de CCK n'est actuellement documentée (si ce n'est pour la diminution de la relâche de CCK chez les malades atteints de maladie coeliaque expliquant probablement la diminution de la réponse pancréatique à un repas chez ces gens). Le rôle de la CCK comme neurotransmetteur périphérique, quoique apparemment très plausible et très prometteur, est encore imprécis. Au niveau central, la CCK serait, entre autres choses, impliquée dans le contrôle de l'appétit.

3) ***Secrétine :*** Localisées au niveau du grêle proximal, les cellules à secrétine (cellules S) s'activeraient lors de l'arrivée d'un repas ou d'une charge acide dans le duodénum. Grâce aux récents progrès concernant la mesure radioimmunologique de la secrétine (non disponible en routine), le rôle physiologique de ce peptide comme stimulant hormonal de la sécrétion pancréatique de bicarbonate semble bien documenté. Aucun secrétinome ne fut rapporté jusqu'à ce jour, mais des taux augmentés de secrétine ont été retrouvés chez certains malades atteints de syndrome de Zollinger-Ellison (dû probablement à l'augmentation de la charge acide duodénale) et des taux abaissés furent observés dans la maladie coeliaque (dû probablement à l'atrophie muqueuse et expliquant encore une fois la baisse de la réponse pancréatique à un repas chez ces malades).

4) ***Pancreatic Polypeptide :*** Quoique encore controversé, la fonction hormonale du PP viserait probablement à diminuer la réponse biliopancréatique à un repas, contrant ainsi l'action de la secrétine et de la CCK. Identifiées presque exclusivement dans le pancréas (très peu dans le duodénum et récemment retrouvées dans le cerveau), les cellules productrices de PP sont sous contrôle céphalique important (par voie vagale), de même que gastrique (les protéines étant plus puissantes que les graisses ou les sucres pour induire une relâche de PP) et intestinale. La mesure du PP est non accessible de façon routinière mais peu présenter un intérêt clinique certain. Même si seulement deux cas de tumeurs pures à PP ont été isolés (sans tableau clinique précis cependant), les taux sériques de PP serait augmentés dans 77% des cas de VIPome, 50% des glucagonomes et 25% des insulinomes ou gastrinomes. Par ailleurs, la mesure de PP pourrait être utilisée en clinique comme un très valable indice de vagotomie (absence d'augmentation de PP après repas "sham") ou de pancréatite chronique (absence d'élévation de PP après un repas ou après injection de secrétine ou de bombesine).

5) ***GIP :*** Trouvé principalement dans les cellules K du duodénum et du jéjunum, le Gastric Inhibitory Polypeptide ou Glucose dependant Insulinotropic Polypeptide est capable de diminuer les sécrétions acides de l'estomac et d'augmenter la sécrétion d'insuline après un repas. Présumé au départ d'être une entérogastrone, (i.e. substance hormonale d'origine intestinale inhibant la sécrétion gastrique), on a, depuis quelques années, plutôt tendance à lui attribuer un rôle d'incrétine, (i.e. régulateur hormonale de la sécrétion d'insuline après le repas), d'où son double nom pour la même abréviation. Aucune sécrétion tumorale ou pathologique de GIP n'est documentée de façon convaincante.

6) ***Motiline :*** Cette substance retrouvée dans les cellules endocrines du tube digestif proximal est capable de stimuler la motricité intestinale. On tend actuellement à lui accorder un rôle hormonal durant la période interdigestive, alors qu'elle contrôlerait l'apparition des phases III du complexe moteur interdigestif. Cette vocation hormonale est assez bien supportée chez le chien (entre autre par nos travaux), mais des difficultés techniques (concernant sa mesure radioimmunologique et l'enregistrement de la motilité intestinale) nous empêchent de conclure fermement en physiologie humaine. Le contrôle de sa sécrétion est toujours imprécis et aucun motilinome n'a jamais été rapporté.

7) ***Somatostatine :*** Localisée surtout dans les régions antrale et pancréatique, la STS peut être retrouvée dans tout le tube digestif, ainsi que dans le cerveau et dans les nerfs périphériques. La STS fut d'abord isolée dans le cerveau grâce à sa possibilité de freiner la sécrétion de l'hormone de croissance. Il est maintenant bien documenté que la STS peut avoir une action inhibitrice presque universelle, freinant la relâche de plusieurs peptides dont l'insuline, le glucagon, la gastrine, la secrétine, le PP, la motiline et probablement la CCK. La STS a aussi la capacité additionnelle d'inhiber l'effet

de ces peptides sur leur cellule cible, pour en faire un inhibiteur d'une puissance remarquable. Des raffinements récents des méthodes de mesure radioimmunologique ont permis de déceler une augmentation post-prandiale de la STS, et de lui supposer ainsi une vocation hormonale. Une action paracrine (ex : inhibition des cellules G antrales par la STS relâchée par les cellules S situées à proximité immédiate des cellules G) ou encore neurocrine (le nerf vague contient de la STS) sont aussi très plausibles. Sept cas de somatostatinome ont été décrits chez des malades présentant du diabète (diminution d'insuline), de la stéatorrhée (diminution de la fonction pancréatique) et des calculs vésiculaires (diminution de la contractilité de la vésicule biliaire). Des essais thérapeutiques sont actuellement en cours pour vérifier l'efficacité de la STS dans le traitement des diarrhées hormonales (carcinoïde, VIPome, etc.), des hémorragies digestives et des pancréatites aiguës.

8) ***Neurotensine :*** La neurotensine, isolée au départ dans l'hypothalamus, est retrouvée en quantité importante dans l'iléon. Ses taux circulants augmentent après un repas et on tend à lui suspecter un rôle inhibiteur de la secrétion gastrique. L'injection de neurotensine produit aussi une hypotension marquée. Des taux circulants anormalement élevés de neurotensine ont été trouvés chez certains malades après dérivation jéjuno-iléale (pour traitement de l'obésité morbide) et chez les malades avec dumping post-vagotomie mais son importance physiopathologique est incertaine.

9) ***Glucagon et entéroglucagon :*** Le glucagon classiquement isolé dans le pancréas contient 29 acides aminés et son rôle dans l'homéostase glucidique est bien connu, de même que son rôle tumoral, (glucagonome : tumeur pancréatique + diabète + lésions cutanées caractristiques). De plus grosses molécules (69 acides aminés) contenant la séquence d'acides aminés du glucagon pancréatique sont retrouvés dans des cellules endocrines de l'intestin et sont appelés glycentine ou entéroglucagon. La mesure par radioimmunoessai de ces substances est toujours encore difficile. On tend actuellement à attribuer à l'entéroglucagon une activité biologique favorisant la croissance cellulaire intestinale.

Substances agissant probablement comme neurotransmetteurs

1) ***VIP :*** La fonction physiologique du VIP est probablement d'être un neurotransmetteur agissant sur plusieurs organes (ex. sphincter oesophagien inférieur, côlon, etc.) puisque cette substance n'est retrouvée que dans les structures nerveuses et est normalement indétectable dans la circulation périphérique. L'intérêt clinique majeur envers ce peptide réside dans le fait que des taux plasmatiques élevés de VIP sont fréquemment retrouvés dans les cas de WDHA (appelé aussi syndrome de Verner-Morrison ou choléra pancréatique), syndrome clinique associant diarrhée sécrétoire, hypokaliémie, achlorydrie gastrique et tumeur pancréatique endocrine. Même si tous ces cas cliniques ne présentent pas tous une hypersécrétion de VIP, il est bien admis maintenant qu'un VIPome peut être la cause de ces désordres et que la diarrhée peut certes être secondaire à l'élévation du VIP. Le VIP ne peut être mesuré de façon routinière et, pour nos besoins cliniques, nous faisons habituellement appel au laboratoire du docteur Steve Bloom (Hammersmith Hospital, Londres) pour sa mesure radioimmunologique. Il faut cependant mentionner ici que, à cause de sa thermolabilité et de sa fragilité à la dégradation enzymatique, les prélèvements pour VIP doivent etre manipulés précisément et avec soin pour obtenir des résultats fiables.

2) ***Bombésine :*** Purifiés il y a quelques années à partir de la peau des grenouilles, des peptides similaires (appelés GRP : Gastrin Releasing Peptide) ont maintenant été identifiés dans l'intestin des mammifères. Bien connu surtout pour son effet stimulateur sur la sécrétion de gastrine, la BBS peut aussi déclencher la libération de PP, de motiline, du glucagon, du GIP, d'insuline, de prolactine, etc. Contrairement à la STS, qui s'avérait être un inhibiteur presque général, la BBS s'avère donc être un stimulateur quasi universel. Retrouvé principalement dans les fibres nerveuses et non mesurable dans la circulation périphérique, la BBS est suspectée d'agir surtout par voie neurocrine. Différentes études ont déjà proposé une interaction entre BBS et STS comme neurotransmetteurs régularisant la sécrétion de gastrine par la cellule G. En pratique cependant, aucune responsabilité physiopathologique certaine ne lui est reconnue à ce jour. Certains tests provocateurs utilisant la BBS ont été utiles lors de diagnostic de pancréatite chronique ou d'antre exclu.

3) ***Substance P :*** Surtout retrouvée dans les fibres nerveuses, la substance P jouerait principalement un rôle dans la contraction des fibres musculaires lisses.

4) ***Enképhalines :*** Petits petides de 5 acides aminés retrouvés dans les fibres nerveuses de tout le tractus digestif, les enképhalines agissent sur les récepteurs opiacés. L'investigation des substances neurocrines, tel que mentionné précédemment, est évidemment encore plus difficile que pour les substances hormonales. Cependant, grâce à la naloxone, inhibiteur sélectif des substances opiacés (et des enképhalines), l'investigation du rôle de ces substances a été grandement facilitée. L'effet majeur de ces substances sur le tractus digestif semble être de diminuer la contraction des muscles lisses. Dû à leur action opiacée, on suspecte fortement les enképhalines de jouer un rôle dans la transmission des stimuli douloureux. Certains suggèrent même que l'effet analgésique obtenu par des substances dites placebo pourrait en fait être du à une relâche d'enképhaline (ou d'endorphines : opiacés endogènes) induite par ces substances qu'on aurait ainsi vues à tort comme dépourvues d'activité biologique.

Conclusion

Les hormones gastrointestinales sont pour la plupart encore de signification physiopathologique incertaine. Au cours de cette revue, nous avons tenté de ne retenir que les données les mieux documentées et les plus prometteuses parmi toutes celles qui ont été documentées concernant chacune de ces substances. La progression des découvertes en endocrinologie digestive est telle qu'elle fera probablement déjà apparaître comme inexactes certaines des observations que nous venons de rapporter. Cependant nous espérons que cette revue aura fait ressortir les caractéristiques les plus importantes pour le clinicien.

▶ page 544

La sensibilité des anaérobies aux antibiotiques : *expérience de l'hôpital Saint-Luc*

François Lamothe[1], Anne-Marie Bourgault[1], Pierre Turgeon[2], Jean Vincelette[1], Christiane Gaudreau[1] et Fernand Turgeon[3]

Résumé

Les résultats du profil de la sensibilité des anaérobies isolées à l'hôpital Saint-Luc sont présentés. L'activité de la pénicilline G, de la céfoxitine, du chloramphénicol, de la tétracycline, de la clindamycine et du métronidazole a été déterminée par la méthode de dilution en agar. L'étude a porté sur 393 souches : *Bacteroides* du groupe *fragilis* (159), autres Bacteroides (19), *Clostridium perfringens* (62), autres Clostridia (39), cocci anaérobies stricts (68) et bâtonnets Gram-positifs non sporulés (46). Aucune souche n'était résistante au chloramphénicol et au métronidazole exception faite de certains bâtonnets Gram-positifs non sporulés (2,2% résistants au chloramphénicol et 75% résistants au métronidazole). Parmi les *Bacteroides* du groupe *fragilis*, 65,4% des souches se sont avérées résistantes à la pénicilline G, 67% à la tétracyline, 9,8% à la céfoxitine et 3,8% à la clindamycine. Le *Clostridium perfringens* était sensible à tous les agents sauf la tétracycline (27,4% résistants). Parmi les autres Clostridia, nous avons rencontré 15,4% de souches résistantes à la pénicilline G, 20,5% à la céfoxitine, 17,9% à la clindamycine et 23% à la tétracycline. Chez les Bacteroïdaceae, le métronidazole était l'agent le plus actif suivi dans l'ordre du chloramphénicol, de la clindamycine et de la céfoxitine.

Depuis environ une dizaine d'années, on assiste à un renouveau d'intérêt en pathologie infectieuse pour les bactéries anaérobies. Plusieurs facteurs en sont responsables : la reconnaissance du rôle pathogène de ces microorganismes en particulier dans les infections associées à la chirurgie du tube digestif et du tractus génital féminin[1,2] ; la mise au point de techniques plus simples pour l'isolement et l'identification de ces bactéries dans les spécimens cliniques[3] et leur diffusion dans de nombreux laboratoires de diagnostic ; et enfin, le développement de nouveaux agents antimicrobiens efficaces[4].

Toutefois, la culture et l'identification des anaérobies demeurent des méthodes plus lentes que celles des bactéries aérobies. De plus, les techniques d'antibiogramme pour ces bactéries sont fastidieuses et ne sont pas standardisées[5]. En pratique, le clinicien est contraint d'amorcer une antibiothérapie empirique basée sur le spectre théorique des divers antibiotiques vis-à-vis les pathogènes visés. L'apparition de résistance chez les anaérobies vient compliquer cette situation d'autant plus qu'elle peut s'accompagner d'échecs cliniques[6]. Il devient donc important de pouvoir établir périodiquement le profil de sensibilité des anaérobies.

Dans ce but, une technique d'antibiogramme a été instaurée récemment à l'hôpital Saint-Luc. Cette étude porte sur le profil de sensibilité des anaérobies aux antibiotiques les plus couramment utilisés, tel qu'établi dans notre hôpital.

Matériel et méthodes

Bactéries

Les 393 souches cliniques d'anaérobies inclues dans cette étude ont été recueillies sur une période de six mois en 1981. Ces souches provenaient d'hémocultures (10%), de liquides biologiques et biopsies tissulaires (10%), des voies génitales femelles (10%) et de plaies et d'abcès abdominaux (70%). Toutes les souches ont été identifiées selon les critères suivants : croissance en anaérobiose uniquement, morphologie, coloration de Gram, profil biochimique (API 20A, Analytab Products Inc., Plainview, N.Y.) et si nécessaire, chromatographie en phase gazeuse.

1) M.D., F.R.C.P.(C), professeur adjoint de clinique, Université de Montréal, service de microbiologie, hôpital Saint-Luc, Montréal (Québec).

2) M.D., F.R.C.P.(C), professeur titulaire de clinique, Université de Montréal, service de microbiologie, hôpital Saint-Luc, Montréal (Québec).

3) M.D., F.R.C.P.(C), professeur titulaire, directeur du département de microbiologie et immunologie, Université de Montréal et service de microbiologie, hôpital Saint-Luc, Montréal (Québec).

Tirés à part :
Docteur François Lamothe, service de microbiologie, hôpital Saint-Luc, 1058, rue Saint-Denis, Montréal (Québec) H2X 3J4.

Article reçu le : *20.1.84*
Avis du comité de lecture le : *16.2.84*
Acceptation définitive le : *8.3.84*

Les cocci anaérobies stricts et les bâtonnets Gram-positifs non sporulés n'ont pas été identifiés jusqu'à l'espèce.

Antibiotiques

Les antibiotiques étudiés et leur manufacturier étaient : pénicilline G (Ayerst Laboratories, Montréal) ; céfoxitine (Charles E. Frosst & Co., Pointe-Claire) ; tétracycline (Bristol Laboratories, Candiac) ; chloramphénicol (Parke, Davis & Co., Brockville, Ontario) ; clindamycine (The Upjohn Co., Kalamazoo, Michigan) ; métronidazole (Rhône-Poulenc Ltée, Montréal).

Antibiogramme

Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) des six antibiotiques ont été déterminées par la méthode de dilution en gélose telle que proposée au NCCLS[7]. Cinq colonies étaient inoculées dans un bouillon thioglycollate qui était incubé durant 18 à 24 heures. La suspension bactérienne était ensuite ajustée pour contenir approximativement 10^8 bactéries viables par ml. L'inoculum était ensemencé à la surface du milieu solide de Wilkins Chalgren (Difco Laboratories, Détroit, MI) avec un appareil de Steers[8]. Les boîtes étaient incubées à 37°C dans les jarres anaérobies Gas Pak (BBL) pour 48 heures. La CMI a été définie comme la concentration minimale qui inhibait la croissance de la bactérie. Trois souches témoins ont été utilisées tout au long de l'étude ; *Clostridium perfringens* ATCC 13124, *Bacteroides fragilis* ATCC 25285, et *Bacteroides thetaiotaomicron* ATCC 29741.

Résultats

Afin de clarifier la présentation des résultats, plusieurs espèces bactériennes ont été regroupées. Ainsi, *B. fragilis, B. distasonis, B. ovatus, B. thetaiotaomicron* et *B. vulgatus* font partie du groupe fragilis, alors que les Bacteroides sp. comprennent *B. bivius* et *B. melaninogenicus.* Tous les cocci anaérobies ont été regroupés tandis que le *C. perfringens*, à cause de son importance, fut considéré à part des autres Clostridia. Les bâtonnets Gram-positifs non sporulés ont aussi été regroupés.

Les résultats pour chaque groupe sont présentés dans les tableaux I à VI. Dans chacun des tableaux, le nombre de souches étudiées à l'égard

Tableau I

Sensibilité des *Bacteroides* du groupe *fragilis**

Antibiotique**	Nombre de souches	CMI_{50} +	CMI_{90} + +	Écart
Pénicilline G	159	32	>32	1->64
Céfoxitine	153	16	32	,5->64
Chloramphénicol	159	8	8	<2-8
Clindamycine	159	≤,5	4	≤,5->8
Tétracycline	159	> 8	> 8	≤,5->8
Métronidazole	130	≤,5	1	≤,5-4

* *Bacteroides* du groupe *fragilis : B. fragilis* (127), *B. ovatus* (4), *B. distasonis* (3), *B. thetaiotaomicron* (14), *B. vulgatus* (11).
\+ CMI_{50} : concentration minimale inhibant 50% des souches
\+ + CMI_{90} : concentration minimale inhibant 90% des souches
** µg/ml sauf Pénicilline G : U/ml

Tableau II

Sensibilité des *Bacteroides sp**

Antibiotique**	Nombre de souches	CMI_{50} +	CMI_{90} + +	Écart
Pénicilline G	19	2	32	≤,06->32
Céfoxitine	19	1	8	≤ ,5-8
Chloramphénicol	19	≤ 2	≤ 2	≤ 2-4
Clindamycine	19	≤,5	≤,5	≤ ,5-1
Tétracycline	19	4	> 8	≤ ,5->8
Métronidazole	14	1	2	≤ ,5-4

* *Bacteroides sp : B. bivius* (13), *B. melaninogenicus* (6)
\+ CMI_{50} : concentration minimale inhibant 50% des souches
\+ + CMI_{90} : concentration minimale inhibant 90% des souches
** µg/ml sauf Pénicilline G : U/ml

Tableau III

Sensibilité des cocci anaérobies stricts

Antibiotique**	Nombre de souches	CMI_{50} +	CMI_{90} + +	Écart
Pénicilline G	68	≤,06	,5	≤,06-16
Céfoxitine	68	≤,5	4	≤ ,5-16
Chloramphénicol	68	≤ 2	4	≤ 2-4
Clindamycine	68	≤,5	2	≤ ,5-8
Tétracycline	68	1	>8	≤ ,5->8
Métronidazole	50	≤,5	1	≤ ,5-4

\+ CMI_{50} : concentration minimale inhibant 50% des souches
\+ + CMI_{90} : concentration minimale inhibant 90% des souches
** µg/ml sauf Pénicilline G : U/ml

Tableau IV

Sensibilité des *Clostridium perfringens*

Antibiotique**	Nombre de souches	CMI_{50} +	CMI_{90} + +	Écart
Pénicilline G	62	,12	,5	≤,06-1
Céfoxitine	62	1	2	≤ ,5-4
Chloramphénicol	62	4	4	≤ 2-8
Clindamycine	62	1	4	≤ ,5-8
Tétracycline	62	≤,5	>8	≤ ,5->8
Métronidazole	54	≤,5	1	≤ ,5-4

\+ CMI_{50} : concentration minimale inhibant 50% des souches
\+ + CMI_{90} : concentration minimale inhibant 90% des souches
** µg/ml sauf Pénicilline G : U/ml

de chaque antibiotique, les concentrations minimales inhibitrices de chaque antibiotique inhibant la croissance de 50% (CMI_{50}) et de 90% (CMI_{90}) des souches ainsi que les écarts de dilution observés sont présentés.

Le tableau VII montre le pourcentage de souches résistantes aux antibiotiques dans chacun des groupes. Les concentrations utilisées comme critère de résistance sont : pénicilline G, 16 U/ml, céfoxitine, 32 µg/ml, chloramphénicol, 16 µg/ml, clindamycine, 8 µg/ml, tétracycline, 4 µg/ml et métronidazole, 8 µg/ml. Ces concentrations correspondent au niveau atteignable dans le sang pour chaque antibiotique avec un traitement optimal[9]. Les souches non inhibées par ces concentrations sont considérées résistantes.

Discussion

Cette étude permet d'établir le profil actuel de la sensibilité des anaérobies aux antibiotiques couramment utilisés dans le traitement des infections causées par celles-ci.

Les Bacteroides du groupe fragilis, en particulier le *Bacteroides fragilis* qui est l'espèce la plus importante de ce groupe, sont responsables d'infections graves ayant une morbidité et une mortalité élevées[1,10]. Ces microorganismes sont souvent retrouvés lors d'infections associées à la chirurgie du tube digestif[2]. Nos résultats démontrent une résistance élevée de ces germes à la pénicilline G et à la tétracycline, observation déjà documentée dans notre laboratoire ainsi que dans plusieurs autres[11-13].

La clindamycine possédait une bonne activité à l'égard de ces bactéries. Toutefois, six souches (3,8%) se sont avérées résistantes à cet antibiotique (tableau VII), ce qui correspond au pourcentage de résistance de 3,5% retrouvé par Edson et coll.[14]. Ces six souches appartenaient à l'espèce *B. fragilis*. Tally et coll., dans une étude récente portant sur l'ensemble des États-Unis, ont retrouvé chez *B. fragilis* un pourcentage de résistance à la clindamycine de 7%[15]. Il est intéressant de noter qu'à l'hôpital Saint-Luc, le pourcentage de souches du groupe fragilis résistantes à la clindamycine était de 1,6% en 1976[11]. Dans certains hôpitaux américains, notamment à Détroit, et à Paris, en France, jusqu'à 20% des *B. fragilis* sont résistants à la clindamycine[16,17]. On doit donc continuer à exercer une surveillance étroite de la sensibilité à la clindamycine des Bacteroides du groupe fragilis et surtout du *B. fragilis* lui-même, d'autant plus que le transfert plasmidique de cette résistance a été démontré chez cette espèce[18-20]. Pour le moment, la clindamycine demeure, dans notre hôpital, un antibiotique très utile comme traitement des infections causées par les Bacteroides du groupe fragilis.

La céfoxitine possédait aussi une bonne activité à l'égard de ces bactéries. Le nombre de souches résistantes était de 15 sur 153 (9,8%) soit 7 des 127 *B. fragilis* (5,5%). En 1976, le pourcentage de souches résistantes était de 1,6%[11]. Malheureusement, ces résultats sont difficilement comparables à ceux de cette étude car, à l'époque, les différentes espèces du groupe fragilis n'étaient pas reconnues et étaient assimilées au *B. fragilis* comme étant des sous-espèces de ce dernier. Ainsi, dans l'étude antérieure les différentes espèces (alors considérées comme des

Tableau V

Sensibilité des autres *Clostridia*

Antibiotique**	Nombre de souches	CMI_{50} +	CMI_{90} + +	Écart
Pénicilline G	39	1	32	≤,06-32
Céfoxitine	39	2	64	≤ ,5->64
Chloramphénicol	39	≤ 2	8	≤ 2-8
Clindamycine	39	2	> 8	≤ ,5->8
Tétracycline	39	≤,5	> 8	≤ ,5->8
Métronidazole	23	≤,5	1	≤ ,5-4

\+ CMI_{50} : concentration minimale inhibant 50% des souches
\+ + CMI_{90} : concentration minimale inhibant 90% des souches
** µg/ml sauf Pénicilline G : U/ml

Tableau VI

Sensibilité des bâtonnets Gram-positifs non sporulés

Antibiotique**	Nombre de souches	CMI_{50} +	CMI_{90} + +	Écart
Pénicilline G	46	,12	,5	≤,06-1
Céfoxitine	46	≤,5	16	≤ ,5-64
Chloramphénicol	46	≤ 2	4	≤ 2-16
Clindamycine	46	≤,5	1	≤ ,5- 8
Tétracycline	46	1	4	≤ ,5->8
Métronidazole	36	> 8	> 8	≤ ,5->8

\+ CMI_{50} : concentration minimale inhibant 50% des souches
\+ + CMI_{90} : concentration minimale inhibant 90% des souches
** µg/ml sauf Pénicilline G : U/ml

Tableau VII

Pourcentage de souches résistantes aux antibiotiques

Bactéries	Pourcentage* Pénicilline G (16)	Céfoxitine (32)	Chloramphénicol (16)	Clindamycine (8)	Tétracycline (8)	Métronidazole (8)
Bacteroides groupe *fragilis*	65,4	9,8	0	3,8	67,3	0
Bacteroides sp.	15,8	0	0	0	47,4	0
Cocci anaérobiques stricts	0	0	0	0	36,8	0
C. perfringens	0	0	0	0	27,4	0
Autres Clostridia	15,4	20,5	0	17,9	23	0
Bâtonnets Gram-positifs non sporulés	0	4,3	2,2	2,2	8,7	75

*Pourcentage résistant aux concentrations (µg/ml, sauf Pénicilline G : U/ml) entre parenthèses.

sous-espèces de *B. fragilis)* n'ont pas été précisées et de ce fait leur répartition n'est pas connue. Or, plusieurs auteurs ont démontré que le *B. thetaiotaomicron*, le *B. ovatus* et le *B. distasonis* sont plus résistants à la céfoxitine que le *B. vulgatus* et le *B. fragilis*[21-23]. Il est donc important de tenir compte de la composition du groupe fragilis en interprétant d'une étude à l'autre les résultats obtenus avec la céfoxitine.

Toutes les souches de Bacteroides du groupe fragilis étaient sensibles au chloramphénicol et au métronidazole, ce dernier étant le plus efficace de tous les antibiotiques examinés.

Globalement, les résultats obtenus avec les *Bacteroides* sp. montrent une résistance relativement élevée à la pénicilline G (tableau VII). Ce phénomène est maintenant reconnu chez *B. bivius* et chez *B. melaninogenicus* où la présence de β-lactamase est fréquemment rencontrée[24,25]. Par ailleurs, toutes les souches étaient sensibles aux autres antibiotiques sauf à la tétracycline.

Tous les antibiotiques, sauf la tétracycline, étaient efficaces contre les cocci anaérobies stricts et le *C. perfringens*. La pénicilline G demeure l'antibiotique le plus efficace à l'égard de ces bactéries. Toutes les souches de *C. perfringens* étaient inhibées par une concentration de 1 U/ml de pénicilline G. Ces résultats diffèrent de ceux d'un groupe d'Halifax qui a rapporté une augmentation de la résistance à la pénicilline G chez *G. perfringens*[26]. Ce phénomène n'est donc pas observé dans notre milieu ni aux États-Unis[11,12]. Par contre, nous avons observé un pourcentage de résistance à la pénicilline G plus élevé chez les autres Clostridia tel que noté à Halifax et à la Clinique Mayo[14,26]. Plusieurs de ces souches étaient aussi résistantes à la clindamycine, la céfoxitine et la tétracycline. La résistance relative à la clindamycine chez ces bactéries est un phénomène connu[27]. Les Clostridia autres que le *C. perfringens* ont donc un profil de sensibilité différent de cette dernière espèce. En général, ces bactéries sont plus résistantes.

Les bâtonnets Gram-positifs non sporulés étaient généralement sensibles à tous les antibiotiques, sauf le métronidazole. Cette activité pauvre du métronidazole contre ces bactéries s'explique par le spectre plus étroit de cette molécule et correspond à l'expérience d'autres centres[28].

En conclusion, le profil de sensibilité des anaérobies à l'hôpital Saint-Luc nous montre des différences majeures dans l'activité in vitro des principaux antibiotiques utilisés actuellement pour traiter les infections où ces bactéries jouent un rôle pathogène.

Le pourcentage de résistance à la tétracycline est élevé chez presque tous les groupes d'espèces. Chez les Bacteroidaceae, le métronidazole est l'agent le plus actif, suivi du chloramphénicol, de la clindamycine et de la céfoxitine. La pénicilline G est l'antibiotique le plus actif contre le *C. perfringens* et les cocci Gram-positifs anaérobies. Les autres Clostridia sont par contre beaucoup plus résistants.

L'émergence de résistance chez les anaérobies et en particulier chez le *B. fragilis* nous oblige à une surveillance particulière de leur profil de sensibilité. Les méthodes d'antibiogramme pour les anaérobies sont malheureusement encore complexes, longues et ne sont pas disponibles dans tous les laboratoires. Certaines autorités ont recommandé une surveillance périodique du profil de sensibilité de ces souches par un laboratoire habilité à cette tâche[29]. Le profil de sensibilité des anaérobies tel que dégagé dans cette étude, permettra probablement de rationaliser le choix d'un antibiotique approprié pour traiter les infections causées par ces bactéries.

Remerciements

Les auteurs remercient madame Sylvie Gauvreau D'Astous de son aide technique précieuse ainsi que les techniciennes du laboratoire de microbiologie et madame Angela Gurd, secrétaire, pour la dactylographie de ce travail.

Summary

The in vitro activity of penicillin G, cefoxitin, chloramphenicol, tetracycline, clindamycin and metronidazole against 393 clinical isolates of anaerobic bacteria were determined by an agar dilution technique. The following strains were tested : *Bacteroides fragilis* "group" (159), other Bacteroides (19), *Clostridium perfringens* (62), other Clostridia (39), anaerobic cocci (68) and non sorulated Gram positive bacilli (46). All the strains were susceptible to metronidazole and chloramphenicol except for some strains of non sporulated Gram positive bacilli (2.2% resistance to chloramphenicol and 75% resistance to metronidazole). Of the *Bacteroides fragilis* "group" 65,4%, 67%, 9.8% and 3.8% of strains were resistant to penicillin G, tetracycline, cefoxtin and clindamycin, respectively. *Clostridium perfringens* isolates were susceptible to all the agents tested except tetracycline (27.4% resistance). The other Clostridia displayed a higher degree of resistance : 15.4% to penicillin G, 20.5% to cefoxitin, 17.9% to clindamycin and 23% to tetracycline. Overall, metronidazole was the most active agent against Bacteroidaceae followed by chloramphenicol, clindamycin and cefoxitin.

Bibliographie

1.Finegold S.M. : Anaerobic Bacteria in Human Disease. Academic Press, New-York, 1977 ; 257-313.

2.Gorbach S.L. et Bartlett J.G. : Anaerobic Infections (First of three parts). New Engl. J. Med., 1974 ; 290 : 1177-1184.

3.Sutter V.L., Citron D.M. et Finegold S.M. : Wadsworth Anaerobic Bacteriology Manual, 3e éd., C.V. Mosby Co., 1980.

4.Bartlett J.G. : Anti-Anaerobic Antibacterial Agents. Lancet, 1982 ; II : 478-481.

5.Sutter V.L. et Washington J.A. : Susceptibility testing of anaerobes. Manual of Clinical Microbiology, Lennette E.H., Balows A., Hausler W.J. et Truant J.P. Éditeurs : American Society for Microbiology, Washington, 1980 ; 475-477.

6.Salaki J.S., Black R., Tally F.P. et Kislak J.W. : *Bacteroides fragilis* resistant to the administration of clindamycin. Am. J. Med., 1976 ; 60 : 426-428.

7.National Committee for Clinical Laboratory Standards. Proposed reference dilution procedure for antimicrobic susceptibility testing of anaerobic bacteria. Provisional Standard, PSM-11, National Committee for Clinical Laboratory Standards, Villanova, Pa.

8.Steers E., Foltz F., Graves B.S. et Riden J. : An inocula replicating apparatus for routine testing of bacterial susceptibility to antibiotics. Chemother., 1959 ; 9 : 307-311.

9.Kirby B.D., George W.L., Sutter V.L., Citron D.M., Finegold S.W. : Gram-negative anaerobic bacilli : their role in infection and patterns of suscetibility to antimicrobial agents. I Little-known Bacteroides species. Rev. Infect. Dis., 1980 ; 2 : 914-951.

10.Chow A.W. et Guze L.B. : Bacteroidaceae Bacteremia : clinical experience with 112 patients. Medicine, 1974 ; 53 : 93-126.

11.Dubois J., Péchère J.C., Turgeon P. : Activity of ten antimicrobial agents against anaerobic bacteria. J. Antimicrob. Chemother., 1978 ; 4 : 329-334.

12.Sutter V.L., Finegold S.M. : Susceptibility of anaerobic bacteria to 23 antimicrobial agents. Antimicrob. Agents Chemother., 1976 ; 10 : 736-752.

13.Apelbaum P.C. et Chatterton S.A. : Susceptibility of Anaerobic bacteria to ten antimicrobial agents. Antimicrob. Agents Chemother., 1978 ; 14 : 371-376.

14.Edson R.S., Rosenblatt J.E., Lee D.T., McVey E.A. : Recent experience with antimicrobial susceptibility of anaerobic bacteria. Increasing resistance to penicillin. Mayo Clin. Proceedings, 1982 ; 57 : 737-741.

15.Cuchural G., Jacobus N., Gorbach S.L., Tally F.P. : A survey of Bacteroides susceptibility in the United-States. J. Antimicrob. Chemother., 1981 ; 8 (suppl. D) : 27-31.

16.Bawdon R.E., Rozmiej E., Palchaudhuri S. et Krakowiak J. : Variability in the susceptibility pattern of *Bacteroides fragilis* in four Detroit area hospitals. Antimicrob. Agents Chemother., 1979 ; 16 : 664-666.

17.Acar J.F., GOldstein F.W., Kitzis M.D. et Eyquem M.T. : Resistance pattern of anaerobic bacteria isolated in a general hospital during a two-year period. J. Antimicrob. Chemother., 1981 ; 8 (suppl. D) : 9-16.

18.Welch R.A., Jones K.R. et Macrina F.L. : Transferable lincosamide-macrolide resistance in Bacteroides. Plasmid., 1979 ; 2 : 261-2268.

19.Tally F.P., Snydman D.R., Gorbach S.L. et Malamy M.H. : Plasmid mediated transferable resistance to clindamycin and erythromycin in *Bacteroides fragilis*. J. Infect. Dis., 1979 ; 139 : 83-88.

▶ page 532

La "trachéomalacie" d'origine vasculaire

Jacques Trudel[1], Patrick D'Amico[2], René Lecours[3], Jean-Victor Patenaude[3], Roch Parent[3], André Légaré[4], Michel Lafortune[5], Simon Charlebois[6], Nelson Nadeau[7], Antoine Rabbat[8] et Jules Trudel[9]

Résumé

Les auteurs rapportent un cas inusité de trachéomalacie causée par un tronc innominé allongé et tortueux chez une patiente hypertendue. Devant le succès chirurgical et l'absence de tout symptôme, nous avons parcouru l'expérience des autres groupes. La trachéomalacie primaire de l'enfant disparaît spontanément dès l'âge de 2 ans. À l'adolescence ou chez l'adulte, une trachéomalacie secondaire est toujours en relation avec une affection du médiastin (oesophage, compression vasculaire, masse tumorale ou bronchite chronique). L'examen de choix consiste en une bronchoscopie de repos et d'effort de toux. L'angiographie démontre l'anomalie de position des vaisseaux et renseigne sur l'approche chirurgicale qui doit être considérée lorsque le malade présente une cyanose importante ou une apnée réflexe. Nous décrivons une technique chirurgicale qui fut bénéfique à notre malade.

On définit la trachéomalacie comme un collapsus de la trachée lors de l'expiration simple ou à la suite d'un effort de toux. Cette entité est décrite dans la littérature sous plusieurs synonymes : dyskinésie trachéale, sténose trachéale bénigne, sténose trachéale fonctionnelle, dyskinésie trachéale hypotonique, dyskinésie trachéale congénitale et syndrome de collapsus trachéal.

Anatomie

La trachée se situe entre le larynx et se termine dans la cage thoracique par les deux bronches souches. Ce cylindre trachéal possède deux empreintes, l'une au ⅓ supérieur due au corps thyroïdien, l'autre à sa branche gauche due à la crosse aortique. La trachée se compose de deux structures : les cartilages et le muscle trachéal en postérieur ainsi que les membranes fibroélastiques reliant les cartilages entre eux. Une muqueuse tapisse l'intérieur de la trachée et son apport sanguin provient surtout de l'artère thyroïdienne inférieure pour ses 2/3 supérieurs tandis que sa partie distale reçoit sa circulation des artères bronchiques et des mammaires internes.

Fréquence

La trachéomalacie d'origine vasculaire reste une rareté. Nous connaissons surtout les lésions compressives dans le médiastin comme la dysphagie lusoriante (dysphagia lusoria). Dans une série d'un nombre imposant de bronchoscopies (2150), Jokinen[1] rapporte un pourcentage de 4,5% de malades atteints de trachéomalacie. Nous rapportons l'exemple de l'une de nos malades qui s'est présentée avec un tableau assez alarmant et dont

1) F.R.C.P. (C), F.I.C.A., F.C.C.P. Professeur agrégé de médecine, faculté de médecine, Université de Montréal, hôpital Saint-Luc.
2) F.R.C.P. (C), C.S.P.Q. Professeur adjoint en médecine, faculté de médecine, Université de Montréal, hôpital Saint-Luc.
3) F.R.C.P. (C), C.S.P.Q., membre du service de médecine interne et vasculaire, hôpital Saint-Luc.
4) F.R.C.P. (C), C.S.P.Q. Professeur agrégé de clinique, Université de Montréal, département de radiologie, hôpital Saint-Luc.
5) F.R.C.P. (C), C.S.P.Q. Professeur agrégé, Université de Montréal, département de radiologie, hôpital Saint-Luc.
6) C.S.P.Q. Professeur adjoint de clinique, Université de Montréal, département de radiologie, hôpital Saint-Luc.
7) F.R.C.S. (C), C.S.P.Q. Professeur adjoint de clinique, Université de Montréal, département de chirurgie, hôpital Saint-Luc.
8) F.R.C.S. (C), C.S.P.Q., F.A.C.S. Professeur agrégé de clinique, Université de Montréal, département de chirurgie, hôpital Saint-Luc.
9) F.R.C.S. (C), C.S.P.Q., F.C.C.P. Professeur agrégé de chirurgie, faculté de médecine, Université de Montréal, hôpital Saint-Luc.

Article reçu le : *20.1.84*
Avis du comité de lecture le : *16.2.84*
Acceptation définitive le : *29.2.84*

la cause de la trachéomalacie est cardio-vasculaire. Dans notre expérience de 20 années, cette patiente est la première à présenter ce syndrome.

Une patiente, âgée de 46 ans, nous est dirigée pour opinion. Dans le passé, elle a subi une hystérectomie. Deux soeurs sont reconnues hypertendues. L'on diagnostique, chez notre malade, une hypertension artérielle bénigne voilà 5 ans. Depuis 3 mois, elle présente une progression dans sa toux irritative au point que depuis 1 mois, elle ne passe ses nuits qu'assise dans un fauteuil. Il n'y a pas d'angine, de claudication ni d'ischémie cérébrale. De plus, elle ne donne pas d'histoire d'oedème des membres supérieurs.

À l'examen physique, la tension aux deux bras est similaire : 160/95. Le rythme cardiaque est à 72 par minute, la température est normale, le faciès est d'allure pléthorique, les sclérotiques ne sont pas injectées et les fundi montrent des signes minimes de vasoconstriction $S_0C_1H_0E_0P_0$. Les jugulaires sont normales en position assise de même que la thyroïde. Toutefois, l'on note une pulsation exagérée derrière le sterno-cléido-mastoïdien droit. Il n'y a pas de souffle au niveau des carotides ou des sous-clavières. Les radiales sont symétriquement normales.

La patiente refuse de se coucher prétextant une sensation d'étouffement. Après insistance, lorsqu'elle s'allonge, elle devient cyanosée à la figure et prend l'apparence classique du syndrome de la veine cave supérieure et son pouls se ralentit. Nous devons la rasseoir. Ce tableau se reproduit souvent et chacun des observateurs ayant participé à ce dossier l'a observé. La poursuite de l'examen, de façon intermittente, ne révèle rien d'anormal en particulier l'arbre artériel aux membres inférieurs. Le laboratoire est assez muet. L'hémogramme est normal de même que la glycémie, le cholestérol et les triglycérides. La radiographie pulmonaire est rapportée comme normale. L'électrocardiogramme ne montre pas de signe de cardiomégalie. Les électrolytes et la créatinine sont dans les limites normales. Les gaz artériels montrent une PO_2 à 90 mm et une pCO_2 à 28 mm, donc valeurs normales de même que les épreuves fonctionnelles pulmonaires. L'angiographie de la crosse aortique démontre un tronc innominé long et coudé, sans signe de sténose. Il n'y a aucune plaque d'athérome aux vaisseaux tributaires de la crosse aortique qui est en position normale dans le thorax. Lors de la bronchoscopie, le pneumologue décrit une compression extrinsèque pulsatile sur la trachée au niveau de 2 cartilages du côté droit. Devant la découverte d'une lésion compressive sur la trachée, le diagnostic entretenu n'est plus un syndrome de veine cave supérieure mais une possibilité de trachéomalacie par compression du tronc innominé, et, l'exploration chirurgicale est décidée.

Le chirurgien rapporte : dans un premier temps, l'incision cervicale est à convexité haute et permet de traverser le peaucier pour se rendre au sterno-cléido-mastoïdien. On s'aperçoit vite qu'il s'agit d'une artère qui sort du thorax juste en arrière de la fourchette sternale et qui refoule partiellement la trachée vers l'arrière et vers la région gauche. On dissèque graduellement en passant par en-dedans, soit sur le raphé médian pour relever les muscles plats du cou à droite et arriver enfin sur ce pédicule artériel qui représente la bifurcation du tronc innominé droit, soit la carotide primitive et la sous-clavière droite. Ces deux structures artérielles se coudent brusquement à ce niveau tout en étant toujours en avant de la trachée si bien que leur coudure et leur bifurcation se trouvent exactement au-dessus de la fourchette sternale. Devant une telle malformation anatomique et comme la malade n'est pas préparée à une artériotomie ou à une résection artérielle, nous procédons plus avant pour s'assurer qu'il n'y a pas d'autre malformation ou d'autre lésion dans le médiastin. La médiastinoscopie ne nous donne rien de plus. On reste toujours avec une aorte dont la crosse est haute avec un tronc innominé un peu allongé et qui vient passer en avant de la trachée avec sa bifurcation de carotide commune et de sous-clavière droites. Donc pour tenter d'obvier à la symptomatologie de toux qui dure depuis 3 mois chez la malade, nous décidons de tenter d'isoler le tronc innominé et de le refouler par une méthode de "sling". Ceci est réalisé par une transposition musculaire que nous faisons aux dépens des muscles plats du cou à droite. Ceux-ci sont isolés l'un après l'autre et graduellement, nous réclinons le tronc innominé vers l'avant et la droite pour aller rejoindre ensuite la trachée et filer vers le fascia pré-vertébral, qui est isolé sur une longueur d'environ 3 cm. Quatre points au Tycron 0 réunissent ensuite les bordures supérieure et interne des muscles plats du cou à droite. Ceci réalise un effet de "sling" qui rabat vers l'extérieur et vers la région postérieure le tronc innominé de même que sa bifurcation. Nous y ajoutons quelques points avec deux points sur la paroi latérale droite de la trachée. Vérification de l'hémostase qui s'avère sans particularité. Fermeture : quelques points au Tycron 00 au peaucier et finalement Dermalon en points matelassés à la peau. Un pansement compressif est appliqué.

Fait à noter de façon très particulière lors de l'extubation, la malade ne semble pas présenter cet effet irritatif qui provoquait une toux presque constante chez elle.

Formes cliniques de trachéomalacie

Dans sa forme primaire, la trachéomalacie se rencontre chez les nouveau-nés par absence de maturation de l'appareil cartilagino-musculaire de la trachée. Ces enfants ont des périodes de toux, de dyspnée et occasionnellement des surinfections bronchiques. Selon Couvreur et coll.[2], les symptômes sont plus manifestes vers l'âge de 3 mois et disparaissent graduellement vers 2 ans. Donc l'évolution est généralement favorable.

La trachéomalacie secondaire se rencontre associée à d'autres affections qui créent une compression sur la trachée pour diverses raisons. À l'occasion d'une revue de la littérature, l'on pourrait faire la classification suivante : (tableau I) anneaux vasculaires, fistule oesophago-trachéale, masse médiastinale[3], compression sur la trachée secondaire à une pneumonectomie droite[4], polychondrite, intubation endotrachéale prolongée[5], bronchite chronique, cancer bronchique, tuberculose pulmonaire, agénésie du poumon droit[6], et, enfin, des anomalies vasculaires, arc aortique double, artère sous-clavière aberrante, tronc brachio-céphalique pré-trachéal[2].

La trachéomalacie secondaire se présente par des symptômes respiratoires soit la toux, la cyanose d'effort, les infections répétées et ce qui est plus alarmant, une apnée réflexe. Nuutinen[7] a rapporté une évolution de 10 ans chez des malades atteints de trachéomalacie pour trouver que la surinfection bronchique était d'origine bactérienne dans 75% des cas et mycotique dans 25%. Accessoirement, certains malades accusent un reflux gastro-oesophagien.

Laboratoire

Les examens de routine sont dans des limites normales. Occasionnellement, une hypoxie est décelée, tandis que les épreuves fonctionnelles demeurent normales. La radiographie simple du thorax en latérale ainsi que la bronchoscopie peuvent montrer des compressions extrinsèques. Selon les auteurs, l'examen pour un diagnostic précis consiste en une laryngoscopie de repos combinée à un effort de toux où l'on pourra déceler le collapsus de la trachée lors de l'expiration. En surplus, s'il y a reflux oesophagien, l'oesophagoscopie et l'oesophagogramme sont de mise. Devant l'éventualité d'une anomalie vasculaire, l'angiographie de

la gerbe aortique décèle des anomalies de position. En cas de doute d'une lésion médiastinale, une tomographie axiale du médiastin est profitable. En dehors des nécroses en relation avec un tube endotrachéal ou une opération chirurgicale extensive, la trachéomalacie primaire ou secondaire ne révèle rien de particulier à l'examen histologique de la trachée. Jokinen[1] rapporte un seul exemple où le nombre de fibres élastiques longitudinales semblaient diminuées. Toutefois, les mucopolysaccharides, les fibres collagènes et l'élastine sont tous normaux à l'étude biochimique du cartilage.

Traitement

Médical

Dans sa forme primaire, la trachémalacie nécessite un traitement de support et de prophylaxie contre les surinfections. Comme l'on disait, elle disparaît d'elle-même à 2 ans lorsqu'il n'y a pas d'autres conditions entraînant une trachéomalacie secondaire ou acquise.

En ce qui concerne la trachéomalacie secondaire, disons en premier lieu de pratiquer une prophylaxie. Stenovist et Bagge[8] ont démontré chez le lapin, que le rapport de la pression dans le tube endotrachéal sur la pression artérielle moyenne ne doit pas dépasser 0,40. Si la pression augmente dans le ballon endotrachéal, le rapport devient 0,3 ou 0,2 et l'on peut voir s'installer l'ischémie de la trachée. L'on ne devrait donc pas excéder une pression de plus de 20 mmHg. Il est reconnu de plus qu'une intubation de plus de 7 jours peut engendrer une ischémie et une nécrose trachéale.

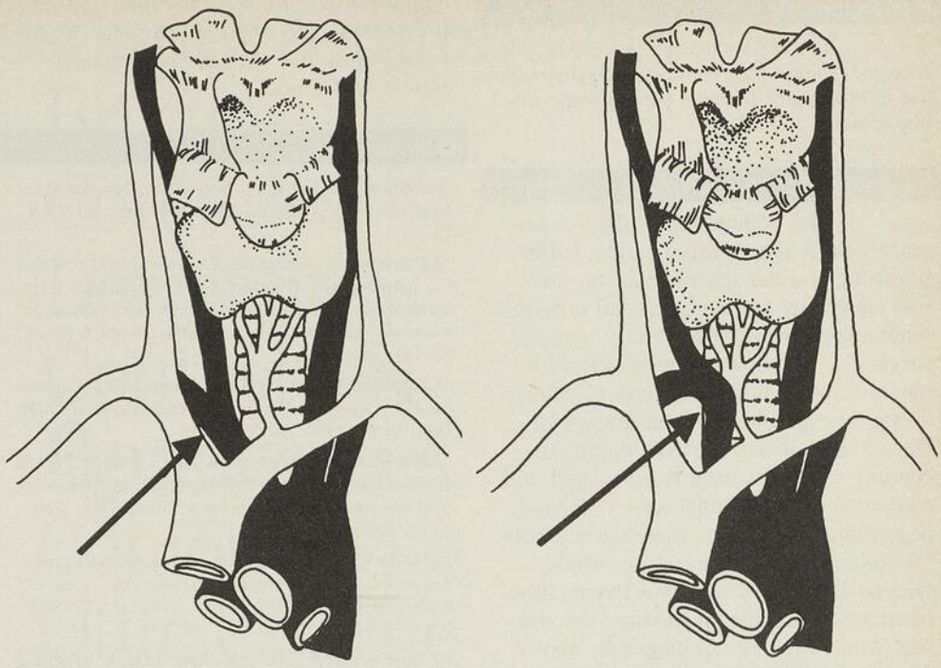


Figure 1

Tableau I	
Trachéomalacie	
1) Primaire — Idiopathique	
2) Secondaire	
A) Vasculaire	Arc aortique double Artère sous-clavière aberrante Tronc brachiocéphalique pré-trachéal (2)
B) Néoplasme	Masse médiastinale (3) Néo bronchique Goitre plongeant
C) Trauma	Pneumonectomie droite (4) Intubation prolongée (5)
D) Infection	Bronchite Tuberculose
E) Autres	Agénésie du poumon droit (6) (McLeod) Fistule oesophago bronchique Polychondrite

Chirurgical

Si la trachéomalacie est sérieuse au point de créer une cyanose d'effort, une apnée réflexe, l'on doit recourir au traitement chirurgical. Shapiro[9] utilise une longue prothèse en plastique pour remplacer la partie atteinte de la trachée malade. L'on doit éviter les dissections trop intempestives car la circulation de la trachée venant surtout de la thyroïdienne inférieure peuvent alors entraîner des suites opératoires fâcheuses. Lors de compression vasculaire, Cohen[10] suggère une technique utilisant l'interposition de fascia entre les gros vaisseaux et la trachée, faisant office ainsi de ligament suspenseur. Chez notre malade, l'isolation de la trachée fut faite à l'aide d'une partie du muscle peaucier causant un phénomène de suspension du tronc innominé vers la droite dans le but d'éviter la compression trachéale. Deux ans après son opération, notre malade demeure asymptomatique.

▶ page 492

Remerciements

Les auteurs désirent remercier Mlle Jocelyne Quirion pour ce travail dactylographique et Mlle Diane Mallette pour la partie iconographique.

Summary

The authors report their experience with a hypertensive patient suffering from vascular tracheomalacia. This was caused by an elongated and tortuous innominate artery. Successfully treated surgically, a review of the litterature is made. Primary tracheomalacia in infancy disappears spontaneously at the age of 2. During adolescence and adulthood, secondary tracheomalacia is associated with a cervical or mediastinal lesion (thyroid, oesophagus, vascular compression, tumoral compression or chronic bronchitis). Diagnosis is best made by a laryngobronchoscopic examination showing the stenosis with coughing. Angiography shows the altered anatomy of the vessels and helps planning the surgical correction. The surgical treatment is indicated with symptoms that are very alarming and life threatening. The surgical technique using a sling fashioned with the pre-tracheal muscle is outlined.

Bibliographie

1.Jokinen K., Palva T., Sutiven S., Nuutinen J. : Acquired tracheomalacia. Ann. Clin. Res., 1977 ; 9 : 52-57.

2.Couvreur J., Grimfeld A., Tournier G., Autier C., Lemoine G., Gauthier C., Gerbeaux L. : Tracheomalacia in infants and children (127 cases). Semaine des Hôpitaux de Paris 1981 ; Avril 8-15 : 57 (13-14) : 688-697.

3.Johnston M., Loeba N., Edmonds L.H. : External Stent for repair of Secundary Tracheomalacia. Ann. Thor. Surg., 1980 ; 80 : 291-295.

4.Szarnicki R., Maurseth K., De Laval M., Stark J. : Tracheal compression by the aortic arch following right pneumonectomy in infancy. Ann. Thor. Surg., 1978 ; 25(3) : 231-235.

5.Ravin C.E., Handel D.B., Kariman K. : Persistant endotracheal tube cuff overdistension : a sign of tracheomalacia. Amer. J. Roent., 1981 ; 137(2) : 408-409.

6.McCormick T.L., Kuhns L.R. : Tracheal compression by a normal aorta associated with right lung agenesis. Radiology, 1979 ; 130(3) : 659-660.

7.Nuutinen J. : Acquired tracheomalacia : bronchological follow-up study. Ann. Clin. Res., 1977 ; 9(6) : 359-364.

8.Stenovist O., Bagge U. : Cuff pressure and microvascular occlusion in the tracheal mucosa. An intravital microscopic study in the rabbit. Acta Otolaryngologica, (Stockh.) 1979 ; 88 (5-6) : 451-454.

9.Martin W.M., Shapiro R.S. : Long custom-made plastic tracheostomy tube in severe tracheomalacia. Laryngoscope, 1981 ; 91(3) : 355-362.

10.Cohen D. : Tracheopexy. Aorto-tracheal suspension for severe tracheomalacia. Aust. Paediatr. J., 1981 ; 17(2) : 117-121.

Centre de docimologie et de recherche R.S. McLaughlin

Directeur

Les personnes intéressées à occuper le poste de Directeur du Centre de docimologie et de recherche R.S. McLaughlin, situé à Edmonton, sont invitées à soumettre leur demande. Le Centre offre une ambiance dynamique dans les domaines de la formation médicale, de la recherche et de l'évaluation. Le poste deviendra vacant le 1er juillet 1985 lorsque le Directeur actuel prendra sa retraite.

Le Directeur est responsable de la direction professionnelle et administrative des deux bureaux du Centre McLaughlin; à Edmonton, où le Centre est associé à l'Université de l'Alberta, et à Québec, où le Centre est associé à l'Université Laval.

Le Directeur travaille de concert avec le Comité aviseur du Centre de docimologie et de recherche R.S. McLaughlin (formé des principaux clients du Centre) et relève du Conseil du Collège Royal des Médecins et Chirurgiens du Canada. Le Directeur travaille aussi en étroite liaison avec les cadres supérieurs du Collège ainsi qu'avec la clientèle du Centre.

Tout candidat (ou candidate) à ce poste doit détenir un doctorat en médecine et posséder de l'expérience en formation médicale, en méthodes de recherche, en administration et en gestion. Il/elle doit aussi posséder une grande connaissance et une excellente compréhension des instruments de mesure de la qualité de l'enseignement et des applications de ces derniers à l'évaluation de la compétence des médecins et du personnel para-médical. Il serait avantageux que le candidat (ou la candidate) puisse parler et écrire dans les deux langues officielles. Selon les dispositions du ministère d'Immigration Canada, ce concours est offert aux citoyens canadiens et aux personnes habitant le Canada.

Le candidat (ou la candidate) choisi sera nommé Directeur adjoint du Centre vers le début de l'année 1985, et travaillera avec le Directeur actuel jusqu'au 1er juillet 1985.

Le Centre offre un salaire attrayant ainsi que des avantages sociaux importants, conformes aux qualifications et à l'expérience des candidats.

Les demandes, qui seront traitées à titre confidentiel, doivent être adressées avant le 30 septembre 1984 à l'adresse suivante:

Dossier 84-1
C.P. 5559, Succ. F
Ottawa, Ontario
K2C 3M1

Les personnes souffrant de Brûlures, Coupures, Dermatite, Contusions, Égratignures, Conjonctivite, Otite externe ou de toute infection dermatologique† ont besoin que vous leur recommandiez ou prescriviez les préparations Polysporin



A titre prophylactique ou thérapeutique

Onguent Polysporin

(polymyxine B–bacitracine)

La préparation antibiotique topique N° 1

Également offerts:

Crème Polysporin
(polymyxine B–gramicidine)

Onguent Ophtalmique Polysporin*
(polymyxine B–bacitracine)

Gouttes Oto-Ophtalmiques Polysporin
(polymyxine B–gramicidine)

PAAB CCPP W-3031

*Nom déposé

†Causée par un organisme sensible

DIVISION MÉDICALE WELLCOME
BURROUGHS WELLCOME INC.
KIRKLAND, QUÉ.

Étude pilote sur le traitement individualisé et non-mutilant des cancers du sein *(Expérience personnelle de Saint-Luc de 1970 à 1976)*

Roger Poisson[1], Sandra Legault-Poisson[2], Jean-Philippe Mercier[3], Jean Côté[4] et Edgar Nassif[5]

On reconnaît de plus en plus que la survie des patientes atteintes de cancer du sein n'est pas affectée par les différentes sortes de traitements loco-régionaux utilisés[10,29,30], le pronostic étant essentiellement fonction de la présence ou de l'absence de micro-métastases à distance lors du traitement initial[12]. Si l'on obtient le contrôle local de la maladie d'une façon ou d'une autre, les survies ne semblent pas être affectées. On ne peut espérer améliorer les survies que par la prévention, le diagnostic précoce (dépistage)[19] et l'utilisation d'hormono-chimiothérapie systémique plus efficace[9]. Il ne semble pas que la préservation du sein puisse allonger la survie, d'un autre côté, si elle améliore la qualité de vie et contribue à faire en sorte que les patientes consultent plus précocément, ceci peut indirectement augmenter les taux de survie en général.

Tenant compte de ces hypothèses, nous avons, en 1970, mis en route une étude pilote sur le traitement non-mutilant et individualisé des cancers du sein opérables[25]. Nous ajustions le traitement adjuvant local avec ou sans radiothérapie suivant la grosseur, la localisation et l'aspect macroscopique de la tumeur, considérant que le meilleur choix thérapeutique pour une patiente désireuse de conserver son sein ne devrait pas toujours être le même pour toutes[25], compte tenu de la grande hétérogénéité des cancers du sein. Plus la tumeur primaire est grosse ou plus elle est diffuse (mal circonscrite), plus il y a de chances qu'il existe des foyers microscopiques de cancer à distance[27] et plus il est difficile d'avoir des marges de section saines au pourtour de la tumeur dans ces traitements non-mutilants, surtout si l'on ne se sert pas de radiothérapie d'une façon routinière.

Matériel et technique

De 1970 à 1976 inclusivement, notre institution a traité deux cents trente-trois patientes atteintes de cancer du sein stades I et II pour lesquelles fut pratiquée une exérèse locale élargie de la lésion maligne (fig. 1). Bien souvent, on excisait facilement entre ¼ et ⅓ du parenchyme mammaire en s'assurant que les marges de résection au pourtour du spécimen chirurgical étaient libres de tout envahissement lors de l'opération. Ceci se faisait à l'aide de biopsies extemporanées des quatre points cardinaux du champ opératoire et sur la pièce chirurgicale elle-même pendant que la dissection de l'aisselle, par une contre-incision, se pratiquait dans un but de "staging" histo-pathologique. Au tout début des années 70, nous avions l'habitude de pratiquer des incisions radiaires en particulier pour les lésions des quadrants externes haut situées afin d'accéder à l'aisselle avec plus d'aisance (fig. 2) ; ceci facilitait la dissection axillaire en continuité avec l'exérèse large du spécimen tumoral avec des marges de tissu sain au pourtour. Vers 1973, nous avons plus ou moins abandonné les résections en continuité pour faire presque toujours deux champs opératoires (fig. 3-a), un pour l'exérèse locale élargie et l'autre par une contre-incision pour la dissection de l'aisselle (fig. 3-b), à moins que le cancer soit vraiment très haut situé dans le quadrant supéro-externe. Bien que le quart ou le tiers du parenchyme mammaire étaient excisés, nous avons rarement constaté des déformations du sein à condition qu'il n'y ait pas de reconstruction interne et qu'il n'y ait pas eu de lambeaux façonnés dans le sein lui-même ; quand le plan de dissection préserve une bonne épaisseur de tissu sous-cutané et tapissé de parenchyme mammaire en périphérie (fig. 4), le sein conserve son galbe dans la très grande majorité des cas (fig. 5). S'il y avait un affaissement temporaire, il était très souvent rempli par une certaine accumulation de sérum ou d'hématome contrôlé qui avait vite fait de combler le vide important. À noter que le sein lui-même n'était pas drainé mais que l'aisselle était régulièrement drainée à l'aide d'un drain hémovac. Pour les tumeurs situées superficiellement, l'excision elliptique cutanée était de règle. Avec le temps, nous avons excisé de moins en moins de peau, à part pour les tumeurs assez grosses et situées plutôt superficiellement. D'habitude, on y incluait le fascia profond, ceci pour aider à

1) M.D. Chef du service de chirurgie oncologique, hôpital Saint-Luc. Professeur titulaire, département de chirurgie, Université de Montréal.
2) M.D. Chirurgien, service de chirurgie oncologique, hôpital Saint-Luc. Professeur adjoint de recherche, département de chirurgie, Université de Montréal.
3) M.D. Radiothérapeute, hôpital Maisonneuve-Rosemont. Consultant en radiothérapie à l'hôpital Saint-Luc.
4) M.D. Pathologiste, hôpital Saint-Luc et Université de Montréal.
5) M.D. Chirurgien, service de chirurgie oncologique, hôpital Saint-Luc.

Article reçu le : ***20.1.84***
Avis du comité de lecture le : ***16.2.84***
Acceptation définitive le : ***15.3.84***

Résumé

De 1970 à 1976, nous avons traité 233 cancers du sein à l'aide d'une exérèse locale élargie, avec des marges de section saines de 2 à 3 cm au pourtour de la tumeur. Une dissection de l'aisselle a été faite de routine pour établir un "staging". Nous avons 3 groupes différents de malades dont le traitement loco-régional adjuvant fut basé proportionnellement au stade de la maladie :

GROUPE I : (T0,T1,NO-) comprend 76 cas de cancers précoces, traités uniquement de cette façon, sans radiothérapie ; 11 patientes (14,47%) sont décédées de leur cancer, 13 (17,10%) ont développé des récidives locales nécessitant une nouvelle résection locale dans 7 cas et une mastectomie totale de rattrapage dans 6 cas. Toutes ces récidives locales sont actuellement bien contrôlées. Le taux de survie moyen à 10 ans pour ces patientes est de 85,52%.

GROUPE II : (T1, T2, NO-) comprend 71 cas plus avancés qui reçurent en plus une radiothérapie post-opératoire de 6000 rads en 6 semaines sur le sein résiduel seulement ; 13 (22,53%) sont décédées de leur cancer, 4 ont récidivé localement incluant 2 qui subirent une autre résection locale et 2 qui furent mastectomisées. Ces cas de récidives locales sont bien contrôlés à l'heure actuelle. Le taux de survie moyen à 10 ans dans ce groupe est de 77,46%.

GROUPE III : (T2, T3, N1+) comprend 86 cas plus avancés qui reçurent une radiothérapie cancéricide sur le sein et les aires ganglionnaires ; 39 (45,34%) sont décédées de leur cancer, 7 (8,13%) ont développé des récidives locales. Le taux de survie moyen à 10 ans dans ce groupe de patientes de stade II est de 54,65%.

Après un suivi moyen de 10 ans, cette étude pilote montre que le sein a été préservé sans déformation dans plus de 90% des cas. Elle montre également que les survies dépendent essentiellement de l'état des ganglions et de la grosseur de la tumeur. Les récidives locales ne semblent pas avoir affecté les survies. Nous soupçonnons fortement que les récidives locales dans le sein se comportent comme les récidives ganglionnaires lorsque les ganglions ne sont pas enlevés prophylactiquement mais excisés dès leur détection précoce. C'est dans notre groupe 1 que nous avons le plus de récidives locales (17,10%) et c'est pourtant dans ce groupe que nos survies sont les meilleures... Même si ces cas étaient plus favorables initialement, leur survie brute à 10 ans, de 85,52%, se compare favorablement aux survies des stades I traités classiquement. Si la maladie est bien contrôlée localement, d'une façon ou d'une autre, les survies ne dépendent pas du traitement local mais plutôt de la présence ou de l'absence de micro-métastases à distance. Il ne semble pas que la préservation du sein puisse allonger la survie, d'un autre côté, si elle améliore la qualité de vie et contribue à faire en sorte que les patientes consultent plus précocément, ceci peu indirectement augmenter les taux de survie en général.

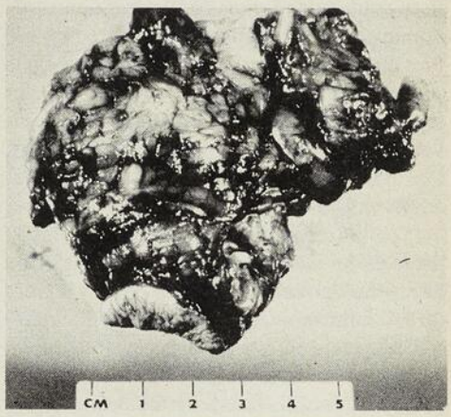


Figure 1 — Le spécimen chirurgical inclut la tumeur maligne avec une marge de tissu sain au pourtour et souvent une ellipse de peau dont l'importance dépend de la grosseur de la tumeur et de sa localisation.

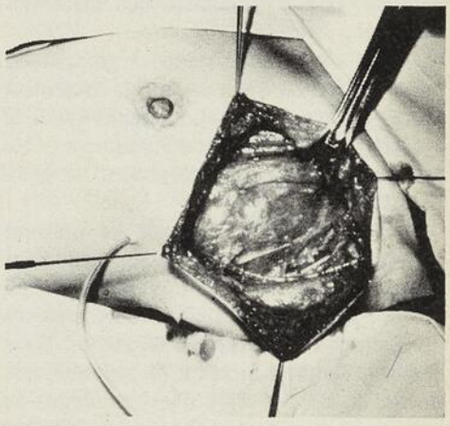


Figure 2 — Nous ne pratiquons qu'un seul champ opératoire seulement si la lésion maligne est située très haut dans le quadrant supéro-externe près de la queue de Spence. Les résections en continuité sont faites de moins en moins.

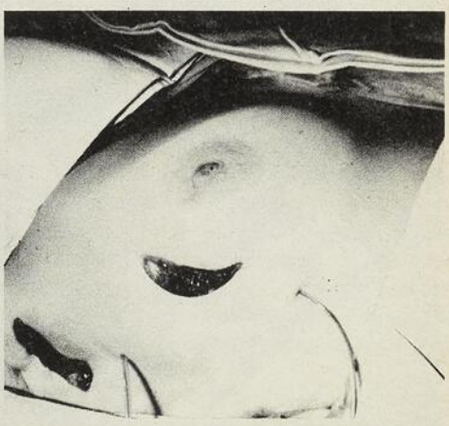


Figure 3a — Nous nous servons de deux champs opératoires, un pour l'exérèse locale élargie, et l'autre pour la dissection de l'aisselle par une contre-incision transverse en faisant attention à ne pas faire communiquer les deux plaies.

distinguer les marges profondes du spécimen et, en profondeur, nous n'avons jamais hésité à pécher plutôt par excès que par omission. Par contre, vis-à-vis de la périphérie du sein, nous nous sommes efforcés de toujours bien garder non seulement le tissu sous-cutané mais également une assez bonne épaisseur du parenchyme mammaire tout au pourtour. Il faut dire que nous nous servons beaucoup d'électro-coagulation sur les parois de l'exérèse locale élargie au niveau du sein résiduel dans un double but, l'un hémostasiant, l'autre pour gagner plusieurs millimètres de "sécurité".

Les plaies ont toujours été refermées en un seul plan (fig. 6), la plupart du temps au dermalon 5-0 avec assez souvent du 6-0 interrompu entre chaque point de 5-0 qui lui, était enlevé au 5e ou 6e jour, alors que les petits points de 6-0 étaient enlevés au 7e ou 8e jour de façon à éviter les marques en échelle si fréquemment observées lors de l'emploi de points matelassés. Cette fermeture en un seul plan a pour but de ne pas laisser de corps étranger à l'intérieur et d'éviter toute induration post-opératoire qui risque facilement d'être confondue, dans le suivi des patientes, avec des possibilités de récidive, tant cliniquement que radiologiquement.

Cette étude réunit 3 groupes de patientes qui ont reçu ou non le traitement complémentaire de radiothérapie selon la grosseur, la localisation de la tumeur et les caractéristiques macroscopiques de cette dernière.

GROUPE I : Dans le premier groupe, on retrouve soixante-seize patientes avec des tumeurs infra-cliniques plus ou moins palpables ou palpables mais de moins de 2 cm et situées loin du mamelon. Dans ces cas, aucun traitement de radiothérapie ne fut utilisé ; à noter que les marges au pourtour du spécimen confirmaient bien l'absence de tout envahissement. Ce groupe inclut seulement des cancers infiltrants du sein stade I, c'est-à-dire moins de 2 cm de diamètre avec des ganglions négatifs à l'examen histo-pathologique.

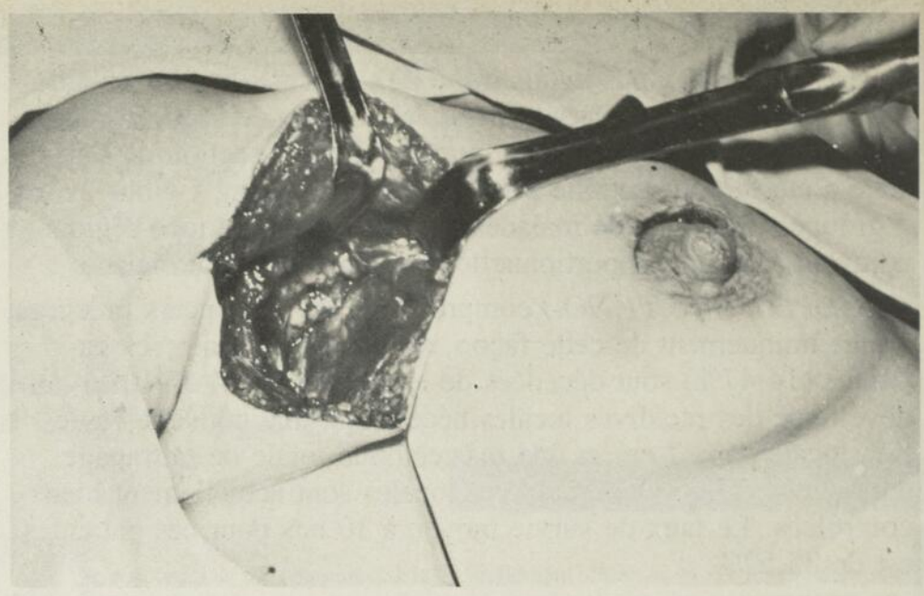


Figure 3b — La dissection de l'aisselle se fait par une contre-incision en s'assurant de ramener 12 à 15 ganglions lymphatiques du niveau 1 et 2 de l'aisselle. La veine axillaire, le nerf du grand dentelé et du grand dorsal sont régulièrement disséqués. Il ne s'agit pas là d'une simple biopsie ganglionnaire ni d'un simple échantillonnage de ganglions.

GROUPE II : Dans le deuxième groupe, on compte soixante et onze patientes avec des lésions primaires plus importantes et moins bien circonscrites ou petites mais assez proches du mamelon. Les ganglions axillaires étaient également négatifs dans ce groupe au point de vue histo-pathologique. Elles ont reçu un traitement chirurgical identique suivi d'une radiothérapie post-opératoire uniquement sur le sein résiduel. Cette radiothérapie fut donnée à l'aide d'un appareil télécobalt Eldorado à 80 cm D.S.P. La dose totale de radiothérapie fut de 6000 rads administrée par deux champs tangentiels avec courbes d'isodose homogène. Les patientes furent traitées 5 jours par semaine, recevant 175 rads par jour, pendant presque 7 semaines.

GROUPE III : Dans le troisième groupe, on compte quatre-vingt-six patientes avec un ou plusieurs ganglions axillaires positifs et des tumeurs primaires d'habitude un peu plus grosses et plus diffuses. Elles ont subi également une exérèse locale élargie avec des marges de tissu sain environnant pas toujours aussi bonnes que celles des 2 premiers groupes. Ces cas furent traités par des doses de radiothérapie post-opératoire également de 6 000 rads sur le sein résiduel mais également aux glanglions lymphatiques des aires tributaires. À partir de 1975, on y associait la chimiothérapie adjuvante au L-PAM et 5-FU (L-PAM, 4 mg/mètre^2, P.O. X 5 q. 6 semaines plus 5-FU, 300 mg/mètre^2, I.V. X 5 q. 6 semaines) pendant 2 ans.

La moyenne d'âge de ces 233 patientes au moment du traitement initial, est relativement jeune et se situe à 49 ans.

Le tableau I schématise ce protocole de "staging" et de traitements indivudualisés. Au point de vue staging, nous nous sommes servis de la classification du TNM de "l'American Joint Committee for Cancer Staging and End Results Reporting".



Figure 4 — On excise facilement entre 1/4 et 1/3 du parenchyme mammaire incluant l'aponévrose profonde du muscle. Le plan de dissection préserve une bonne épaisseur du tissu sous-cutané tapissé de parenchyme mammaire en périphérie.

Résultats

Le recul moyen sur ces patientes est de 10 ans ; il peut s'échelonner sur 13 ans mais n'est jamais inférieur à 7 ans. Cette étude ne bénéficie pas de l'impact des traite-

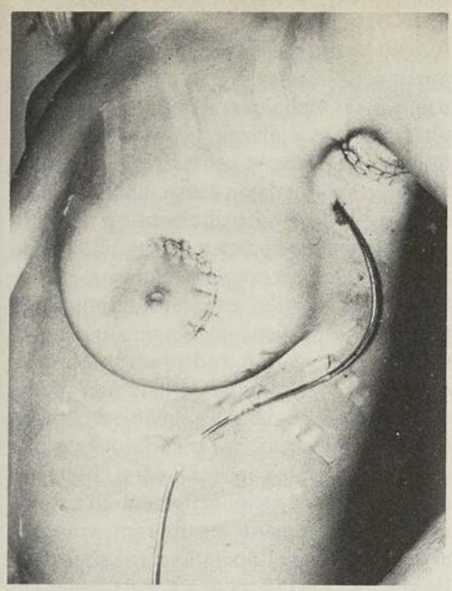


Figure 5 — Malgré l'exérèse du quart ou même du tiers du parenchyme mammaire, le sein est rarement déformé. Le sein n'est pas drainé et regagne son galbe par l'accumulation d'une collection séro-sanguinolente qu'il faut occasionnellement ponctionnée.

ments systémiques à l'exception des patientes du groupe III qui commencèrent à être traitées par chimiothérapie adjuvante au L-PAM et 5-FU au début de 1975. Les récepteurs hormonaux n'ont pas été utilisés ni au point de vue thérapeutique ni comme facteur de pronostic dans la sélection des patientes.

GROUPE I : (76 patientes) Onze patientes (14,47%) de ce groupe sont décédées, 9 de leur cancer et les 2 autres sont probablement décédées de leur cancer à l'étranger ; 3 (3,94%) ont des métastases à distance, 13 (17,10%) ont développé des récidives locales, 7 desquelles furent traitées avec succès par une nouvelle résection locale et 6 nécessitèrent une mastectomie de rattrapage ; ces 13 récidives locales sont vivantes et ne présentent aucune évidence de récidive tant localement qu'à distance.

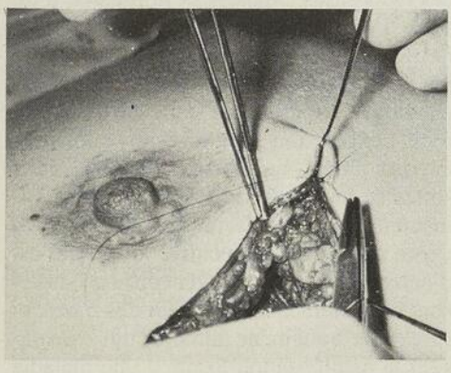


Figure 6 — Les plaies sont toujours refermées en un seul plan sans reconstruction interne dans le but de ne pas laisser de corps étranger à l'intérieur, d'éviter toute induration post-opératoire et de ne pas déformer le sein en tirant sur les ligaments de Cooper.

Le taux de survie moyen, c'est-à-dire l'ensemble des malades contrôlés et non-contrôlés est de 85,52% à 10 ans.

GROUPE II : (71 patientes) Seize patientes (22,53%) sont décédées de leur maladie incluant 6 qui développèrent une récidive locale dans le sein traité juste avant ou peu de temps après l'apparition de la récidive et devinrent des stades IV concomitamment à l'apparition de la récidive locale. Nous ne les incluerons pas dans notre taux de véritables récidives locales car elles ne représentent qu'un aspect local d'une dissémination. Cinq, (7,04%) présentent à l'heure actuelle des métastases à distance pour lesquelles elles sont traitées sans aucune récidive locale au niveau du sein. Quatre (5,63%) ont présenté des récidives locales isolées, 2 furent traitées par mastectomie totale de rattrapage et 2 autres subirent une nouvelle exérèse locale plus un extra "Boost" de 2 000 rads localement et sont bien contrôlées actuellement à tous les points de vue. Notre taux de survie moyen à 10 ans est de 77,46% dans ce groupe qui inclut en fait des véritables stades I et des stades II dans le sens que les tumeurs mesuraient 3, 4 ou même 5 cm de diamètre.

GROUPE III : (86 patientes) De ces 86 patientes, 39 (45,34%) sont décédées de leur maladie par métastases à distance, les ¾ à l'intérieur des 3 premières années qui suivirent le traitement initial. Dix de ces malades ont présenté une récidive au niveau du sein peu de temps avant ou après qu'elles devinrent un stade IV, et ne sont pas incluses dans les récidives locales proprement dites. Sept, (8,13%) présentent des métastases à distance et sont actuellement traitées par chimiothérapie et sont plus ou moins stabilisées. Seulement 7 (8,13%) ont développé une récidive locale confinée au sein, 4 de ces patientes nécessitèrent une mastectomie totale pour contrôler la maladie localement et 3 furent traitées par une nouvelle résection locale. Ces 7 patientes sont actuellement en vie, sans évidence de maladie. Le taux de survie moyen à 10 ans est de 54,65%.

Les quelques patientes qui sont décédées de maladies intercurrentes ont été éliminées de l'étude.

Nous avons réussi à préserver le sein avec ou sans radiothérapie et sans déformation dans plus de 90% des cas, le tout avec un taux acceptable de récidive locale et des survies, à stade égal, comparables à celles des cancers du sein traités par des méthodes plus conventionnelles. La radiothérapie diminue ou retarde le pourcentage des récidives locales et aide à préserver le sein particulièrement dans les cas de lésions plus conséquentes ou plus rapprochées du mamelon. Nos résultats démontrent qu'il y a plus de récidives locales dans le groupe I, alors que les lésions sont plus petites et mieux circonscrites que dans les deux autres groupes. Certains diront que 17% est un taux de récidive locale inacceptable... Nous devons néanmoins réaliser que la moitié fut récupérée par une résection locale avec des résultats à long terme très encourageants. En effet, notre survie moyenne à 10 ans dans ce groupe est de 85,52%. Pour nos stades II, sans ganglion positif (groupe II) et nos stades II avec ganglions positifs (groupe III), nos survies à 10 ans sont respectivement, 77,46% et 54,65%, ce qui est, à notre avis, également fort respectable.

Discussion

Cette étude n'est pas une étude prospective contrôlée randomisée ni multicentrique ; elle a néanmoins l'avantage d'avoir été faite essentiellement dans une seule institution et pour ainsi dire par un seul chirurgien, tant au point de vue de la sélection des cas qu'au point de vue de l'acte opératoire ainsi que du suivi des patientes, ce qui est un avantage inestimable au point de vue de la standardisation et de l'évaluation de l'acte médical. Au début des années 1970, les traitements systémiques d'hormono-chimiothérapie adjuvants étaient encore très expérimentaux et peu connus. Il faut aussi réaliser que les récepteurs hormonaux commençaient à peine à être utilisés et que leur valeur pronostique n'était pas du tout connue à cette époque. De plus, nos connaissances sur la biologie des cancers du sein étaient encore dominées par les théories de Halsted...

À la fin des années 60, début des années 70, on portait beaucoup d'attention à l'exérèse ou à l'irradiation de tous les ganglions susceptibles d'être atteints ou non par le processus métastatique, sans se rendre compte que ces ganglions ne sont pas les coupables mais simplement des marqueurs biologiques qui indiquent, lorsqu'ils sont envahis, que des micro-métastases à distance ont plus de chance d'être présentes que lorsqu'aucun d'entre eux n'est atteint. En d'autres termes, ils sont le miroir qui reflète soit l'agressivité du cancer lui-même soit la mauvaise défense de l'hôte, mais ils ne sont pas les responsables ni les pourvoyeurs d'autres métastases à distance comme l'a très bien démontré l'étude prospective contrôlée et randomisée du NSABP (Protocole B-04)[10]. Nous pensions au début des années 1970, qu'une radiothérapie sur les aires ganglionnaires et le sein était souhaitable lorsque les ganglions étaient envahis compte tenu de la plus grande agressivité du cancer dans ces cas ; à l'inverse, si les ganglions n'étaient pas envahis, une radiothérapie sur les aires ganglionnaires ne nous apparaissait pas nécessaire. Nous n'avons jamais cru que le fait de détruire le plus possible de tissus normaux, chirurgicalement ou par radiothérapie, augmentait les survies[26].

Si nous laissons quelques foyers microscopiques de cancer, malgré une technique rigoureuse, il est probable que tôt ou tard, une récidive aura lieu ; mais si le problème est reconnu et corrigé assez rapidement, les survies ne semblent pas en être affectées. Nous soupçonnons fortement que



Figure 7 — Si une marge de section revient positive ou douteuse à la congélation per-opératoire, une retouche est faite du côté impliqué avant la fermeture de la plaie.

les récidives locales dans le sein se comportent comme les récidives ganglionnaires lorsque les ganglions ne sont pas enlevés prophylactiquement mais excisés dès leur détection précoce. C'est dans notre groupe I que nous avons le plus de récidives locales (17,10%) et c'est pourtant dans ce groupe que nos survies sont les meilleures... Leur survie moyenne à 10 ans est de 85,52% et se compare favorablement aux survies des stades I traités classiquement[14].

Il nous semble cependant que la récidive locale, à moins qu'elle ne soit le résultat d'une faute de technique chirurgicale ou d'erreur d'indication, est souvent l'indicatif d'une maladie cancéreuse virulente (plus anaplasique) et plus souvent associée à des micro-métastases à distance. Bien des cliniciens s'imaginent que c'est la récidive locale qui cause les micro-métastases à distance, alors que les deux phénomènes sont observés souvent ensemble sans qu'il existe nécessairement une relation de cause à effet.

Notre groupe de patientes est relativement jeune. La grande majorité est préménopausée et c'est pour cela que nous avons eu relativement peu de décès par maladies intercurrentes contrairement aux pionniers qui ont commencé surtout chez les patientes âgées parce qu'une opération radicale était peu recommandée à cause de l'état général précaire[8]. Nous avons commencé d'emblée chez les patientes relativement jeunes qui désiraient plus que les personnes âgées conserver leur sein... Nos survies sont bonnes malgré leur âge mais le facteur de sélection a probablement joué pour quelque chose car au début nous étions un peu craintifs et n'avons pas hésité à continuer à faire des mastectomies radicales modifiées dans les cas le moindrement à pronostic péjoratif ; maintenant, nous faisons ces exérèses locales élargies même pour des cas avec un temps de dédoublement rapide, des ganglions palpables et un pronostic réservé car nous savons que le genre de traitement local utilisé ne changera rien au pronostic vital d'où l'importance de mutiler le moins possible. De plus, ces patientes sont traitées agressivement par radiothérapie locale et par traitements systémiques lourds et très précoces.

La multicentricité

La multicentricité du cancer du sein[27] a fait l'objet de vives controverses. Nous reconnaissons son existence mais ne surévaluons pas son importance clinique. Il faut la reconnaître et tâcher d'y faire quelque chose lorsqu'il est encore temps per-opératoirement, à l'aide de congélations et de retouches possibles avant de refermer la plaie (fig. 7). La signification clinique de la multicentricité n'est certainement pas en relation avec son incidence histo-pathologique. Ceci s'applique de même pour la bilatéralité des cancers du sein. Après l'opération il faut se fier à un suivi méthodique de ces patientes, ce qui est un pré-requis dans ce domaine.

Nous distinguons 2 types de multicentricité : la pseudo-multicentricité de voisinage que l'on retrouve habituellement à proximité de la tumeur primaire et qui est due à des foyers d'extension le long des canaux et des lymphatiques, et la multicentricité réelle à distance dans le même sein. Dans le premier cas, nous pensons qu'une exérèse locale élargie adéquate prend soin de cette multicentricité de voisinage. Les examens extemporanés sur la pièce chirurgicale et aux points cardinaux du champ opératoire de l'exérèse locale élargie permettent d'une façon relativement fiable de s'assurer de son existence et d'y faire quelque chose per-opératoirement. En effet, pendant que ces examens histo-pathologiques extemporanés ont lieu, la dissection de l'aisselle se fait concomitamment par une contre-incision et si, à la fin ou pendant la dissection de l'aisselle, le résultat de la congélation sur les marges détermine que l'une d'elles est suspecte ou envahie, il est toujours possible de faire une retouche (fig. 7) dans la mesure où les spécimens ont été bien identifiés et dans la mesure où le sein n'est pas déformé, d'où l'importance d'une technique chirurgicale très soignée. Si techniquement parlant ce n'est plus possible d'élargir la résection, il va falloir effectivement penser à faire une mastectomie sub-totale ou sous-cutanée et insérer une prothèse primairement ou bien nécessairement y associer une radiothérapie post-opératoire complémentaire. Ces notions sont particulièrement importantes pour les chirurgiens-oncologues qui ne se servent pas d'une radiothérapie post-opératoire systématique. Quant à la multicentricité réelle dans les cas bien choisis, elle ne semble pas être plus fréquente que celle qui cause le cancer bilatéral. Elle peut être détectée occasionnellement en examinant attentivement les mammographies avant ou pendant l'opération et se situe dans l'ordre de 12 à 15% pour les vrais stades I et augmente en général en relation avec la grosseur de la tumeur excepté pour les épithéliomas médullaires ou circonscrits, qui, même à 3, 4 ou 5 cm ont très peu de multicentricité à distance[27].

Les récidives locales

En premier lieu, il faut faire une distinction entre les récidives qui sont dans le sein proprement dit et les récidives loco-régionales comme par exemple des nodules para-sternaux, des nodules à la base de l'aisselle dont il est difficile de dire, même au point de vue pathologique, si ce sont des récidives ganglionnaires basses ou de véritables récidives à l'intérieur du parenchyme mammaire de la queue de Spence. Malgré que nos dissections axillaires ont rarement été faites en continuité avec l'exérèse locale élargie, et qu'elles ne constituaient pas un évidement axillaire radical complet anatomiquement parlant, elles ont toujours ramené une bonne douzaine de ganglions des niveaux I et II de l'aisselle et notre taux de récidive axillaire à 10 ans n'est que de 2%. Nous avons également observé occasionnellement des nodules cutanés situés assez loin en périphérie du sein et qui sont plutôt des métastases cutanées et le prélude à un stade IV plutôt qu'une véritable récidive locale. Toutes ces nuances ne sont pas un jeu de mots pour n'importe quel clinicien-oncologue expérimenté dans ce domaine, d'où l'expression "vraie récidive locale". Grosso modo, nous avons observé deux sortes de récidives locales dans le sein lui-même traité d'une façon non-mutilante. Il existe une forme de récidive locale qui est d'habitude massive, souvent diffuse, survenant fréquemment à l'intérieur des 2 ans qui suivent le traitement initial et qui est souvent la manifestation locale d'une maladie disséminée. Cette forme de récidive locale peut être comparée dans le sein à un "iceberg" et est en relation avec la nature anaplasique du cancer lui-même. Nous n'avons pas non plus inclu dans nos "vraies" récidives locales ces cas spéciaux d'échec local

au traitement qui se manifestent quelques semaines avant ou après l'apparition évidente du stade IV ou des récidives régionales comme ces modules para-sternaux ou métastases cutanées très en périphérie du sein souvent associées, dans un laps de temps relativement court, à d'autres signes ou symptômes de maladie systémique.

L'autre forme de récidive locale dans le sein est la vraie récidive locale, une forme isolée qui découle soit d'une technique d'exérèse chirurgicale inadéquate, soit d'une mauvaise indication initiale ou encore d'un nouveau cancer primaire dans le sein lui-même. Cette dernière forme peut survenir n'importe quand après le traitement initial, d'habitude à un taux uniforme et ce, pour de nombreuses années. Nous avons observé de ces vraies récidives locales survenant 10, 12 ou 13 ans après le traitement initial, d'où l'importance d'un suivi rigoureux même après 5 ans d'observation. Il est difficile dans ces cas de savoir si l'on a affaire à une récidive locale ou à un nouveau primaire. C'est surtout dans ces vraies récidives locales isolées qu'une ré-résection locale est souvent possible sans nécessairement faire de mastectomie de rattrapage. De toute façon, avant de faire une mastectomie pour récidive, une preuve histopathologique de récidive est nécessaire. Au début de notre série, nous nous sommes laissés prendre sur la foi d'une mammographie positive, d'une clinique positive, avec évidemment l'histoire d'un cancer antérieur. Ceci était avant l'avènement des cytoponctions et de leur grande fiabilité. Certaines images radiologiques, artéfacts, nécrose graisseuse, zone de densité fibreuse étoilée, peuvent donner le change pour une récidive évidente. D'où l'importance de ne jamais assumer qu'il s'agit d'une récidive malgré le fait qu'un cancer dans le même sein a déjà été présent. Lorsque le traitement n'est pas classique, une récidive locale n'est pas nécessairement un signe de mauvais augure alors qu'après une mastectomie radicale modifiée classique, suivie ou non de radiothérapie, une récidive locale ou loco-régionale est souvent le signe avant-coureur d'un stade IV. Beaucoup de gens ont peur des récidives locales, pensant que ce sont les récidives locales qui donnent lieu à des métastases à distance et c'est ce qui a freiné longtemps cette recherche clinique... Il reste que si cette récidive locale est détectée et corrigée précocément, soit par une ré-résection locale ou par une mastectomie totale de rattrapage, l'histoire naturelle de la maladie ne semble pas être affectée, épargnant de la sorte beaucoup de chirurgie et de radiothérapie prophylactique de routine. Il est maintenant admis que les mastectomies radicales modifiées sans radiothérapie donnent plus de récidives loco-régionales que la mastectomie radicale classique avec radiothérapie[28]. Dans les cas des cancers du sein à temps de dédoublement rapide, avec récepteurs hormonaux négatifs[15] et ganglions positifs, l'exérèse locale élargie ne change pas plus leur évolution que ne le faisait la mastectomie radicale modifiée ou classique avec ou sans radiothérapie ; cependant la mastectomie totale et la radiothérapie ont davantage tendance à masquer ce qui se passe localement. Encore une fois, ces assertions n'impliquent pas que nous sous-estimons la gravité de laisser des foyers microscopiques de cancer en place ; en effet, qu'elle que soit la signification réelle des récidives locales, même si elles ne sont pas les coupables ni les pourvoyeuses de métastases à distance, elles impliquent néanmoins une réintervention à coup sûr, peuvent compromettre la préservation du sein et causent toujours beaucoup d'anxiété en relation avec la maladie elle-même et la possibilité d'un pronostic plus grave...

La radiothérapie

La radiothérapie diminue ou retarde le pourcentage de récidive locale et aide à préserver le sein particulièrement dans les cas de lésions plus grosses, plus diffuses ou plus rapprochées du mamelon. En effet, nos résultats démontrent qu'il y a plus de récidives locales dans le groupe I, alors que les lésions sont plus petites et mieux circonscrites que dans les deux autres groupes. Il est connu que la radiothérapie diminue les récidives locales à la suite de mastectomies radicales modifiées ou radicales classiques. Il en est de même lorsque le sein est préservé, mais comme la plupart des gens se servent de radiothérapie post-opératoire dans ces cas, peu peuvent parler avec expérience du traitement non-mutilant des cancers du sein sans radiothérapie obligatoire. Ceci n'est pas l'objet de cette communication, d'autres suivront... En règle générale, nos récidives locales prennent au moins deux fois plus de temps à se manifester lorsque le patient est irradié que lorsqu'il ne l'a pas été, à moins qu'il ne s'agisse d'une récidive précoce massive en relation avec un stade IV imminent. Notre taux de contrôle après l'exérèse locale élargie avec radiothérapie est meilleur que celui des écoles préconisant le traitement primaire du cancer du sein par radiothérapie ou l'exérèse-biopsie (tumorectomie) associée à la radiothérapie post-opératoire de routine, sans faire attention aux marges[1,5,6,7,23,24]. Pour les cas qui vont recevoir de la radiothérapie, nous croyons qu'il est préférable d'avoir des marges saines, car, rétrospectivement, nous avons remarqué que les cas qui récidivaient avaient plus souvent démontré des marges douteuses ou contenant des foyers microscopiques de cancer bien que certains de ces cas sont néanmoins contrôlés par la radiothérapie. Il est possible qu'il s'agisse-là de cas nécessairement plus avancés ou plus malins que ceux qui ont des marges saines... Une chose est certaine, c'est que nous croyons qu'il est important de bien documenter les marges de l'exérèse locale élargie et de s'assurer qu'elles soient négatives surtout si l'on n'adjoint pas la radiothérapie de routine ; nous sommes persuadés que cette radiothérapie n'est pas nécessaire dans tous les cas, bien que le sous-groupe de patientes qui n'en a pas besoin n'est pas encore scientifiquement documenté, ni individualisé.

En 1970, nous avons employé des doses de radiothérapie peut-être un peu trop fortes, puisqu'un bon tiers de nos patientes ont développé des télangiectasies plusieurs années après leurs traitements. Par contre, notre taux de récidive locale chez les patientes irradiées selon cette technique, est inférieur à celui que nous obtenons lorsque l'on administre seulement 5000 rads conventionnellement. Cette réduction des récidives locales est-elle suffisamment significative pour justifier l'augmentation des effets secondaires ? Là aussi, seules des études prospectives contrôlées et randomisées pourront répondre clairement à cette question.

Conclusion

Les taux de survies moyens, c'est-à-dire incluant les malades contrôlés

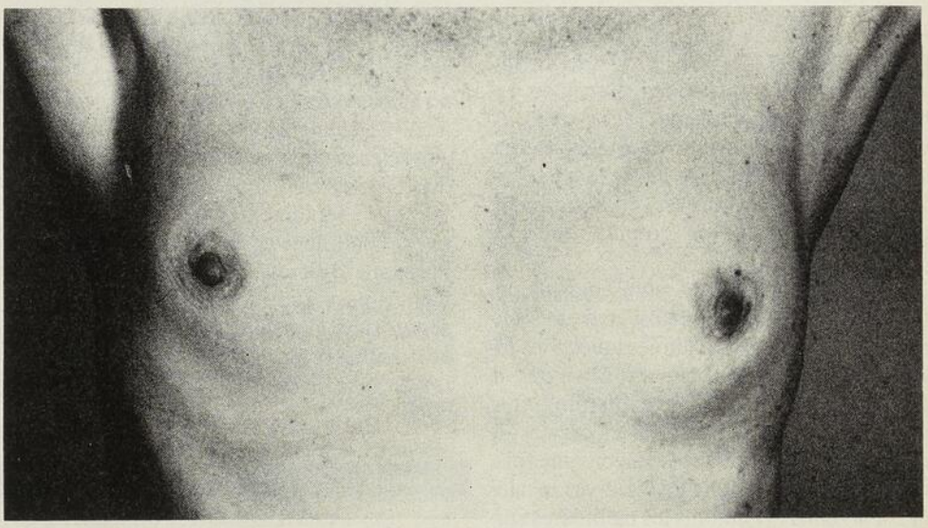


Figure 8 — Patiente de stade I opérée en 1972, à l'aide d'une exérèse locale élargie et dissection de l'aisselle sans radiothérapie, bien contrôlée localement et à distance 11 ans plus tard.

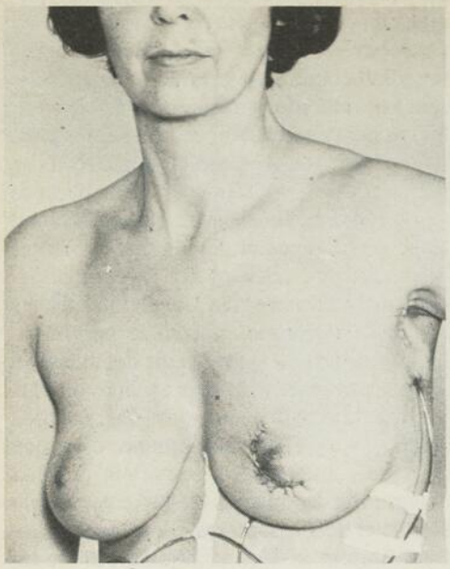


Figure 9a — Patiente opérée au début de 1972 pour un épithélioma infiltrant de 5 cm de diamètre sans ganglion axillaire positif. Elle a subi une radiothérapie sur le sein résiduel en post-opératoire.



Figure 9b — Même patiente 12 ans plus tard, bien contrôlée localement et à distance.

ou en métastase pour les T1, T2, NO, MO sont de l'ordre de 95% à 5 ans, ce qui montre bien les difficultés d'évaluer des traitements comparatifs pour les stades précoces de cancer du sein. De toute façon, que ce soit pour les récidives locales ou les survies, un recul de 10 ans est nécessaire avant de pouvoir parler en connaissance de cause...

Notre groupe I représente uniquement les vrais stades I, non seulement cliniques mais également pathologiques ; les tumeurs ont moins de 2 cm et il n'y a pas de ganglion axillaire prouvé histologiquement ; c'est ce qui explique les survies de l'ordre de 85,5% à 10 ans. Encore une fois, notre groupe I a le plus de récidives locales (17,1%) mais néanmoins les meilleures survies ; même si les cas étaient plus favorables initialement, les récidives locales ne semblent pas avoir affecté les survies car

Tableau I

Le traitement non-mutilant des cancers du sein par exérèse locale élargie avec ou sans radiothérapie

(Expérience personnelle de 1970 à 1976 sur 233 patientes)

Groupe	Stade	Grosseur de la tumeur	Localisation	Marges de résection	Radiothérapie
I (76 patientes)	Stade I T0, T1, NO, MO	<2 cm bien circonscrite	Loin du mamelon	très large et libre de tout envahissement	Aucune
II (71 patientes)	Stade I et II (sans ganglion positif) T1, T2, NO, MO	2 à 5 cm	N'importe où à l'intérieur du sein	Pas tout à fait aussi large	Sur le sein résiduel seulement
III (86 patientes)	Stade II (avec ganglions positifs) T1, T2, T3, N+, MO.	jusqu'à 5, 6 et même 7 cm	N'importe où à l'intérieur du sein	Très mince et possibilité de cancer microscopique dans les marges	Sur le sein résiduel et les aires ganglionnaires tributaires

85,5% de survie à 10 ans est fort respectable. Probablement que ces résultats pourraient être améliorés si la valeur discriminative des récepteurs hormonaux avait été prise en considération. Dans les 15% de celles qui sont décédées, plusieurs devaient avoir des récepteurs négatifs mais on ne le sait pas... Quant aux survies des deux autres groupes, à 10 ans, elles nous paraissent favorablement comparables, à stade égal, à celles des séries de cancers du sein traités classiquement. De plus, nos patientes n'ont pour ainsi dire pas bénéficié des traitements modernes d'hormono-chimiothérapie. Le diagnostic précoce, l'amélioration dans les traitements systémiques adjuvants, l'éducation du public sont aussi des facteurs qui jouent en notre faveur pour promouvoir ces traitements non-mutilants.

Bientôt, ce sera aux spécialistes qui continuent à pratiquer la mastectomie radicale modifiée d'une façon intempestive de prouver le bien-fondé de leur méthode, car on reconnaît de plus en plus que la survie des patientes souffrant d'un cancer du sein n'est pas affectée par le traitement locorégional utilisé, le pronostic étant essentiellement fonction de la présence ou de l'absence de micro-métastases à distance lors du traitement initial. Si l'on obtient le contrôle local de la maladie d'une façon ou d'une autre, les survies ne devraient pas être affectées...

Seulement des études prospectives, contrôlées et randomisées comme le Protocole B-06 du National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project pourront aboutir à des conclusions scientifiques sur ces multiples problèmes biologiques soulevés lors d'études-pilotes comme la nôtre...

Summary

From 1970 to 1976 inclusively, two hundred and thirty three breast cancer patients, stages I and II, have been treated at our Institution by a wide local excision of the malignant lesion, including easily a quarter to a third or more of the breast parenchyma around it, with resection margins proven clear of all invasion at the time of the operation. A dissection of the axillary nodes (levels I and II) was performed in all cases for histological staging. The frozen sections of the margins were taken on the patient's side at the four walls of the operative field on the residual breast, while the axillary dissection was being performed through a counter transverse incision in the axilla. Although easily a quarter to a third of the breast parenchyma has been routinely removed, we have seen very few breast deformities, provided no inside reconstruction was done and also provided we stayed away from the subcutaneous tissue, avoiding to raise flaps in the breast, always keeping a rim of parenchymal breast tissue all around the wide local excision cavity. When the tumor was situated superficially, a small ellipse of skin had to be removed.

This study consists of three groups of patients, subsequently defined, with local adjuvant radiotherapy treatment given proportionally to the stage of the disease.

Group I (stage I, T0,T1,NO,MO) includes 76 patients with minimal and well circumscribed tumors, 2 cm or less and situated away from the nipple, with pathologically negative nodes. They were treated only surgically as described above, without any post-operative radiotherapy ; 11(14.47%) patients of this group have died, 13(17.10%) have developed a true local recurrence, 7 of whom were treated surgically by a new local excision and 6 by a salvage mastectomy. The mean 10 year survival rate is of 85.52%.

Group II (stage II without positive nodes) includes 71 cases of larger lesions, 2 cm to 5 cm, with also negative nodes. These received the same surgical treatment plus 6000 rads (administered in 6 weeks) on the

Tableau II

Le traitement non-mutilant des cancers du sein par exérèse locale élagie avec ou sans radiothérapie

Résultats

Groupe	Récidives locales "vraies"	Métastases à distance	Décès	Survie brute à 10 ans
I (76 patientes) T0, T1, N0, M0	17,10% (13)	3,94% (3)	14,47% (11)	85,52%
II (71 patientes) T1, T2, N0, M0	5,63% (4)	7,04% (5)	22,53% (16)	77,46%
III (86 patientes) T1, T2, T3, N1, MO	8,13% (7)	8,13% (7)	45,34% (39)	54,65%

residual breast only, 16(22.53%) patients of this group have died of their disease, 4(5.63%) developed an isolated local recurrence, 2 of these were treated by a new local excision and 2 by a total mastectomy. The mean 10 year survival rate is of 77.46%.

Group III (stage II with positive nodes) includes 86 patients more advanced locally, with positive nodes. These were treated surgically the same way. However, tumorocidal doses of irradiation were administered to the breast and also to the lymph node drainage areas ; 30(45.34%) died of their disease, 7(8.13%) developed a local recurrence, 3 of these were re-resected locally and are alive and well, 4 had a total mastectomy. The mean 10 year survival rate is of 54.65%.

The overall mean follow-up is of 10 years.

These 3 groups were not designed to be comparable, however, some personal observations can be made : it is possible to preserve the breast with little or no deformity in more than 90% of the cases. The survival rates depend mainly on the degree of nodal involvment and on the size of the tumor ; however, they do not seem to be related to the rate of local recurrence. Our highest rate of local recurrence (17.10%) is found in our group I which has the best survival rate !

Obviously, this group represents patients with a more favorable prognosis, yet these new treatments, although they give rise to more local recurrences, do not seem to affect the crude survival rates which compare favorably, stage for stage, to the ones obtained by more classical treatments.

Even if we believe that local recurrences in the great majority of the cases are not the instigator of systemic spread, we do not think that they are trivial phenomenons... We do not advocate to leave microscopic foci of cancer behind...

However, the authors do not believe that radiotherapy should be administered as a routine, just in case... when the breast is preserved; some patients appear to do just as well without radiotherapy. The smaller and the better circumscribed the lesion, the less multicentricity there is, and the easier it is to control the cancer with a non-mutilating purely surgical treatment without radiotherapy. On the other hand, for larger lesions or lesions closer to the nipple or lesions less circumscribed, radiotherapy added to this selective surgery becomes mandatory in order to preserve the breast with an acceptable percentage of local recurrence.

Bibliographie

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

2.Atkins H., Hayward J.L., Klugman D.J., Wayle A.B. : Treatment of early breast cancer : a report after ten years of clinical trial. Br. Med. J., 1972 ; 2 :423-429.

3.Brinkley D., Haybittle J.L. : Treatment of stage 11 carcinoma of the female breast. Lancet, 1971 ; 2 :1086-1087.

4. Burn J.I. : "Early" breast cancer : the Hammersmith trial : an interim report. Br. J. Surg., 1974 ; 61 :762-765.

5.Calle R., Fletcher G.H., Pierquin B. : Les bases de la radiothérapie curative des épitheliomas mammaires. J. Radiol. Electrol., 1973 ; 54 :929-938.

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

7.Canellos George P., Hellman Samuel et Veronesi Umberto : The Management of Early Breast Cancer. N. Eng. J. Med., 1982 ; 306 :1432.

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

9.Fisher Bernard, Redmond Carol, Brown Ann, Wolmark Norman, Wittliff James, Fisher Edwin R. and other National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) investigators : Treatment of Primary Breast Cancer with Chemotherapy and Tamoxifen. N. Engl. J. Med., 1981 ; 305 :1-6.

10.Fisher Bernard, Wolmark Norman, Redmond Carol, Deutsch Melvin, Fisher Edwin R. and participating National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) investigators : Findings from NSABP Protocol No. B-04 : Comparison of Radical Mastectomy with Alternative Treatments : 11. The Clinical and Biologic Significance of Medial-Central Breast Cancers. Cancer, 1982 ; 48 :1863-1872.

11.Fisher E.R., Redmond C.K., Liu H., Rochette H. et Fisher B. : Correlation of Estrogen Receptor and Pathologic Characteristics of Invsive Breast Cancer. Cancer, 1980 ; 45 :349-353.

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

13.Haagenson C.D. : A great leap backward in the treatment of carcinoma of the breast. Jama, 1973 ; 224 :1181-1183.

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

15.Hartveit F., Maartmann-Moe H., Stoa K.F., Tangen M. et Thorsen T. : Early recurrence in estrogen receptor-negative breast carcinomas : Preliminary report. Acta. Chir. Scand., 1980 ; 146 :93-95.

16.Hayward J.L. : The guy's trial of treatments of "Early" Breast Cancer. World J. Surg., 1977 ; 1 :314-316.

17.Langlands Allan O., Prescott Robin J. et Hamilton Thomas : Clinical trial in management of operable cancer of the breast. Br. J. Surg., 1980; 67 :170-174.

18.Montague E.D., Guiterrez A.E., Barker J.L., Tapley N. du V., Fletcher G.H. : Conservation surgery and irradiation for the treatment of favorable breast cancer. Cancer, 1979 ; 43 :1058-1061.

19.Moskowitz Myron et Gartside Peter S. : Evidence of breast cancer mortality reduction : agressive screening in women under age 50. AJR., 1982 ; 138 : 911-916.

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

21.Nealson T.F., Nkongho A. Jr., Grossi C. et Gillooley J. : Pathologic identification of poor prognosis stage I (T1, N0, M0) cancer of the breast. Ann. Surg., 1979 ; 190 : 129-132.

22.Nemoto Takuma, Vana Josef, Bedwani Ramex N., Baker Harvey W., Mc Gregor Frank H., et Murphy Gérald : Management and survival of female breast cancer : results of a national survey by the American College of surgeons. Cancer, 1980 ; 45 : 2917-2924.

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

24.Pierquin B., Owen R., Maylin C. et coll. : Radical radiation therapy of breast cancer. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1980 ; 6 : 17-24.

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

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

27.Rosen P.P., Fracchia A.A., Urban J.A. et coll. : "Residual" mammary carcinoma following simulated partial mastectomy. Cancer, 1975 ; 35 : 739-747.

28.Turner L., Swindell R., Bell W.G.T., Hartely R.C., Tasker J.H., Wilson W.W., Alderson M.R. et Leck I.M. : Radical versus modified radical mastectomy for breast cancer. Ann. R. Coll. Surg. Engl., 63 : 239-243.

29.Veroseni U., Saccozzi R., Del Vecchio M. et Banfi A. : Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. N. Eng. J. Med., 1981 ; 305 : 6-11.

30.Wise L., Mason A.Y., Ackerman L.V. : Local excision and irradiation ; an alternative method for the treatment of early mammary cancer. Ann. Surg., 1971 ; 174 : 392-401.

CAPOTEN
(captopril)

COMPRIMÉS de 25, 50 et 100 mg

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

EFFETS

Le mécanisme d'action de CAPOTEN (captopril) n'a pas encore été complètement élucidé. Il semble diminuer la tension artérielle et avoir un rôle adjuvant dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, principalement par la suppression du système rénine-angiotensine-aldostérone; toutefois il ne semble pas y avoir de relation cohérente entre les niveaux de rénine et la réaction au médicament. La rénine, enzyme synthétisée par les reins, est libérée dans la circulation où elle agit sur un substrat de globuline plasmatique, pour produire l'angiotensine I, décapeptide relativement inerte. L'angiotensine I est ensuite convertie par l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) en angiotensine II, vasoconstricteur endogène puissant. L'angiotensine II stimule également la sécrétion d'aldostérone du cortex surrénalien, contribuant ainsi à la rétention de sodium et de liquide.

CAPOTEN empêche la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II, en inhibant l'enzyme de conversion de l'angiotensine, un peptidyldipeptide de carboxyhydrolase.

L'ECA est identique à la "bradykininase" et CAPOTEN peut également intervenir dans la dégradation du peptide vasodépresseur, la bradykinine. Toutefois, l'efficacité du captopril aux doses thérapeutiques semble sans rapport avec la potentialisation des effets de la bradykinine.

L'inhibition de l'ECA entraîne une diminution de la concentration d'angiotensine II plasmatique et une augmentation de l'activité de la rénine plasmatique (ARP), cette dernière résultant d'une perte de rétro-action négative sur la libération de rénine, due à une réduction de concentration d'angiotensine II. La réduction de concentration d'angiotensine II entraîne une diminution de la sécrétion d'aldostérone et, par conséquent, de légères augmentations des niveaux de potassium sérique.

Les effets antihypertensifs persistent pendant une période plus longue que la période démontrable d'inhibition de l'ECA en circulation. On ignore si l'ECA présente dans l'endothélium vasculaire est inhibée plus longtemps que l'ECA en circulation dans le sang.

L'administration de CAPOTEN entraîne une réduction de la résistance périphérique artérielle chez les hypertendus, sans aucune modification ou avec une augmentation du débit cardiaque. On note une augmentation du flot sanguin rénal à la suite de l'administration de CAPOTEN et le taux de filtration glomérulaire est habituellement inchangé.

La diminution de la tension artérielle est souvent maximale 60 à 90 minutes après l'administration orale d'une dose unique de CAPOTEN. La durée de l'effet semble reliée à la dose. La diminution de la tension artérielle peut être progressive. Ainsi, pour obtenir le maximum d'effets thérapeutiques, il peut être nécessaire de poursuivre le traitement pendant plusieurs semaines. Les effets du captopril et des diurétiques du type thiazide sur la diminution de la tension artérielle semblent additifs. Par contre, le captopril et les bêta-bloquants provoquent ensemble des effets moindres que les effets additifs des deux produits.

La tension artérielle est diminuée presque d'autant en position debout et en supination. Les effets orthostatiques et la tachycardie sont rares, mais peuvent se produire chez les malades dont le volume sanguin est diminué. La cessation brusque de l'administration de CAPOTEN ne s'est pas accompagnée d'une augmentation rapide de la tension artérielle.

Chez les malades souffrant d'insuffisance cardiaque, CAPOTEN a diminué de façon significative la résistance vasculaire générale (post-charge), la pression pulmonaire au niveau des capillaires (précharge) et la résistance vasculaire pulmonaire; par ailleurs, il a augmenté le débit cardiaque (index de battement) et la durée de tolérance à l'effort. On a observé une amélioration clinique dans le cas de certains malades chez qui les effets hémodynamiques aigus étaient minimaux.

Chez les rats et les chats, les études indiquent que CAPOTEN ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique de façon significative.

Pharmacocinétique: Après l'administration orale de doses thérapeutiques de CAPOTEN, il se produit une absorption rapide, les pics sériques étant atteints après environ une heure. La présence d'aliments dans le tractus gastro-intestinal réduit l'absorption d'environ 30 à 40 p. cent. Après avoir marqué le produit au carbone-14, on a noté que l'absorption minimale moyenne était d'environ 75 p. cent. Au cours d'une période de 24 heures, plus de 95 p. cent de la dose absorbée est éliminée dans l'urine dont 40 à 50 p. cent sous forme inchangée. Il semblerait toutefois que ce chiffre peut être inférieur chez les malades souffrant d'insuffisance cardiaque. La majeure partie de ce qui reste est un dimère disulfide de captopril et du disulfide de captopril-cystéine.

Environ 25 à 30 p. cent du médicament en circulation est lié aux protéines plasmatiques. La demi-vie apparente d'élimination de la radioactivité totale dans le sang est probablement inférieure à 3 heures. Il n'est pas possible en ce moment de déterminer de façon précise la demi-vie du captopril sous forme inchangée; toutefois, elle est probablement inférieure à 2 heures.

Chez les malades dont la fonction rénale est normale, l'absorption et la répartition d'une dose marquée ne sont pas altérées après sept jours d'administration du captopril. Chez les malades souffrant d'insuffisance rénale toutefois, il se produit une rétention de captopril (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

INDICATIONS

Étant donné qu'on a signalé des effets secondaires graves (voir MISE EN GARDE), CAPOTEN (captopril) est indiqué pour le traitement des hypertendus qui, ayant suivi des traitements à base de polythérapie médicamenteuse, n'ont pas obtenu des résultats satisfaisants ou ont subi des effets nocifs inacceptables.

En général, les traitements à base de polythérapie médicamenteuse comportent des combinaisons d'un diurétique, d'un agent qui agit sur le système nerveux sympathique (tel qu'un bêta-bloquant) et d'un vasodilatateur.

CAPOTEN est efficace seul mais, chez les sujets décrits plus haut, il doit généralement être utilisé en combinaison avec un diurétique du type thiazide. Les effets du captopril et des thiazides sur la diminution de la tension artérielle semblent additifs.

CAPOTEN est indiqué chez les malades souffrant d'insuffisance cardiaque qui n'ont pas réagi de façon appropriée au traitement classique à base de diurétique et de digitaline ou chez ceux dont la maladie ne peut être jugulée par un tel traitement. CAPOTEN doit être utilisé en combinaison avec des diurétiques et de la digitaline.

CONTRE-INDICATIONS

CAPOTEN (captopril) est contre-indiqué chez les malades qui ont des antécédents d'hypersensibilité à ce médicament.

MISE EN GARDE

Protéinurie: Une protéinurie totale supérieure à 1 g par jour a été signalée chez 1,2 p. cent des malades recevant le captopril; un syndrome néphrotique s'est produit chez environ un quart de ceux-ci. L'existence d'une maladie rénale antérieure a augmenté la probabilité d'apparition de protéinurie. Environ 60 p. cent des malades touchés présentaient des signes de maladie rénale antérieure. Les autres n'avaient aucun trouble rénal connu. Dans la plupart des cas, la protéinurie a diminué ou disparu en six mois, indépendamment de l'interruption du traitement au captopril, mais elle a persisté chez certains malades. Les paramètres de la fonction rénale, tels que le taux d'azote uréique sanguin et de créatinine, ont rarement été altérés chez les malades atteints de protéinurie.

On a trouvé chez presque tous les malades atteints de protéinurie, qui recevaient du captopril et qui ont subi une biopsie, une glomérulopathie membraneuse, qui pourrait être reliée au médicament. Ce fait n'est toutefois pas sûr, car ces malades n'ont pas subi de biopsie avant le traitement et la glomérulopathie membraneuse pourrait être en relation avec l'hypertension en l'absence du traitement au captopril.

Comme la plupart des cas de protéinurie sont survenus au huitième mois de traitement avec captopril, les malades qui prennent ce médicament devraient se soumettre à des déterminations des protéines urinaires (détermination avec bâtonnet indicateur dans l'urine du matin ou détermination quantitative pendant une période de 24 heures) avant le traitement; environ tous les mois, pendant les neuf premiers mois et de façon périodique par après. Lorsque la protéinurie persiste ou lorsqu'elle est faible, des déterminations quantitatives, pendant une période de 24 heures, permettent d'obtenir des renseignements plus précis. Chez les malades qui présentent une protéinurie supérieure à 1 g par jour, ou une protéinurie croissante, les bénéfices et les risques du traitement au captopril devraient être évalués.

Neutropénie/Agranulocytose: La neutropénie (<300/mm³), accompagnée d'hypoplasie myéloïde (probablement liée au médicament), a été observée chez environ 0,3 p. cent des malades traités avec le captopril. Environ la moitié des malades atteints de neutropénie ont manifesté des infections de la cavité orale ou des infections généralisées, ou encore d'autres symptômes du syndrome d'agranulocytose. La plupart des malades atteints de neutropénie présentaient une hypertension grave et une diminution de la fonction rénale. Environ la moitié d'entre eux souffraient de lupus érythémateux disséminé, ou d'une autre maladie autoimmune ou du collagène. On avait souvent utilisé un traitement à base d'une combinaison de médicaments, y compris une thérapie immunosuppressive dans certains cas. Les doses quotidiennes de captopril chez les malades souffrant de leucopénie étaient relativement élevées, surtout au regard de leur insuffisance rénale.

La neutropénie est apparue 3 à 12 semaines après le début du traitement au captopril et elle s'est développée relativement lentement, le nombre de leucocytes atteignant son point minimum en 10 à 30 jours. Le nombre de neutrophiles est redevenu normal en l'espace d'environ deux semaines (sauf chez deux malades qui sont morts d'un état septique).

Le captopril doit être utilisé avec prudence chez les malades atteints d'insuffisance rénale, d'une maladie autoimmune grave (en particulier le lupus érythémateux disséminé), ou qui prennent d'autres médicaments dont on connaît l'effet d'altération des leucocytes ou des réactions immunes.

Chez les malades particulièrement prédisposés (tel qu'indiqué ci-dessus), une numération des leucocytes et une numération différentielle devraient être faites avant le début du traitement, à intervalles d'environ deux semaines durant les trois premiers mois du traitement et, ensuite, de façon périodique.

Le risque de neutropénie chez les sujets qui sont moins gravement malades, ou qui reçoivent de plus faibles doses, semble moins important. Chez ces malades il est donc suffisant de pratiquer la numération des leucocytes toutes les deux semaines, pendant les trois premiers mois de traitement, et de façon périodique par la suite. La numération différentielle devrait être pratiquée lorsque les leucocytes sont <4000/mm³, ou lorsque le nombre de leucocytes avant traitement est réduit de moitié.

Il faut avertir tous les malades traités avec le captopril de signaler tout signe d'infection, par exemple maux de gorge, fièvre. Si on soupçonne la présence d'une infection, il faut immédiatement procéder à une numération sanguine.

Comme l'interruption du traitement au captopril et aux autres médicaments provoque généralement un retour rapide à la normale du nombre de leucocytes, si la neutropénie est confirmée (nombre de neutrophiles <1000/mm³) le médecin devrait cesser l'administration de captopril et surveiller étroitement l'état du malade.

Hypotension: On a signalé une hypotension excessive chez certains malades hypertendus. Cet état est la conséquence possible de l'utilisation du captopril chez les malades présentant une forte déplétion de volume ou de sodium, comme ceux traités avec des diurétiques d'une façon intensive, tels que les malades souffrant d'insuffisance cardiaque grave (voir PRÉCAUTIONS [Interactions médicamenteuses]).

Dans le cas de l'insuffisance cardiaque, lorsque la tension artérielle était normale ou faible, on a noté, chez la moitié des malades environ, une diminution transitoire de la tension artérielle moyenne supérieure à 20 p. cent. Cette hypotension passagère peut se manifester après n'importe laquelle des doses initiales. Elle ne produit aucun symptôme ou un léger étourdissement de courte durée, même si, dans de rares cas, elle a été associée avec de l'arythmie ou des troubles de conduction.

L'hypotension a nécessité l'interruption du traitement avec le médicament chez 3,6 p. cent des malades souffrant d'insuffisance cardiaque.

A CAUSE DE LA CHUTE POTENTIELLE DE LA TENSION ARTÉRIELLE CHEZ CES MALADES, IL FAUT INSTITUER LE TRAITEMENT SOUS UNE ÉTROITE SURVEILLANCE MÉDICALE. Une dose initiale faible peut minimiser l'effet hypotenseur (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Il faut suivre les malades de près pendant les deux premières semaines de traitement et chaque fois qu'on augmente la dose de CAPOTEN ou du diurétique. L'hypotension ne constitue pas en soi une raison pour interrompre le traitement au CAPOTEN. Si les symptômes associés sont gênants ou persistants, on peut habituellement les soulager en réduisant ou bien la dose de CAPOTEN ou bien celle du diurétique.

PRÉCAUTIONS

Insuffisance rénale:
Hypertension: Certains malades souffrant de maladie rénale, en particulier ceux qui sont atteints d'une sténose grave de l'artère rénale, ont accusé des augmentations du taux d'azote uréique sanguin et de créatinine sérique après la diminution de la tension artérielle provoquée par le captopril. Une diminution de la dose de captopril et/ou l'interruption de l'administration du diurétique peuvent être nécessaires. Pour certains de ces malades, il peut être impossible de rendre la tension artérielle normale et de maintenir une perfusion rénale appropriée.

Insuffisance cardiaque: Environ 20 p. cent des malades présentent des élévations stables d'azote uréique sanguin et de créatinine sérique supérieures de 20 p. cent à la normale ou à la ligne de base lors d'un traitement prolongé au captopril. L'état de moins de 5 p. cent des malades, qui souffraient en général d'une grave maladie rénale préexistante, a exigé l'interruption du traitement à cause de niveaux de créatinine qui augmentaient progressivement; l'amélioration subséquente dépend probablement de la gravité de la maladie rénale sous-jacente. (voir EFFETS, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, EFFETS NOCIFS [Résultats anormaux des épreuves de laboratoire]).

Sténose valvulaire: D'après certaines données théoriques, on se préoccupe du fait que les malades souffrant de sténose aortique peuvent présenter un risque particulier de diffusion coronarienne diminuée lors du traitement avec des vasodilatateurs, étant donné que la diminution de la post-charge est moins prononcée chez eux.

Chirurgie/Anesthésie: Chez les malades devant subir une opération majeure ou au cours d'une anesthésie à l'aide d'agents qui entraînent l'hypotension, le captopril bloquera la formation d'angiotensine II secondaire à la libération compensatrice de rénine. Si l'on pense que l'hypotension est entraînée par ce mécanisme, elle peut être corrigée par une expansion de volume.

Interactions médicamenteuses:
Malades qui prennent des diurétiques: Les malades qui prennent des diurétiques, et particulièrement ceux qui en prennent depuis peu, de même que les sujets soumis à un régime alimentaire hyposodé ou à une dialyse, pourront présenter, à l'occasion, une réduction soudaine de la tension artérielle, au cours des trois premières heures qui suivent l'administration de la dose initiale de captopril (voir MISE EN GARDE).

La possibilité de production d'effets hypotensifs peut être réduite, soit par l'interruption de l'administration de diurétiques, soit par l'augmentation de l'apport sodique, environ une semaine avant le début du traitement au CAPOTEN (captopril). Sinon, il faut assurer une surveillance médicale pendant au moins trois heures après l'administration de la dose initiale. Si l'hypotension survient, le malade doit être placé en supination et, au besoin, il doit recevoir une perfusion intraveineuse de soluté physiologique. Cette hypotension transitoire n'est pas une contre-indication à l'administration des doses suivantes, qui seront administrées sans difficulté lorsque la tension artérielle aura augmenté après l'expansion du volume.

Agents qui ont une action de vasodilatation: On ne dispose pas de données sur les effets d'une utilisation concomitante d'autres vasodilatateurs chez les malades souffrant d'insuffisance cardiaque et qui prennent CAPOTEN. C'est pourquoi, il faudrait, dans la mesure du possible, interrompre avant le traitement au CAPOTEN, l'administration de la nitroglycérine et d'autres nitrates (comme ceux utilisés pour le traitement de l'angine) ou d'autres médicaments ayant une action vasodilatatrice. Si on reprend le traitement avec ces médicaments pendant le traitement avec CAPOTEN, cette administration doit se faire avec prudence et, éventuellement, à des doses moins élevées.

Agents qui causent la libération de rénine: Les effets du captopril seront augmentés par les agents antihypertenseurs qui entraînent la libération de rénine.

Agents qui agissent sur l'activité sympathique: Le rôle du système nerveux sympathique peut être particulièrement important pour maintenir la tension artérielle chez les malades recevant du captopril seul ou accompagné de diurétiques. Par conséquent, les substances qui agissent sur l'activité sympathique (c'est-à-dire les agents qui bloquent les neurones ganglionnaires ou adrénergiques), doivent être utilisées avec prudence. Les médicaments qui bloquent les récepteurs bêta-adrénergiques ajoutent un certain effet antihypertenseur au captopril, mais l'effet global est moindre que l'effet additif des deux produits.

Dans l'insuffisance cardiaque, il faut exercer une extrême prudence étant donné que la stimulation du sympathique est une action vitale qui maintient la fonction circulatoire et l'inhibition par un bêta-bloquant comporte toujours le danger potentiel de diminuer davantage la contractilité du myocarde.

Agents qui augmentent le taux de potassium sérique: Comme le captopril diminue la production d'aldostérone, une élévation du taux de potassium sérique peut se produire. Les diurétiques conservateurs de potassium comme la spironolactone, le triamtérène ou l'amiloride, ou les suppléments de potassium, ne doivent être administrés qu'en cas d'hypokaliémie certaine, et dans ce cas-là avec prudence car ils peuvent engendrer une augmentation significative des niveaux de potassium sérique.

Interactions des épreuves de laboratoire avec le médicament: Le captopril peut entraîner de faux résultats positifs au test d'urine pour la détermination des niveaux d'acétone.

Grossesse: Le captopril s'est révélé embryocide chez les lapines lorsqu'il a été administré à des doses de 2 à 70 fois (en mg/kg) la dose maximale recommandée chez l'humain. Les effets embryocides marqués chez les lapines étaient probablement dus à une diminution particulièrement marquée de la tension artérielle entraînée par le médicament chez cette espèce.

Le captopril s'est également prouvé embryocide chez la brebis, à des doses similaires à celles administrées chez l'humain.

Des doses de captopril équivalant à 400 fois la dose recommandée chez l'humain, administrées à des rates enceintes au cours de la gestation et de la lactation, ont entraîné une réduction du taux de survie des nouveau-nés.

Aucun effet tératogène (malformations) n'a été observé après l'administration de fortes doses de captopril chez les hamsters, les rates et les lapines.

Aucune étude appropriée et bien contrôlée n'a été menée chez les femmes enceintes. Le captopril ne devrait donc être utilisé durant la grossesse que si les bénéfices éventuels justifient les risques pour le foetus.

Allaitement: Les concentrations de captopril dans le lait humain sont d'environ 1 p. cent de celles qu'on retrouve dans le sang maternel. L'effet des faibles concentrations de captopril sur le nourrisson allaité au sein n'a pas été déterminé. Il faut administrer le captopril avec prudence aux femmes qui allaitent et, en général, dans ce cas, l'allaitement devrait être interrompu.

Utilisation chez l'enfant: L'innocuité et l'efficacité du produit chez les enfants n'ont pas été établies. Toutefois, on possède un nombre limité de données sur l'utilisation du captopril chez des enfants de 2 mois à 15 ans, atteints d'hypertension secondaire et d'insuffisance rénale de divers degrés. La posologie, basée sur le poids, était comparable à celle qui était administrée aux adultes. CAPOTEN ne devrait être utilisé chez les enfants que si d'autres mesures antihypertensives se sont révélées inefficaces.

Renseignements aux malades: Il faut avertir les malades de signaler rapidement toute indication d'infection (par exemple, maux de gorge, fièvre) qui pourrait être signe de neutropénie ou d'oedème évolutif qui, à son tour, serait relié à la protéinurie et au syndrome néphrotique.

On doit prévenir tous les malades qu'une transpiration excessive et une déshydratation peuvent entraîner une chute excessive de la tension artérielle à cause de la réduction du volume de liquide. Les autres causes de diminution de volume, telles que les vomissements et les diarrhées, peuvent aussi entraîner une chute de tension. Dans ces cas, les malades devraient être avisés de consulter leur médecin.

Il faut avertir les malades de ne pas interrompre momentanément ou définitivement la médication antihypertensive sans l'avis de leur médecin.

Il faut prévenir les malades traités pour l'insuffisance cardiaque grave qu'ils doivent augmenter leurs activités physiques lentement.

Il faut avertir les malades qu'ils doivent prendre CAPOTEN une heure avant les repas (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Bien qu'aucun cas de surdosage n'ait été signalé jusqu'à maintenant, son traitement, le cas échéant, devrait être symptomatique.

La correction de l'hypotension doit être le premier souci. L'expansion du volume à l'aide d'une perfusion intraveineuse de soluté physiologique est le traitement de choix pour rétablir la tension artérielle.

Le captopril peut être retiré de la circulation générale par hémodialyse.

EFFETS NOCIFS

Effets rénaux: Un ou deux malades sur cent ont manifesté une protéinurie (voir MISE EN GARDE).

Chacun des symptômes suivants a été signalé chez environ 1 ou 2 malades sur 1 000; leur relation avec l'administration du médicament n'est pas certaine. Il s'agit d'insuffisance rénale, polyurie, oligurie et miction fréquente.

Effets hématologiques: La neutropénie et l'agranulocytose, étant probablement reliées à l'administration du médicament, se sont produites chez environ 0,3 p. cent des malades traités avec le captopril (voir MISE EN GARDE). Deux de ces malades sont morts à la suite d'un état septique.

Effets dermatologiques: Des éruptions souvent accompagnées de prurit, et parfois de fièvre et d'éosinophilie, se sont produites chez environ 10 sur 100 des malades, généralement au cours des quatre premières semaines du traitement. Elles étaient habituellement de type maculopapulaire, et rarement du type de l'urticaire. L'éruption est généralement légère et disparaît en quelques jours après une réduction de la dose, un traitement à court terme à l'aide d'antihistaminiques et/ou l'arrêt de la thérapie; une rémission peut survenir, même si le traitement au captopril est poursuivi. Le prurit, sans éruption, s'est produit chez environ 2 malades sur 100. Entre 7 et 10 p. cent des malades souffrant d'éruptions cutanées présentaient également une éosinophilie et/ou des concentrations significatives d'anticorps antinucléaires. On a aussi noté la présence de lésion de type pemphigoïde réversible et une photosensibilité.

L'oedème angioneurotique du visage, des membranes muqueuses de la bouche ou des extrémités a été observé chez environ 1 p. cent des malades et est réversible lors de l'arrêt du traitement au captopril. On a signalé un cas d'oedème laryngien.

Le rougissement ou la pâleur ont été signalés chez 2 à 5 malades sur 1 000.

Effets cardiovasculaires: L'hypotension est survenue chez environ 2 malades sur 100 souffrant d'hypertension et environ un malade sur 5 souffrant d'insuffisance cardiaque. Voir MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS (Interactions médicamenteuses) en ce qui a trait à l'hypotension lors du début du traitement au captopril.

La tachycardie, les douleurs sternales et les palpitations ont été observées chez environ 1 malade sur 100.

L'angine de poitrine, l'infarctus du myocarde, le syndrome de Raynaud et l'insuffisance cardiaque se sont produits chez 2 ou 3 malades sur 1 000.

Altération du goût: Environ 7 malades sur 100 ont accusé une diminution ou une perte de la gustation. L'altération du goût est réversible et disparaît généralement en 2 à 3 mois même avec la continuation de l'administration du médicament. La perte de poids pourrait être entraînée par la perte du goût.

Effets gastro-intestinaux: Irritation gastrique, douleurs abdominales, nausées, vomissement, diarrhée, anorexie et constipation. On a signalé des cas de stomatose, évoquant les ulcères aphteux.

Autres: Paresthésie des mains, maladie du sérum, toux, dyspnée, bronchospasme, sécheresse de la bouche, insomnie, fatigue, malaises, étourdissements, impuissance, perte de la libido, troubles de la vue, prurit et/ou sécheresse des yeux.

Résultats anormaux des épreuves de laboratoire: On a noté chez quelques malades des élévations du taux d'enzymes hépatiques, mais aucune relation causale n'a été établie entre ces symptômes et l'utilisation du captopril. De rares cas d'ictère cholostatique et de lésion hépatocellulaire, accompagnée de cholestase secondaire, ont été signalés en association avec l'administration de captopril.

Une élévation transitoire du taux d'azote uréique sanguin et de créatinine sérique peut se produire, surtout chez les malades dont le volume de liquide est diminué ou qui souffrent d'hypertension rénovasculaire. En cas de réduction rapide de la tension artérielle sérieusement élevée ou de longue durée, le taux de filtration glomérulaire peut diminuer de façon transitoire (voir PRÉCAUTIONS).

De légères augmentations des concentrations de potassium sérique se produisent souvent, particulièrement en cas d'insuffisance rénale (voir PRÉCAUTIONS).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

CAPOTEN (captopril) doit être administré une heure avant les repas. Les doses doivent être ajustées selon les individus.

Hypertension: Avant de commencer le traitement, il faut prendre en considération le traitement récent à l'aide de médicaments antihypertensifs, le degré d'élévation de la tension artérielle, la restriction de sel et les autres circonstances cliniques. Si c'est possible, une semaine avant le début du traitement avec CAPOTEN, il faut interrompre chez le malade le traitement antihypertensif précédent.

La dose initiale de CAPOTEN est de 25 mg, trois fois par jour. Si on n'a pas obtenu une réduction satisfaisante de la tension artérielle après une ou deux semaines, on peut augmenter la dose à 50 mg, trois fois par jour.

Si après une à deux autres semaines, on n'a pas encore obtenu une réduction satisfaisante, on peut ajouter une faible dose d'un diurétique du type thiazide (par exemple, l'hydrochlorothiazide, à 25 mg par jour). La dose de diurétique peut être augmentée à des intervalles d'une à deux semaines jusqu'à ce que l'on atteigne la dose antihypertensive maximale habituelle.

S'il faut obtenir une plus grande réduction de la tension artérielle, on peut encore augmenter la dose de CAPOTEN à 100 mg, trois fois par jour et ensuite, si c'est nécessaire, à 150 mg, trois fois par jour (en continuant d'administrer le diurétique). La dose habituelle varie entre 25 et 150 mg, trois fois par jour. Il ne faut pas dépasser une dose maximale quotidienne de 450 mg de CAPOTEN.

Chez le malade atteint d'hypertension d'évolution rapide ou maligne, lorsqu'on ne peut interrompre le traitement courant aux antihypertenseurs ou lorsque l'on doit ramener la tension artérielle rapidement à des niveaux normaux, on peut cesser la médication antihypertensive déjà commencée et initier rapidement le traitement au CAPOTEN à raison de 25 mg trois fois par jour, sous une étroite surveillance médicale. La dose quotidienne de CAPOTEN peut être augmentée toutes les 24 heures jusqu'à ce que l'on obtienne une diminution satisfaisante de la tension artérielle ou jusqu'à ce que l'on atteigne la dose maximale de CAPOTEN. Dans ce type de traitement, on peut ajouter un diurétique puissant, comme par exemple, le furosémide.

On peut également utiliser les bêta-bloquants de façon concomitante au traitement avec CAPOTEN (voir PRÉCAUTIONS [Interactions médicamenteuses]), mais les effets des deux médicaments sont moindres que les effets additifs des deux produits.

Insuffisance cardiaque: Avant de commencer le traitement, il faut prendre en considération le traitement récent à l'aide de diurétiques et la possibilité d'une forte déplétion sel/volume. Chez les malades ayant une tension artérielle normale ou faible qui ont subi un traitement énergique avec des diurétiques et qui peuvent présenter une hyponatrémie et/ou une hypovolémie, l'administration d'une dose minimale de 6,25 ou de 12,5 mg, trois fois par jour, peut minimiser l'ampleur ou la durée de l'effet hypotenseur (voir MISE EN GARDE, [Hypotension]). Chez ces malades, on peut augmenter la posologie jusqu'à l'obtention de la dose quotidienne habituelle dans les quelques jours qui suivent.

Pour la plupart des malades, la dose quotidienne initiale, est habituellement de 25 mg, trois fois par jour. Après avoir atteint une dose de 50 mg, trois fois par jour, il faudrait retarder, si possible, de nouvelles augmentations pendant au moins deux semaines, afin de pouvoir déterminer si une réaction satisfaisante se produit. La plupart des malades à l'étude ont présenté une amélioration clinique satisfaisante à des doses de 50 ou de 100 mg, trois fois par jour. Il ne faut pas excéder une dose maximale quotidienne de 450 mg de CAPOTEN (captopril).

CAPOTEN doit être utilisé en combinaison avec un diurétique et de la digitale. Il faut instituer le traitement au CAPOTEN sous une étroite surveillance médicale.

Ajustement de la dose en cas de trouble rénal: Comme CAPOTEN est excrété principalement par les reins, les taux d'excrétion sont réduits chez les malades qui souffrent de troubles rénaux. Chez ceux-ci, les niveaux de captopril se stabiliseront plus tard et s'élèveront davantage pour une certaine dose quotidienne que chez les malades dont la fonction rénale est normale. Par conséquent, ces malades peuvent réagir à des doses plus petites ou moins fréquentes.

De la même façon, chez les malades atteints de troubles rénaux importants, la dose initiale quotidienne de CAPOTEN doit être réduite et, pour les ajustements, les augmentations de doses doivent être plus petites et faites lentement (à des intervalles d'une à deux semaines). Après l'obtention de l'effet thérapeutique désiré, il faut diminuer lentement la dose pour déterminer la dose minimale efficace. Lorsque le traitement concomitant au diurétique est nécessaire, un diurétique de l'anse (par exemple le furosémide), plutôt qu'un diurétique du type thiazide, sera préférable chez les malades souffrant de troubles rénaux graves.

Le tableau ci-contre, basé sur des considérations théoriques, peut être utile en tant que guide pour minimiser l'accumulation de médicament.

Clearance de la créatinine (mL/min/1,73 m²)	*Intervalle posologique (heures)*
>75	8
75-35	12-24
34-20	24-48
19-8	48-72
7-5	72-108
	(3 à 4,5 jours)

Le captopril est hémodialysable.

PRÉSENTATION

CAPOTEN (captopril) est présenté en comprimés dont les teneurs sont les suivantes:

25 mg de captopril — blanc, carré, d'un côté sécable en quatre, et de l'autre, portant l'inscription CAPOTEN 25.

50 mg de captopril — blanc, ovale, biconvexe, sécable avec une rainure interrompue, portant l'inscription SQUIBB d'un côté et CAPOTEN 50 de l'autre.

100 mg de captopril — blanc, ovale, biconvexe, sécable avec une rainure interrompue, portant l'inscription SQUIBB d'un côté et CAPOTEN 100 de l'autre.

Entreposage: Conserver à la température ambiante et à l'abri de l'humidité. Garder le flacon hermétiquement clos.

Monographie du produit disponible sur demande

Squibb Canada Inc., 2365, Côte-de-Liesse, Montréal (Québec) H4N 2M7

SQUIBB

Valeur du test de surcharge orale en calcium pour le diagnostic de l'hyperparathyroïdie primaire

F. Gilbert[1], P. D'Amour[2], M. Gascon-Barré[3], J.M. Boutin[1], L. Dufresne[5], J.P. Perreault[4], J. Havrankova[2], R. Bélanger[5] et R. Matte[5]

Résumé

Nous avons voulu étudier si le rendement diagnostic des dosages de parathormone (PTH) sérique et d'AMP cyclique urinaire lors d'hyperparathyroïdie primaire serait amélioré lors d'un test de surcharge orale en calcium. Pour ce faire, nous avons mesuré ces deux paramètres par dosage radioimmunologique, avant et après surcharge orale de 1 g de calcium, chez huit patients avec hyperparathyroïdie primaire (HPP) mais aussi chez cinq patients normocalciuriques (NC) et six patients hypercalciuriques (HC) avec calculs rénaux récidivants. À jeun, avant la surcharge orale en calcium, le groupe des HPP avait une valeur moyenne de PTH sérique et d'AMP cyclique urinaire significativement plus élevée que les deux autres groupes. Individuellement cependant, trois patients présentaient des valeurs normales de PTH sérique et quatre des valeurs normales d'AMP cyclique urinaire. Avec la surcharge orale de calcium, on observait une diminution de ces deux paramètres chez les NC et les HC, mais non chez les HPP. Individuellement cependant, trois patients avec HPP répondaient de façon paradoxale à une légère élévation de leur calcémie, en élevant leur PTH sérique et leur AMP cyclique urinaire ; deux de ces patients avaient des valeurs normales avant la surcharge orale de calcium. Cinq patients avec HPP diminuaient ces mêmes paramètres lors d'une légère élévation de leur calcémie ; un seul patient, parmi eux, présentait des valeurs normales avant et après la surcharge, mais inappropriées devant l'hypercalcémie. En résumé le test de surcharge calcique peut améliorer le rendement diagnostic des dosages de PTH sérique et d'AMP cyclique urinaire surtout en révélant un comportement paradoxal de ces paramètres durant une élévation de la calcémie lors d'hyperparathyroïdie primaire.

Les dosages de parathormone (PTH) sérique[1-5] et d'AMP cyclique urinaire[5-11] sont devenus très utiles lors de la confirmation d'un diagnostic d'hyperparathyroïdie primaire chez des patients hypercalcémiques avec ou sans histoire de lithiases rénales récidivantes. Environ 5 à 15% de ces patients vont cependant avoir des valeurs normales de ces deux paramètres[1-11] ; il est alors possible d'augmenter le rendement diagnostic de ces deux dosages en interprétant les

1) M.D., département de médecine et de chirurgie, hôpital Saint-Luc et Université de Montréal.
2) M.D., chercheur-boursier du Conseil de recherches médicales du Canada, Centre de recherches cliniques, hôpital Saint-Luc. Département de médecine, hôpital Saint-Luc et Université de Montréal.
3) Ph.D., chercheur-boursier du Conseil de recherches médicales du Canada, Centre de recherches cliniques, hôpital Saint-Luc. Département de pharmacologie, Université de Montréal.
4) M.D., F.R.C.S.(c), département de chirurgie, hôpital Saint-Luc et Université de Montréal.
5) M.D., F.R.C.P.(c), département de médecine, hôpital Saint-Luc et Université de Montréal.

Ce travail a été subventionné par des bourses du Conseil de recherches médicales du Canada et de la Fondation des maladies du rein du Canada.

Mots-clefs :
Hyperparathyroïdie primaire, parathormone, AMP cyclique urinaire.

Tirés à part :
Docteur Pierre D'Amour, Centre de recherches cliniques, hôpital Saint-Luc, 1058, rue Saint-Denis, Montréal (Québec) H2X 3J4.

Article reçu le : *20.1.84*
Avis du comité de lecture le : *20.2.84*
Acceptation définitive le : *5.3.84*

valeurs comme inappropriées pour la valeur de calcium sérique mesurée[3,11]. Nous avons voulu savoir s'il serait possible d'augmenter le rendement diagnostic des dosages de PTH sérique et d'AMP cyclique urinaire lors d'hyperparathyroïdie primaire en pratiquant ces dosages après une surcharge orale en calcium. À ce jour, ce test a surtout été utilisé pour identifier différentes populations parmi les patients hypercalciuriques avec calculs rénaux récidivants[12-14]. Il offre l'avantage d'une facilité d'exécution face aux tests de suppression de sécrétion de la PTH sérique ou de l'AMP cyclique urinaire utilisant l'infusion i.v. ou i.m. de calcium[15-17].

Nous avons donc comparé les résultats de PTH sérique et d'AMP cyclique urinaire obtenus avant et après une surcharge orale de calcium chez des patients atteints d'hyperparathyroïdie primaire mais aussi chez des patients ayant des calculs rénaux récidivants et une normocalciurie ou une hypercalciurie. Les résultats indiquent que ce test améliore le rendement diagnostic de ces deux tests lors d'hyperparathyroïdie primaire après surcharge calcique orale.

Matériel et méthodes

Choix des patients

La majorité des patients étudiés provenaient de la clinique des calculs de l'hôpital Saint-Luc à Montréal ou étaient adressés au service d'endocrinologie du même hôpital, avec un diagnostic présomptif d'hyperparathyroïdie primaire. Tous avaient une histoire d'urolithiase.

Dix-neuf patients ont été étudiés et subdivisés en trois groupes suivant leur calcémie et leur calciurie des 24 heures sur une diète à 1000 mg de calcium, 1200 mg de phosphore et 90 mEq de sodium. Cinq patients étaient normocalcémiques (Ca_s<10,5 mg%) et normocalciuriques (Ca_u<300 mg/24 hres), 6 normocalcémiques (Ca_s<10,5 mg%) et hypercalciuriques (Ca_u>300 mg/24 h) alors que huit patients étaient hypercalcémiques (Ca_s>10,5 mg%). Ces huit patients furent éventuellement explorés chirurgicalement pour hyperparathyroïdie primaire et un adénome parathyroïdien unique fut retrouvé dans chaque cas.

Un consentement signé fut obtenu de chaque patient participant à l'étude.

Protocole expérimental

Après au moins 3 jours de diète contrôlée (1000 mg de calcium, 1200 mg de phosphore et 90 mEq de sodium) et une nuit à jeun, tous les patients furent hydratés avec de l'eau distillée per os (moyennant une dose d'attaque de 5 ml/kg à 7 h suivie d'une prise de 5 ml/kg/h répartie aux 15 minutes pendant six heures) pour assurer un débit urinaire adéquat. Après deux heures d'hydratation, une collecte urinaire d'une durée d'une heure pour mesurer la créatinine, la calciurie et l'AMP cyclique et une ponction veineuse pour détermination du calcium, du phosphore, de la créatinine et de la PTH sérique étaient faites. Par la suite, 1 g de gluconate de calcium (Sandoz Pharmaceuticals, Whitby, Ontario), dilué dans l'eau distillée, était ingéré par chaque patient. Trois collectes urinaires consécutives, d'une durée d'une heure chacune, étaient faites pour mesurer de nouveau la créatinine, la calciurie et l'AMP cyclique. Un prélèvement sanguin était effectué 1 h ½ et 3 heures après la prise de calcium pour mesurer le calcium, le phosphore et la PTH sériques.

Méthodes biochimiques

Le phosphore, le calcium et la créatinine sériques et urinaires furent mesurés par méthodes standard adaptées pour multianalyseur. L'AMP cyclique urinaire fut dosée à l'aide d'un dosage radioimmunologique commercial (New England Nuclear, Boston, Mass.) La marge d'erreur intra-dosage pour duplicatat était de 14%. La PTH sérique a été mesurée par un anticorps (C-52) développé dans notre laboratoire[18] et dirigé contre la portion carboxylterminale de l'hormone. Nous avons utilisé la parathormone bovine marquée à l'iode 125 comme traceur isotopique et la parathormone humaine (1-84) comme standard. Les valeurs normales sous une diète standard varient entre 0 et 600 pg/ml. La marge d'erreur intra-dosage pour triplicatats est de 18,7%. Tous les échantillons d'un même patient ont été mesurés simultanément à l'intérieur du même dosage. Pour exprimer les résultats en mg ou nmol/100 ml de filtrat glomérulaire, la formule suivante a été utilisée :

$$\frac{\text{Substance mesurée dans les urines (mg ou nmol/100 ml)}}{\text{Créatine dans les urines (mg/100 ml)}} \times \text{Créatine sérique}$$

Analyses statistiques

La moyenne des résultats et leur écart type ont été calculés. Les différences entre les groupes et à l'intérieur d'un même groupe ont été évaluées à l'aide d'une analyse de variance et d'un test de "t" pour valeurs pairées respectivement. Les valeurs illustrées après la surcharge calcique orale correspondent aux valeurs maximales ou minimales obtenues pour chaque paramètre durant les trois heures suivant l'ingestion du calcium.

Résultats

Les caractéristiques physiques des patients étudiés sont résumées dans le tableau I. Plus de mâles étaient présents dans le groupe de patients normocalcémiques et hypercalciuriques ; de plus, ces patients étaient légèrement plus jeunes que les patients avec normocalcémie et normocalciurie ou que les patients avec hyperparathyroïdie primaire.

Les caractéristiques biochimiques de chaque groupe de patients avant et après surcharge calcique orale sont résumées dans le tableau II. Avant la surcharge, les patients avec hyperparathyroïdie primaire avaient une calcémie, une parathormone sérique, une calciurie et une AMP cyclique urinaire plus élevées et un phosphore sérique plus bas que les patients des deux autres groupes. Seule une calciurie à jeun plus élevée permettait de distinguer les patients normocalcémiques et hypercalciuriques des patients normocalcémiques et normocalciuriques.

Après une surcharge orale de 1 g de calcium, la calcémie s'élevait d'environ 0,5 mg% dans tous les groupes. Cette légère augmentation amenait une diminution de la PTH sérique et de l'AMP cyclique urinaire, de même qu'une augmentation de la calciurie et de la phosphatémie chez les patients normocalcémiques et normocalciuriques et chez les patients normocalcémiques et hypercalciuriques. Seule la calciurie plus élevée distinguait à nouveau ce dernier groupe du précédent. Chez les patients avec hyperparathyroïdie primaire, l'élévation de la calcémie amenait une élévation de la phosphatémie et de la calciurie sans influencer de façon significative la

Tableau I

Caractéristiques des différents groupes étudiés

Groupes / Paramètres	Urolithiases, normocalcémie et normocalciurie	Urolithiases, normocalcémie et hypercalciurie	Hyperparathyroïdie primaire
Nombre	5	6	8
♂/♀	3/2	5/2	4/4
Âge	38 ± 9,3 (29-53)	29 ± 5,1 (22-35)	41 ± 15,6 (16-57)

Tableau II

Résultats du test de surcharge calcique dans les différents groupes étudiés

Groupes / Paramètres	Urolithiases, normocalcémie et normocalciurie	Urolithiases, normocalcémie et hypercalciurie	Hyperparathyroïdie primaire
A Ca_s (mg/dl)	9,68 ± ,48	9,53 ± ,33	11,34 ± ,93 ▪ + +
V PO_{4s} (mg/dl)	3,58 ± ,46	3,55 ± ,46	2,84 ± ,53 ▪ +
A PTH_s (pg/ml)	478 ± 81	226 ± 92	1320 ± 948 ▪ ▪ +
N Ca_u (mg/100 ml FG)	,091 ± ,023	,141 ± ,033 ◇	,216 ± ,045 ▪ ▪ + + +
T $AMPc_u$ (nmol/100 ml FG)	3,13 ± ,94	3,01 ± ,42	5,67 ± 2,14 ▪ +
A Ca_s (mg/dl)	10,1 ± ,43***	9,98 ± ,31*	12,10 ± 1,19 ▪ ▪ ▪ + + **
P PO_{4s} (mg/dl)	3,90 ± ,47**	3,83 ± ,39*	3,12 ± 0,67 ▪ + *
R PTH_s (pg/ml)	354 ± 133*	118 ± 37*	1175 ± 680 ▪ ▪ +
E Ca_u (mg/100 ml FG)	,190 ± ,054*	,330 ± ,092 ◇ **	,373 ± ,103 + + **
S $AMPc_u$ (nmol/100 ml FG)	2,15 ± 1,20*	2,30 ± ,38*	5,86 ± 2,52 ▪ ▪ + +

Comparaison inter-groupes par analyse de variance : NN vs NH, ◇ ; NN vs HPP, + ; NH vs HPP, ■ ; p<,05, ◇, +, ■ ; <,01, ◇◇, ++, ■■ ; <,001, ◇◇◇, +++, ■■■.
Comparaison intra-groupes avant vs après surcharge calcique par «T» pairé : p<,05, * ; <,005, ** ; <,0005, ***. Pour observations des groupes, cf. figure 1.

PTH sérique ou l'AMP cyclique urinaire. Après la surcharge calcique, les patients avec hyperparathyroïdie primaire démontraient toujours une calcémie, une parathormone sérique, une AMP cyclique urinaire plus élevées et une phosphatémie plus basse que les patients des deux autres groupes. Cependant, si leur calciurie demeurait plus élevée que celle des patients normocalcémiques et normocalciuriques, elle était maintenue égale à celle des patients normocalcémiques et hypercalciuriques ; ceci s'explique par la grande augmentation de la calciurie de ce dernier groupe lors de la surcharge calcique.

Une analyse détaillée des variations observées tant de la PTH sérique que de l'AMP cyclique urinaire lors de la surcharge calcique s'avère intéressante surtout chez les patients avec hyperparathyroïdie primaire (figure 1). En fait, tous les patients normocalcémiques et normocalciuriques ou normocalcémiques et hypercalciuriques avaient des PTH sériques ou AMP cyclique urinaires dans les limites normales avant la surcharge calcique et démontraient une chute de ces deux paramètres simultanément à l'élévation de la calcémie induite par la surcharge. Les patients avec hyperparathyroïdie avaient un comportement moins prévisible. Trois patients ont eu une réponse paradoxale et ont élevé leur PTH et leur AMP cyclique urinaire lors de la surcharge calcique orale ; deux de ces patients élevaient leur PTH et/ou leur AMP cyclique à des valeurs anormales après avoir eu des valeurs normales à jeun. Cinq patients sur huit démontraient une chute plus ou moins marquée de leur PTH sérique généralement accompagné d'une chute similaire de l'AMP cyclique urinaire. Une patiente présentait des valeurs normales de PTH sérique et d'AMP cyclique urinaire avant et après la surcharge tout en demeurant hypercalcémique.

Discussion

Cette étude a été réalisée afin de vérifier si le test de surcharge calcique pouvait augmenter le rendement diagnostic des dosages de parathormone sérique et d'AMP cyclique urinaire lors d'hyperparathyroïdie primaire. Les patients étudiés ont été subdivisés en trois groupes suivant leur calcémie et leur calciurie des 24 heures sur une diète standard. Une calcémie supérieure à 300 mg/24 heures servait à distinguer les patients normocalcémiques et normocalciuriques des patients normocalcémiques et hypercalciuriques[19].

Avant le test de surcharge calcique, comme groupe, les patients avec hyperparathyroïdie primaire pouvaient être séparés des patients normocalcémiques et normocalciuriques ou des patients normocalcémiques et hypercalciuriques par leur calcémie plus élevée, leur phosphore sérique plus bas, leur PTH sérique, leur calciurie et leur AMP cyclique urinaire plus élevées. Cependant, lorsque considérés individuellement, deux patients avaient une calcémie limite, trois une parathormone sérique normale et quatre une AMP cyclique urinaire normale. Ces valeurs normales rendaient le diagnostic d'hyperparathyroïdie plus difficile chez ces malades même si l'interprétation de la PTH et de l'AMP cyclique urinaire en fonction de la calcémie rendait la majorité de ces valeurs inappropriées[3,11]. Notre expérience en ce sens n'est pas différente de celle des autres laboratoires [1-11].

Après surcharge calcique, les patients avec normocalcémie et normocalciurie et les patients avec normocalcémie et hypercalciurie se distinguaient toujours des patients avec hyperparathyroïdie primaire par leur calcémie plus basse, leur phosphore sérique plus

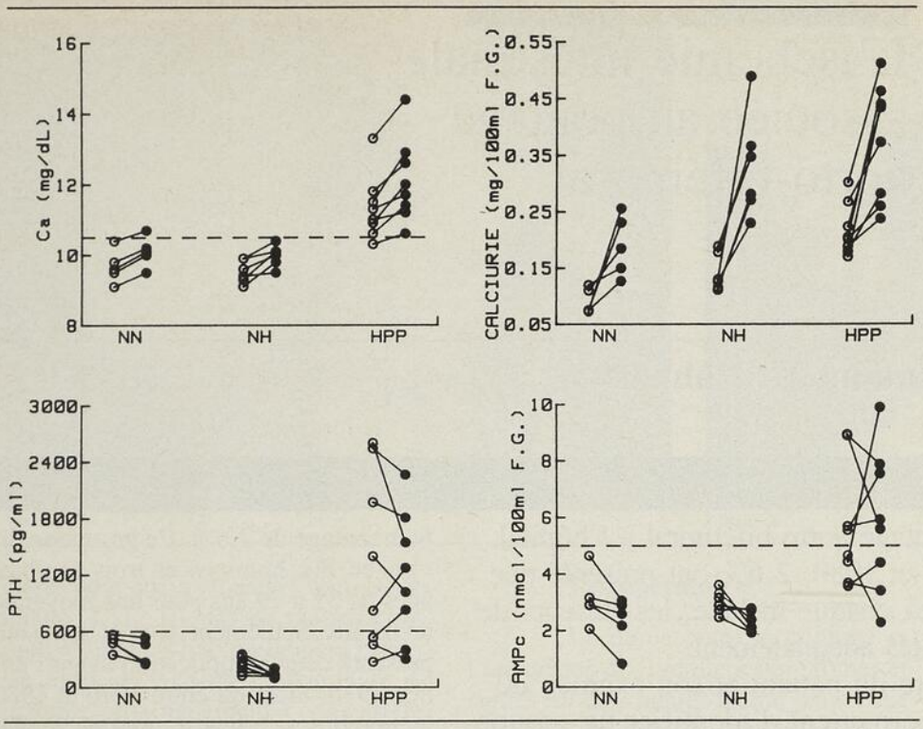


Figure 1 — L'évolution du calcium sérique, du calcium urinaire, de la PTH sérique et de l'AMP cyclique urinaire avant (○) et après (●) surcharge orale de 1 g de calcium est illustrée pour des patients avec urolithiases, normocalémie et normocalciurie (NN) ou normocalcémie et hypercalciurie (NH), de même que pour des patients avec hyperparathyroïdie primaire (HPP).

élevé, de même que par l'AMP cyclique urinaire plus basse. De plus, tous ces patients présentaient une diminution de la PTH sérique ou de l'AMP cyclique urinaire secondaire à une légère élévation de la calcémie. Chez les patients avec hyperparathyroïdie primaire la réponse de l'AMP cyclique urinaire et de la PTH sérique était moins prévisible lors de la surcharge calcique. Trois patients ont eu des réponses paradoxales et ont élevé leur PTH sérique et leur AMP cyclique à la suite d'une élévation de leur calcémie. Ce type de réponse paradoxale a déjà été décrit avec un infusion de calcium par voie i.m. et i.v.[15-17]. Il est intéressant de noter que dans deux cas cette réponse paradoxale a été observée en présence de valeurs de PTH sérique ou d'AMP cyclique urinaire normales, aidant à confirmer un comportement anormal des glandes parathyroïdes et un diagnostic d'hyperparathyroïdie primaire.

Cinq patients ont présenté une diminution de leur PTH sérique ou de l'AMP cyclique urinaire à la suite d'une élévation de leur calcémie. Cette diminution s'observait lors d'une calcémie plus élevée et facilitait, en général, l'interprétation en faveur d'une valeur inappropriée de la PTH sérique ou de l'AMP cyclique urinaire. Ce phénomène de suppressibilité des adénomes parathyroïdiens à la suite d'une élévation plus haute de la calcémie a été bien documenté tant in vivo qu'in vitro[20-23].

En conclusion, le test de surcharge calcique peut aider au diagnostic de l'hyperparathyroïdie primaire :

1) en révélant un comportement paradoxal de la PTH sérique ou de l'AMP cyclique urinaire face à une élévation de la calcémie,

2) en facilitant l'interprétation des valeurs de PTH sérique ou d'AMP cyclique urinaire comme inappropriée face à une calcémie élevée.

Remerciements

Nous tenons à remercier Hélène Camirand-Lajeunesse pour le travail de secrétariat relié au manuscrit, France Labelle et Sylvie Vallières pour le travail technique et Robert Boileau pour assistance dans l'analyse statistique.

Summary

We wanted to know if the usefulness of the serum parathyroid hormone and urinary cyclic AMP radioimmunoassays in the diagnosis of primary hyperparathyroidism could be improved by an oral calcium loading test. Both assays were thus performed, before and after an oral calcium load of 1 gm, in 8 patients with primary hyperparathyroidism (PHP) but also in 5 patients with a normal urinary calcium (NC), in 6 patients with an elevated urinary calcium (HC) and recurrent renal stones. In the fasting state, patients with PHP had significantly higher serum parathyroid hormone and urinary cyclic AMP than the two other groups. When considered individually, three patients with PHP had a normal serum parathyroid hormone and four had a normal urinary cyclic AMP. After the oral calcium loading test, both parameters decreased in NC and HC but not in PHP. When again considered individually, three patients with PHP had a paradoxal increase in their serum parathyroid and urinary cyclic AMP in the presence of a slight increase in their serum calcium ; two of these patients had normal values prior to the calcium loading test. Five patients with PHP had a decrease of the same parameters in the presence of a slight increase in their serum calcium : only one among these patients had normal values before and after the calcium loading test, but these values were still inappropriate when analysed as a function of serum calcium. In summary, the oral calcium loading test can improve the diagnostic value of the serum parathyroid hormone and urinary cyclic AMP radioimmunoassays by demonstrating a paradoxal response of these parameters to an elevation of serum calcium in primary hyperparathyroidism.

Bibliographie

1.Berson S.A. et Yalow R.S. : Parathyroid hormone in plasma in adenomatous hyperparathyroidism, uremia, and bronchogenic carcinoma. Science, 1966 ; 154 : 907-909.

2.Reiss E. et Canterbury J.M. : A radioimmunoassay for parathyroid hormone in man. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1968 ; 128 : 501-504.

3.Arnaud C.D., Tsao H.S. et Littledike T. : Radioimmunoassay of human parathyroid hormone in serum. J. Clin. Invest., 1971 ; 50 : 21-34.

4.Serge G.V., Habener J.F., Powell D., Tregear G.W. et Potts Jr. J.T. : Parathyroid hormone in human plasma. Immunochemical characterization and biological implications. J. Clin. Invest., 1972 ; 51 : 3163-3172.

5.Mallette L.E., Bilezikian J.P., Heath D.A. et Aurbach G.D. : Primary hyperparathyroidism : clinical and biochemical features. Medicine, 1974 ; 53 : 127-145.

6.Dohan P.H., Yamashita K., Larsen P.R., Davis B., Deftos L. et Field J.B. : Evaluation of urinary cyclic 3'5'-adenosine monophosphate excretion in the differential diagnosis of hypercalcemia. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1972 ; 35 : 775-784.

7.Neelon F.A., Drezner M., Birch B.M. et Lebovitz H.E. : Urinary cyclic adenosine monophosphate as an aid in the diagnosis of hyperparathyroidism. Lancet, 1973 ; 1 : 631-634.

8.Babka J.C., Bower R.H. et Sode J. : Nephrogenous cyclic AMP levels in primary hyperparathyroidism. Arch. Intern. Med., 1976 ; 136 : 1140-1144.

9.Drezner M.K., Neelon F.A., Curtis H.B. et Lebovitz H.E. : Renal cyclic adenosine monophosphate : an accurate index of parathyroid function. Metabolism, 1976 ; 25 : 1103-1112.

10.Broadus A.E., Mahaffey J.E., Bartter F.C. et Neer R.M. : Nephrogenous cyclic adenosine monophosphate as a parathyroid function test. J. Clin. Invest., 1977 ; 60 : 771-783.

▶ page 542

L'ischémie intestinale associée au pontage aorto-bifémoral

Jean-François Morin[1] et Antoine G. Rabbat[2]

Résumé

Des 500 patients ayant subi un pontage aorto-bifémoral à l'hôpital Saint-Luc de Montréal, entre 1970 et 1980, 2,6% ont présenté une ischémie intestinale manifeste. Chez chaque malade, les facteurs de risque doivent être identifiés et traités adéquatement.

En période préopératoire, l'histoire du patient et son examen de même que l'artériographie nous permettent d'identifier un groupe qui risque cette complication. Devant une probabilité d'insuffisance mésentérique, il faut envisager une reconstruction artérielle viscérale ou une réimplantation de l'artère mésentérique inférieure.

En période peropértoire, il faut éviter l'hypotension. La ligature de l'artère mésentérique inférieure, si nécessaire, doit se faire le plus près de l'aorte. Les manipulations artérielles trop intempestives peuvent conduire à des embolies athéromateuses dans le lit splanchnique.

En période postopératoire, la condition cardio-circulatoire du patient doit être conservée près de la normale pour éviter l'hypoperfusion viscérale. Les symptômes et signes de l'ischémie intestinale doivent être reconnus hâtivement et le diagnostic confirmé par rectoscopie, coloscopie, lavement baryté et même laporotomie exploratrice.

L'ischémie intestinale associée au pontage aorto-bifémoral est une complication rare mais souvent léthale[1]. L'histoire du patient, l'examen physique ainsi que l'artériographie permettent déjà en période préopératoire d'identifier les patients à risque.

Dans cet article, nous révisons notre expérience de l'ischémie intestinale associée à la chirurgie aortique pour identifier les facteurs de risque, les moyens d'établir un diagnostic hâtif et le traitement le meilleur.

Matériel et méthode

Des 500 patients ayant subi un pontage aorto-bifémoral à l'hôpital Saint-Luc de Montréal, entre 1970 et 1980, 13 patients ont présenté une ischémie intestinale manifeste pour un pourcentage de 2,6%. Ce groupe se divise en dix hommes et trois femmes âgés de 52 à 79 ans pour une moyenne de 65 ans. Seulement deux patients ont présenté cette complication avant l'année 1976, alors qu'entre 1976 et 1980 le nombre se répartit presque également.

Les patients se répartissent ainsi : un patient avec anévrysme de l'aorte abdominale rompu, trois patients avec anévrysme de l'aorte abdominale opérés de façon élective, cinq patients avec maladie aorto-iliaque obstructive, deux patients avec thrombose aortique et deux autres avec thromboses de leur prothèse aortique.

Des 13 patients, seulement deux accusaient des troubles digestifs en période préopératoire manifestés par des douleurs abdominales non reliées au repas et de la constipation. Un patient avait subi une hémicolectomie gauche pour une néoplasie dans le passé.

Une artériographie de l'aorte abdominale et des membres inférieurs a été obtenue chez 12 des 13 patients. La sténose ou l'obstruction de la mésentérique supérieure a été objectivée chez seulement un patient, alors que pour la mésentérique inférieure, elle le fut chez la moitié des patients. Chez quatre patients, les deux artères iliaques internes étaient partiellement sténosées alors que chez un autre patient, l'hypogastrique était complètement obstruée. Le lit réceptif au niveau des membres inférieurs était adéquat chez la moitié. Une arcade de Riolan prédominante (meandering mesenteric artery) fut démontrée chez trois patients (figures 1 et 2).

Tous les patients ont eu un pontage aorto-bifémoral avec une anastomose proximale termino-terminale et une anastomose distale termino-latérale. L'artère mésentérique inférieure a été ligaturée chez deux patients

1) M.D.
2) M.D., F.R.C.S.(C).
Service de chirurgie vasculaire et thoracique, hôpital Saint-Luc, département de chirurgie, Université de Montréal.

Tirés à part :
Dr Antoine G. Rabbat, département de chirurgie, hôpital Saint-Luc, 1058, rue Saint-Denis, Montréal (Québec) H2X 3J4.

Mots clés :
Colite ischémique • Pontage aorto-bifémoral.

Article reçu le : *20.1.84*
Avis du comité de lecture de : *5.3.84*
Acceptation définitive le : *20.3.84*

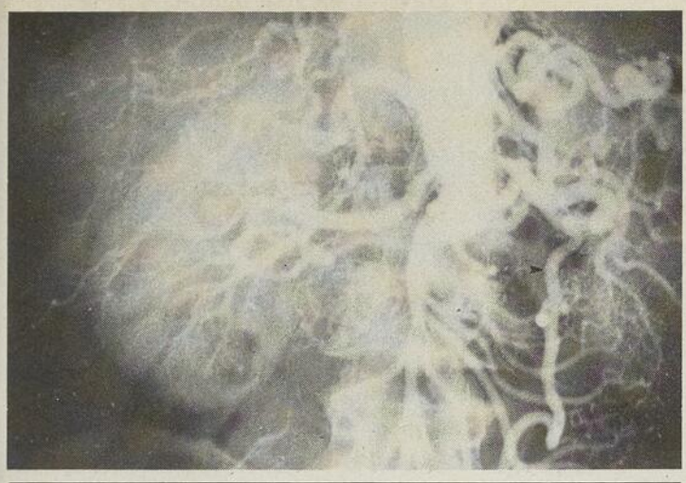


Figure 1

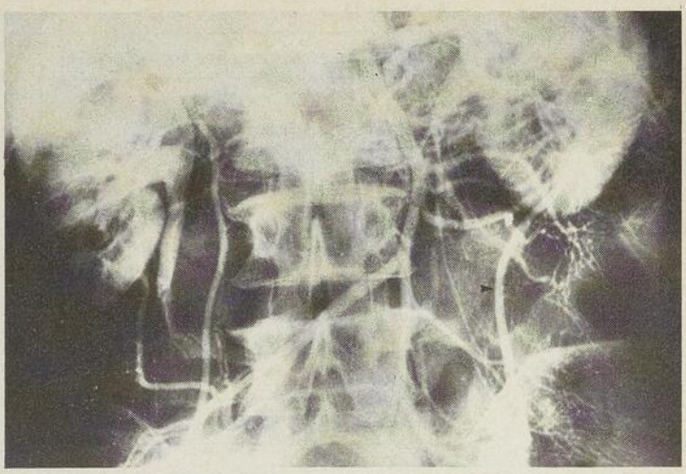


Figure 2

opérés pour anévrysme de l'aorte abdominale. Dans les cas de maladie obstructive, elle est habituellement préservée alors que l'aorte abdominale est ligaturée proximalement à cette artère.

En plus de l'opération aortique, quatre patients ont subi une opération des artères rénales et quatre autres une thrombo-embolectomie fémoro-poplitée.

Résultats

Peropératoires :

Pour une meilleure analyse des résultats, nous divisons le groupe des quatre survivants et des neuf morts d'ischémie intestinale secondaire au pontage aorto-fémoral. La durée de l'anesthésie est comparable dans les deux groupes et se chiffre à 5 heures. Les pertes sanguines moyennes dans le groupe des non-survivants sont de 5 000 cc alors que dans le groupe des survivants, elles sont de 2 900 cc. L'hypotension peropératoire suit les pertes sanguines, elle est retrouvée chez huit des neufs non-survivants et d'une durée moyenne de 99 minutes comparativement à un patient sur quatre pour les survivants avec une durée moyenne de 15 minutes. Aucun survivant n'a nécessité de vasopresseurs comparativement à deux non-survivants. La diurèse peropératoire qui reflète bien la volémie était de 150 cc/heure chez les survivants et 13 cc/heure chez les non-survivants. L'ischémie du côlon a été décrite chez deux patients dont un nécessitant une colectomie dans le même temps opératoire et le second le lendemain. Ces deux patients sont décédés dans les suites postopératoires.

Postopératoires :

La durée entre le pontage et l'apparition des premiers symptômes et signes fut de 2 heures à cinq jours pour une moyenne de 40 heures dans le groupe des non-survivants. (tableau I) Comparativement le délai d'apparition des premiers symptômes et signes chez les survivants se situe entre un et sept jours pour une moyenne de 84 heures. (tableau II) La localisation de l'ischémie intestinale est présentée dans le tableau III pour le groupe des survivants et des non-survivants. L'établissement du diagnostic d'ischémie intestinale s'est fait par rectoscopie chez trois patients, par lavement baryté chez un patient 30 jours postopératoires, et qui présentent une sténose du sigmoïde, par ponction abdominale chez un autre et lors de l'opération aortique chez deux patients. Un patient a subi une laparotomie exploratrice dans les premiers jours suivant l'opération aortique à cause d'une détérioration du tableau abdominal et systémique laissant soupçonner le diagnostic. Cinq patients sont décédés sans que le diagnostic soit posé avant l'autopsie.

Un délai moyen de 12 jours chez les survivants et de 2,5 jours chez les non-survivants a été noté entre les premiers symptômes et signes et l'établissement du diagnostic. Un seul patient des quatre survivants a subi une opération pour cette complication soit une résection de 75 cm d'intestin grêle.

Des neuf non-survivants, un patient a nécessité une colostomie transverse et deux une colectomie totale. Il n'est pas toujours simple d'associer un décès à l'ischémie intestinale puisque d'autres lésions primaires ou secondaires sont retrouvées tels que l'hémorragie abdominale à la suite d'une coagulation intravasculaire disséminée chez un patient, la thrombose du pontage chez deux patients et le choc cardiogénique chez un patient. Toutefois l'association de chirurgie aortique, d'ischémie intestinale et de décès fut retrouvée chez neuf des 13 patients pour un taux de mortalité de 69%.

Tableau I

Symptômes et signes chez les non-survivants

	Jours postopératoires								
Symptômes et signes	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**
Douleur	+					+			
Distension	+					+			
Défense	+								
Diarrhée					+				
Rectorragie			+						
Hypotension	+	+		+	+	+	+	+	+
Oligurie	+	+		+				+	+
Acidose	+	+		+	+		+		+
C I V D*				+					
Choc septique					+		+		
Ponction abdominale		+			+				

* coagulation intravasculaire disséminée

Tableau II

Symptômes et signes chez les survivants

Symptômes et signes	Jours postop. 1	2	3	4
Douleur				+
Distension				+
Défense				
Iléus prolongé				+
Diarrhée			+	+
Rectorragie	+	+	+	

Tableau III

Localisation de l'ischémie intestinale

	Survivants	Non-survivants
Segment grêle	1	1
Rectum	2	2
Sigmoïde	1	1
Grêle et côlon		3
Côlon		2
Total	**4**	**9**

Discussion

À cause du haut pourcentage de mortalité reliée à cette complication, nous devons nous attarder aux facteurs de risque qui peuvent être prévenus lors de cette opération aortique. Dans notre étude, la plus grande fréquence d'ischémie intestinale, au cours de la dernière moitié de la décennie, peut être reliée à un plus grand nombre de pontages aorto-bifémoraux. Contrairement à l'étude de W.C. Johnson,[2] la fréquence de cette complication fut semblable que la maladie soit anévrysmale ou obstructive. Si en période préopératoire un questionnaire, un examen physique ainsi qu'une artériographie font soupçonner une insuffisance splanchnique, l'artériographie devrait être complétée par des incidences latérales pour mieux évaluer les sténoses des artères coeliaques, mésentériques supérieures et inférieures. Une arcade de Riolan prédominante indique une maladie obstructive dans l'artère mésentérique supérieure ou inférieure. Contrairement à l'étude de Calvin B. Ernst,[4] la présence de cette arcade ne protège pas complètement le patient de l'ischémie intestinale. Si des lésions significatives sont retrouvées sur deux vaisseaux ou plus, une correction chirurgicale de ces artères simultanée devrait être envisagée.[3] Ces sténoses des artères digestives devraient être d'autant plus corrigées si le lit artériel des membres inférieurs est adéquat, favorisant le syndrome du vol de l'artère mésentérique[3] après la reconstruction aortique. La coloration des atères iliaques permet l'étude de leur perméabilité et de leur contribution à la vascularisation intestinale. Durant l'intervention, la palpation des artères iliaques internes devrait être faite de routine et on doit considérer la réimplantation de la mésentérique inférieure si la pulsation hypogastrique est absente.[1] L'intestin doit être manipulé avec précaution. Il faut éviter de traumatiser la paroi artérielle pour prévenir les embolies athéromateuses dans le réseau splanchnique. Lorsque la ligature de la mésentérique inférieure est nécessaire, elle doit être pratiquée le plus près possible de l'aorte pour éviter de compromettre la circulation collatérale. Tel que souligné dans l'étude de P.G. Halman et K.W. Johnston,[6] l'hypotension peropératoire joue un rôle étiologique important. Elle fut associée à des pertes sanguines graves et à une oligurie.

En période postopératoire, l'état cardiocirculatoire du malade doit être près de la normale pour conserver une perfusion viscérale adéquate. L'apparition de signes systémiques hâtifs secondaires à l'ischémie intestinale favorise une mauvaise évolution comparativement à l'apparition de signes locaux plus tardifs avec un meilleur pronostic. Contrairement à la plupart des études dans la littérature, l'ischémie du grêle, soit isolée ou soit associée à l'ischémie colique, a été retrouvée chez presque la moitié de nos malades. Cette ischémie du grêle ainsi qu'un temps opératoire prolongé peuvent s'expliquer par une maladie athérosclérotique grave et souvent multi-étagée nécessitant des interventions associées chez des patients ayant plusieurs facteurs de risque. Chez les non-survivants, l'atteinte intestinale est plus extensive comparativement à l'atteinte moins étendue chez les survivants et trop souvent le diagnostic a été établi à l'autopsie.

Pour poser le diagnostic, il faut d'abord y penser. L'état de l'intestin grêle et du côlon doit toujours être vérifié avant la fermeture. En cas de doute d'une ischémie intestinale réversible lors de l'opération aortiqe, on peut utiliser le Doppler, réimplanter la mésentérique inférieure ou pratiquer un "second look" 24 heures plus tard. Si l'ischémie est certaine, nous devons pratiquer une résection et une colostomie[8]. Au moindre doute de nécrose de la colostomie, nous devons réintervenir.

En période postopératoire, au moindre symptôme ou signe, il faut tenter d'établir le diagnostic hâtivement soit par rectoscopie, coloscopie, ponction abdominale, lavement baryté et même laparotomie. Certains malades dont l'évolution clinique est favorable peuvent recevoir un traitement conservateur.

Summary

Patients who underwent aorto-femoral bypass were studied for the incidence of intestinal ischemia. The period of study was from 1970 to 1980 and 500 charts were reviewed. The incidence of the complication was 2.6%.

In the preoperative evaluation, the history, physical examination and the arteriography can identify patients at risk. When the mesenteric circulation shows signs of occlusion, we recommend surgical reconstruction.

Peroperatively, hypotension should be avoided and treated vigourously if the complication is to be avoided. Atheromatous embolic phenomena can be avoided by careful dissection and aortic clamping.

Postoperatively, the maintenance of an adequate circulating volume is important for patients with tenuous intestinal blood supply.

Early diagnosis should be established by rectoscopy, colonoscopy and if necessary laparotomy.

Bibliographie

1.Ottinger Leslie W. : Left colon ischemia complicating aorto-iliac reconstruction. Arch. Surg., 1972 ; 105 : 841-846.

▶ page 521

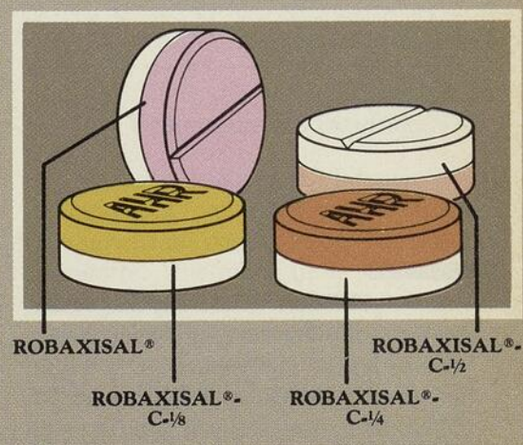


ROBAXISAL®
Chaque comprimé contient:
Méthocarbamol. . . . . 400.0 mg
Acide acétylsalicylique
(5 gr.). . . . . 325.0 mg

ⓃROBAXISAL®-C-⅛*
Chaque comprimé contient:
Méthocarbamol. . . . . 400.0 mg
Acide acétylsalicylique
(5 gr.). . . . . 325.0 mg
Phosphate de codéine
(⅛ gr.). . . . . 8.1 mg

ⓃROBAXISAL®-C-¼*
Chaque comprimé contient:
Méthocarbamol. . . . . 400.0 mg
Acide acétylsalicylique
(5 gr.). . . . . 325.0 mg
Phosphate de codéine
(¼ gr.). . . . . 16.2 mg

ⓃROBAXISAL®-C-½*
Chaque comprimé contient:
Méthocarbamol. . . . . 400.0 mg
Acide acétylsalicylique
(5 gr.). . . . . 325.0 mg
Phosphate de codéine
(½ gr.). . . . . 32.4 mg



* Il est possible de faire un usage abusif de ces médicaments.

Renseignements posologiques complets sur demande.

A·H·ROBINS

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

L'arthroplastie totale du genou par prothèse Cloutier

J.-M. Cloutier[1]

Résumé

Une prothèse totale non contrainte du genou a été mise au point à l'hôpital Saint-Luc de Montréal et utilisée depuis 1977. La géométrie du composant fémoral reproduit l'anatomie normale des condyles fémoraux et la forme des plateaux tibiaux permet les mouvements de roulement, de glissement et de rotation imposés par la conservation des ligaments croisés. Les résultats des 107 premières arthroplasties (83 patients) ont été appréciés avec un recul supérieur à 2 ans (2 à 4 ans). 91% de ces arthroplasties ont un excellent ou un bon résultat selon le score de l'Hospital for Special Surgery ; 98 genoux sont idolores et présentent un valgus physiologique, 104 genoux sont stables latéralement en extension, et l'amplitude de flexion a une moyenne à 102,8°. 63 patients (76%) utilisent les escaliers normalement et une étude de la marche pratiquée sur 17 de ces malades (23 genoux) a montré que la flexion du genou durant cette activité est normale. 3 genoux ont présenté une instabilité et 3 autres une infection profonde. Nous avons eu un seul descellement aseptique.

Une méthode d'arthroplastie totale du genou a été mise au point à l'hôpital Saint-Luc*, en 1975, à partir d'une expérience utilisant les prothèses unicompartimentales de Gunston et Marmor[6]. Bien que de nombreux bons résultats furent obtenus et rapportés avec ce type de prothèse non contrainte[5,14,15,24], plusieurs problèmes se sont posés : d'une part, l'implantation précise de quatre éléments séparés n'a pas permis une correction satisfaisante des grandes déformations, des instabilités ou des deux (figure 3-A), d'autre part, le non remplacement du compartiment fémoro-patellaire fut la cause de douleurs patellaires[15,19,26].

Ainsi la prothèse Cloutier fut conçue pour résoudre ces problèmes et son dessin guidé par une nécessité de conserver les ligaments croisés afin de préserver la mobilité physiologique du genou.

Matériel et méthode

Prothèse et instrumentation

La prothèse est constituée de 2 implants non solidaires dont l'un est en métal, l'autre en polyéthylène (figure 1).

- **Le composant fémoral :** Il est en chrome cobalt remplaçant la totalité de l'extrémité inférieure du fémur ; les condyles sont divergents et leurs rayons de courbure décroissent d'avant en arrière, la trochlée reproduit également l'anatomie normale du genou. La surface de scellement est rectangulaire afin de faciliter sa mise en place.
- **Le composant tibial :** Il est constitué de 3 parties, un support métallique en chrome cobalt (présentant une échancrure médiane et postérieure) dans lequel sont enchassés, en cours d'intervention, deux unités de polyéthylène renforcées par des fibres de carbone[16], leur face articulaire étant plane et leur épaisseur existant en trois tailles : 7, 8 et 9 mm.
- **Le but de la technique** vise à une implantation précise des composants avec des ligaments en tension et un axe de jambe correct[7]. Un distracteur (figure 2) est nécessaire au succès de l'intervention. Il est constitué de deux tiges filetées et graduées, avec tendeur à vis, fixées sur deux broches de Steinman transversales, l'une fémorale, l'autre tibiale, espacées de 10 à 15 cm. Ce distracteur permet la flexion et l'extension passive durant l'intervention sans son démontage. La principale fonction du distracteur est de maintenir l'alignement désiré du membre inférieur ainsi que la tension des ligaments en flexion et en extension durant les différentes coupes.

1) M.D., F.R.C.S. (C), chef du département d'orthopédie à l'hôpital Saint-Luc de Montréal, Québec. Professeur titulaire de chirurgie à l'Université de Montréal.

Article reçu le : *20.1.84*
Avis du comité de lecture le : *15.2.84*
Acceptation définitive le : *28.2.84*

* Projet de recherche subventionné par Zimmer USA et le Conseil médical de la recherche canadienne. Octroi no MA-7291.

Quatre gabarits sont nécessaires à la réalisation des différentes coupes. Les coupes fémorales antérieures et postérieures et la coupe tibiale sont réalisées genou fléchi à 90°. ; elle doivent être perpendiculaires à l'axe longitudinal du tibia. Le niveau de la coupe distale du fémur est repéré genou en extension, les ligaments étant alors maintenus en tension et le membre inférieur en attitude de valgus physiologique.

Notre série

De décembre 1977 à mars 1980, 110 arthroplasties consécutives ont été réalisées sur 86 patients. 3 patients sont décédés : l'un d'une embolie pulmonaire au 9e jour post-opératoire, les deux autres d'accidents vasculaires cérébraux sans rapport avec l'intervention.

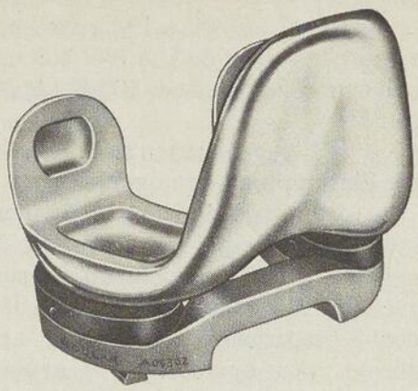


Figure 1 — La prothèse assemblée. La surface articulaire du composant fémoral reproduit l'anatomie normale. Les unités de polyéthylène sont insérées en cours d'intervention dans un support métallique en forme de "U".

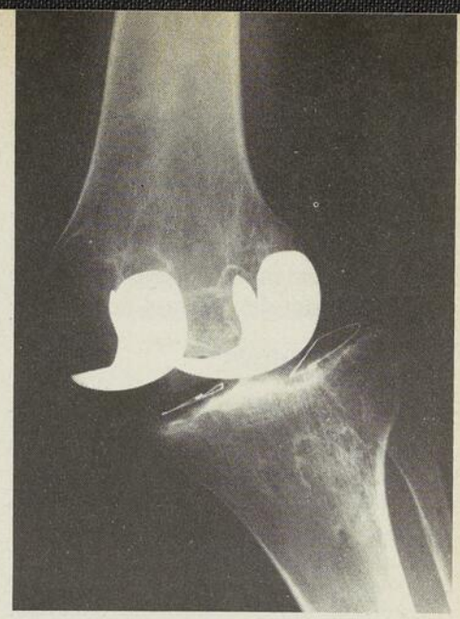


Figure 3A — Un genu valgum de 35° instable après une arthroplastie unicompartimentale chez un patient présentant une arthrite rhumatoïde.

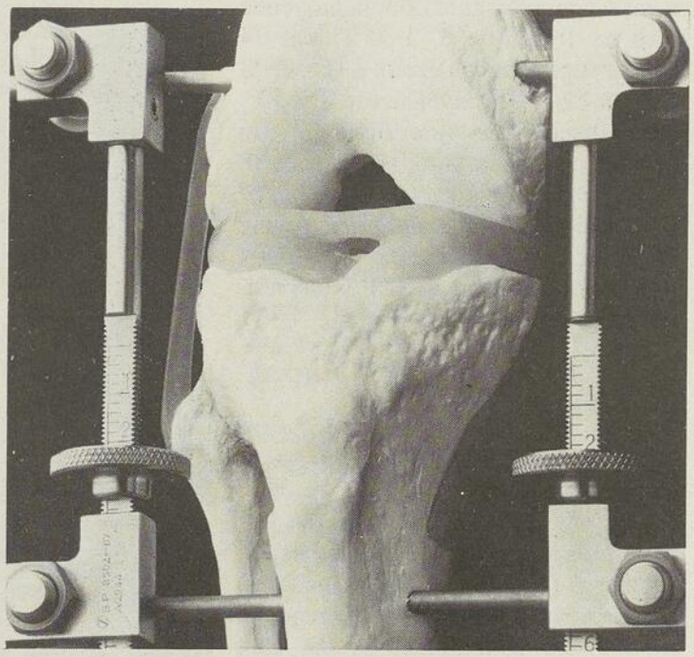


Figure 2 — Distracteur en place sur un squelette. Deux broches de Steinman sont fixées dans le fémur et le tibia, espacées de 10 cm et parallèles entre elles.



Figure 3B — En période post-opératoire, il existe un valgus de 7° et la stabilité est bonne en extension. En flexion à 30°, la stabilité postérieure est bonne mais il existe une laxité interne modérée.

Ces patients ont été exclus du fait du recul insuffisant ; ainsi, cette étude porte sur 107 genoux correspondants à 83 patients. Le recul minimum était de 24 mois avec un maximum de 54 mois. Vingt-quatre malades eurent une arthroplastie bilatérale.

Il y a eu 63 femmes et 20 hommes dont la moyenne d'âge était de 58 ans (variant de 35 à 81 ans), le poids moyen était de 67 kg (de 36 à 98 kg). Le diagnostic préopératoire fut : arthrite rhumatoïde pour 68 genoux, gonarthrose dans 35 cas et ostéonécrose aseptique dans 4 cas. Dix-neuf patients avaient une coxarthrose invalidante non traitée d'une ou deux hanches, ou avaient eu une arthroplastie totale de hanche unique ou bilatérale. Dans les antécédents, 32 patients avaient reçu une corticothérapie pendant 4 ans ou plus, et 30 malades avaient eu une ou plusieurs interventions sur le genou. L'indication d'arthroplastie fut 106 fois, pour des gonarthroses douloureuses et invalidantes échappant au traitement médical, ou pour des échecs d'autres interventions et 1 fois pour ankylose non douloureuse.

Évaluation des résultats

Une évaluation clinique, radiologique et fonctionnelle a été effectuée sur chaque patient en période post-opératoire. Une étude de la marche a été réalisée sur 17 malades (23 genoux) sur une plateforme piezoélectrique couplée à un ordinateur[12]. N'ont été soumis à cette analyse que des malades ayant un excellent résultat, soit plus de 85 points (selon le score de 100 points de l'Hospital for Special Surgery) et un

recul d'au moins un an. Cette étude a porté également sur des groupes de 17 malades porteurs de prothèses semi-contraintes sacrifiant les croisés, sélectionnés selon les mêmes critères, ainsi qu'un groupe témoin de sujets de même âge présentant des genoux normaux.

Résultats

En période préopératoire, le score moyen était de 38,3 points (de 5 à 65 points), en période post-opératoire, il était de 86,1 points (de 0 à 100 points) répartis de la façon suivante:

79 genoux avaient un score excellent (73,8%)
18 un score bon (16,8%)
5 un score moyen (4,7%)
5 un score mauvais (4,7%).

Il n'y a pas eu de différence significative sur les scores obtenus entre les arthroses et les arthrites rhumatoïdes. Cependant les 27 genoux qui avaient une flexion pré-opératoire inférieure à 60° ont eu un résultat moins bon que les autres avec une différence significative (P >>0,001).

La douleur

Tous les genoux sauf un (ankylose non douleureuse) présentaient en période pré-opératoire des douleurs modérées ou graves. La douleur fut convenablement soulagée pour 98 genoux sur 107.

Bien que la rotule ne fut pas "prothésée" dans cette série, nous n'avons eu que 3 malades qui ont présenté des douleurs fémoro-patellaires post-opératoires limitantes.

La fonction

L'étude comparative pré et post-opératoire a montré une amélioration significative de tous les paramètres analysés (P >>0,001). En post-opératoire, 64% des 83 patients avaient un périmètre de marche illimité, 85% n'utilisaient pas de canne, 76% se relevaient d'une chaise sans s'aider des membres supérieurs, enfin, 75% pouvaient monter et descendre les escaliers normalement.

La mobilité

L'étude de la flexion a montré : *En période pré-opératoire :* la moyenne de flexion était de 95,3° (de 10° à 135°) avec une amplitude variant de 5° à 135°, soit une moyenne d'amplitude de 81,3°. *En période post-opératoire :* la moyenne de flexion passait à 103,5° (de 45° à 135°) avec une amplitude variant de 5° à 135° soit une moyenne d'amplitude de 102,8° (de 20° à 135°).

L'augmentation de la mobilité par l'arthroplastie est significative.

L'étude de l'extension montrait en période pré-opératoire que 58 genoux (54,2%) avaient un flessum avec une moyenne à 24° (de 6° à 85°) dont 39 supérieurs ou égaux à 25°. En période post-opératoire, 94 genoux avaient une extension normale tandis qu'il persistait un flessum pour les 13 autres avec une moyenne à 8° (de 5° à 10°) pour 9 de ces 13 genoux, et une moyenne de 13,8° pour les 4 autres.

L'alignement du membre inférieur

En période pré-opératoire, il y avait 51 genu valgum dont la moyenne était de 16,7° (de 8° à 35°) dont 34 étaient supérieurs ou égaux à 15°, et 28 varus à 11,3° de moyenne (de 2° à 30°) dont 10 supérieurs ou égaux à 15°. En période post-opératoire, on relevait 98 valgus physiologiques (de 1° à 7° et 5° de moyenne), 9 genu valgum avec une moyenne de 11° (de 8° à 15° - deux seulement dépassaient 10°). Nous n'avons pas noté de genu varum.

La stabilité

En période post-opératoire, 104 genoux étaient stables en extension.

L'étude de la marche en terrain plat réalisée avec 2 types de prothèses (Cloutier et Total Condylar) comparées à des genoux normaux, a montré que la longueur du pas était diminuée pour une vitesse donnée ainsi que l'amplitude de flexion[2]. Cependant, la flexion au cours de la montée et de la descente des escaliers était plus grande pour la prothèse Cloutier que pour la Total Condylar. Lors de la montée des escaliers, la flexion atteignait 84° + 9° pour la prothèse Cloutier et 73° + 12° pour la Total Condylar. Lors de la descente la flexion était respectivement de 90,2° + 9° et 74° + 8°. La flexion obtenue avec la prothèse Cloutier était statistiquement comparable à celle du genou normal[2].

Le contrôle radiographique post-opératoire a montré que le composant fémoral était en position correcte, dans le plan sagittal, pour 94 genoux (88%). Le positionnement du composant tibial dans le plan frontal était satisfaisant pour 101 genoux (94%), dans le plan sagittal, il était satisfaisant pour 99 genoux. Un liséré radio-transparent au niveau de l'interface os-ciment du



Figure 4A — Genu varum de 35° chez un patient ostéo-arthritique.



Figure 4B — En période post-opératoire immédiate, la déformation est bien corrigée et l'on notait l'existence d'un liséré os-ciment sous le plateau interne. Nous préférons actuellement l'utilisation d'un plateau assymétrique plutôt qu'un montant vis-ciment pour corriger une perte osseuse sévère.

tibia fut noté 30 fois, mais 26 fois, il était inférieur à 1 mm de large, et non évolutif.

Complications

Nous avons relevé trois infections profondes, trois genoux instables, une fracture sus-condylienne et deux thrombo-phlébites dont une avec embolie pulmonaire.

Discussion

La correction de la déformation par libération des parties molles décrite par Insall[20] et l'utilisation d'un matériel ancillaire rendant plus précises les coupes osseuses, ont été un apport important dans l'amélioration des résultats après une arthroplastie du genou. Il existe cependant un grand nombre de controverses parmi lesquelles dominent le problème de la géométrie idéale des composants pour offrir une fonction optimale et le problème de la conservation ou du sacrifice du croisé postérieur. Notre principal souci lors de la conception de cette prothèse fut de préserver la physiologie du genou grâce à un implant dont la géométrie était compatible avec la biomécanique de l'appareil musculo-ligamentaire. Étant donné que l'implant fémoral a un profil identique à celui du genou normal, et que les surfaces articulaires de l'implant tibial sont planes, le croisé postérieur peut guider le recul des condyles durant la flexion comme dans un genou normal. Ce recul permet d'accroître l'efficacité de l'appareil extenseur en augmentant le bras de levier du quadriceps[13,21]. Il a été également démontré expérimentalement que l'efficacité du quadriceps est aussi accrue par la rotation durant l'extension[17].

Le croisé postérieur a aussi une fonction stabilisatrice antéro-postérieure et latérale. Lorsqu'il est sacrifié et sa fonction substituée par la géométrie des composants (plateau en cupule), le roulement est absent[23], la rotation est diminuée[18] et des forces de cisaillement additionnelles sont transmises à l'interface os-ciment. L'analyse de la marche chez 26 patients[3] porteurs de 5 types de prothèses différentes a montré que notre prothèse était la seule à permettre une flexion normale durant la montée et la descente des escaliers. Ces résultats laissent à penser que la conservation du croisé postérieur alliée à une géométrie compatible avec l'appareil ligamentaire permet l'amélioration de la fonction non seulement dans les escaliers, mais probablement pour d'autres activités comparables.

L'excision du croisé postérieur dans l'arthroplastie totale a été préconisée, car selon les auteurs, ce ligament est souvent inadéquat ou un obstacle à la correction d'une déformation et au positionnement correct des composants[11,20,22]. Bien que le croisé antérieur fût absent ou très endommagé dans 57% des cas, le croisé postérieur était toujours présent dans notre série. De même, nous n'avons pas constaté de détérioration progressive de la fonction du croisé postérieur après un recul minimum de 2 ans. Dans notre expérience, la préservation de ce ligament n'a pas été non plus un obstacle à la correction de la déformation ni au bon positionnement des composants (figure 3-B). Les varum ont été corrigés par une ostéophytectomie et un relachement capsulo-ligamentaire interne. Les valgus ont pu être corrigés par un relachement progressif du fascia lata, et des tendons du biceps et du poplité. Cependant, dans les grands genu valgum, si un bon alignement et une bonne stabilité étaient obtenus en extension, en flexion on notait parfois une laxité latérale. Il n'y a donc dans notre expérience que peu de raisons nous contraignant à sacrifier le croisé postérieur dans le remplacement prothétique total du genou.

Les premiers auteurs qui se penchèrent sur le remplacement prothétique du genou pensaient que dans les déformations et les instabilités graves, les ligaments étaient détruits. C'est ainsi que de nombreuses prothèses à stabilité intrinsèque furent mises au point[10,11,12,20,25]. Notre expérience montre que dans la plupart des genoux, relevant d'une arthroplastie totale, nous avons pu obtenir une stabilité excellente avec une prothèse non contrainte. La mise en tension des ligaments latéraux permet d'obtenir une bonne stabilité latérale en l'absence d'îlot intercondylien du composant tibial. Nous pouvons donc obtenir une stabilité quasi normale grâce à une bonne harmonie entre le profil de la prothèse, la capsule et les ligaments.

La douleur fémoro-patellaire était un problème fréquent avec les premiers remplacements tibio-fémoraux[11,15,19,24,25,27]. De nombreux facteurs sont mis en cause : la persistance d'une dégradation articulaire dans certains genoux rhumatoïdes, l'absence de rotation dans les prothèses à charnières, ainsi que le défaut d'alignement et tout particulièrement dans les valgum[29]. Dans notre série, seulement 3 genoux présentaient des douleurs fémoro-patellaires post-opératoires ; dans un cas, le problème fut réglé par un transfert du tendon rotulien, dans le deuxième, par une libération de l'aileron externe associée à un repositionnement de l'implant fémoral, enfin dans le troisième, par une patellectomie. Ces bons résultats sont probablement dus au profil anatomique de la trochlée et à la liberté en rotation du tibia. Jusqu'à maintenant, le descellement du composant tibial a été un problème important avec plusieurs prothèses semi-contraintes. À ce jour, nous n'avons eu qu'un descellement et pensons que ce bon résultat peut être dû soit au plateau métallique permettant une meilleure répartition des charges[4,31], soit au dessin de la prothèse qui ne donnait aucune contrainte entre les composants. L'absence de contrainte permet un ancrage peu important du composant tibial facilitant ainsi la conservation du massif des épines tibiales et diminuant l'importance de la résection osseuse[8,9,10,12,15,21,24,25,28,30]. L'absence du croisé postérieur, son étirement ou sa rupture sont des contre-indications à ce type de prothèse, de même que les instabilités grossières, particulièrement les instabilités en valgum. Elle est également peu indiquée lors de révisions de prothèses totales.

Conclusion

Dans plus de 95% des genoux relevant d'une arthroplastie totale, une prothèse non contrainte conservant les croisés permet de régler le problème douloureux d'obtenir un bon alignement du membre inférieur et de donner une bonne stabilité. La mécanique du genou est respectée, la fonction améliorée et les forces de cisaillement au niveau de l'interface os-ciment minimisées.

Le remplacement articulaire du genou est maintenant une intervention de routine bien rodée, à l'hôpital Saint-Luc. Les résultats sont aussi bons que ceux obtenus après arthroplastie totale de la hanche.

Summary

A non-constrained total knee prosthesis designed at St. Luc Hospital, Montreal, has been used in this institution since 1977. The geometry of its femoral component simulates the normal anatomy of the knee and the flat articular

Isordil*

dinitrate d'isosorbide

RENSEIGNEMENTS SUR LA PRESCRIPTION

L'effet principal d'ISORDIL consiste en un relâchement du muscle lisse vasculaire périphérique et en un abaissement de la concentration sanguine, ce qui entraîne une diminution du débit avant et après le remplissage du ventricule gauche. Les effets du nitrate à activité prolongée semblent être surtout périphériques. Bien qu'ISORDIL dilate les artères coronaires, il n'y a pas d'évidence indéniable qu'il soulage la douleur ischémique en augmentant le débit coronarien.

Lorsqu'ISORDIL est administré par voie sublinguale, son action débute dans un délai de deux à cinq minutes et la durée de cette action persiste d'une à deux heures. Après administration orale, le soulagement de l'angine de poitrine se fait sentir après 30 minutes et dure de quatre à six heures.

INDICATIONS

ISORDIL est indiqué dans la prophylaxie de la douleur du coeur ischémié associée à une insuffisance coronaire. Il peut réduire le nombre, la gravité et la durée des crises angineuses. La tolérance à l'effort peut être augmentée et les besoins en nitroglycérine diminués.

CONTRE-INDICATIONS

Quoique le dinitrate d'isosorbide puisse être prescrit pour contrôler l'angine de poitrine chez les malades qui viennent de subir un infarctus du myocarde, on conseille de suspendre le traitement en présence de choc cardiogène ou dans les cas où il existe un risque appréciable de choc. Hypersensibilité au dinitrate d'isosorbide.

AVERTISSEMENT

Les données favorables à l'usage des nitrites durant les premiers jours de la phase aiguë de l'infarctus (la période au cours de laquelle les découvertes cliniques et de laboratoire sont instables) sont insuffisantes pour établir leur sécurité.

PRÉCAUTIONS

Il peut se produire une tolérance à ce médicament, et une tolérance croisée aux autres nitrites et nitrates.

Comme tout autre nitrate, ISORDIL devrait être administré avec prudence aux glaucomateux.

Tout comme la nitroglycérine, ISORDIL est un vasodilatateur puissant qui, chez certains patients, fait tomber légèrement la tension artérielle moyenne (d'environ 10 à 15 mm/Hg) même aux doses thérapeutiques. On devra donc être prudent chez les malades prédisposés à l'hypotension ou que l'hypotension peut affecter.

RÉACTIONS DÉFAVORABLES

Ainsi qu'avec la nitroglycérine et les autres nitrates, des céphalées d'origine vasculaire peuvent survenir et elles peuvent devenir graves et persistantes. Cet effet défavorable se fait sentir surtout au début du traitement.

La céphalée peut normalement être enrayée en réduisant provisoirement la dose, en donnant en même temps des analgésiques d'usage courant ou en administrant le produit pendant les repas. Ces céphalées disparaissent généralement au bout d'une semaine de traitement poursuivi sans interruption. Il est cependant préférable d'avertir le patient de la possibilité de cette réaction et de son importance quant à la prévention de l'angine. De temps en temps, on peut constater une éruption médicamenteuse et/ou une dermatite exfoliative. Des signes d'ischémie cérébrale associée à l'hypotension orthostatique tels faiblesse, épisodes transitoires d'étourdissements, peuvent parfois se développer. Il peut survenir à l'occasion une vasodilatation cutanée avec bouffées de chaleur. Rarement, on peut constater une sensibilité marquée aux effets hypotensifs du médicament ainsi qu'une réaction sévère (nausées, vomissements, agitation, sudation, et affaissement) et l'alcool peut accentuer cet effet. ISORDIL peut contrecarrer les effets de l'histamine ou de l'épinéphrine, de l'acétylcholine et d'autres agents semblables.

SURDOSAGE: SYMPTÔMES ET TRAITEMENT

Symptômes de surdosage: en rapport avec la vasodilatation: bouffées de chaleur cutanées, céphalées, nausées, étourdissements et hypotension.

Traitement suggéré: Lavage gastrique. La thérapeutique symptomatique d'appoint devrait inclure la ventilation à l'oxygène et des amines vasopressives si indiqué. (La norépinéphrine peut être utilisée.)

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Les comprimés d'ISORDIL sublingual à 5 mg se dissolvent en 20 secondes dans la bouche et sont employés par voie sublinguale, à la posologie de 5 à 10 mg (un comprimé à deux) toutes les deux à quatre heures, comme traitement prophylactique de la crise d'angine aiguë; cette posologie étant augmentée d'une dose d'un comprimé ou deux par voie sublinguale dans des circonstances susceptibles de déclencher une crise.

Les comprimés ISORDIL* TITRADOSE* à 10 et 30 mg sont administrés par voie orale. La gamme posologique se situe entre 5 mg et 30 mg q.i.d., titrée selon la réaction thérapeutique du patient.

PRÉSENTATION

ISORDIL* Sublingual:	*Chaque comprimé rose renferme 5 mg de dinitrate d'isosorbide.*
ISORDIL* TITRADOSE* oral à 10 mg:	*Chaque comprimé blanc, sécable à rainure profonde, renferme 10 mg de dinitrate d'isosorbide.*
ISORDIL* TITRADOSE* oral à 30 mg:	*Chaque comprimé blanc, sécable à rainure profonde, renferme 30 mg de dinitrate d'isosorbide.*

La monographie du produit est fournie aux médecins et aux pharmaciens sur demande.

Wyeth

PAAB CCPP MEMBRE ACIM

Wyeth Ltée, Downsview, Ontario M3M 3A8

*Marques Déposées

surfaces of its tibial component allow unconstrained rotation, rolling and sliding motion, as dictated by the retained cruciate ligaments. The results achieved in the first 107 consecutive arthroplasties (83 patients) were evaluated after a minimum follow-up of 2 years (2 to 4 years). Using the knee rating system of the Hospital for Special Surgery, 91% of the arthroplasties had an excellent or good result. In 98 knees, the preoperative pain was adequately relieved and the limb was in physiological valgus alignement. 104 knees had normal medial-lateral stability in extension. The average postoperative flexion arc was 102.8°. 63 patients (76%) could climb up and down stairs normally and gait studies of 17 of these patients (twenty-three knees operated on) demonstrated that the flexion arc of the knee while the patients were going up and down stairs was the same as in normal controls. Three knees were unstable and three had deep wound infections. There was one instance of aseptic component loosening.

Bibliographie

1.Andriacchi T.P., Galante J.O. : In Vivo Evaluation of Patients Function Following Total Knee Replacement. Orthopaedic Transactions, 5 (3).

2.Andriacchi T.P. : Communication personnelle.

3.Andriacchi T.P., Galante J.O., Fermier R.W. : The Influence of Total Knee Replacement Design on Walking and Sair-climbing. J. Bone Joint Surg., 1982 ; 64-A : 1328-1335.

4.Bartel D.L. : Communication personnelle. Cornell University, New York.

5.Bryan R.S., Peterson L.F.A. et Combs J.J. Jr. : Polycentric Knee Arthroplasty. A preliminary Report of Postoperative Complications in 450 knees. Clin. Ortho., 1973 ; 94 : 148-152.

6.Cloutier J.-M. et Gauthier F. : Arthroplasties du Genou (Marmor). Union Méd. Can., 1976 ; 105 : 900-902.

7.Cloutier™. (Non-constrained) Total Knee - Surgical Technique, Zimmer USA Inc. Warsaw, Indiana, USA., Mai 1979.

8.DeBurge A., Aubriot J.H., Genet J.P. : Current Status of a Hinge Prosthesis (Guepar). Clin. Orthop., 1979 ; 145 : 91-93.

9.Duchesne P., Kagan A. et Lacey A. : Failure of Total Knee Arthroplasty Due to Loosening and Deformation of the Tibial Component, J. Bone Joint Surg., 1978 ; 60-A : 384-391.

10.Evanski P.M., Waugh T.R., Orifino C.F. et Anzel S.H. : UCI Knee Replacement. Clin. Orthop., 1976 ; 120 : 33-38.

11.Freeman M.A.R., Swanson S.A.V. et Todd R.C. : Total Replacement of the Knee Using the Freeman-Swanson Knee Prosthesis. Clin. Orthop., 1973 ; 94 : 153-170.

12.Freeman M.A.R., Sculco T. et Todd R.C. : Replacement of the Severely Damaged Arthritic Knee by the ICLH (Freeman-Swanson) Arthroplasty. J. Bone Joint Surg., 1977 ; 59-B (1): 64-71.

13.Goodfellow John et O'Connor John : The Mechanics of the Knee and Prosthesis Design. J. Bone Joint Surg., 1978 ; 60-B (3) : 358-369.

14.Gunston F.H. : Polycentric Knee Arthroplasty. J. Bone Joint Surg., 1971 ; 53-B : 272.

15.Gunston F.H., Mackenzie R.I. : Complications of Polycentric Knee Arthroplasty. Clin. Orthop., 1976 ; 120 : 11-17.

16.Halcomb F.J. et Bardos D. : Carbon Fiber Reinforced Polyethylene for Total Knee Replacement Prostheses, Clinical Experience, Transactions of American Society of Artificial Internal Organs., 1981 ; 27.

17.Haynes D.W., Gerdes M.H., Hungerford D.S. : Quadriceps function during Knee Rotation, Transaction of the 27th Annual Meeting Orthopaedic Research Society, 1981 ; p. 34.

18.Hungerford D.S., Haynes D.W., Kenna R.V. : Rotational Characteristics of Total Knee Replacement Under Load. Transaction of the 28th Annual Meeting, Orthopaedic Research Society, 1982 ; p. 126.

19.Insall J.N., Ranawat C.S., Aglietti Paolo et Shine John : A Comparison in Four Models of Total Knee Replacement Prostheses. J. Bone Joint Surg., 1976 ; 58-A, 754-765.

20.Insall John, Scott N.W. et Ranawat C.S. : The Total Condylar Knee Prosthesis. A report of Two Hundred and Twenty Cases. J. Bone Joint Surg., 1979 ; 61-A : 173-180.

21.Iseki F. et Tomatsu T. : The Biomechanics of the Knee Joint with Special Reference to the Contact Area. Keio J. Med., 1976 ; 25 : 37-44.

22.Laskin R.S., Gruber M.A. et Zimmerman A.J. : Total Condylar Knee Replacement in Rheumatoid Arthritis. Orthop. Trans., 1979 ; 3:267.

23.Lew W.D. et Lewis J.L. : The Effect of knee-prosthesis geometry on cruciate ligament mechanics during flexion. J. Bone Joint Surg., 1982 ; 64-A (5).

24.Skolnick M.D., Bryan R.S., Peterson L.F.A., Combs J.J. Jr. et Ilstrup D.M. : Polycentric Total Knee Arthroplasty. A Two-Year Follow-up Study. J. Bone Joint Surg., 1976 ; 58-A : 743-748.

25.Skolnick M.D., Coventry M.D. et Ilstrup D.M. : Geometric Total Knee Arthroplasty. A Two-Year Follow-up Study. J. Bone Joint Surg., 1976 ; 58-A : 749-753.

26.Sledge C.B. et Ewald F.C. : Total Knee Arthroplasty Experience at the Robert Breck Brigham Hospital. Clin. Orthop., 1979 ; 145 : 78-90.

27.Moreland J.R., Thomas R.J., Freeman M.A.R. : ICHL Replacement of the Knee. Clin. Orthop., 1979 ; 145 : 47-59.

28.Murray D.G. : In defence of Becoming Unhinged (Editorial). J. Bone Joint Surg., 1980 ; 62-A : 495-496.

29.Mochizuki R.M. et Shurman D.J. : Patellar Complications Following Total Knee Arthroplasty. J. Bone Joint Surg., 1979 ; 61-A : 879-883.

30.Walker P.S., Ranawat Chitranjan et Insall John : Fixation of the Tibial Component of Condylar Replacement Knee Prostheses. J. Biomech., 1976 ; 9 : 269-275.

31.Walker P.S., Greene D., Reilly D., Thatcher J., Ben-Dov M. et Ewald F.C. : Fixation of Tibial Components of Knee Prostheses. J. Bone Joint Surg., 1981 ; 63-A : 258-267.

Évaluation de la fonction hépatique par le breath-test à l'aminopyrine (BTA)

M. Ampelas[1], G. Pomier[1], D. Marleau[1], P.M. Huet[1], A. Viallet[1] et J.P. Villeneuve[1]

Résumé

La présence d'une maladie du foie peut modifier le métabolisme et l'élimination de plusieurs médicaments. Comme corollaire, on a suggéré que la mesure de l'épuration de médicaments modèles, tels l'aminopyrine, pouvait permettre d'apprécier la qualité de la fonction hépatique. Afin d'évaluer l'utilité du breath-test à l'aminopyrine (BTA), nous avons comparé ce test avec les épreuves standard de fonction hépatique, avec l'échelle d'atteinte fonctionnelle de Child et Turcotte, avec la clearance du vert d'Indocyanine, et avec la survie chez 21 sujets témoins et 151 patients avec maladie du foie. L'excrétion cumulative de $^{14}CO_2$ dans l'air expiré durant les 2 heures suivant l'administration de ^{14}C-aminopyrine était diminuée chez les patients cirrhotiques et normale chez ceux avec hépatite chronique. Chez les patients cirrhotiques, la sévérité de la maladie hépatique, estimée par les critères de Child et Turcotte, était associée à une réduction progressive et significative du BTA. La survie des patients cirrhotiques était différente selon le résultat du BTA initial: la survie à un an était de 97% chez les sujets avec un BTA supérieur à 4%, de 78% chez ceux avec un BTA entre 2 et 4%, et de 56% chez ceux avec un BTA inférieur à 2%.
Ces résultats indiquent donc que le BTA est une méthode simple, non sanglante, de mesure de la fonction hépatique, et qu'il constitue un élément de pronostic utile chez le cirrhotique.

La présence d'une maladie du foie est associée à des degrés variables de dysfonction hépatique, mais il n'existe pas d'épreuve de fonction hépatique permettant d'évaluer de façon précise la qualité de la réserve hépatique. Les tests de fonction hépatique standard tels que la mesure des transaminases, de la bilirubine, de l'albumine et du temps de prothrombine permettent de déceler la présence ou l'absence de maladie hépatique, mais ne sont pas toujours un bon index de la gravité de la maladie hépatique[1].

La mesure de la vitesse d'épuration de substances administrées par voie exogène et éliminées par le foie a été utilisée depuis longtemps pour estimer la réserve hépatique. Le bromesulfonephtaleine (BSP)[2], le vert d'indocyanine (ICG)[3], le galactose[4], et l'antipyrine[5] ont été employés à cet effet. Plus récemment, on a proposé l'utilisation du breath test à l'aminopyrine (BTA) comme méthode d'évaluation quantitative de la fonction hépatique[6-8]. Le principe de ce test repose sur l'emploi d'aminopyrine où les 2 groupements méthyls (CH_3) ont été préalablement marqués avec du ^{14}C. Après déméthylation de l'aminopyrine par le foie, le ^{14}C est éventuellement éliminé par le poumon sous forme de $^{14}CO_2$. La mesure de la quantité de $^{14}CO_2$ dans l'air expiré est donc un reflet de l'activité de déméthylation du foie. Les avantages du BTA sont sa simplicité et sa rapidité d'exécution, ainsi que son caractère non traumatisant.

Afin d'évaluer l'utilité du BTA, nous avons comparé ce test avec les tests standard de fonction hépatique, l'échelle d'atteinte fontionnelle de Child et Turcotte[9], la clearance de l'ICG et la survie chez 151 sujets avec maladie du foie. Nos résultats démontrent que le BTA est une méthode simple de mesure de la réserve fonctionnelle hépatique, et qu'il fournit un indice de prédiction utile du devenir de ces patients.

Sujets et méthodes

Vingt-un sujets témoins et 151 patients avec maladie hépatique ont été étudiés. Chez tous les malades, le diagnostic a été établi par biopsie hépati-

1) Service d'hépatologie et centre de recherches cliniques, département de médecine, hôpital Saint-Luc et Université de Montréal, Montréal.

Subventionné par le Conseil de recherches médicales du Canada et la Fondation canadienne des maladies du foie.

Tirés à part:
Dr Jean-Pierre Villeneuve, hôpital Saint-Luc, centre de recherches cliniques, 1058, rue Saint-Denis, Montréal (Québec) H2X 3J4.

Article reçu le: *20.1.84*
Avis du comité de lecture le: *13.2.84*
Acceptation définitive le: *7.3.84*

Abréviations :
BTA : Breath-test à l'aminopyrine ; BSP : Bromesulfonephtaléine ; ICG : Vert d'indocyanine ; AST : Aspartate aminotransférase (SGOT) ; K_b : Constante d'élimination dans l'air expiré ; HBsAg : Antigène de surface du virus de l'hépatite B.

que (tableau I). La recherche de l'HBsAg était positive chez tous les sujets avec hépatite chronique persistante, chez 7 des 14 sujets avec hépatite chronique active, et 13 des 28 sujets avec hépatite chronique active et cirrhose. Aucun des sujets témoins ne prenait de médicaments ou ne consommait d'alcool de façon régulière. Au moment de l'étude, 6 des patients avec maladie hépatique recevaient de la cimetidine, 27 de la spironolactone, et aucun ne prenait de contraceptifs oraux ou d'autres médicaments modifiant l'activité des oxidases à fonction mixte du foie.

Des tests standard de fonction hépatique (albumine, bilirubine, temps de prothrombine, transaminases) ont été obtenus chez tous les sujets. La clearance systémique de l'ICG a été mesurée chez 93 des patients avec maladie hépatique, après injection d'une dose intraveineuse de 0,5 mg/kg[10]. La clearance intrinsèque de l'ICG a également été mesurée chez 83 des sujets cirrhotiques lors d'un cathétérisme sushépatique[11]. Les patients cirrhotiques ont été classifiés en sujets avec bonne fonction hépatique (groupe A), sujets avec dysfonction hépatique modérée (groupe B) et dysfonction hépatique grave (groupe C), selon les critères de Child et Turcotte[9] tels que modifiés par Campbell et coll.[12] Après inclusion dans l'étude, un suivi d'une durée moyenne de 16 mois a été obtenu chez 126 des 128 sujets cirrhotiques. Dans l'analyse de la survie, les décès de toutes causes ont été considérés.

Le breath test à l'aminopyrine a été effectué tel que décrit précédemment[11]. La pureté de l'aminopyrine utilisée était vérifiée à tous les mois, par chromatographie liquide à haute performance[13]. Après l'administration de 2μ Cie de ^{14}C-aminopyrine (New England Nuclear) par voie orale, des échantillons de l'air expiré ont été obtenus au cours des 6 heures suivantes. Après comptage par scintillation liquide, la quantité de $^{14}CO_2$ contenue dans chaque échantillon a été exprimée sous forme de pourcentage de la dose de ^{14}C-aminopyrine administrée. La constante d'élimination du $^{14}CO_2$ dans l'air expiré (K_b) a été calculée par analyse de régression linéaire de la quantité de $^{14}CO_2$ expiré en fonction du temps[8].

Les résultats ont été exprimés sous forme de moyenne ± écart type. Le coefficient de variation (C.V.) après déterminations en duplicata a été calculé selon la formule:

$$C.V. = \frac{100}{\bar{x}}\sqrt{\frac{d^2}{2n}}$$

ou $\bar{x}$ représente la moyenne de toutes les déterminations, d la différence entre deux déterminations et n le nombre de paires. Les résultats du BTA effectué par voie orale et intraveineuse chez les mêmes sujets ont été comparés par le test de t de Student pour données pairées. Les résultats obtenus chez les divers groupes de sujets ont été comparés par analyse de variance. La limite normale inférieure du BTA a été définie comme étant la moyenne moins deux écarts types mesurée chez les sujets témoins, et le pourcentage de tests anormaux chez les cirrhotiques a été défini comme étant le nombre de tests plus petits que cette limite inférieure divisé par le nombre total de tests chez ce groupe. La corrélation entre données paramétriques a été évaluée par le test de Pearson. L'analyse de la survie a été faite selon la méthode de Kaplan-Meier, et la comparaison de la survie entre différents groupes par le test du logarithme des rangs[14].

Résultats

Considérations méthodologiques

Des exemples représentatifs de BTA chez un sujet témoin et 2 patients avec maladie du foie sont illustrés dans la figure 1. Les courbes reliant la quantité de $^{14}CO_2$ expiré en fonction du temps démontraient chez certains sujets un pic d'élimination retardé ou absent (figure 1 C), laissant supposer une absorption erratique de l'aminopyrine chez ces patients. Nous avons évalué cette possibilité en comparant les valeurs de BTA obtenues après l'administration orale et intraveineuse (I.V.) d'aminopyrine chez 14 sujets. Nous n'avons retrouvé aucune différence significative entre ces deux voies d'administration (% de la dose excrété en 2 heures: iv = 4,49 ± 3,9%, oral 4,73 ± 3,89% figure 2). Ces résultats démontrent que l'absorption de l'aminopyrine est complète, et n'a pas d'influence sur le résultat du test. Tous les tests ultérieurs ont donc été effectués par voie orale. Nous avons également évalué la reproductibilité du BTA, en effectuant deux déterminations à 10 jours d'intervalle, chez 15 sujets avec maladie hépatique stable. Le coefficient de variation ainsi mesuré était de 15,7%.

Plusieurs méthodes de calcul des résultats du BTA ont été proposées dans la littérature. Chez les 172 sujets étudiés, nous avons comparé trois de ces méthodes, soit le pourcentage cumulatif de $^{14}CO_2$ excrété au cours des 2 premières heures suivant l'administration d'aminopyrine[15], le pourcentage cumulatif de $^{14}CO_2$ excrété au cours des 6 heures après l'administration

Tableau I

Sujets étudiés

	N.	Homme/femme	Âge (années)	Albumine (g/dl)	Bilirubine (mg/dl)	Temps de prothrombine (sec. au-dessus du témoin)	Ast (U/l)
Sujets témoins	21	16/5	37 ± 15	4,5 ± 0,3	0,5± 0,2	0 ±0,1	18 ±6
Hépatite chronique persistante	9	8/1	40 ± 5	4,1 ± 0,2	0,7 ± 0,2	0,1 ± 0,3	22 ± 7
Hépatite chronique active	14	11/3	40 ± 13	3,9 ± 0,3	0,7 ± 0,2	0,1 ± 0,4	98 ± 21*
Hépatite chronique active et cirrhose	28	13/15	41 ± 13	3,3 ± 0,6*	1,4 ± 1,1	1,3 ± 1,1	100 ± 15*
Cirrhose biliaire primitive	15	1/14	47 ± 13	3,0 ± 0,7*	10,8 ± 8,8*	1,1 ± 1,6	186 ± 32*
Cirrhose cryptogénique	20	8/12	59 ± 10*	3,3 ± 0,5*	2,0 ± 1,1	1,7 ± 1,3	52 ± 27
Cirrhose alcoolique	65	51/14	53 ±9 *	2,9 ± 0,6*	4,0 ± 4,9	2,9 ± 2,8*	51 ± 33

Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne ± écart type.
* $p < 0,05$ par rapport aux sujets témoins.

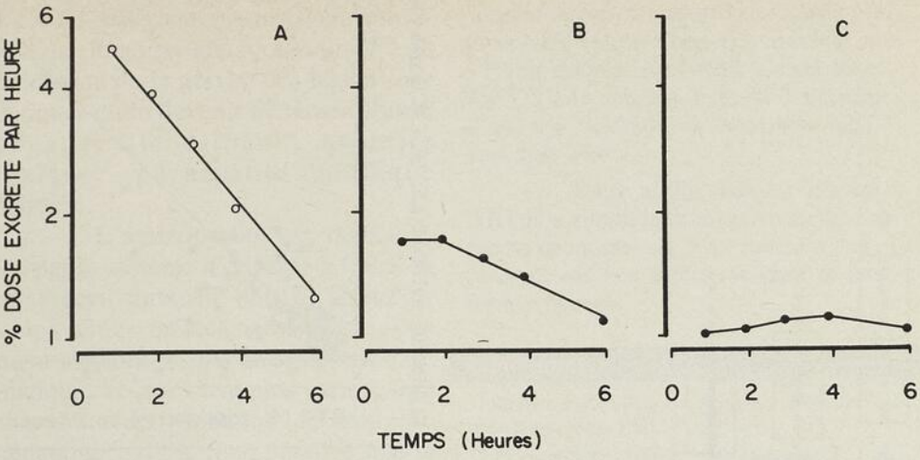


Figure 1 — Exemples représentatifs de BTA chez un sujet témoin (A) et chez deux patients avec cirrhose (B et C).

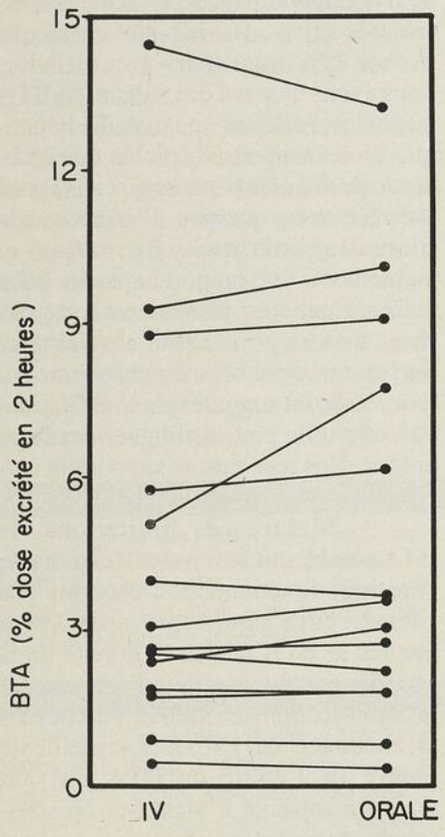


Figure 2 — Comparaison des résultats du BTA après administration intraveineuse (iv) et orale d'aminopyrine chez les mêmes sujets, à 3 jours d'intervalle.

d'aminopyrine[16] et la constante d'élimination du $^{14}CO_2$ expiré[8].

Il existait une excellente corrélation entre le pourcentage cumulatif de la dose d'aminopyrine excrété en 2 et 6 heures ($r = 0,95$, $p < 0,01$) ainsi qu'entre la constante d'élimination du $^{14}CO_2$ et le pourcentage excrété à 2 heures ($r = 0,79$, $p < 0,01$) ou à 6 heures ($r = 0,70$, $p < 0,01$). Le degré de corrélation de ces trois méthodes avec les tests de fonction hépatique standard et avec la clearance systémique de l'ICG était similaire (tableau II). En présence de cirrhose, la mesure du K_b s'est avérée être un test légèrement plus sensible que la mesure du pourcentage cumulatif de $^{14}CO_2$ excrété (tableau II). Cependant, chez 28 des 128 patients avec cirrhose étudiés, la courbe d'excrétion du $^{14}CO_2$ en fonction du temps était complètement plate (cf figure 1 C), et la constante d'élimination du $^{14}CO_2$ n'a pu être calculée. Nous avons donc choisi d'exprimer les résultats sous forme de pourcentage cumulatif de $^{14}CO_2$ excrété en deux heures, étant donné que cette méthode ne requiert des prélèvements que sur une courte période, que les résultats en sont calculables chez tous les sujets et qu'elle est la plus communément employée dans la littérature.

Résultats en présence de maladie du foie

Les résultats du BTA dans les diverses catégories de sujets étudiés sont illustrés dans la figure 3. La diminution la plus importante du BTA a été observée chez les patients avec cirrhose alcoolique, alors qu'il n'y avait pas de différence significative entre les sujets témoins et les patients avec hépatite chronique. Chez les patients cirrhotiques, la gravité de la maladie hépatique, telle qu'estimée par les critères de Child et Turcotte, était associée à une réduction progressive et significative du BTA (figure 4).

Nous avons également observé une bonne corrélation entre le BTA et la clearance intrinsèque de l'ICG chez les patients cirrhotiques (figure 5). Enfin, le BTA semble avoir une valeur de prédiction quant à la survie des patients cirrhotiques: ainsi, la survie des patients avec un BTA inférieur à 2% était de 56% à un an et de 42% à deux ans, alors qu'elle était de 77% à un an et 73% à deux ans chez ceux avec un BTA entre 2 et 4%, et enfin de 97% à un an et 91% à deux ans chez ceux avec un BTA supérieur à 4% (figure 6).

Discussion

Le BTA est un test simple, rapide et reproductible d'évaluation de la fonction hépatique. Il ne requiert aucun prélèvement sanguin, et nos données démontrent que l'administration intraveineuse d'aminopyrine n'est pas nécessaire, puisque des résultats comparables sont obtenus après admi-

Tableau II

Comparaison de trois méthodes de calcul des résultats du BTA

	BTA - 2	BTA - 6	K_b
Coefficient de corrélation (r) avec les tests de fonction hépatique			
AST	- 0,07	- 0,06	- 0,06
bilirubine	- 0,35	- 0,39	- 0,29
temps de prothrombine	- 0,56	- 0,61	- 0,46
albumine	0,68	0,67	0,64
C1-ICG	0,63	0,59	0,76
Sensibilité : % de tests anormaux chez les sujets cirrhotiques	75,6	67,3	87,7

BTA - 2 : Pourcentage cumulatif de $^{14}CO_2$ excrété en 2 heures.
BTA - 6 : Pourcentage cumulatif de $^{14}CO_2$ excrété en 6 heures.
K_b : Constante d'élimination du $^{14}CO_2$ expiré.
AST : Aspartate-aminotransférase (GOT).
C1-ICG : Clearance systémique de l'ICG.

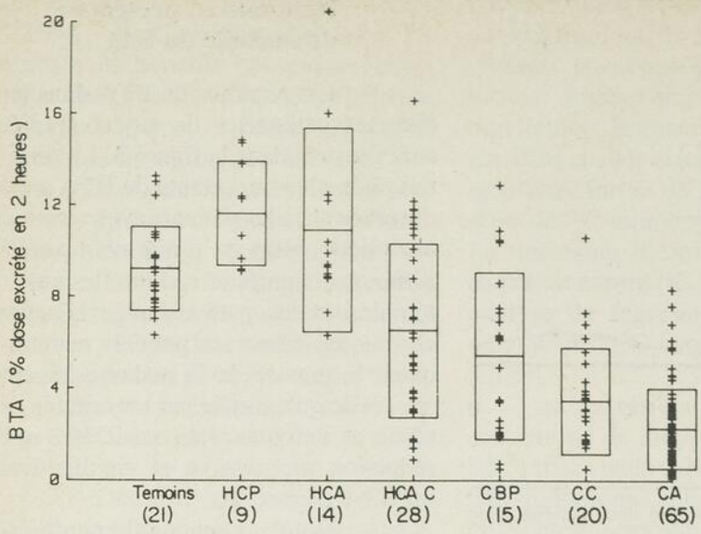


Figure 3 — Résultats du BTA chez les divers groupes de sujets étudiés (HCP = hépatite chronique persistante ; HCA = hépatite chronique active ; HCA + C = hépatite chronique active et cirrhose ; CBP = cirrhose biliaire primitive ; CC = cirrhose cryptogénique ; CA = cirrhose alcoolique).

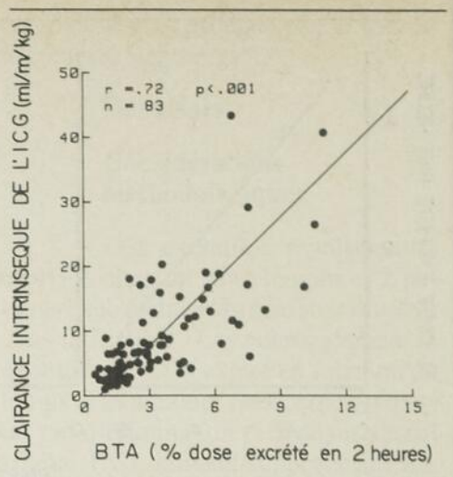


Figure 5 — Corrélation entre le BTA et la clearance intrinsèque de l'ICG chez 83 patients cirrhotiques.

nistration orale. Les risques associés à l'administration de d'aminopyrine sont minimes et aucun effet secondaire, en particulier aucun cas d'agranulocytose, n'a été rapporté dans la littérature à la suite de l'administration d'une dose traçante d'aminopyrine (5,0 μg), telle qu'utilisée pour ce test. La quantité de radiations à laquelle les sujets sont exposés (0,5 - 2,5 m rem) est moindre que celle d'une radiographie pulmonaire simple. De plus, l'utilisation d'un isotope stable, le ^{13}C-aminopyrine, pourrait éventuellement permettre d'éviter tout risque de radiation[17].

Bien que d'excécution simple, le BTA comporte néanmoins certains désavantages théoriques. En effet, dans le calcul de la quantité de $^{14}CO_2$ excrétée, on doit présumer une excrétion uniforme du CO_2 endogène (9 mmoles/heure/kg de poids corporel) chez tous les sujets, ce qui introduit sûrement un facteur d'erreur. En second lieu, le BTA ne mesure que l'activité d'une seule voie métabolique, la déméthylation par le cytochrome P-450, et il est possible que celle-ci ne soit pas un juste reflet de l'ensemble de la fonction hépatique. Cependant, nous avons observé une bonne corrélation entre le BTA et la clearance de l'ICG, une substance excrétée par un mécanisme totalement différent, suggérant donc que la réduction de la masse fonctionnelle hépatique est le facteur commun qui explique cette corrélation. Enfin, le BTA n'est pas un test sensible de dysfonction hépatique : chez la plupart des sujets avec hépatite chronique et chez 25% des patients avec cirrhose, nous avons observé des valeurs de BTA normales, réflétant une maladie hépatique bien compensée, plutôt que l'absence de maladie hépatique. Le BTA ne présente donc que peu d'intérêt sur le plan diagnostique. Burnstein et Galambos[18] ont rapporté que le BTA était normal chez les patients avec cirrhose biliaire primitive et abaissé chez les patients avec hépatite chronique active, et ils ont suggéré que le BTA pouvait être utile pour distinguer ces deux entités. Nos résultats ne supportent certainement pas cette hypothèse.

Malgré ces limitations, le BTA semble un bon index de la masse hépatique fonctionnelle : chez les 128 patients cirrhotiques que nous avons étudiés le BTA réflète la gravité de la maladie hépatique telle qu'estimée par la classification de Child et Turcotte ou la clearance de l'ICG. La meilleure preuve de l'utilité du BTA est sans doute sa capacité d'identifier un sous-groupe de patients cirrhotiques à risque de mortalité élevée (figure 6). Plusieurs

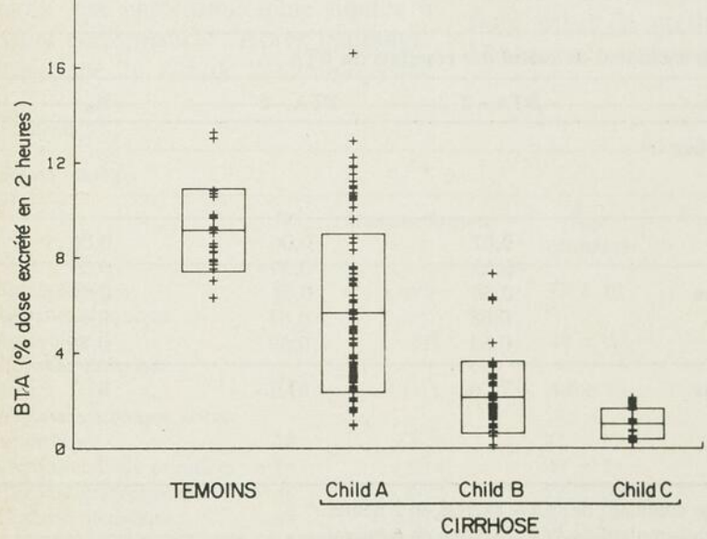


Figure 4 — Résultats du BTA chez les sujets témoins et les patients cirrhotiques classifiés selon les critères de Child et Turcotte. (Child A : n = 70 ; Child B : n = 41 ; Child C : n = 17).

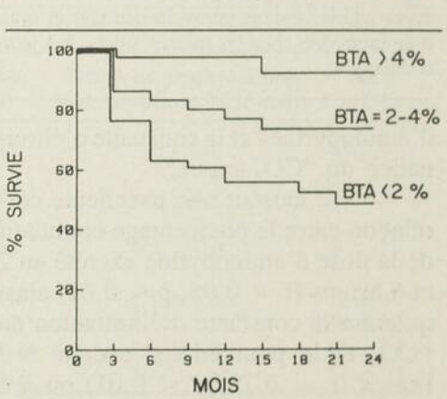


Figure 6 — Table de survie des patients cirrhotiques groupés en fonction des résultats du BTA.

auteurs ont également rapporté que le BTA est supérieur aux tests conventionels de fonction hépatique quant à la prédiction de la gravité des lésions hépatiques et du devenir de patients avec hépatite alcoolique[19], hépatite toxique[20], ou hépatite chronique active[21].

L'aminopyrine est déméthylée par le système d'oxidase à fonction mixte (cytochrome P-450) du foie. Plusieurs autres médicaments sont également métabolisés par ce système enzymatique, et leur clearance est souvent anormale en présence de maladie hépatique[22]. Il est donc possible que la mesure du BTA puisse permettre d'évaluer le degré de dysfonction hépatique et d'ajuster en conséquence la posologie de ce type de médicaments. Cependant, à notre connaissance ce type d'approche rationnelle à la pharmacothérapie du cirrhotique n'a pas encore été évalué.

En conclusion, les résultats de ce travail et les données actuelles de la littérature suggèrent que le BTA permet une estimation simple et quantitative de la fonction hépatique chez le cirrhotique, avec une implication pronostique directe. Des mesures répétées du BTA devraient s'avérer particulièrement utiles pour évaluer l'évolution de ces patients et les effets de traitements médicaux ou chirurgicaux.

Remerciements

Nous remercions le personnel infirmier de l'unité d'hépatologie de l'hôpital Saint-Luc pour leur collaboration précieuse, et G. Raymond, R. Boileau et M. Bourcier pour leur aide technique et secrétariale.

Summary

Liver disease is frequently associated with impaired drug metabolism. Conversely, it has been suggested that measurement of the disposition of model drugs, such as aminopyrine, might provide quantitative information about liver function. To evaluate the usefulness of the aminopyrine breath test (ABT), we compared the ABT with standard liver function tests, Child and Turcotte's classification of liver disease, ICG clearance and survival as means of assessing liver function in 21 normal subjects and 151 patients with liver disease. The cumulative ouput of $^{14}CO_2$ in breath during the 2 hours following ^{14}C-aminopyrine administration was comparable to controls in subjects with chronic hepatitis, and significantly decreased in patients with cirrhosis. In cirrhotics, the severity of the liver disease, as assessed by the Child-Turcotte's classification, was associated with a progressive impairement of the ABT. Survival differed significantly in subsets of patients stratified according to their ABT results : one-year survival was 97% in subjects with ABT greater than 4%, 78% in subjects with ABT between 2 and 4%, and 56% in those with ABT less than 2%.

These results indicate that the ABT is a simple non-invasive method to assess quantitatively liver function and reserve, and is a useful indicator of long-term prognosis.

Bibliographie

1.Branch R.A. : Drugs as indicators of hepatic function. Hepatology, 1982 ; 2 : 97-105.

2.Fauvert R.E., Weber J., Benhamou J.P. : Bromosulphalein fractionnal clearance. Biochem. Clin., 1964 ; 3 : 39-45.

3.Caesar J., Shaldon S., Chiandussi L. et coll. : The use of indocyanine green in the measurement of hepatic blood flow and as a test of hepatic function. Clin. Sci., 1961 ; 21 : 43.57.

4.Tygstrup N. : Determination of the hepatic elimination capacity (Lm) of galactose by single injection. Scand. J. Clin. Lab. Invest., 1966 ; 18 (suppl. 92) : 118-125.

5.Branch R.A., Hebert C.M., Read A.E. : Determinants of serum antipyrine half-lifes in patients with liver diseases. Gut, 1983 ; 14 : 569-573.

6.Hepner G.W., Vesell E.S. : Assessment of aminopyrine metabolism in man after oral administration of ^{14}C-aminopyrine. Effects of phenobarbital, disulfiram and portalcirrhosis. N. Engl. J. Med., 1974 ; 291 : 1384-1388.

7.Hepner G.W., Vesell E.S. : Quantitative assessment of hepatic function by breath analysis after oral administrtion of ^{14}C-aminopyrine. Ann. Int. Med., 1975 ; 83 : 632-638.

8.Bircher J., Kupfer A., Gikalov I. et coll. : Aminopyrine demethylation measured by breath analysis in cirrhosis. Clin. Pharmacol. Ther., 1976 ; 20 : 484-492.

9.Child C.G., Turcotte J.G. : Surgery and portal hypertension. Dans Child CG(éd) : The liver and Portal Hypertension, Saunders, Philadelphia, 1964 ; 1-85.

10.Villeneuve J.P., Huot R., Marleau D., et coll. : The estimation of hepatic blood flow with indocyanine green : Comparison between the continuous infusion and single injection methods. Am. J. Gastroenterol., 1982 ; 77 : 233-237.

11.Villeneuve J.P., Arsène D., Huet P.M. : Assessment of liver function by the aminopyrine breath-test. Clin. Invest. Med., 1983 ; 6 : 5-9.

12.Campbell D.P., Parker D.E., Anagnostopoulos C.E. : Survival in portacaval shunts : a computerized statistical analysis. Am. J. Surg., 1973 ; 126 : 748-751.

13.Villeneuve J.P., Gerber J., Branch R.A. et coll. : Drug metabolism in rats bearing a pituitary mammotropic tumor. J. Pharmacol. Exp. Ther., 1979 ; 209 : 7-11.

14.Peto R., Pike M.C., Armitage P. et coll. : Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation II. Analysis and examples. Br. J. Cancer, 1977 ; 35 : 1-39.

15.Schoeller D.A., Baker A.L., Monroe P.S. et coll. : Comparison of different methods of expressing results of the aminopyrine breath-test. Hepatology, 1982 ; 2 : 455-562.

16.Henry D.A., Sharpe G., Chaplain S. et coll. : The ^{14}C-aminopyrine breath-test. A comparison of different forms of analysis. Br. J. Clin. Pharmac., 1979 ; 8 : 539-545.

17.Schneider J.F., Schoeller D.A., Memchausky B. et coll. : Validation of carbon-13 dioxide breath analysis as a measurement of demethylation of stable isotope labeled aminopyrine in man. Clin. Chim. Acta, 1978 ; 84 : 153-162.

18.Burnstein A.V., Galambos J.T. : ^{14}C-aminopyrine breath-test in chronic liver disease. Preliminary diagnostic implications. Dig. Dis. Sci., 1981 ; 26 : 1078-1083.

19.Schneider J.F., Baker A.L., Haines N.W. et coll. : Aminopyrine N-demethylation : a prognostic test of liver function in patients with alcoholic liver disease. Gastroenterology 1980 ; 79 : 1145-1150.

20.Saunders J.B., Wright N., Lewis K.O. : Predicting outcome of paracetamol poisoning by using ^{14}C-aminopyrine breath-test. Br. Med. J., 1980 ; 2 : 279-280.

21.Monroe P.S., Baker A.L., Schneider J.F. et coll. : The aminopyrine breath-test and serum bile acids reflect histologic severity in chronic hepatitis. Hepatology, 1982 ; 2 : 317-322.

22.Wilkinson G.R., Schenker S. : Drug disposition and liver disease. Drug metabolism Reviews, 1975 ; 4 : 139-175.

suite de la page 459

13.Greczy A.F. et Yap J. : HLA B27, Klebsiella and ankylosing spondylitis. Lancet 1979 ; (I) 719.

14.Grimaldi A., Bosquet F., Laplane D. et Thervet F. : Syndrome de la queue de cheval compliquant une spondylarthrite ankylosante. Nouv. Presse méd., 1981 ; 10 :3572.

15.Hollingsworth P.N., Owen E.T. et Dawkins R.L. : Correlation of HLA-B27 with radiographic abnormalities of the sacroiliac joints and with other stigmata of ankylosing spondylitis. Clin. Rheum. Dis., 1983 ; 397-322.

16.Jacobs J.C. : HLA-B27 associated spondyloarthritis in children. Arth. Rheum., 1980 ; 23 :695.

17.Meyer O., Vignoli M. et Rickewaert A. : Rhumatismes inflammatoires inclassables avec HLA-B27. Rev. Rhum., 1982 ; 49 :II.

18.Pease E., England J. et Tyler R. : HLA-B27, Yersinia enterocolitica and ankylosing spondylitis. Ann. rheum. Dis. 1980 ; 39 :415.

19.Sany J., Serre H. et Seignalet J. : Antigène HLA et pelvispondylites rhumatismales atypiques. Rev. Rhum., 1976 ; 43 :97.

20.Schlosstein L., Terasaki P., Bluestone R. et Pearson C. : High association of an HLA antigen W27 with ankylosing spondylitis. New Engl. J. Med., 1973 ; 288 :704.

21.Welfing J., Simonin J.L., Erard H. et Sèze (S.de) : Syndrome et Behçet et spondylarthrite ankylosante. Rev. Rhum., 1966 ; 33 :575.

suite de la page 510

2.Johnson Williard C. : Visceral infarction following aortic surgery. Ann. Surg., 1974 ; 180 : 312-318.

3.Connoly Jonh E. : Intestinal gangrene as the result of mesenteric arterial steal. Am. J. Surg., 1973 ; 126 : 197-204.

4.Ernest Calvin B. : Ischemic colites incidence following abdominal aortic reconstruction. Surgery, 1976 ; 80 : 417-421.

5.Siddharth P. : An anatomic basic to prevent ischemia of the colon during operations upon the aorta. Surg. Gynecol. Obstet., 1981 ; 153 : 71-73.

6.Halman P.G., Johnston K.W. : Prevention of severe intestinal ischemia following reconstruction of the abdominal aorta. Can. J. Surg., 1981 ; 24 : 634-637.

7.Cooperman M. Martin : Evaluation of ischemic intestine by Doppler ultrasound. Am. J. Surg., 1980 ; 139 : 73.

8.Hayward R.H. : Gastrointestinal complications of vascular surgery. Sur. Clin. North America, 1979 ; 59 : 885-893.

Étude comparative de la sensibilité des entérobactéries et du *Pseudomonas aeruginosa* à quatre aminosides

Pierre Turgeon[1], François Lamothe[2], Jean Vincelette[2], Christiane Gaudreau[2], Anne-Marie Bourgault[2] et Fernand Turgeon[3]

Résumé

Nous avons étudié la sensibilité in vitro de 907 souches d'entérobactérie et de 103 souches de *Pseudomonas aeruginosa* à l'égard de l'amikacine (AMK), la gentamicine (GM), la nétilmicine (NT) et de la tobramycine (TO). Nous avons utilisé la technique de dilution en milieu gélifié. Les souches inhibées par 4 µg/ml ou moins de gentamicine ou tobramycine, par 8 µg/ml ou moins de nétilmicine et 16 µg/ml ou moins d'amikacine étaient considérées sensibles.

Pour les entérobactéries, les pourcentages de souches non sensibles à AMK, GM, NT et TO ont été respectivement de 0,1%, 3,2%, 0,6% et 0,3%. La gentamicine et la tobramycine se sont avérées moins actives contre les bactéries des genres *Serratia* et *Providencia*. Quant au *Pseudomonas aeruginosa*, malgré un pourcentage de résistance de 7,8% et 8,7% pour l'amikacine et la tobramycine, ces deux antibiotiques se sont avérés les aminosides les plus efficaces. Dans l'ensemble, 99,1% des souches se sont montrées sensibles à l'amikacine, 93,5% à la gentamicine, 94,9% à la nétilmicine et 96,4% à la tobramycine. Dans notre étude, l'amikacine s'est avérée statistiquement supérieure ($p < 0,001$) aux autres aminosides.

Le traitement des infections graves est souvent d'abord empirique. En effet, le médecin doit sélectionner une antibiothérapie en présumant de la bactérie ou des bactéries en cause dans le processus infectieux et de la sensibilité de ces bactéries à l'antibiotique qu'il s'apprête à donner. Rarement, peut-il se permettre d'attendre les résultats de laboratoire. Quels facteurs doit-il considérer? Il doit sélectionner l'antibiotique qui lui paraît le plus efficace, in vitro et in vivo, celui qui entraîne le moins d'effets secondaires et celui contre lequel la chance de voir se développer des bactéries résistantes demeure infime. À cet égard, les aminosides sont des antibiotiques couramment utilisés dans la thérapie des infections à bâtonnets Gram-négatif, aérobies.

Il existe plusieurs mécanismes de résistance aux aminosides. Parmi ceux-ci, deux mécanismes sont probablement d'importance clinique, à savoir: 1) l'imperméabilité ou le non-transport des aminosides (ils sont tous jusqu'à maintenant également affectés) à travers la membrane bactérienne entraînant de ce fait une concentration insuffisante au niveau du ribosome, site d'action des aminosides et 2) la production via certains plasmides d'enzymes pouvant modifier et inactiver la molécule d'aminoside. Si d'une part, certains enzymes peuvent modifier plusieurs aminosides, à l'inverse certains aminosides ne peuvent être inactivés que par quelques enzymes. Les compagnies pharmaceutiques ont réussi à modifier certaines molécules d'aminoside au point de les rendre résistantes à l'inactivation enzymatique. À cet égard et dans l'ordre, les antibiotiques suivants sont les plus résistants à l'inactivation produite par des enzymes bactériens: amikacine, nétilmicine, tobramycine et gentimicine[1,2].

Dans notre hôpital, nous avons utilisé, de 1973 à 1979, la gentamicine comme aminoside de premier choix. Par la suite et jusqu'au début de cette étude, nous avons considéré la tobramycine comme aminoside de premier choix à cause de sa supériorité par rapport à la gentamicine à l'égard des souches de *Pseudomonas aeruginosa* isolées à notre hôpital[3,4] et de sa moindre néphrotoxicité[5,6]. Nous avons donc voulu étudier l'activité "in vitro" de quatre aminosides: l'amikacine, la gentamicine, la nétilmicine et la tobramycine à l'égard de 907 souches d'entérobactéries et de 103 souches de *Pseudomonas aeruginosa* récemment isolées dans notre hôpital.

1) M.D., F.R.C.P.(C), professeur titulaire de clinique, Université de Montréal, service de microbiologie, hôpital Saint-Luc, Montréal (Québec).

2) M.D., F.R.C.P.(C), professeur adjoint de clinique, Université de Montréal, service de microbiologie, hôpital Saint-Luc, Montréal (Québec).

3) M.D., F.R.C.P.(C), professeur titulaire, directeur du département de microbiologie et immunologie, Université de Montréal et service de microbiologie, hôpital Saint-Luc, Montréal (Québec).

Tirés à part:
Docteur Pierre Turgeon, service de microbiologie, hôpital Saint-Luc, 1058, rue Saint-Denis, Montréal (Québec) H2X 3J4.

Article reçu le: *20.1.84*
Avis du comité de lecture le: *13.2.84*
Acceptation définitive le: *8.3.84*

Matériel et méthodes

Bactéries

Les souches incluses dans cette étude ont été isolées d'échantillons d'urine durant la période de septembre 1982 à janvier 1983. Les 907 souches d'entérobactéries ont été identifiées en utilisant le système API (Analytab Products Incl., Plainview, N.Y.). Cent trois souches ont été identifiées *Pseudomonas aeruginosa* sur la foi les critères suivants: bâtonnet Gram-négatif oxidatif, réaction positive à l'oxidase, croissance à 42°C, fluorescence positive à la lampe de Wood et pigmentation verdâtre sur milieu Mueller-Hinton.

Antibiotiques

Les laboratoires Bristol nous ont fourni l'amikacine; la gentamicine et la nétilmicine nous ont été fournies gracieusement par la compagnie Schering et la tobramycine provenait des laboratoires Eli Lilly.

Antibiogramme

La technique d'antibiogramme quantitative s'effectuait en milieu gélifié de Mueller-Hinton (Difco). Les cultures étaient ensemencées avec un appareil de Steers[7]. Approximativement 10^4 bactéries étaient inoculées à la surface de chaque boîte. Les boîtes étaient incubées à 35°C pour 18 à 24 heures. La concentration minimale inhibitrice (CMI) se définissait comme la concentration antimicrobienne minimale qui inhibait la croissance de la bactérie. Deux souches témoins ont été utilisées tout au long de cette étude : la souche *Escherichia coli* de l'American Type Culture Collection (ATCC) 25922 et la souche *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC) 27853.

Critières de sensibilité

Nous avons utilisé les critères récemment proposés par le Comité national des standards des laboratoires cliniques[8] pour déterminer la sensibilité des différents microorganismes aux aminosides. Les souches étaient qualifiées de sensibles si elle étaient inhibées par 4 µg/ml ou moins de gentamicine et tobramycine, par 8 µg/ml ou moins de nétilmicine et 16 µg/ml ou moins d'amikacine. Ces critères de sensibilité ont été établis en tenant compte des différentes concentrations sériques obtenues à la suite de l'administration, à la posologie recommandée, des aminosides ci-haut énumérés.

Analyse statistique

Nous avons utilisé pour fin de comparaison des souches non sensibles aux divers aminosides le test de chi-carré à cases multiples.

Résultats

Le tableau I illustre la sensibilité des différentes entérobactéries et du *Pseudomonas aeruginosa* aux aminosides. Toutes les souches de *E. coli, Klebsiella* et *Enterobacter,* isolées des urines durant cette période se sont avérées sensibles à la gentamicine, nétilmicine et tobramycine. Une seule souche d'*Escherichia coli* s'est avérée modérément (32 µg/ml) résistante à l'amikacine. Contre les bactéries du genre *Proteus* et *Morganella,* l'amikacine s'est avérée efficace contre toutes les souches. Aucune souche de *Serratia* ne s'est avérée résistante à l'amikacine et à la nétilmicine tandis qu'environ 60% l'étaient à la gentamicine ou à la tobramycine. Nous avons étudié un petit nombre de souches de *Providencia* et seule l'amikacine s'est montrée constamment efficace contre ce genre bactérien. Contre le *Pseudomonas aeruginosa*, l'amikacine et la tobramycine se sont montrées les deux antibiotiques les plus efficaces malgré un pourcentage de souches résistantes de 7,8% pour l'amikacine et de 8,7% pour la tobramycine.

Au total, nous avons trouvé que seulement 0,9% des souches étaient résistantes à l'amikacine, 6,5% à la gentamicine, 5,1% (et ce surtout à cause du *Pseudomonas aeruginosa*) à la nétilmicine et 3,6% à la tobramycine. L'amikacine s'est montrée, et ce d'une façon statistiquement significative ($p < 0{,}001$), l'antibiotique contre lequel il y avait le moins de résistance dans notre milieu pour les souches d'entérobactéries et de *Pseudomonas aeruginosa* isolées d'échantillons d'urine.

Tableau I

Pourcentage de souches sensibles aux divers aminosides

Bactéries	No. de Souches	Pourcentage de souches sensibles à : Amikacine	Gentamicine	Neltilmicine	Tobramycine
E. coli *Klebsiella* *Enterobacter*	748	99,9	100	100	100
Proteus *Morganella*	107	100	99,1	98,1	99,1
Serratia	40	100	40	100	42,5
Providencia	12	100	66,7	75	75
P. aeruginosa	103	92,2	64,1	54,4	91,3
Total	1010	99,1	93,5	94,9	96,4

Discussion

Malgré une utilisation grandissante des aminosides dans notre hôpital, nous avons été surpris de constater le faible pourcentage de souches résistantes à ces antibiotiques. Chez les entérobactéries, presque toutes les souches, sauf celles des genres *Serratia* et *Providencia*, étaient sensibles à tous les aminosides. Contre ces deux derniers genres bactériens, seule l'amikacine s'est avérée constamment active. Il est intéressant de noter que toutes nos souches de *Serratia* étaient sensibles à la fois à l'amikacine et à la nétilmicine. Ce résultat n'est pas surprenant puisque la majorité des souches de *Serratia* résistantes à la gentamicine et la tobramycine le sont en vertu d'une enzyme, la 2'-0-adényltransférase (ANT 2")[1] inactive contre la nétilmicine et l'amikacine. Il est intéressant également de constater que l'amikacine s'est avérée efficace contre toutes les souches des genres *Proteus, Morganella* et *Providencia.* L'enzyme occasionnellement retrouvée chez *Proteus rettgeri* et *Providencia stuartii* est la 2'-N-acétyltransférase (AAC 2') capable d'inactiver la gentamicine, la nétilmicine et la tobramycine.

Au total, chez les 907 entérobactéries une seule souche s'est avérée résistante à l'amikacine, cinq à la nétilmicine, vingt-sept à la tobramycine et vingt-neuf à la gentamicine. Ces résultats ne sont pas surprenants car dans l'ordre l'amikacine, la nétilmicine, la tobramycine et la gentamicine sont les antibiotiques les plus résistants à l'inac-

tivation par les enzymes bactériens pouvant modifier les aminosides. Le parallélisme existant entre l'émergence de souches résistantes à la tobramycine et à la gentamicine n'est pas surprenant. En effet, sauf exception pour les enzymes 6'-N-acétyltransférase AAC (6'), 3'-N-acétyltransférase I AAC (3')-1, et 4 '-0-adényltransférase ANT (4') rarement rencontrées en clinique, la gentamicine et la tobramycine sont inactivées par les mêmes enzymes. Des résultats similaires ont déjà été observés par Moellering et coll.[9,10].

Parmi les bâtonnets Gram-négatif, le *Pseudomonas aeruginosa* occupe une place bien particulière. En effet, ce germe est fréquemment responsable d'infections chez l'hôte débilité. De plus, *P. aeruginosa* est reconnu pour sa résistance intrinsèque à plusieurs antibiotiques bêta-lactamines et aminosides (streptomycine, kanamycine)[1]. La gentamicine a été le premier aminoside à être efficace contre *P. aeruginosa*. Par la suite, des études ont montré que la tobramycine, poids pour poids, s'avérait in vitro plus active que la gentamicine à l'égard de ce microorganisme[3,11,12]. Dans notre étude, en utilisant une technique quantitative de dilution en milieu gélifié, nous avons trouvé que la nétilmicine était beaucoup moins active contre *P. aeruginosa*. En effet, seulement 54,4% des souches étaient inhibées par 8 µg/ml ou moins de nétilmicine. Ces résultats sont similaires à ceux de Myer et coll.[13], Kantor et Norden[14] et Moody et coll[15]. En 1977, avant l'utilisation de la tobramycine comme aminoside de premier choix à l'hôpital Saint-Luc, nous[3] n'avions rencontré aucune souche de *P. aeruginosa* résistante à la tobramycine. Dans cette étude, 8,7% des souches sont résistantes à la tobramycine et 7,8% à l'amikacine. Des neuf souches de *P. aeruginosa* résistantes à la tobramycine, huit étaient également résistantes à l'amikacine. Par ailleurs, toutes les souches résistantes à l'amikacine l'étaient également à la tobramycine, à la nétilmicine et à la gentamicine. Il est fort probable que le mécanisme principal de résistance à l'amikacine chez ces souches de *P. aeruginosa* soit secondaire à l'imperméabilité relative à la pénétration de ces molécules d'aminoside à l'intérieur de la bactérie. Des études sont présentement en cours pour vérifier cette hypothèse.

Remerciements

Cette recherche a été subventionnée par les laboratoires Bristol du Canada. Les auteurs tiennent a remercier mesdames Carmen Desrochers et Claudine Desjardins, techniciennes, ainsi que Angela Gurd, secrétaire, sans la collaboration desquelles ce travail aurait été rendu impossible.

Summary

The in vitro susceptibilities of 1010 urinary isolates (907 *Enterobacteriaceae* and 103 *Pseudomonas aeruginosa*) to amikacin, gentamicin, netilmicin and tobramycin were determined by the agar dilution technique. Strains inhibited by ⩽ 4 µg/ml of gentamicin and tobramycin, ⩽ 8 µg/ml of netilmicin, and ⩽ 16 µg/ml of amikacin were considered susceptible. Of the 907 *Enterobacteriaceae* tested, 0.1%, 3.2%, 0.6% and 3.0% of strains were resistant to amikacin, gentamicin, netilmicin and tobramycin, respectively. *Serratia sp.* and *Providencia sp.* were more resistant to gentamicin and tobramycin. Amikacin (7.8% resistance) and tobramycin (8.7% resistance) were the two most active aminoglycosides against *Pseudomonas aeruginosa*. Overall, of the 1010 strains tested, 99.1% were susceptible to amikacin, 93.5% to gentamicin, 94.9% to netilmicin and 96.4% to tobramycin. Amikacin was the most active agent among the aminoglycosides tested ($p < 0.001$).

Bibliographie

1.Moellering R.C. Jr. : In Vitro Antibacterial Activity of the Aminoglycoside Antibiotics. Rev. Inf. Dis., 1983 ; 5(2) : S212-S231.

2.Davies J.E. : Resistance to Aminoglycosides : Mechanismes and Frequency. Rev. Inf. Dis., 1983 ; 5(2) : S261-S266.

3.Turgeon P.L. : Tobramycine : Comparaison avec la gentamicine et la carbénicilline à l'égard de 200 souches sérotypées de *Pseudomonas aeruginosa*. Union Méd. Can., 1977 ; 106 : 46-50.

4.Turgeon P.L., Croteau L. : Effets in vitro de l'association de la carbénicilline avec la gentamicine ou la tobramycine à l'égard du *Pseudomonas aeruginosa*. Union Méd. Can., 1977 ; 106 : 682-685.

5.Schentag J.J., Plault M.E., Cerra F.B., Wels P.B., Walczak P. et Buckley R.J. : Aminoglycoside Nephrotoxicity in Critically Ill Surgical Patients. Surg. Res. 1979 ; 26 : 270-279.

6.Smith C.R., Lipsky J.J., Laskin O.L., Hellmann D.B., Mellits E.D., Longstreth J. et Lietman P.S. : Double-blind comparison of the nephrotoxicity and auditory toxicity of gentamicin and tobramycin. New Engl. J. Med., 1980 ; 302 (20) : 1106-1109.

7.Steers E., Foltz F., Graves B.S. et Riden J. : An inocula replicating apparatus for routine testing of bacterial susceptibility to antibiotics. Antibiot. Chemother., 1959 ; 9 : 307-311.

8.Thornsberry C. : Tentative Standard Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically. The National Committee for Clinical Laboratory Standards, 1983 ; 3 (2) : 31-91.

9.Moellering R.C. Jr., Wennersten C., Kunz L.J. : Emergence of gentamicin-resistant bacteria : experience with tobramycin therapy of infections due to gentamicin-resistant organisms. J. Infect. Dis., 1976 ; 134 : S40-S49.

10.Moellering R.C. Jr. : Microbiological consideration in the use of tobramycin and related aminoglycosidic aminocyclitol antibiotics. Med. J. Aust., 1977 ; 2 (3) : 4-8.

11.Meyer R.D., Young L.S. et Armstrong D. : Tobramycin (Nebramycin Factor 6) : *In Vitro* Activity Against Pseudomonas aeruginosa. Appl. Microbiol., 1971 ; 22 : 1147-1151.

12.Duncan I.B.R. et Penner J.L. : Comparative activity of tobramycin and gentamicin against Pseudomonas, Proteus and Providencia species. C.M.A.J., 1975 ; 113 : 2931.

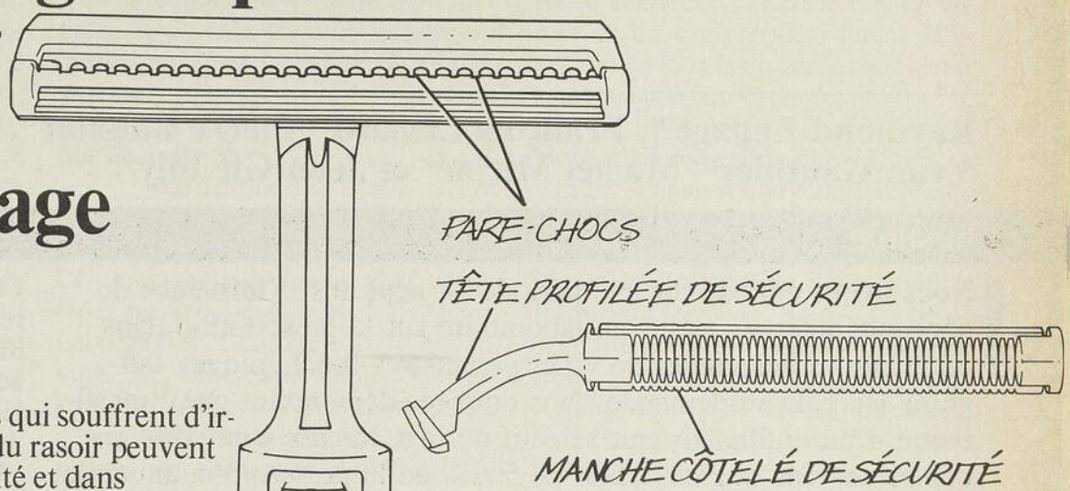
13.Meyer R.D., Kraus L.L. et Pasiecznik K.A. : In Vitro Susceptibility of Gentamicin-Resistant *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa* to Netilmicin and Selected Aminoglycoside Antibiotics. Antim. Ag. Chem., 1976 ; 10 (4) : 677-681.

14.Kantor R.J. et Norden, C.W. : In Vitro Activity of Netilmicin, Gentamicin, and Amikacin. Antim. Ag. Chem., 1977 ; 11 (1) : 126-131.

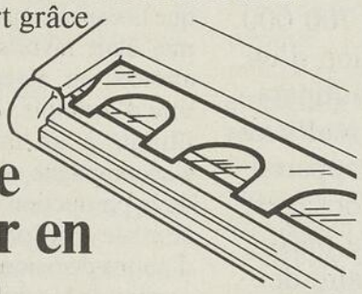
15.Moody M.R., Young V.M., Schimpff S.C. Purvis D.S. et Wiernik P.H. : *In Vitro* Antibacterial Activity of Four Aminoglycosides and Two Semisynthetic Penicillins on Fresh Clinical Isolates from Cancer Patients. Europ. J. Cancer, 1979 ; 15 : 23-33.

Nouveau!

Enfin, un rasage de près et de tout confort pour les irrégularités du visage et les peaux sensibles.



Pour la première fois, les patients qui souffrent d'irritation causée par les secousses du rasoir peuvent désormais se raser en toute sécurité et dans le plus grand confort grâce au Pare-chocs.*



Conception unique du bouclier en aluminium

Le Pare-chocs est un rasoir jetable, léger et fonctionnel. Le bouclier protecteur dentelé en aluminium qui couvre environ 30 pour cent du tranchant de la lame absorbe partiellement les chocs de la lame au contact de la peau, parant ainsi aux risques d'éraflure.

Efficacité démontrée en clinique

À la fin des épreuves effectuées par le Docteur A.M. Alexander de l'université Howard, le Docteur Alexander tira la conclusion qu'un rasoir protégé d'un bouclier en aluminium contribue considérablement à la maîtrise du pseudo-sycosis.

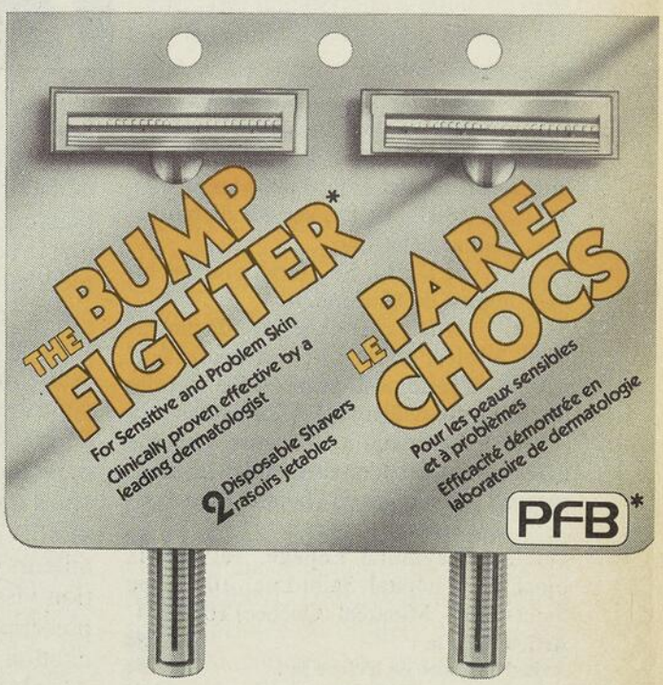
De plus, le Docteur Alexander suggéra qu'un rasoir protégé d'un bouclier en aluminium offrirait d'importants avantages aux personnes âgées et infirmes, aux jeunes et aux femmes qui se rasent, ainsi qu'à ceux dont le visage présente certaines irrégularités, comme les cicatrices, les naevi, l'acné et la dermatite, ou souffrant de "peau sensible".

Le Pare-chocs est en vente dans la plupart des magasins offrant des produits de rasage.

Le Pare-chocs

pour un rasage de près et de tout confort.

*Marque de commerce d'American Safety Razor Company, utilisée avec l'autorisation de cette dernière par Noxzema Inc. à titre d'usager inscrit.



Surconsommation d'analyses : la responsabilité du laboratoire

Raymond Lepage[1], François Lessard[2] Pierre Bannon[1], Yvan Gauthier[3] Michel Miron[4] et Jean-Gil Joly[5]

Résumé

Nous avons étudié, sur une période de neuf ans, l'influence de décisions internes prises au laboratoire sur la prescription dans notre centre hospitalier de vingt paramètres biochimiques sanguins les plus en demande. Nos données démontrent que l'installation d'un multianalyseur sélectif à vingt canaux a entraîné en quatre ans une augmentation de 500% de la prescription annuelle de ces analyses. Cette augmentation impressionnante de 700 000 tests par année a été clairement accélérée par l'introduction d'un mode de prescription autorisant l'utilisation de profils multiparamétriques. La fermeture subséquente de sept canaux du multianalyseur et le transfert de six de ces analyses sur un autre appareil ont entraîné une chute annuelle permanente de 400 000 dosages. La création d'une section d'urgence puis l'abolition de la prescription par profils ont résulté en une baisse supplémentaire de 200 000 dosages par année. Ces données démontrent l'influence déterminante de décisions administratives internes prises au laboratoire sur le taux de prescriptions d'analyses de routine. Des efforts d'éducation à ce niveau sont donc susceptibles d'entraîner des résultats tangibles.

Le contrôle des coûts impose à tous les services hospitaliers, dont les services diagnostiques, une réflexion grandissante[1-5]. L'analyse des dépenses en santé démontre une surproduction de résultats de laboratoire[6,7] et il a semblé vraisemblable jusqu'à maintenant de l'imputer entièrement à la prescription médicale[8,9]. Le médecin clinicien, s'il est le seul responsable de la prescription, ne saurait toutefois porter la responsabilité de nombreux facteurs ayant contribué à ancrer certaines habitudes de pratique (choix sur le type d'instrumentation offert par l'industrie et décisions quant au répertoire mis en disponibilité dans le centre hospitalier). Par ailleurs les différents types d'intervention visant à modifier les habitudes de prescriptions d'analyse (éducation, incitation et coercition) n'ont connu que des résultats mitigés et transitoires[10,13]. Les étudiants en particulier, internes et résidents, acquièrent rapidement les modes de pratique les plus largement adoptés[13], ceux-ci déjà conditionnés par les politiques locales et le type d'instrumentation des services de laboratoire[14].

Notre équipe a déjà démontré que la consommation de tests de biochimie était favorisée par des décisions arrêtées au niveau du laboratoire. À titre d'exemple, la cessation de l'accès illimité à un multianalyseur sélectif s'accompagne d'une chute immédiate de la production d'analyses[15]. Il nous a semblé intéressant d'analyser si d'autres décisions émanant toujours du service de biochimie s'accompagnaient d'effets mesurables. Nous avons donc poursuivi nos travaux sur les divers facteurs modifiant l'accessibilité à un multianalyseur comme élément dominant de changement des habitudes de demandes d'analyses biochimiques. L'étude initiale[15] fut incorporée à une étude plus vaste, étalée sur une période de neuf ans, nous permettant de suivre le profil de la demande d'analyses biochimiques : avant, pendant et après une période d'accès illimité à un analyseur multiparamétrique sélectif. Ils permettent de plus de saisir l'impact de divers types d'interventions étalées dans le temps, sur l'évolution de la consommation de vingt des analyses les plus couramment prescrites en biochimie clinique. Ces analyses composent le répertoire pour lequel les investissements en équipement et en réactifs sont les plus importants.

Le laboratoire peut-il réduire la production d'analyses sans compromettre la qualité des soins ? C'est la question que nous nous sommes posée, dans le secteur de la biochimie, et à laquelle nous tenterons d'apporter un certain éclairage par le présent travail.

1) Ph.D., service de biochimie, hôpital Saint-Luc, Montréal.
2) M.D., F.R.C.P. (c), service de biochimie, hôpital Saint-Luc, Montréal.
3) M.D., Ph.D., service de biochimie, hôpital Saint-Luc.
4) M.D., M. Sc., service de biochimie, hôpital de Chicoutimi.
5) M.D., chef du service de biochimie, hôpital Saint-Luc, et professeur agrégé, département de médecine, faculté de médecine, Université de Montréal.

Ce travail a été réalisé en partie grâce au support administratif du Centre de recherches cliniques de l'hôpital Saint-Luc.

Tirés à part :
Docteur Raymond Lepage, service de biochimie, hôpital Saint-Luc, 1058, rue Saint-Denis, Montréal (Québec) H2X 3J4.

Article reçu le : ***20.1.84***
Avis du comité de lecture le : ***16.2.84***
Acceptation définitive le : ***6.3.84***

Méthodes

Nous avons relevé, à partir des fiches servant à la comptabilisation quotidienne et périodique des unités techniques de travail, le nombre de tests effectués pour des patients hospitalisés, suivis en clinique, vus à la salle d'urgence ou adressés de l'extérieur. Nous avons exclu les standards, les contrôles et les reprises. Les données obtenues représentent le total des analyses effectuées sur un ou plusieurs instruments pendant les heures régulières et les périodes de garde. Les données annuelles des taux d'occupation des lits, visites aux cliniques externes et à la salle d'urgence, furent obtenues de la direction des services hospitaliers. Les chiffres de notre étude représentent l'ensemble plutôt qu'un échantillon des données de notre centre hospitalier. Nous ne nous sommes pas livrés à une analyse statistique de leur signification, car celle-ci n'aurait en rien modifié ni les constats ni les conlusions du travail.

Chronologie des événements

Le multianalyseur Coulter Chemistry (CC) (Coulter Electronics Inc., Hialeah, Fl., USA) a été installé en avril 1975 et est devenu partiellement fonctionnel (18 canaux sur 20) en juillet de la même année. Il s'agit d'un analyseur multiparamétrique sélectif qui, dans son mode de fonctionnement initial, permettait l'accès individuel à 18 paramètres mesurés (glucose, azote uréique (BUN), créatinine, sodium, potassium, chlorure, aspartate aminotransférase (SGOT), phosphatase alcaline (P.Alc.), créatine kinase (CK), lacticodéshydrogénase (LDH), hydroxybutyrate déshydrogénase (HBDH), bilirubine totale, protéines totales, albumine, calcium, phosphore, acide urique et cholestérol) et trois paramètres calculés (globulines, rapport albumine : globuline (rapport A/G) et rapport HBDH/LDH). Les deux derniers canaux (alanine amino-transférase (SGPT) et triglycérides) ne deviendront pleinement opérationnels qu'entre juillet et décembre 1977. Dix-huit de ces analyses étaient disponibles de routine avant l'acquisition du multianalyseur, l'albumine et l'HBDH relevant à l'époque du domaine de la biochimie "spéciale" (techniques électrophorétiques). Jusqu'en février 1977, l'accès au multianalyseur était permis par les requêtes déjà en usage, avant son installation. À cette date, le service de biochimie met en circulation un formulaire spécial identifié "Multianalyseur" permettant la sélection de chacun des 18 ou 20 paramètres, individuellement, ou par la composition de bilans (d'admission, hépatique, rénal, etc. dont la composition variait de 2 à 7 paramètres). Ce formulaire intégrait une dernière case identifiée "Toutes les analyses" qui permettait l'obtention d'un profil complet des 18, et plus tard des 20 analyses.

En février 1980. nous avons cessé temporairement pendant une semaine l'opération du multianalyseur CC ; les analyses furent alors effectuées sur deux analyseurs VP (Abbott Laboratories, Diagnostic Division, Irving, TX, USA). Fait à noter, les analyses disponibles à la clientèle médicale demeuraient inchangées sauf pour deux paramètres, l'albumine et l'HBDH, retirées du répertoire pendant cette courte période. La collaboration des infirmières et des médecins fut sollicitée, enjoignant ces partenaires à rédiger et respecter la prescription médicale à la pièce, test par test, plutôt que par un mode automatique de prescription utilisant le nom de l'instrument. N'ayant pu contrôler adéquatement, faute de temps, les demandes pour profils provenant de l'extérieur de l'hôpital, nous avons acheminé quotidiennement une trentaine de profils dans un autre milieu hospitalier pendant cette période d'une semaine.

À la suite des conclusions révélées par la cueillette des données rendues disponibles par cette intervention, nous avons résolu en juin 1980 de fermer en permanence sept canaux du même multianalyseur. Ces canaux étaient les plus coûteux à opérer et nous étions, pour leurs réactifs, totalement dépendants de la firme ayant commercialisé l'instrument. Les phosphatases alcalines, les transaminase SGOT et SGPT, la CK, la LDH et les triglycérides furent désormais analysés sur deux analyseurs VP. La déshydrogénase HBDH fut retirée du répertoire pour être remplacée par un service quotidien de mesure des isoenzymes de la CK et de la LDH dont la qualité des résultats était cliniquement supérieure. Les six analyses transférées étaient accessibles via un formulaire de demande différent. Deux des treize analyses, l'acide urique et le cholestérol, toujours mesurées sur le multianalyseur CC furent en même temps retirées du répertoire disponible en urgence faute de justification clinique. La case "Toutes les analyses" donnait donc maintenant accès à treize ou onze paramètres suivant les quarts de travail ou la période de la semaine. Deux analyses tranférées d'analyseur, la lacticodéshydrogénase et les triglycérides, furent aussi exclues de la liste de garde pour la raison venant d'être évoquée.

En janvier 1982, le service de biochimie inaugurait une section de mesure d'analyses urgentes reposant sur le fonctionnement de deux nouveaux analyseurs : un Astra 8 (Beckman Instruments Inc., Clinical Instrument Division, Brea, Ca., USA) et un Analyzer II (Chemetrics Corporation, Burlingame, Cal., USA) et commandant l'utilisation d'une requête réservée à cette fin. Le multianalyseur CC n'opérait plus désormais que pendant les heures ouvrables alors que quatre autres paramètres (calcium, phosphore, protéines totales et albumine) étaient retirés du répertoire d'urgence.

Finalement en juillet 1982, la case "Toutes les analyses" disparaissait du formulaire "Multianalyseur". Deux profils restreints, d'admission (glucose et BUN) et électrolytique (sodium, potassium et chlorures), demeurent disponibles. Le tableau I résume les faits saillants survenus au cours de 9 années de l'étude.

Résultats

Les figures la, 1b et 1c montrent, pour une période d'étude de neuf ans, les variations de la production des vingt analyses disponibles sur le multianalyseur CC. Les analyses ont été réparties en trois groupes : un premier (fig. 1a) représente les analyses à forte demande en urgence ou en médecine intensive. Le second (fig. 1b) réunit les six analyses transférées sur l'ABA-VP en juin 1980, de même que l'HBDH retirée du répertoire par la même occasion. La figure 1c regroupe, quant à elle, les 6 analyses de routine disponibles exclusivement sur le multianalyseur en plus de la bilirubine qui est également accessible en urgence. On retrouve enfin au centre de la figure la un graphique montrant l'évolution de la clientèle du laboratoire (en milliers de bénéficiaires). Tous les autres résultats sont exprimés en milliers de tests par 100 000 patients ou spécimens prélevés. Les flèches indiquent pour cha-

Tableau I

Événements pouvant contribuer à une fluctuation du nombre de tests prescrits

Avril 1975		Livraison, installation et évaluation du multianalyseur.
Juillet 1975	**1**	Opération sur 18 canaux, formulaire régulier. (Pas de valeurs de référence sur le rapport retourné à l'étage).
1976		Année marquée par de nombeux conflits de travail dans le réseau des affaires sociales.
Février 1977	**2**	20 canaux opérationnels, accès illimité.
Janvier 1980		Mise en opération des deux ABA-VP.
Février 1980		Une semaine de fermeture complète du multianalyseur.
Juin 1980	**3**	Fermeture définitive de 7 canaux du multianalyseur, 6 analyses transférées sur ABA-VP/HBDH retirée, 4 analyses éliminées de la liste de garde.
Janvier 1982	**4**	Section urgence sur Astra-8 et Chemetrics, 4 analyses éliminées de la liste de garde, multianalyseur restreint à la routine.
Juillet 1982	**5**	Nouveau formulaire "Multianalyseur" sans case "Toutes les analyses".
Décembre 1982		Nouveau formulaire pour analyses urgentes.

Les chiffres gras correspondent à ceux de la figure 4.

que constituant la date de fermeture des sept canaux du multianalyseur CC.

Nous observons tout d'abord, entre 1974 et 1980, une augmentation très nette de la prescription des paramètres étudiés en dépit d'une affluence hospitalière relativement stable. Cette augmentation est de l'ordre de 7,5 analyses de plus par spécimen prélevé. N'eut été de la fermeture des sept canaux, nous aurions de fait effectué, basé sur le premier semestre de 1980, 694 599 dosages de plus cette année là qu'en 1974 pour les seuls vingt paramètres du multianalyseur (voir aussi figure 4). Si les augmentations les plus importantes en pourcentage (1000% ou dix fois) vont évidemment aux deux analyses rendues "facilement" accessibles de routine par l'installation du multianalyseur (albumine et HBDH), c'est la bilirubine et l'acide urique qui ont connu les plus fortes hausses annuelles en volume réel, 48 630 et 39 870 dosages de plus respectivement. En contrepartie, les deux analyses qui ont connu les moins fortes hausses sont le glucose (plus 25 331) et le BUN (plus 9 090), justement les deux seules analyses accessibles simultanément avant l'implantation de multianalyseur CC.

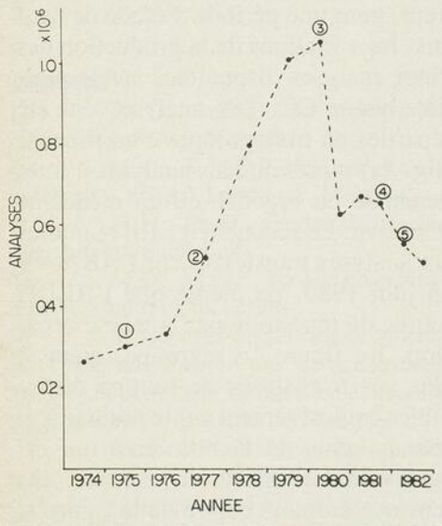


Figure 4 — Influence des divers types d'intervention sur la prescription de vingt analyses biochimiques de routine entre 1974 et 1983. Les résultats sont exprimés en millions de tests par 100 000 spécimens prélevés. Les chiffres encerclés correspondent à ceux du tableau I.

Pour les quatorze paramètres regroupés dans les figures 1b et 1c, les courbes d'augmentation sont remarquablement superposables. Il est cependant intéressant de noter le délai dans l'accroissement de la prescription du paramètre SGPT mis en opération seulement à l'automne de 1977, soit deux ans après l'installation du multianalyseur. La baisse d'activité enregistrée en 1976 pour plusieurs paramètres permet d'entrevoir l'impact au niveau du laboratoire d'une période d'arrêt de travail particulièrement longue.

L'intervention de juin 1980 s'est soldée par une chute impressionnante, quoique prévisible, de la production des analyses transférées ou annulées (fig. 1b). Outre l'HBDH, les six paramètres transférés ont connu des chutes du taux de prescription variant de 40% (SGPT) à 75% (triglycérides). Il importe ici d'insister sur le fait que cette intervention a entraîné une chute tout aussi importante de la demande des sept paramètres de la figure 1c (40% pour la bilirubine et le calcium, à 72% pour l'acide urique). Les analyses accessibles en urgence ou traduisant la lourdeur des cas traités (fig. 1a) sont les seuls paramètres pour lesquels une baisse moins spectaculaire, quoique significative, fut enregistrée.

La réduction totale d'activité, en nombre de tests, représente 197 400 dosages pour le second semestre de 1980. Cette chute permettait d'envisager, si l'effet devait être maintenu, une baisse annuelle de l'ordre de 375 000 dosages, soit près de 54% de l'augmentation enregistrée depuis 1974 (voir aussi figure 4). Il est intéressant de constater que plus de 95% de la baisse provient des 14 paramètres non disponibles en urgence ou moins utilisés en médecine intensive.

Les figures 2a, 2b, 2c montrent plus en détail les variations en pourcentage de la production des analyses pour 5 semestres suivant notre intervention, soit de juin 1980 à décembre 1982. Toutes les valeurs sont exprimées en pourcentage de l'activité du semestre (janvier-juin 1980) précédant l'intervention (niveau 100%). Les tests sont ici regroupés selon les mêmes critères que ceux définis précédemment. Il ressort plus clairement de ces tableaux que pour tous les paramètres, le baisse consécutive au transfert des analyses s'est continuée au delà de la première année suivant la fermeture des canaux du multianalyseur. Ainsi les analyses disponibles en urgence ou utilisées en médecine intensive (fig. 2a) moins affectées par l'intervention et semblant montrer une hausse légère, douze à dix-huit mois plus tard (fig. 1a), connaissaient donc de même une baisse toujours notable variant de 15% à 20% à la fin de 1982. Les analyses transférées d'analyseur (fig. 2b) montrent une baisse continuelle, douze mois après l'intervention, avec une certaine stabilisation pour au moins un paramètre (CK). Les analyses de la figure 2c montrent une accentuation marquée de la chute du taux de prescription pendant la dernière année de l'étude. Cette baisse supplémentaire représente à elle seule près du tiers de la réduction totale enregistrée après l'intervention de juin 1980.

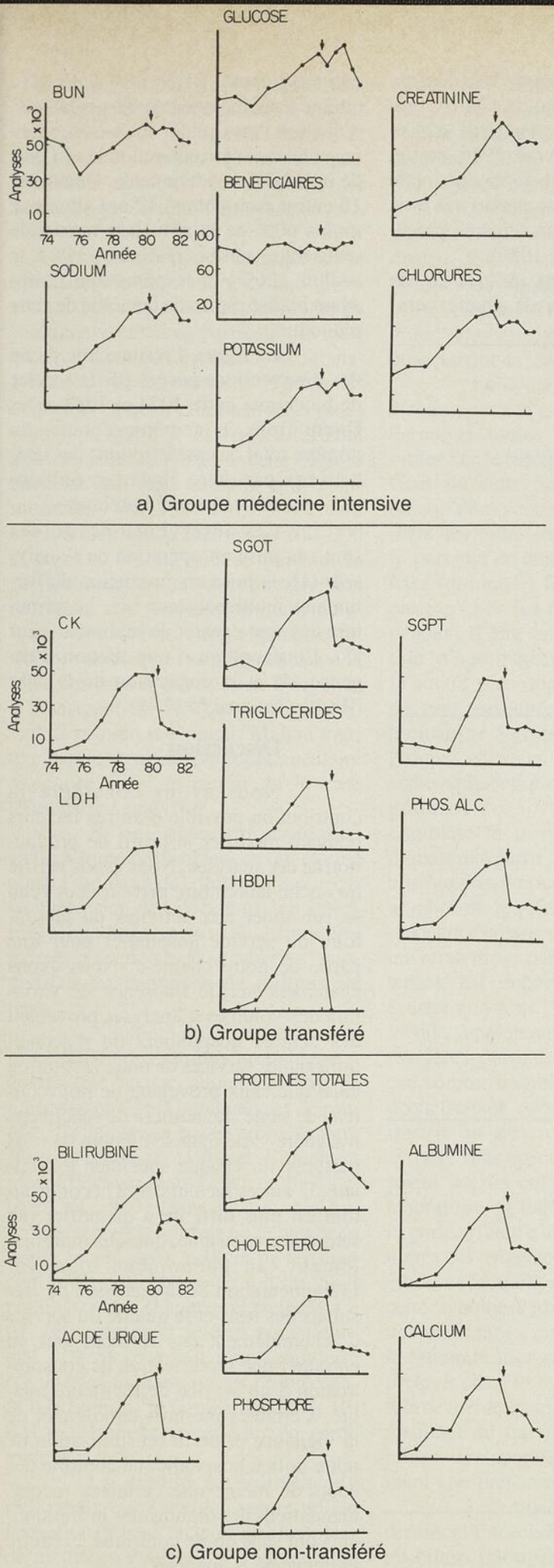


Figure 1 — Prescription de vingt analyses biochimiques de routine entre 1974 et 1983. Les résultats sont exprimés en milliers de tests par 100 000 spécimens prélevés. La flèche indique la date de fermeture de sept canaux du multianalyseur.

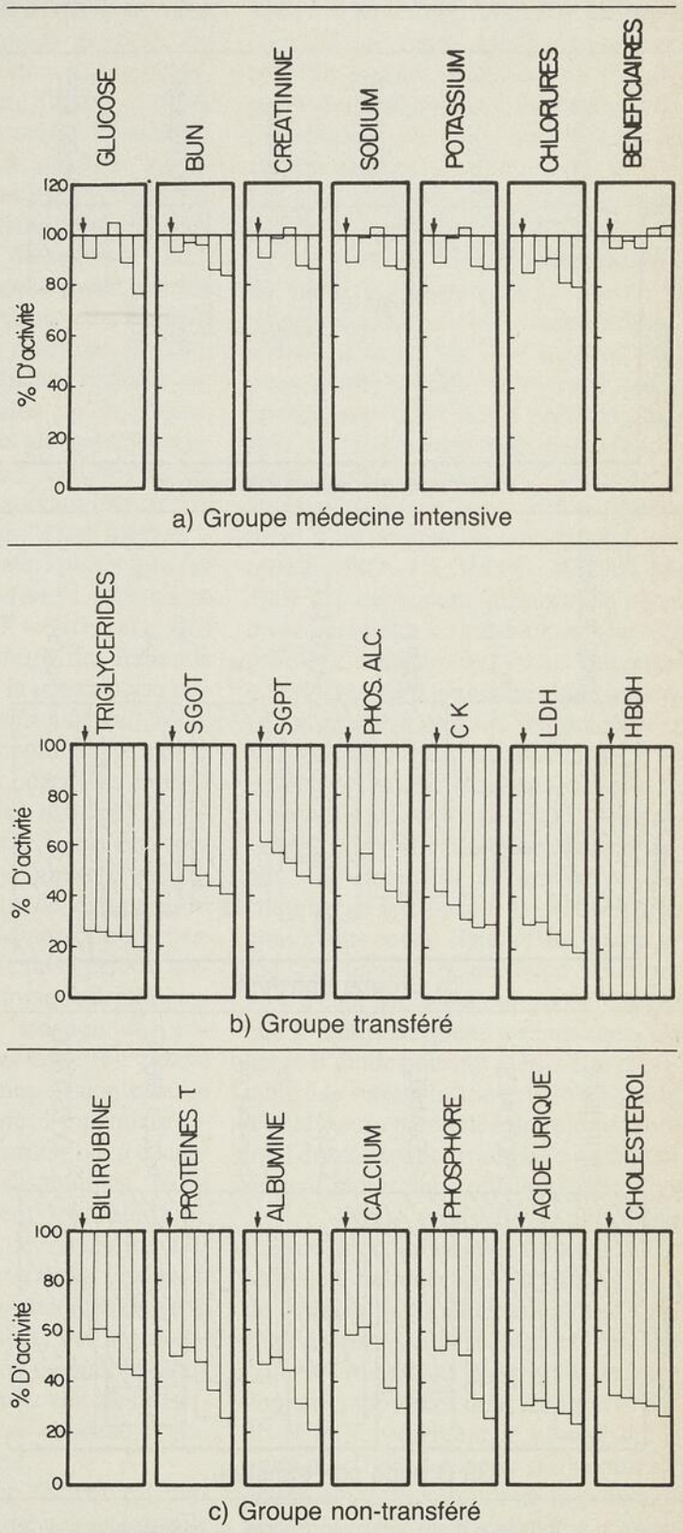


Figure 2 — Variation semestrielle de la prescription de vingt analyses biochimiques de routine pendant les trente premiers mois suivant la fermeture de sept canaux du multianalyseur. Les résultats sont exprimés en pourcentage (%) de l'activité du semestre précédant la fermeture des canaux (indiquée par la flèche).

Les figures 3a, 3b, 3c comparent la réduction permanente d'activité, 30 mois après l'intervention de juin 1980 avec celle réalisée lors de l'arrêt complet de fonctionnement du multianalyseur pendant une semaine en février 1980. La colonne hachurée représente le pourcentage de prescription de chaque analyse pendant le dernier semestre de 1982 par rapport au semestre précédant la fermeture de sept canaux du Coulter CC. La colonne claire représente le pourcentage d'activité réalisé entre les 12 et 14 février 1980 (soit le milieu de la semaine de fermeture totale du multianalyseur) par rapport aux trois mêmes journées de la semaine précédente (5 au 7 février 1980).

Nous voyons qu'à la fin de 1982 la prescription de quatre paramètres (glucose, BUN, SGOT, LDH) a atteint et même dépassé les niveaux de réduction "maximale" réalisés pendant la semaine de fermeture totale (en plus de la HBDH, évidemment). Quant aux 15 autres paramètres, 12 ont atteint au moins 60% de la réduction maximale réalisable, seul la créatinine (34%), le sodium (26%) et le potassium (26%) ayant réalisé moins de la moitié de cette réduction.

La figure 4 résume une partie des interventions posées par le service de biochimie entre 1974 et 1983 et les fluctuations à la même époque du nombre total des prescriptions des tests couverts par notre étude (en millions par cent milles patients prélevés).

Les interventions notées sont : la mise en opération de l'analyseur (1), la mise en circulation du formulaire multianalyseur (2), la fermeture des sept canaux de multianalyseur (3), l'instauration d'une section d'urgence (4) et la disparition de la case "Toutes les analyses" (5).

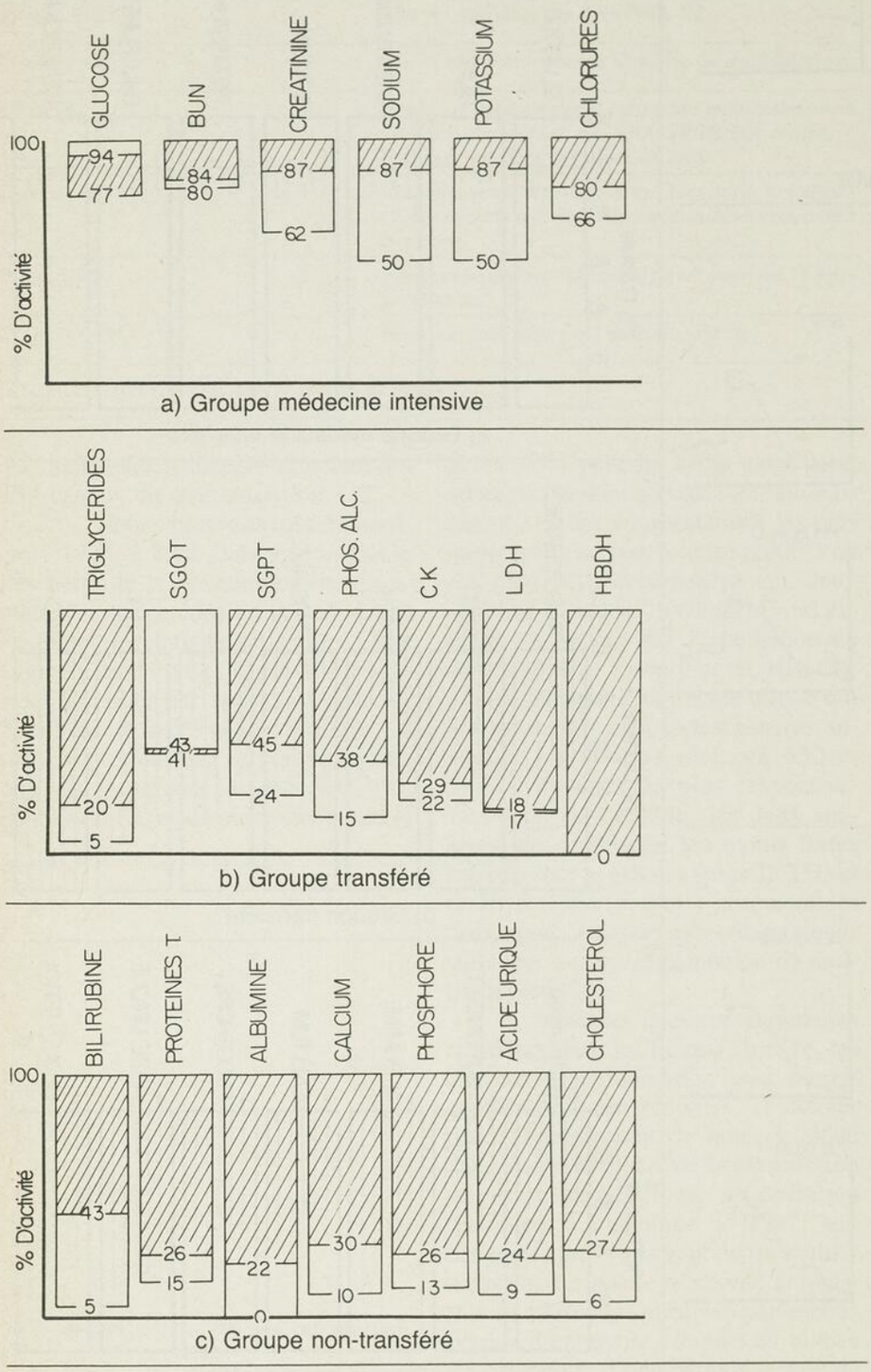


Figure 3 — Influence d'une limitation d'accès au multianalyseur sur la prescription de 20 analyses biochimiques de routine. Fermeture permanente de 7 canaux du multianalyseur (hachurée). Fermeture temporaire totale (1 semaine) (clair). Les résultats sont exprimés en % de l'activité de la semaine ou du semestre précédant l'intervention.
a) groupe médecine intensive ; b) groupe transféré ; c) groupe non-transféré.

Discussion

Nous avons considéré la contribution possible d'autres facteurs pouvant modifier le profil de production de ces analyses. Nous avons vérifié qu'aucun laboratoire privé n'était venu se substituer aux activités du laboratoire du service hospitalier pour une partie de notre clientèle. Nous avons également vérifié l'absence de variation des volumes d'analyses provenant des centres hospitaliers ou d'accueil utilisant les services de notre institution ainsi que ceux provenant de notre bureau de santé. Le nombre de spécimens n'a guère varié mais le nombre de tests mesurés sur chaque spécimen a diminué. D'autres facteurs dont la contribution est plus difficile à quantifier ont sans doute contribué, quoique marginalement, au phénomène observé. L'augmentation de la précision des résultats des tests et la qualité du service d'acheminement des résultats ont pu entraîner une modification de consommation d'un service de meilleure qualité. Certaines mesures témoignant de la vigilance et de la sensibilisation de notre milieu hospitalier au contrôle des coûts de même que certaines recommandations des organismes professionnels ont sans doute contribué à réduire la demande d'analyses.

L'apparente coïncidence entre les dates des changements de niveau de production d'analyses et celles où l'accessibilité au multianalyseur fut ou bien

encouragée ou bien limitée, nous font cependant fortement considérer que les changements de politique du service de biochimie constituèrent le facteur prépondérant dans les modifications des taux de prescription d'analyses de routine.

En effet, une augmentation spectaculaire du nombre de tests prescrits a suivi la mise en opération du multianalyseur et en particulier la mise en circulation du formulaire "Multianalyseur" et de sa rubrique "Toutes les analyses" (à noter comment deux paramètres, la SGPT et les triglycérides ont apparemment échappé à cette règle à cause de leur mise au point tardive sur multianalyseur (fig. 1b). Une baisse non moins spectaculaire de 200 000 dosages a été enregistrée pendant le premier semestre suivant notre décision de retirer sept analyses du multianalyseur. Une baisse supplémentaire du nombre de dosages a également suivi la mise sur pied d'une section d'urgence et l'assignation du Coulter CC au travail de routine seulement. Malgré tout, une baisse significative supplémentaire a encore suivi le retrait de la case "Toutes les analyses".

Si ces observations étaient somme toute prévisibles, ce qui étonne c'est l'ampleur des fluctuations occasionnées par des décisions, en apparence anodines, prises au laboratoire même, puisque ces fluctuations s'enregistrent en centaines de milliers de tests.

N'eut été de l'intervention de juin 1980, nous aurions probablement connu une hausse supplémentaire de prescriptions des vingt analyses de routine. Cette hausse aurait probablement été plus modeste, la figure 4 montrant un net fléchissement de la courbe d'activité en 1980. Dans la pire des hypothèses nous n'aurions pu dépasser de toutes façons deux millions de tests par cent mille patients-année soit les vingt paramètres sur chaque prélèvement. Le CC, étonnamment sélectif pour l'époque (1975) se serait alors comporté comme un multianalyseur de type parallèle (comme la famille des SMA 12, SMAC et Vickers) périodes de garde incluses.

La grande accessibilité au multianalyseur a été dans notre milieu le résultat de trois facteurs qu'il importe de mettre en évidence si l'on veut que nos observations servent à d'autres centres hospitaliers. Le premier facteur est le nombre de canaux disponibles sur le multianalyseur : malgré l'évidence de l'énoncé il faut rappeler qu'un appareil à 8 ou 10 canaux ne pourra jamais fournir plus de 8 ou 10 analyses. Un appareil à 20 ou 30 chimies finira par être exploité à pleine capacité, d'autant plus s'il est utilisé en période de garde[16]. Or la tendance actuelle de l'industrie de l'instrumentation consiste à produire des appareils en opération 24 heures par jour et donnant accès au plus grand nombre d'analyses possible, régulièrement de 20 à 30 si ce n'est plus.

Le deuxième facteur consiste à regrouper sur une même formule de demande toutes les analyses disponibles sur le multianalyseur. Les bénéfices de cette décision fort louable, puisqu'elle permet de repérer facilement les tubes destinés à une section importante du laboratoire ou à rationaliser (diminuer) les quantités de sang prélevé chez les patients, risquent cependant d'être annulés par la génération d'automatismes de prescription. D'autant plus que les analyses seront souvent regroupées suivant leur intérêt technique (groupe "électrolytes", groupe "enzymes", etc.) plutôt que par ordre alphabétique ou autre. Bien qu'en général ce soit l'infirmière qui complète le formulaire de demande d'analyse à partir de la prescription inscrite au dossier ou remise au patient, le nombre de requêtes complétées par le médecin traitant ou, dans les centres universitaires, par les résidents et internes, est important. Il ne faut pas écarter non plus l'hypothèse d'une sélection supplémentaire de tests par l'infirmière à partir d'une prescription perçue comme imprécise de la part du médecin traitant. Ainsi lorsque le clinicien inscrit au dossier "dosage des enzymes" sans spécifier celle (ou celles) parmi les dix enzymes disponibles au laboratoire qu'il désire, l'infirmière sera portée, faute d'information, à cocher toutes les enzymes disponibles. Nous étudions actuellement les détails de cette hypothèse afin de mieux préparer nos prochaines interventions. Quant à la rationalisation des quantités de sang prélevé chez le patient, cet argument tourne à vide quand on connaît les abus résultant du fractionnement des disciplines de laboratoire, chacune réclamant son prélèvement.

Le troisième facteur est évidemment l'accessibilité à divers profils ou bilans multiparamétriques. Il n'est pas difficile de comprendre comment cette pratique peut générer une surconsommation de tests d'autant plus grande que le nombre de paramètres composant le profil sera élevé. Nos résultats du premier semestre suivant le transfert des analyses hors du multianalyseur sont éloquents. Non seulement les analyses transférées ont-elles connu une chute de leur niveau de prescription de 40 à 75%, les sept autres analyses n'appartenant pas au groupe de médecine intensive ont connu la même baisse. Ceci semble indiquer que dans bien des cas la prescription d'une analyse du groupe transféré s'accompagnait automatiquement de la prescription d'une analyse de l'autre groupe ou du groupe médecine intensive, le tout via la prescription de profils. Il n'est pas dans nos intentions de discuter ici du bien fondé de l'utilisation clinique du profil multiparamétrique cher à la médecine préventive de la dernière décennie, d'autres s'y sont attardés[13,17,20], mais plutôt de démontrer quel est le nombre réel de tests qui seraient prescrits si cette pratique était rendue inopérante. Cette information, inaccessible après plusieurs années de fonctionnement d'un multianalyseur de type parallèle (SMA 12, SMAC, Vickers M-300) est cependant primordiale dans toute démarche visant à remplacer ces pièces d'équipement. Nous encourageons fortement les centres hospitaliers aux prises avec ce problème à procéder au préalable à une période d'étude d'au moins six mois, pendant lesquels la prescription des tests se ferait obligatoirement à la pièce. Cette étude justifierait amplement les déboursés qu'elle entraînerait puisque, si le scénario que nous avons connu était vérifié, on pourrait sélectionner un analyseur fonctionnant à cadence beaucoup moins élevée que le multianalyseur à remplacer. Ce genre d'étude pourrait même être profitable à la rationalisation de l'utilisation d'analyseurs parallèles dont le nombre total de canaux pourrait être avantageusement réduit dans plusieurs cas.

Nous avons été intrigués par l'allure des courbes de la figure 2b et 2c semblant indiquer que la prescription de certains paramètres atteindrait prochainement le niveau zéro. Quoiqu'il faille les interpréter avec prudence, les données rapportées dans les figures 3a, 3b et 3c représentent le niveau minimum d'activité à espérer d'un contrôle extrêmement rigoureux de la prescription et la partie du chemin déjà accomplie. Niveau minimum parce qu'il est peu probable que nous ayons pu maintenir la sensibilisation du personnel médical et infirmier au delà de quelques semaines lors de la fermeture totale du

multianalyseur en février 1980. Il est cependant très encourageant de constater que 17 des 20 paramètres de la section routine ont déjà démontré, et sans douleur, plus de 60% de décroissance maximale plausible. Il faut néanmoins convenir que nous effectuons à la fin de 1982 quelques 250 000 tests de plus qu'en 1974. Il sera probablement plus difficile, sinon illusoire, de récupérer cette augmentation résiduelle. Les modifications profondes du système de santé québécois ont changé la pratique hospitalière dans les établissements de soins tertiaires. La lourdeur des cas nous semble plus marquée qu'en 1974. Il n'est pas évident qu'au niveau actuel d'activité on puisse même parler de surconsommation, d'autant plus que la moitié de l'augmentation nette en 9 ans est expliquée par la consommation de cinq paramètres seulement (glucose, sodium, potassium, créatinine et bilirubine) reflétant, outre les facteurs discutés plus haut, la consolidation dans nos murs de la spécialisation en hépatologie, néphrologie et obstétrique (grossesses à risques).

Conclusion

Bien que notre étude fasse abstraction des conséquences économiques intéressantes de nos interventions, il est bon de rappeler que les épargnes réalisées ont permis l'élargissement du répertoire et l'accessibilité à des services mieux adaptés aux besoins nouveaux de notre clientèle hospitalière. Aucun indice ne permet de suggérer que la qualité du service fourni par le laboratoire de biochimie au support des soins pratiqués aux patients ait été significativement altérée par l'augmentation ou la diminution du nombre de tests de routine prescrits. Bien au contraire, nos interventions ont permis justement d'éviter, malgré les contraintes budgétaires, la réduction de la qualité des soins. Il est donc possible de réduire la production d'analyses sans compromettre la qualité des soins, et cette réduction passe davantage par une réflexion grandissante au niveau du laboratoire que par la mise en accusation du seul médecin comme responsable de la surconsommation de tests.

Remerciements

Nous désirons exprimer notre gratitude à mesdames Louise Saracchi-Strauss et Agathe Desy, et à monsieur Claude Vincent pour leur collaboration à la collection des données, à mademoiselle Diane Malette et monsieur Jean Marchi pour les illustrations et à mademoiselle Françoise Bédard pour la dactylographie du manuscrit.

Summary

We have followed the impact of laboratory internal decisions on the prescription by staff physicians of twenty high volume biochemical blood tests in our 800 bed teaching hospital. Data show that the addition of a 20 channel discrete analyzer resulted in a tremendous increase (700,000 tests/year) in the total number of tests prescribed. This 500% increase in four years has been clearly accelerated by availability of organ panels and multitest profiles. The elimination of one test and the simple transfer of six expensive chemistries to a less reagent consuming analyzer resulted in a permanent annual drop of 400,000 prescribed tests per year. Subsequent set up of an emergency section in the laboratory and abolition of the profile mode of prescription resulted in an additional drop of over 200,000 tests per year. These figures clearly show that the laboratory's own internal decisions had a major impact on test prescription in the hospital. Educative measures at this level could then prove efficient.

Bibliographie

1.Vaillancourt R. : Au-delà des compressions budgétaires : une vision de la santé. Administration hospitalière et sociale, 1982 ; 28 : 5-12.

2.Contandriopoulos A.P. : La logique de production et l'utilisation des services médicaux. Administration hospitalière et sociale, 1983 ; 29 : 5-10.

3.McNerney W. : Control of Health-Care in the 1980's. N. Engl. J. Med., 1980 ; 303 : 1088-1095.

4.Heilman R.S. : What's Wrong with Radiology ? N. Engl. J. Med., 1982 ; 306 : 477-479.

5.Krieg A.F., Gambino R. et Galen R.S. : Why Are Clinical Laboratory Tests Performed ? When Are They Valid ? J.A.M.A. 1975 ; 233 : 76-78.

6.Maloney T.W. et Rogers D.E. : Medical Technology - A different View of the Contentious Debate Over Costs. N. Engl. J. Med., 1979 ; 301 : 1413-1419.

7.Fineberg H.V. : Clinical Chemistries : The High Cost of Low Cost Diagnostic Tests. In Medical Technology : The Culprit Behind Health care costs ? Édité par S.H. Altman et R. Blendon, p. 144-165, D.H.W.E. Publication No (PHS) 79-3216. Government Printing Office, Washington, DC, 1979.

8.Gauquelin M. : Les usines à miracles. Québec Science, 1980 ; 19 : 33-41.

9.Anonyme : "Poll Shows Public Blame Doctors for Hospital Inflation". Medical World News, 1977 ; 18 : 15.

10.Martin A.R., Wolf M.A., Thibodeau M.A. et coll. : A Trial of Two Strategies to Modify the Test-Ordering Behavior of Medical Residents. N. Engl. J. Med., 1980 ; 303 : 1330-1336.

11.Schroeder S.A., Kenders K., Cooper J. et Piemme T. : Use of Laboratory Tests and Pharmaceuticals. - Variation Among Physicians and the Effect of a Cost Audit on Subsequent Use. J.A.M.A., 1973 ; 225 : 969-973.

12.Eisenberg J.M. et Rosoff A.J. : Physician Responsibility for the Cost of Unnecessary Medical Services. N. Engl. J. Med., 1978 ; 229 : 76-80.

13.Dixon R.H. et Laszlo J. : Utilization of Clinical Chemistry Services by Medical House Staff. Arch. Int. Med., 1974 ; 134 : 1064-1067.

14.Eichna L.W. : Medical School Education, 1975-1979.-A Student's Perspective. N. Engl. J. Med., 1980 ; 303 : 727-734.

15.Joly J.G. : Impact budgétaire de la surconsommation d'analyses reliée au fonctionnement d'un multianalyseur. Union méd., Can. 1981 ; 110 : 989-994.

16.Carrier G., Drapeau G. et Couture R. : Étude de rentabilité de l'ACA II[md] de Dupont au laboratoire de biochimie clinique du C.H.U.S., Ann. Bioch. Clin. du Québec, 1983 ; 22 : 28-33.

17.Werner M. et Altshuler C.H. : Utility of Multiphasic Biochemical Screening and Systematic Laboratory Investigations. Clin. Chem., 1979 ; 25 : 509-511.

18.Schneiderman L.J., De Salvo L., Baylor S. et Wolf P.L. : The Abnormal Screening Laboratory Results. Its Effect on Physician and Patient. Arch. Inter. Med., 1972 ; 129 : 88-90.

19.Durbridge T.C., Edwards F., Edwards R.G. et Atkinson M. : Evaluation of Benefits of Screening Tests Done Immediately on Admission to Hospital. Clin. Chem., 1976 ; 22 : 968-971.

20.Collen M.F., Kidd P.H., Fieldman R. et Culper J.L. : Cost Analysis of a Multiphasic Screening Program. N. Engl. J. Med., 1969 ; 380 : 1043-1045.

suite de la page 488

20.Privitera G., Sebald M. et Fayolle F. : Common regulatory mechanism of expression and conjugative ability of a tetracycline resistance plasmid in *Bacteroides fragilis*. Nature, 1979 ; 278 : 657-659.

21.Hansen S.L. : Variation in susceptibility patterns of species within the *Bacteroides fragilis* group. Antimicrob. Agents Chemother., 1980 ; 17 : 686-690.

22.Rolfe R.D. et Finegold S.M. : Comparative in vitro activity of new beta-lactam antibiotics against anaerobic bacteria. Antimicrob. Agents Chemother., 1981 ; 20 : 600-609.

23.Kesado T., Watanabe K., Asaki Y., Isono M. et Veno K. : Susceptibilities of anaerobic bacteria to N-formimidoyl thienamycin (MK 0787) and to other antibiotics. Antimicrob. Agents Chemother., 1982 ; 21 : 1016-1022.

24.Snydman D.R., Tally F.P., Knuppel R., Landrigan J., Gorbach S.L. et Bartlett J.G. : *Bacteroides bivius* and *Bacteroides disiens* in obstetrical patients : clinical findings and antimicrobioal susceptibilities. J. Antimicrob. Chemother., 1980 ; 6 : 519-525.

25.Murray P. et Rosenblatt J.E. : Penicillin resistance and penicillinase production in clinical isolates of *Bacteroides melaninogenicus*. Antimicrob. Agents Chemother., 1977 ; 11 : 605-608.

26.Marrie T.J., Haldane E.V., Swantee C.A. et Kerr E.A. : Susceptibility of anaerobic bacteria to nine antimicrobial agents and demonstration of decreased susceptibility of *Clostridium perfringens* to penicillin. Antimicrob. Agents Chemother., 1981 ; 19 : 51-55.

27.Wilkins T.D. et Thiel T. : Resistance of some species of *Clostridium* to clindamycin. Antimicrob. Agents Chemother., 1973 ; 3 : 136-137.

28.Chow A.W., Patten V. et Guze L.B. : Susceptibility of anaerobic bacteria to metronidazole : Relative resistance of non-spore forming Gram-positive bacilli. J. Infect. Dis., 1975 ; 131 : 182-185.

29.Thornsberry C., Gavan T.L., Gerlach E.H., Sherris J.C. : New Developoments in Antimicrobial Agent Susceptibility Testing. Cumitech 6. American Society for Microbiology, éditeurs. Washington, 1977 : 1-13.

L'évaluation de la présence de lésions organiques dans des cas de dysfonction érectile masculine dirigés en thérapie sexuelle

Pierre Alarie[1] **et Édouard Beltrami**[2]

Résumé

Soixante-treize cas de dysfonction érectile masculine ont été adressés, surtout par des médecins, à des thérapeutes sexuels. Chacun de ces patients subirent un examen médical et presque tous furent considérés souffrant d'une dysfonction érectile non organique. Ces soixante-treize patients furent alors évalués par des tests spécialisés et des méthodes spécifiquement sexologiques.

Quatre champs d'investigation furent couverts : 1) par un court questionnaire sexologique subjectif, 2) par une investigation endocrinienne qui consistait surtout en des tests de laboratoire et des consultations à un endocrinologue, si jugé nécessaire, 3) par une investigation vasculaire débutant par une technique non invasive : le PBSG (penile brachial systolic gradient) c'est-à-dire le gradient entre la tension artérielle systolique brachiale et la tension artérielle systolique du pénis telle que mesurée par effet Doppler ; ces tests furent suivis d'une artériographie sélective des artères hypogastriques si jugé pertinent, 4) par une évaluation clinique neurologique et s'il y avait indication par un test électromyographique qui mesurait le temps de latence entre la stimulation locale du pénis et la contraction du muscle bulbocaverneux à la suite de cette stimulation. Dans les cas douteux, une pléthysmographie pénienne nocturne (deux nuits) compléta l'investigation.

Nos résultats indiquent que 17,8% des patients, préalablement étiquettés "non-organiques", en fait souffraient d'une lésion organique directement reliée à leur dysfonction érectile. Nos concluons qu'une investigation de routine, spécifique à la sexualité, devrait être faite chez tout patient souffrant de dysfonction érectile, avant de l'adresser en thérapie sexuelle. Les tests et les techniques d'investigation les plus utiles furent ré-évalués lors de cette recherche.

Définition du problème et épidémiologie

Caractéristiques de l'échantillonnage

Notre échantillonnage consiste en soixante-treize hommes. De ce groupe, 48% sont mariés, 18% sont célibataires, 15% divorcés, 5% veufs et 14% sont de statut civil indéterminé. Onze pourcent des individus évalués sont dans la vingtaine, 18% dans la trentaine, 31% dans la quarantaine, 33% dans la cinquantaine, 7% dans la soixantaine et 1% ont au-delà de soixante-dix ans. Une telle distribution par décennie est identique à celle de Schmidt[1], sur un échantillonnage de quatre cent cinquante-quatre patients. Cependant si nous considérons seulement les patients de ce groupe souffrant réellement d'une lésion organique, nous retrouvons un regroupement plus important vers les décennies plus avancées soit 46% dans la

1) M.D., médecin omnipraticien, membre du Conseil des médecins et dentistes de l'hôpital St-Luc à Montréal.

2) M.D., F.R.C.P. (CAN), psychiatre, membre du "Groupe de recherche clinique", professeur, Université du Québec à Montréal, département de sexologie.

Présenté à Washington, mai 1983, sixième Congrès mondial de sexologie.

Tirés à part :

Dr Pierre Alarie, 2064 A, rue St-Hubert, Montréal (Québec) H2L 3Z5.

Mots clés :

Dysfonction érectile • Organicité • Impuissance érectile • Thérapie sexuelle de l'impuissance.

Article reçu le : *20.1.84*
Avis du comité de lecture le : *16.2.84*
Acceptation définitive le : *16.3.84*

cinquantaine et 13% dans la soixantaine.

Caractéristiques des professionnels qui nous adressèrent ces patients

Soixante-sept pourcent de l'échantillonnage fut adressé par des sexothérapeutes à plein temps avec la formation académique suivante : maîtrise en sexologie (22%), psychiatres (31%), travailleurs sociaux (7%) et, venant d'un psychologue, 3% des patients. Soixante pourcent des patients furent adressés à des sexothérapeutes par leur médecin de famille avec le diagnostic "d'impuissance psychologique". Vingt pourcent des patients furent adressés directement à la clinique par des praticiens généraux et quelques-uns nous furent dirigés pour subir une investigation organique complète. Douze pourcent des patients dirigés le furent par des médecins spécialistes en urologie, endocrinologie ou en médecine vasculaire. Chez ces patients, on soupçonnait la possibilité d'une lésion organique, ou bien la lésion était identifiée mais on ne pouvait établir si elle était la cause de la dysfonction érectile.

Considérations épidémiologiques

L'épidémiologie de la dysfonction érectile masculine est difficile à établir. Encore en 1980, on citait 10% de lésions organiques contre 90% de causes fonctionnelles c'est-à-dire psychogènes ; cependant aucune recherche ne peut appuyer ces dires. La littérature scientifique récente a tendance à augmenter le pourcentage de lésions organiques. Schumaker[2], affirme que les patients souffrant de dysfonction érectile présentent beaucoup plus de maladies diverses que les sujets normaux, soit 72%. Cependant la spécificité et la causalité de ces maladies demeurent mal définies. Les cliniques spécialisées soit en urologie ou en endocrinologie citent aussi un pourcentage élevé de lésions organiques, soit 40 à 50%. On peut déjà anticiper que ces groupes sont déjà pré-sélectionés car ces patients consultent déjà dans une sphère très spécifique de la médecine. Schmidt[1], pour sa part découvrit environ 33% de lésions organiques, cependant il ne s'agissait là que d'une impression diagnostique initiale, sans que la suite de la recherche ne fasse mention du pourcentage réel de lésions trouvées à la fin de l'investigation. En présence de données aussi imprécises, nous avons jugé essentiel de continuer l'investigation jusqu'à la fin pour obtenir un diagnostic précis et essayer d'établir la causalité de la dysfonction.

De fait, le point central de cette étude clinique est de savoir si l'examen médical traditionnel, chez des hommes souffrant de dysfonction érectile, est suffisant pour établir un diagnostic précis, et si non, quelle proportion de patients verront les sexothérapeutes de formation "non médicale" à la suite d'un diagnostic inexact d'impuissance psychologique ?

Méthodes d'investigation

Définition de la dysfonction érectile masculine

Nous avons choisi la classification du D.S.M. III[3] qui définit ce symptôme comme : "une inhibition persistante et récurrente de la phase d'excitation dans l'activité sexuelle, telle que manifestée par une incapacité, partielle ou complète, d'obtenir ou de maintenir une érection suffisamment rigide pour compléter l'acte sexuel. Cette inhibition est primaire si un individu n'a jamais obtenu une érection satisfaisante antérieurement ou elle est qualifiée d'impuissance secondaire si elle a été précédée d'une période de "fonctionnement normal".

Questionnaire subjectif spécifique

Notre équipe était constituée par un médecin spécialement entraîné dans le champ de la sexologie et par un psychiatre-sexologue ; de plus, une équipe de plusieurs spécialistes dans des branches diverses comme l'urologie, la neurologie, l'endocrinologie et la médecine vasculaire fut constituée. Un laboratoire privé faisait passer les pléthysmographies péniennes nocturnes. Trente et un pourcent de notre échantillonnage a subi une évaluation psychiatrique. Durant l'évaluation médicale, au cours de l'étude, tous les patients ont passé un "interview spécifique" à la dysfonction érectile[4]. Les facteurs suivants furent pris en considération : le début de la dysfonction, les circonstances entourant son apparition, l'harmonie dans le couple, le pourcentage de rigidité de l'érection, le temps maximum de durée de l'érection, la fréquence du désir sexuel, et les caractéristiques de l'éjaculation. Cet interview subjectif avait comme but spécifique d'évaluer l'état vasculaire, neurologique, hormonal et urologique du patient.

Examen médical "spécifique" à la dysfonction érectile

Les soixante-treize patients ont été soumis à un examen médical "spécifique" à la dysfonction érectile. La composante vasculaire de l'érection a été évaluée et de routine ; on a recherché les souffles, pris la tension artérielle aux quatre membres, évalué le temps de remplissage capillaire, vérifié l'état de la vascularisation aux membres inférieurs en portant une attention spéciale à la région aorto-iliaque. La pression systolique des membres inférieurs fut prise à l'aide d'un appareil Doppler et la pression obtenue fut comparée à celle de l'artère radiale. Nous avons trouvé que cette évaluation, si elle était positive, était hautement indicatrice d'une lésion vasculaire aorto-iliaque. La composante hormonale a été aussi évaluée et une attention spéciale fut portée à : la distribution des poils, la pigmentation de la peau, la présence de galactorrhée ou de gynécomastie et la mesure du volume testiculaire. Du point de vue de la composante urologique de l'érection, le pénis "flaccide" fut évalué, au bureau, avec une attention toute spéciale portée à toute courbure anormale ou induration du pénis ; de plus on a demandé au patient de mesurer lui-même la circonférence du pénis à domicile et cela durant l'épisode érectile maximal qu'il pouvait obtenir. L'évaluation de la composante neurologique mit une emphase particulière sur l'évaluation de la portion lombaire et sacrée de la moelle épinière. Aussi les cinq réflexes génitaux" et les contractions volontaires du plancher pelvien ont été vérifiés tels que décrits par Per Orlov Lundberg[5].

Investigation de laboratoire de base

Tous nos soixante-treize patients ont subi une évaluation biochimique et hormonale de base, à la suite des recommandations de plusieurs auteurs[5-14]. Cette investigation comportait : une formule sanguine complète, un dosage du glucose sanguin, de l'urée, de la créatinine, de l'acide urique, du calcium, du phosphore, des électrolytes, du cholestérol, des triglycérides, des protéines totales, de l'albumine, de la bilirubine directe, de la phosphatase

alcaline, du S.L.D.H., des transaminases SGOP, SGPT, de la gamma glutamyl transférase, de la créatinine phosphokinase. Nous avons aussi fait passer une analyse et une culture des urines, un V.D.R.L., et un dosage de la concentration plasmatique de la prolactine, la FSH, la LH, la TSH, le T4 total, le T4 libre, du pourcentage de TBG et la testostérone.

Pour le diagnostic du diabète mellitus, nous avons fait passer soit une hyperglycémie provoquée ou deux dosages de la glycémie deux heures après l'ingestion de 75 gm de glucola. Pour la précision du diagnostic, chez certains patients, on a déterminé le taux d'hémoglobine glycosylée, pour évaluer la présence de toute trace subtile de diabète et aussi pour évaluer le contrôle du diabète. Ces tests furent choisis sur les recommandations du National Diabetes Data Group[15], de Gabay[16], de Koenig[17] et de Bates[18].

Méthodes spécialisées d'investigation sexologique :

A) Étude vasculaire non invasive : Une mesure de la pression artérielle systolique bilatérale dans les artères du pénis au moyen d'un appareil Doppler a été prise au niveau des artères dorsales, des artères caverneuses et au niveau du gland. Cette étude fut entreprise par le docteur André Roussin (médecine vasculaire, hôpital Notre-Dame, Montréal), notre consultant en médecine vasculaire, et celui-ci a comparé cette pression artérielle systolique du pénis avec la pression artérielle systolique au niveau du bras, en conformité avec les études de plusieurs auteurs[19-2 ,9,25,26]. Pour établir les critères diagnostiques, il a choisi de suivre le schéma de Kempczinski et d'utiliser comme mesure le gradient de tension artérielle systolique brachio-pénien (P.S.B.G.). Un gradient égal ou inférieur à 20 mm de mercure a été considéré comme normal, si l'âge du patient était inférieur à quarante ans. Un gradient inférieur à 40 mm de mercure a été considéré comme normal chez un patient de quarante ans et plus. De plus, cette étude a servi d'indication pour l'angiographie aorto-iliaque et hypogastrique sélective. Chez un certain nombre de patients, on a noté qu'un gradient de tension artérielle entre les deux artères caverneuses semblait un indice plus significatif de maladie vasculaire que le P.S.B.G. mais nous n'avons aucune preuve statistiquement significative.

B) Angiographie aorto-iliaque et artériographie sélective hypogastrique : Ces artériographies ont été passées seulement sur la base d'une trouvaille positive lors de la mesure Doppler décrite précédemment.

C) L'investigation "neurophysiologique" : En présence d'un diabète mellitus, d'une sclérose en plaques ou de toute autre sorte de maladie neurologique, notre consultant en neurologie, le docteur Robert Lemay (neurologue, responsable du laboratoire d'E.M.G., hôpital Notre-Dame, Montréal), a procédé à la mesure du temps de latence du réflexe bulbo-caverneux ; ce test permet de détecter des troubles neurologiques subtiles (soit des polynévrites, soit des lésions de la queue de cheval) en relation indirecte avec l'érection, et cela selon des normes établies par plusieurs auteurs[27-31].

Une recherche de neuropathies périphériques a été faite chez tous les patients qui passaient un réflexe bulbo-caverneux.

D) Méthodes diagnostiques urologiques : Chez les diabétiques, chez les patients souffrant de sclérose en plaques, chez les alcooliques et chez les patients qui présentaient un réflexe bulbo-caverneux anormal ou qui présentaient un tracé anormal lors de la pléthysmographie pénienne nocturne, on a procédé à des études urodynamiques qui consistaient en une cystométrie, une mesure du profil de pression intra-urétrale et des études du débit urinaire. Ces paramètres ont été évalués pour préciser le diagnostic de neuropathie autonome reliée à la dysfonction érectile ; ils ont permis aussi de détecter la présence d'obstructions à l'expulsion de l'urine (sténose du col vésical ou hypertrophie prostatique)[29-31].

E) Pléthysmographie pénienne nocturne : Cette investigation a été conduite pendant une période de deux nuits consécutives ; on utilisa deux anneaux au mercure (Mercury Strain Gauge) tels que décrits par Karacan[35]. Le pléthysmographe était un appareil de la compagnie Medical Monitoring System. Cette méthode a aidé à déterminer la cause organique ou psychologique de la dysfonction érectile ou à vérifier si la lésion organique découverte était la cause ou non de la dysfonction érectile. Chez deux patients cette évaluation a clairement démontré que l'affection organique (une sclérose en plaques et une obstruction d'origine vasculaire) n'était pas la cause de la dysfonction érectile. Le patient qui présentait un problème vasculaire a déjà récupéré l'intégrité de sa fonction érectile par une sexothérapie. En conformité avec plusieurs auteurs[32-42], nous recommandons donc que la pléthysmographie pénienne nocturne soit utilisée comme méthode diagnostique de routine lors de l'investigation en vue d'évaluer si la dysfonction érectile est plutôt d'origine psychologique qu'organique.

F) Évaluation pénienne locale : À chaque fois qu'un patient a décrit la présence d'une courbure anormale du pénis lors de l'érection, nous lui avons demandé de prendre une photographie du pénis avec un appareil Polaroid (face supérieure du pénis et face latérale). Si la photographie révélait une courbure significative, nous avons demandé une échographie du pénis pour confirmer l'anomalie clinique. Cela a permis de diagnostiquer plusieurs cas de maladie de La Peyronie ou de courbure congénitale du pénis due à une hypoplasie d'un des corps caverneux non détecté avant.

Résultats

Causes organiques seules

Sept patients (soit 9,7%) furent classifiés dans ce groupe. De ce total, deux patients souffraient d'une maladie vasculaire ; le premier avait une obstruction complète des artères iliaques primitives et le second patient une obstruction au niveau des artères hypogastrique et honteuses internes.

Du côté endocrinien, même si plusieurs patients ont présenté un niveau de testostérone plus bas que la normale, nous n'avons diagnostiqué finalement aucun hypogonadisme réel lors des consultations en endocrinologie. Les tests de routine de la fonction thyroïdienne n'ont fourni aucune aide à l'investigation. Chez deux patients, on a diagnostiqué la présence d'un prolactinome comme cause de leur dysfonction érectile.

Du point de vue urologique, toutes les infections et les maladies vésicales avaient été diagnostiquées avant qu'elles soient vues en thérapie sexuelle. Cependant deux cas de maladie de La Peyronie n'avaient pas été diagnostiqués avant la consultation en sexothérapie ; il en fut de même pour un cas de courbure congénitale du pénis qui empêchait l'intromission.

Causes mixtes (c'est-à-dire à la fois organiques et fonctionnelles)

Un patient présentait un problème urologique qui avait une cause mixte. Sa maladie de La Peyronie était responsable de son impuissance mais sa réaction psychologique limitait la possibilité de réhabilitation, par chirurgie, de cette lésion. Il a alors été dirigé en thérapie sexuelle pour compléter le traitement.

Le reste des causes mixtes découvertes eurent comme origine la prise de médicaments ; deux patients à cause de la prise de Propanolol et de Lasix ainsi que de Propanolol associé à de l'Hydrochlorothyazide ; un autre patient après l'utilisation de Lorelco développa une dysfonction érectile ; l'utilisation excessive d'alcool fut en cause chez un patient ; un autre avait comme médication de la Spironolactone associée à du Diazépam et finalement un dernier patient avait comme médication une combinaison de Spironolactone et d'Hydrochlorothyazide. Le fait de retirer ou de remplacer cette médication a toujours été suivi d'une amélioration subséquente de la fonction sexuelle et l'amélioration qui s'ensuivit a été retenue comme critère pour confirmer l'effet du médicament.

En résumé, dix-sept pourcent des cas soit 13 patients sur 73 (7 cas purement organiques et 6 cas d'étiologie mixte) ont été adressés en thérapie sexuelle avec une lésion organique évidente qui n'avait pas été diagnostiquée au préalable. Chez le reste des soixante patients, la dysfonction érectile était causée par les stress de la vie, par un style de vie inadéquat, par un manque d'éducation sexuelle ou par des conditions psychiatriques (11 patients) ; la plupart ont présentement terminé une thérapie sexuelle avec succès.

Lésions organiques non directement responsables de la dysfonction sexuelle

Il est d'intérêt de noter que 55 patients (soit 75%) souffraient de lésions qui pouvaient avoir une influence indirecte sur la fonction sexuelle ; voici la liste des conditions retrouvées :

a) Affections des organes génitaux : Vingt-six des patients (soit 35%) avaient des maladies bénignes associées à la sphère sexuelle : la prostate était en cause chez 11 patients, les testicules chez 4 patients, le pénis chez 3 patients, la vessie chez 3 patients ; on a retrouvé des infections du tractus génito-urinaire chez 3 patients et deux patients présentaient un problème d'infertilité.

b) Troubles endocriniens : Dix-huit patients (soit 24%) présentaient des désordres endocriniens qui auraient pu être la cause de leur dysfonction : 8 patients présentaient une hyperlipémie, 5 une intolérance aux glucides, 3 patients souffraient d'un diabète mellitus, 1 patient présentait un diabète insipide et finalement 1 patient avait une malfonction thyroïdienne. (Un patient peut présenter plus d'une maladie).

c) Maladies cardio-vasculaires : Huit patients (soit 10%) avaient une maladie cardiaque : de ces 8 patients, 3 souffraient d'insuffisance coronarienne, 3 avaient une tension artérielle élevée, 2 présentaient une valvulopathie. Nous notons que ces conditions, en soi, n'agissent pas directement sur la sexualité, mais que la médication prescrite dans ces conditions pouvait avoir des effets négatifs sur le potentiel érectile normal.

d) Troubles neurologiques : Le patient souffrant de sclérose en plaques présentait une vessie neurogène et une neuropathie autonome vésicale importante ; il était néanmoins capable d'avoir des érections complètes dans certaines circonstances ; deux nuits de pléthysmographie pénienne nocturne ont confirmé que cette neuropathie autonome n'était pas la cause de son impuissance occasionnelle. La hernie discale d'un patient, même si elle était localisée dans la partie inférieure de la moelle épinière (près des centres de l'érection), n'était pas la cause de sa dysfonction sexuelle. Un cas de tumeur cérébelleuse fut découvert, mais cette tumeur n'affectait en aucune façon le fonctionnement sexuel.

e) Affections diverses : Chez les patients étudiés, six présentaient un tabagisme important et trois de ce groupe présentaient, à l'examen, des signes de bronchite chronique. Dans la sphère digestive, on a trouvé un patient souffrant d'hépatite, un d'ulcus peptique et un de duodénite. On a aussi retrouvé cinq cas d'obésité, cinq problèmes d'abus d'alcool, un cas d'anémie et de goutte.

Troubles psychiatriques

Nous avons trouvé cinq cas d'anxiété, tous jouant un rôle dans l'étiologie psychogène du trouble érectile. Deux dysfonctionnements de couple étaient associés à l'étiologie psychogène de la dysfonction. Des quatre dépressions diagnostiquées, une était consécutive à une obstruction de la carotide interne et a partiellement régressé après l'endartériectomie. Les trois autres dépressions confirmaient l'étiologie psychologique de la dysfonction. Deux patients avaient reçu une étiquette de psychose par le professionnel qui nous les adressait. Un de ceux-ci avait été vu par trois urologues et un omnipraticien qui n'entérinaient pas le fait que le patient rapportait une courbure anormale de son pénis ; ils pensaient que ceci faisait partie de ses idées délirantes. Sur notre conseil, le patient a photographié son pénis en érection et la photographie a fourni la preuve que, en plus du problème psychiatrique, il y avait une lésion organique. Le second patient a été diagnostiqué par notre équipe, comme souffrant de schizophrénie, dès la première entrevue. Plus tard nous avons trouvé qu'en fait il souffrait d'une psychose toxique à cause d'un abus chronique de drogues. Quand nous l'avons convaincu de cesser les drogues, il est redevenu complètement asymptomatique et même bien structuré et motivé. Sa dysfonction érectile a disparu complètement avec une thérapie sexuelle appropriée.

Discussion et conclusion

Considérations épidémiologiques

Il est intéressant de noter que les treize patients qui avaient une lésion organique responsable de leur dysfonction érectile, faisaient partie du groupe adressé par des médecins qui les avaient étiquettés "fonctionnels". D'un certain côté, les sexologues furent plus éveillés à la possibilité d'un problème médical en adressant les sujets à notre clinique pour investigation. Si, dans un échantillonnage qui a été évalué par des médecins, nous pouvons trouver 17,8% de troubles organiques, nous pouvons suspecter que le pourcentage d'organicité est beaucoup plus élevé dans la population générale. En fait, il semble que les cas qui souffraient de dysfonction endocrinienne, sauf les deux cas de prolactinomes, furent probablement bien diagnostiqués et ne furent pas adressé en thérapie sexuelle. Nous croyons donc que certaines affections sont plus difficiles à diagnostiquer

et nécessitent l'apport de "méthodes d'investigation spécifiques" comme par exemple la maladie de La Peyronie, les obstructions au flot sanguin du pénis, les courbures congénitales du pénis, les dysfonctions érectiles causées par la médication et finalement les prolactinomes.

Considérations diagnostiques

Il demeure clair qu'une évaluation sexuelle "spécifique" est de première importance pour établir avec précision le diagnostic d'une dysfonction érectile. Les patients de l'étude avaient été tous étiquettés comme ayant une cause psychogène à leur dysfonction et adressés pour traitement sexuel, qui de ce fait, était voué à l'échec ; d'autres étaient convaincus que leur trouble organique causait leur dysfonction érectile quand ce n'était pas le cas. Comme aucun des moyens d'investigation décrits n'était traumatisant et qu'aucun n'avait été une source de douleur et d'inconfort, cela demeure un argument supplémentaire en faveur d'une investigation spécifique complète. Le fait que des treize problèmes psychiatriques deux étaient de nature organique est un rappel de l'importance d'une investigation globale.

Summary

Seventy-three cases of erectile dysfunction were referred mainly by medical pratitioners to sex therapists. A usual medical examination was carried out on each patient and nearly all were considered to be suffering from a non-organic erectile dysfunction. These seventy-three cases were investigated with specialized and sexually oriented methods.

Four areas were examined by : 1) a short sexological subjective interview, 2) an endocrinological investigation relying mainly on laboratory tests and a consultation with an endocrinologist when necessary, 3) a vascular investigation beginning by a non-invasive technique : PBSG (Penile Brachial Systolic Gradient i.e. : gradient between penile systolic arterial blood pressure compared to brachial systolic blood pressure measured by Doppler effect) and followed by a selective hypogastric arteriography when the previous test was suggesting a vascular pathology, and 4) a neurological clinical evaluation and when indicated, an electro-physiological test which consisted in analysis of the latency time by electromyography of the bulbocavernosus muscle following electrical stimulation of the penile skin. In dubious cases, a two-night, penile nocturnal plethysmography was performed.

Our findings show that seventeen percent of the patients, previously diagnosed as nonorganic, in fact, were suffering from an organic pathology clearly related to their erectile dysfunction. We conclude that a routine specialized, sexually-oriented, investigation should be done for all males suffering from erectile dysfunction before sending them to a nonmedical sex therapist. The most useful procedures and tests are reviewed.

Bibliographie

1.Schmidt C.W. : Common Male Sexual Disorders : Impotence and Premature Ejaculation, dans Meyer J.K., Schmidt C.W. et Wise T.N. Eds., Clinical Management of Sexual Disorders, Baltimore, Williams and Wilkins, 2e édit., 1983, Ch. 4, 173-196.

2.Schumaker Sallie et Lloyd C. W. : Physiological and Psychological factors of impotence, J. Sex Res., 1981 ; 17 (1) : 40-53.

3.American Psychiatric Association : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3e éd., Washington, D.C., 1980.

4.Alarie P. et Gagnon L. : L'impuissance masculine, Méd. Québec, 1982 ; 17 (4) : 49-71.

5.Lundberg P.O. : Sexual dysfunctions in patients with neurological disorders, dans Gemme R. et Wheeler C., éds. Progress in Sexology, Proceedings of the World Congress of Sexology, Montreal 1976, Montréal : Plenum Press, 1977, Ch. 2, 129-140.

6.Wagner G.E. : Methods for differential diagnosis of psychogenic and organic erectile failure, dans Wagner G. et Green R., éds. Impotence : Physiological, Psychological, Surgical Diagnosis and Treatment, New York, Plenum Press, 1981, Ch. 8, 89-130.

7.Smith A.D. : Causes and Classification of Impotence, Urol. Clin. North Am., 1981 ; 8 (1) : 79-89.

8.Stuntz R. : Diagnosis and Diagnostic Techniques : Laboratory Studies, dans Meyer J.K., Schmidt C.W. et Wise T.N., éds., Clinical Management of Sexual Disorders, Baltimore, Williams and Wilkins, 1983, Ch. 2.5, 71.

9.Montague D. : Clinical Evauation of Impotence, Urol. Clin. North Am., 1981 ; 8 (1) : 103-118.

10.Marshall J.C. : Investigative Procedures : Male Sexual Dysfunction, Clin. Endo. Metab., 1975 ; 48 : 545-567.

11.Sparks P., White R.A., Peter B. et Connoly M.S. : Impotence is not always psychogenic, J.A.M.A., 1980 ; 243 : 750-755.

12.Thorner M.O. : Prolactin, Clin. Endo. Metab., 1977 ; 6 : 201-221.

13.Weideman C.L. et Northcutt R.C. : Endocrine Aspects of Impotence, Urol. Clin. North Am., 1981 ; 8 (1) : 143-151.

14.Buvat J. et Buvat-Herbaut M. : Le point sur ... dysfonctions sexuelles et endocrinologie, Cah. Sex. Clin., 1982 ; 8 (45) : 149-158.

15.National Diabetes Data Group : Assessment Criterias of Diabetes, Diabetes, 1979 ; 28 : 1039.

16.Gabbay K.H. : Glycolysated hemoglobin and diabetic control, N. Engl. J.Med., 1976 ; 295 (8) : 443-444.

17.Koenig J.R., Peterson C.M., Jones R., Saudek C., Lehrman M. et Cerami A. : Correlation of glucose regulation and hemoglobin AIC in diabetes mellitus, N. Engl. J. Med., 1976 ; 295 (8) : 417-420.

18.Bates H.M. : Glycohemoglobin levels and diabetes mellitus, Laboratory Management, janvier 1978, New York.

19.Abelson D. : Diagnostic value of the penile pulse and blood pressure : A Doppler study of impotence in diabetics, J. Urol., 1975 ; 113 : 636-639.

20.Gaskell P. : The importance of penile blood pressure in cases of impotence, Can. Med. Assoc. J., 1971 ; 105 : 1047-1051.

21.Kedia K.R. : Vascular Disorders and Male Erectile Dysfunction, Urol. Clin. North Am., 1981 ; 8 (1) : 153-168.

22.Kempczinski R.F. : Role of the vascular laboratory in the evaluation of male impotence, Proceedings, 7th Symposium on Vascular Surgery, Palm Springs, 1979, mars, California.

23.Kempczinski R.F. : Role of vascular diagnostic laboratory in the evaluation of male impotence, Am. J. Surg., 1979 ; 138 : 278-282.

24.Engel G., Burnham S.J. et Carter M.F. : Penile blood pressure in the evaluation of erectile impotence, Fertil. Steril., 1978 ; 30 : 687-690.

25.Karacan I. et coll. : Impotence and blood pressure in the flaccid penis : Relationship to NPT, Sleep, 1978 ; 1 (2) : 125-132.

26.Gaylis H. : The assessment of impotence in aorto-iliac disease using penile blood pressure measurement, Suid-Afrikaanse Tydskrift Vir Chirurgie, 1978 ; 16 (1) 39-46.

27.Blaivas J.G., O'Donnell T.F., Gottlieb Jr. P. et Labib K.B. : Measurement of bulbocavernosus reflex latency time as part of a comprehensive evaluation of impotence, Vasculogenic Impotence, Illinois, Thomas C.C., 1980, 49-65.

28.Bors E.H. et Blin K.A. : Bulbocavernosus reflex, J. Urol., 1959 ; 82-128.

29.Buvat J., Lemaire A., Guieu J.D. et Bailleul J.P. : Exploration neurologique et urodynamique d'une impuissance, Cah. Sex. Clin., 1982 ; 8 (47) : 283-285.

30.Buck A.C., Reed P.I., Siddio Y.K. Chisholm G.D. et Fraser R. : Bladder dysfunction and neuropathy in diabetes, Diabetologia, 1976 ; 12 : 251-258.

31.Tordjman G. : Le point sur... diabète et dysfonctions sexuelles, Cah. Sex. Clin., 1982 ; 8 (47) : 263-269.

32.Fisher C., Schiavi R.C. et Edwards A. : Nocturnal penile tumescence and erectile disorders, Paper read at The Eastern Association for Sex Therapy, New York, mars 1977.

33.Fisher C., Schiavi R.C., Edwards A., Davids D.M., Reitman M. et Fine J. : Evaluation of nocturnal penile tumescence in the differential diagnosis of sexual impotence, Arch. Gen. Psychiatry, 1979 ; 36 : 431-437.

34.Jovanovic U.L. : Sexuelle Reaktionen und Schlaf-periodic bei Menschen : Ergebnisse Experimenteller Untersuchungen, Beitrage fur Sexualforschung, 1972 ; 51 : 1-292.

35.Karacan I., Hursch C.J., Williams R.L. et Thornby J.I. : Some Characteristics of nocturnal penile tumescence in young adults, Arch. Gen. Psychiatry, 1972 ; 26 : 351-356.

36.Karacan I., Salis P.J., Thornby J.I. et Williams R.L. : The ontogeny of nocturnal penile tumescence, Waking and Sleeping, 1976 ; 1 : 27-44.

37.Karacan I., Scott F.B., Salis P.J., Attia S.L., Ware J.C., Altinel A. et Williams R.L. : Nocturnal erections, differential diagnosis of impotence and diabetes, Biol. Psychiatry, 1977, 12 : 373-380.

38.Wasserman M.D., Pollak C.P., Spielman A.J. et Weitzman E.D. : Theoretical and technical problems in the measurement of nocturnal penile tumescence for the differential diagnosis of impotence, Psychosom. Med., 1980 ; 42 : 575-585.

39.Bohlen J. : Sleep erection monitoring in the evaluation of male erectile failure, Urol. Clin. North Am., 1981 ; 8 (1) : 119-134.

40.Schmidt C.W. : Nocturnal penile tumescence studies and associated techniques, dans Meyer J.K., Schmidt C.W. et Wise T., éds., Clinical Management of Sexual Disorders, Baltimore, Williams and Wilkins, 1983.

41.Schiavi R.C. et Fischer C. : Assessment of Diabetic Impotence : Measurement of Nocturnal Erections, Clin. Endo. Metabol., 1982 ; 2 (3) : 769-784.

42.Marshall P., Surridge D.M. et Delva N. : The role of nocturnal penile tumescence in differentiating between organic and psychogenic impotence : the first stage of validation, Arch. Sex. Behav., 1981 ; 10 (1) : 1-10.

43.Marshall P., Surridge D.M. et Delva N. : Differentiating between organic and psychogenic impotence on the basis of MMPI decision rules, J. Consult. Clinical Psychol., 1980 ; 4 : 407-408.

Les stérilets : état actuel au Canada

Pierre Fugère[1]

Résumé

Depuis 1960, on note un développement de plusieurs types de stérilets utilisés au Canada. Les facteurs qui empêchent une utilisation plus grande du stérilet, tels les phénomènes de saignement, d'infection et de grossesse ectopique, sont revus. On discute aussi de quelques développements qui permettront peut-être une plus grande utilisation de ce moyen de contraception.

Les premiers stérilets ou dispositifs intra-utérins (DIU) ont été introduits au Canada au début des années '60. Il s'agissait alors de stérilets inertes, dits de première génération, et on retrouvait surtout les "anneaux de Lippes", le "Safety-Coil" et le "Dalkon-Shield". Ces stérilets donnaient une protection adéquate contre les grossesses mais occasionnaient des effets secondaires surtout sous forme de saignement et de douleur, particulièrement chez les nullipares, ce qui rendait leur utilisation peu populaire. (tableau I).

Au milieu des années '70, on a commencé à utiliser les stérilets dits de deuxième génération, soit avec cuivre ou progestérone. Les stérilets les plus utilisés alors étaient le "Gyne-T" et le "Cu-7" qui démontrèrent une légère amélioration de l'efficacité quant à la prévention des grossesses mais surtout une amélioration des effets secondaires, en diminuant les exérèses à cause de saignement ou de douleur[1]. Le "Progestasert" a été peu utilisé, compte tenu qu'il devait être changé chaque année. (tableau II).

Depuis quelques années, une nouvelle génération de stérilets en cuivre, soit le "Multiload 250", le "Gyne-T 380" et le "Nova-T", est apparue sur le marché. Dans les essais randomisés comparatifs[2,3] on pouvait alors noter une amélioration de l'efficacité du "Gyne-T 380" et du "Nova-T" comparés au "Gyne-T 200". Les taux d'exérèse pour cause de saignements ou de douleurs étaient semblables au "Gyne-T 200" pour le "Nova-T" et le "Multiload" et augmentés avec le "Cu 380A" ; les taux d'expulsions étaient améliorés avec le "Multiload" et les taux de continuité pour ces trois nouveaux stérilets ne sont pas changés par rapport au "TCu-200".

Distribution des stérilets

Dans une étude du "Population Reports"[1] sur les DIU, on estimait le nombre d'utilisatrices de DIU en 1981 à environ 7 300 000 en Europe, environ 2 600 000 aux États-Unis et Canada, et à environ 600 000 en Scandinavie. Cependant, si on établit le pourcentage de femmes mariées en âge de procréer, ce pourcentage est de 25% en Scandinavie, de 7% en Europe et de 6% aux États-Unis et Canada. On estime le nombre de DIU utlisés au Canada en 1982, à environ 283 000. La distribution selon le type de stérilets est approximativement la suivante : Cu-7 : 25%, Guyne-T et Gyne-T 380 : 50%, Nova-T : 20%, autres stérilets : 5%.

Complications et effets secondaires des DIU

Ce bas taux d'utilisation des DIU en Amérique du Nord et particulièrement au Canada est sans doute dû surtout aux complications et aux effets secondaires rapportés.

A) Avantages : On note, dans la plupart des études, un taux d'exérèse de stérilets de 5 à 15% à cause de différentes formes de saignements, soit des ménorragies, des menstruations prolongées ou des métrorragies avec "spotting". Ce problème qui était important avec les stérilets inertes a été amélioré avec les stérilets en cuivre. Les stérilets avec progestatifs, particulièrement les plus nouveaux actuellement en essai, amènent une réduction de près de 40%

1) M.D. F.R.C.S.(C), F.A.C.O.G., professeur agrégé, Université de Montréal, département d'obstétrique-gynécologie, hôpital Saint-Luc, Montréal (Québec)

Tirés à part :
Docteur Pierre Fugère, département d'obstétrique-gynécologie, hôpital Saint-Luc, 1058, rue Saint-Denis, Montréal (Québec) H2X 3L2.

Article reçu le : *20.1.84*
Avis du comité de lecture le : *15.2.84*
Acceptation définitive le : *2.3.84*

des pertes de sang, avec cependant, comme effet secondaire, un taux variable de "spotting" et d'aménorrhée.

B) Infections : Les infections des organes génitaux semblent être la raison principale du faible taux d'utilisation des stérilets. Certains mécanismes responsables de l'infection ont été invoqués, comme la possibilité d'une réaction inflammatoire stérile au DIU, l'augmentation du flot menstruel, la remontée des bactéries le long des fils du DIU et finalement l'introduction de bactéries dans l'utérus pendant l'insertion.

Parmi les multiples études sur les infections pelviennes aiguës causées par les stérilets, on note un taux variable de 1,6 à 4 selon qu'on compare à un groupe témoin sans méthode contraceptive ou à un groupe prenant des contraceptifs oraux[4]. L'âge des patientes semble être un des facteurs les plus importants entendu qu'en bas de l'âge de 20 ans, ce taux est à peu près 10 fois plus élevé qu'après l'âge de 30 ans. Il est probable que les femmes plus jeunes ont plus de partenaires sexuels que les femmes plus âgées et sont plus exposées aux maladies transmises sexuellement. La parité ne semble pas être un facteur important de même que la durée d'utilisation du stérilet. Cependant, ce type de stérilet est aussi un facteur important tel que reconnu particulièrement avec le "Dalkon Shield". Une étude récente de Soderstrom[5] a démontré une incidence élevée de salpingite chronique soit près de 49% chez les patientes utilisant des stérilets non hormonaux alors qu'il ne retrouvait pas de salpingites chez les patientes utilisant des "Progestaserts". Bien que le nombre de patientes dans cette étude est faible, la possibilité que les progestatifs diminuent la fréquence des salpingites chroniques, apparaît comme une percée dans l'utilisation des stérilets et permettra, si des études subséquentes le prouvent, une utilisation beaucoup plus fréquente de ce mode de contraception.

Bien que beaucoup d'études[6] aient prouvé une incidence plus élevée de salpingite chronique avec l'utilisation de DIU, il a été jusqu'ici impossible de connaître la cause précise de ces salpingites. Certaines études[7] ont rapporté des taux d'actinomyces de l'ordre de près de 56% chez des patientes porteuses de stérilets bien que très peu de ces patientes aient présenté des symptômes cliniques de salpingite. On ne connaît donc pas le rôle des agents responsables de ces salpingites à savoir probablement les actinomyces, le chlamydia, le mycoplasma, le gonocoque et d'autres bactéries.

Tableau I

Étude comparative des stérilets

Appareil	Anneaux de Lippes	TCu 200
Taux :		
Grossesse	3,0	2,2
Expulsion	13,0	7,2*
Saignement/ Douleur	9,0	5,6*
Continuité	70,2	76,5*

* P<0,05. Réf. : Sivin et Tatum : Fertil. Steril., 1981 : 36 (2).

C) Grossesse ectopique : Le taux de grossesse ectopique rapporté[1] est d'environ 1/125 naissances vivantes, alors que ce taux est de 1/30 pour les porteuses de DIU. Il est à noter aussi que ce taux varie selon le type de DIU. Il passe de 1,2/1000 années-femmes pour les stérilets inertes ou avec cuivre et va jusqu'à 5/1000 années-femmes pour les DIU avec progestatifs. Cette possibilité d'un taux accru de grossesse ectopique demeure un phénomène d'une certaine importance clinique mais ce taux étant tellement bas, il ne devrait pas influencer l'utilisation des stérilets et particulièrement des stérilets avec progestatifs.

D) Fécondité ultérieure : Bien qu'on rapporte des taux de "salpingites chroniques" élevés dans plusieurs études, il est étonnant que les quelques études faites sur la fécondité ultérieure, après l'exérèse du stérilet, démontrent des taux de fécondité au bout d'un an, d'environ 70% et au bout de 2 ans, d'environ 92%[1].

Conclusion

Le DIU demeure une méthode de contraception des plus efficaces et convient à beaucoup de femmes en âge de procréer. Cependant, les effets secondaires, et particulièrement le danger de salpingite, empêchent l'utilisation plus grande de cette méthode.

Il apparaît donc important de pouvoir déterminer les meilleures candidates à cette méthode de contraception dans les conditions actuelles à savoir les femmes de plus de 25 ans, multipares et avec un partenaire stable. D'autre part, il apparaît important de développer des DIU qui diminuent le taux d'infection, c'est-à-dire des stérilets qui seraient soit à base de progestatifs de longue durée, ou avec d'autres agents qui auraient un rôle dans la prévention des infections.

Tableau II

Étude comparative des stérilets

Appareil	A TCu 200 ag	B Nova-T	A T-Cu 200	B TCu 380A	A TCu 200	B MLCu 250
Taux :						
Grossesse	4,0	1,4*	7,8	1,2*	1,2*	1,1
Expulsion	5,3	6,9	9,6	11,3	3,1	1,2*
Saignement/ Douleur	15,4	17,5	22,8	28,0*	1,9	3,8
Continuité	63,5	60,1	50,0	50,1	90,0	89,5

* P<0,05. Réf. :Sivin et Tatum : Fertil. Steril., 1981 ; 36 (2). Allonen H. et coll. : Contraception, 1980 ; 21 : 321.

Summary

Since 1960, many new IUDs have been introduced on the market in Canada. Many factors have prevented the general use of this method of contraception, particularly the bleeding and the infection problem. The development of new IUDs might decrease these problems and favour a more general use of that method of contraception.

Bibliographie

1. Les dispositifs intra-utérins. Population Reports, série B no 4, mai 1983, pp 1-33.

2. Allonen H., Luukkainen T. et coll. : Two-year rates for Nova-T and Copper-T in a comparative study. Contraception, 1980 ; 21 (4) : 321-34.

3. Sivin I., Tatum H.J. : Four years of experience with the TCu 380A intra-uterine contraceptive device. Fertil. Steril., 1981 ; 36 (2) : 159-63.

4. Lee N.C. et coll. : Type of intrauterine device and the risk of pelvic inflammatory disease. Obstet. Gynecol., 1983 ; 62 (1) : 1-6.

5. Soderstrom R.M. : Will progesterone save the IUD ? J. Reprod. Med., 1983 ; 28 (5) : 305-8.

6. Beerthuizen R.J.C.M. et coll. : IUD and salpingitis : a prospective study of pathomorphological changes in the oviducts in IUD-users. Europ. J. Obstet. Gynec. Reprod. Biol., 1982 ; 13 : 31-41.

7. Valicenti J.F. et coll. : Detection and prevalence of IUD associated actinomyces colonization and related morbidity. JAMA, 1982 ; 247 (8) : 1149-52.

Apprendre à se soigner

Gisèle Besner[1]

Résumé

Vivre avec une maladie, surtout lorsqu'elle est chronique, requiert des apprentissages. Ces apprentissages sont essentiels au maintien d'une qualité de vie satisfaisante et à la réussite du traitement préconisé par le médecin. La diminution de la durée de séjour à l'hôpital force les infirmières à améliorer l'efficacité de l'enseignement qu'elles offrent à ces personnes et à trouver des méthodes pour s'assurer d'une continuité dans les soins. Les infirmières de l'hôpital Saint-Luc utilisent un enseignement structuré combiné à une méthode behaviorale. Actuellement, les personnes diabétiques et celles souffrant d'insuffisance artérielle périphérique peuvent bénéficier de ce type de formation.

L'enseignement structuré se compose d'un cahier d'enseignement remis au malade et d'un plan d'enseignement utilisé par l'infirmière. Chacun de ces outils a des caractéristiques qui facilitent l'apprentissage. La méthode béhaviorale augmente l'acquisition des connaissances et encourage la modification des comportements. Dans un premier temps, l'infirmière présente le cahier d'enseignement au malade, l'informe de ses responsabilités et lui demande s'il désire participer à l'enseignement. Après que le malade a commencé à lire ou à pratiquer, l'infirmière vérifie les connaissances ou les habiletés du malade. Elle donne un renforcement si la réponse est correcte. Elle effectue une correction si la réponse est incorrecte.

Les avantages de cet enseignement sont d'augmenter les connaissances de base acquises par le malade, d'observer les progrès de son apprentissage et d'assurer la continuité de l'enseignement dans l'unité de soins et hors de l'hôpital. La personne informée et capable de se donner les soins requis est alors en mesure d'atteindre et de maintenir un état de santé optimal.

Plusieurs personnes doivent apprendre à se soigner. La plupart d'entre elles souffrent de maladies chroniques telles que le diabète, l'athérosclérose, le cancer, etc. La majorité d'entre elles n'ont aucune formation initiale en médecine ou en sciences infirmières. Lorsque le médecin établit le diagnostic et qu'il recommande le traitement, le malade entrevoit les changements qui s'annoncent dans sa vie. C'est une période de crise pour lui et pour son entourage. À ce moment, la personne évalue les avantages et les désavantages du changement qui s'impose, ainsi que sa propre capacité à effectuer ce changement. C'est la situation que vivent tous les malades qui doivent apprendre à se soigner. Le professionnel de la santé peut l'aider s'il sait quoi et comment enseigner.

Enseignement au malade

L'enseignement au malade est la responsabilité de chaque membre de l'équipe de santé. Cependant, l'infirmière est le principal enseignant à l'hôpital et en santé communautaire, car elle a des contacts prolongés avec le malade ; de plus, les soins qu'elle lui prodigue sont ceux qu'il devra effectuer seul à l'avenir. Elle a aussi la chance de donner un enseignement qui soit significatif pour le malade. En effet, ses connaissances du malade lui permettent d'adapter son enseignement aux capacités de ce dernier et à son milieu de vie.

Le malade a besoin d'apprendre de son médecin le traitement recommandé. Par la suite, l'infirmière enseigne comment faire ces soins à la maison. L'enseignement peut toucher l'acquisition de nouvelles habitudes de vie, l'administration de médicaments, les soins d'hygiène, les soins liés à l'utilisation d'un appareil, les exercices particuliers, et l'observation des signes caractéristiques de la maladie où il lui faut contacter son médecin. Il est préférable que toute l'équipe de santé s'entende sur le contenu de l'enseignement. Ceci évite la confusion chez le malade. Par la suite, l'enseignant doit déterminer le support à utiliser[1]. Il peut utiliser un texte écrit sous forme de livret ou de dépliant. Il peut donner des explica-

1) Conseillère en soins spécialisés à l'hôpital Saint-Luc de Montréal.

Article reçu le : *7.2.84.*
Avis du comité de lecture le : *27.2.84*
Acceptation définitive le : *16.3.84.*

tions verbales à un ou plusieurs malades. Ces explications doivent être simples, dans un vocabulaire connu du malade. On doit absolument éviter le jargon médical. On peut aussi utiliser un document audio-visuel comme un film ou un diaporama.

Enfin, il faut choisir le moment approprié pour faire de l'enseignement. Car plusieurs facteurs peuvent nuire à l'apprentissage[2], tels que : l'anxiété, le manque de motivation, l'état mental, l'état physique et d'autres. Lorsque la personne n'a aucune anxiété ou qu'elle est trop anxieuse, ceci nuit à son apprentissage. Car, un peu d'anxiété aide le patient à fixer son attention sur le sujet. Si la personne est dans un période de négation, de dépression ou de colère, ceci l'empêche de reconnaître son besoin d'apprendre. La motivation est nécessaire à l'apprentissage. Si la personne souffre de troubles de mémoire ou de concentration, son apprentissage sera ralenti. Pendant la phase aiguë de la maladie lorsque la fatigue, la douleur, la faim sont présentes, l'enseignement est contre-indiqué. L'enseignement doit être entrepris lorsque le malade est dans un état de bien-être relatif, ses symptômes étant contrôlés et qu'il peut se concentrer sur des intérêts extérieurs. L'endroit choisi pour l'enseignement doit comporter le minimum de bruit et d'interruptions. Il est à éviter de faire de l'enseignement au malade qui est en train de préparer son départ. Les préoccupations du malade à ce moment l'empêchent de se concentrer sur des apprentissages complexes.

Enseignement structuré

L'enseignement au malade peut être compromis par la diminution de la durée d'hospitalisation et par le manque de continuité de l'enseignement. Lorsque l'hospitalisation est courte, le patient a moins de temps pour apprendre. De plus, l'apprentissage est ralenti lorsque les informations sont discordantes d'un professionnel à l'autre. Devant cette situation, les infirmières, à l'hôpital Saint-Luc, ont opté pour un enseignement structuré combiné à une méthode béhaviorale. Les recherches indiquent qu'un enseignement structuré est supérieur à un enseignement sporadique de l'infirmière[3,4]. Ainsi, on détermine d'avance les connaissances et les soins à enseigner au malade ainsi que la compréhension minimale dont il devra faire preuve. De plus, l'enseignement structuré a été combiné à une méthode béhaviorale car elle influence la fidélité au régime prescrit. Notre choix s'est appuyé sur les travaux de Sackett et Haynes[5]. Selon eux, une méthode éducationnelle traditionnelle offre 50% de fidélité au régime prescrit. Tandis qu'une méthode béhaviorale augmente à 82% la fidélité au régime médical.

En pratique, nous utilisons un cahier d'enseignement et un plan d'enseignement. Le cahier d'enseignement s'adresse au patient. Il présente la maladie en termes simples et les soins qu'elle exige. Le message tend à convaincre le malade qu'il est responsable de ses soins et qu'il est le principal agent du succès de la thérapie.

Le niveau de language utilisé dans le document est celui d'une huitième année. Les termes médicaux sont rarement utilisés. Les illustrations ont pour but de simplifier le texte, de favoriser la mémorisation ou de décrire les habiletés motrices. Par contre, le plan d'enseignement s'adresse à l'infirmière, au médecin et à la diététiste. Les apprentissages intellectuels et psychomoteurs sont décrits en termes d'objectifs. Par exemple, un diabétique à qui on a enseigné sa médication doit être capable d'atteindre cet objectif : "Le bénéficiaire nomme le médicament, la dose et le moment de la journée où il doit le prendre."

Un aspect souvent oublié, malgré son importance, est la vérification de ce que la malade a compris. Sa perception des informations peut être tout autre que ce qui a été enseigné. Le plan d'enseignement, au dossier du patient indique les connaissances et les habilités déjà acquises, la nécessité de poursuivre l'enseignement, les difficultés rencontrées et les indices permettant actuellement de croire qu'il modifiera son mode de vie. Le plan d'enseignement facilite la continuité de l'enseignement lorsque le bénéficiaire est à l'unité de soins, à la clinique externe ou suivi en soins à domicile.

Depuis plus de deux ans, un enseignement structuré est offert aux personnes souffrant d'insuffisance artérielle périphérique. Et, depuis un an, nous offrons le même service aux personnes diabétiques. Actuellement, une recherche est en cours afin de vérifier l'efficacité de l'enseignement structuré par opposition à l'enseignement sporadique.

Comment enseigner

Lorsque le malade connaît son diagnostic et le traitement recommandé par son médecin, l'infirmière lui offre l'enseignement. D'abord, elle présente les principales composantes du cahier d'enseignement et observe la réaction du malade. Si le malade est découragé devant la quantité d'informations, elle limite l'enseignement à une partie du cahier. Puis, elle clarifie quelles sont les responsabilités de chacun. Elle informe le malade qu'il devra lire le cahier, questionner l'infirmière et s'exercer. Elle lui dit aussi qu'elle reviendra plus tard s'assurer qu'il possède toutes les habiletés pour se donner lui-même les soins à la maison. Elle l'assure qu'elle désire répondre à ses questions et qu'elle peut répéter ses explications si c'est nécessaire. Lorsque le patient est informé du contenu de l'enseignement, de son rôle et de celui de l'enseignant, l'infirmière lui demande s'il désire participer. S'il désire apprendre, elle lui laissera le cahier afin qu'il en lise une partie. S'il refuse, elle en demandera la raison. Selon la réponse du patient l'infirmière décide d'offrir l'enseignement à une autre reprise lorsque le malade sera plus réceptif. S'il refuse continuellement ou si l'enseignement a peu de chance d'être efficace, l'infirmière offrira l'enseignement à une personne proche du malade, qui acceptera d'assumer les soins requis lors du retour à la maison.

Après que le malade a commencé à lire ou à s'exercer, l'infirmière vérifie ses connaissances ou ses habiletés. Elle pose une question ouverte. C'est une question dont la réponse est exempte d'un "oui" ou d'un "non". Par exemple, elle demande : "Quel médicament devrez-vous prendre à la maison ? À quelle heure devrez-vous le prendre ?" Si l'on désire évaluer les connaissances d'une personne, on ne doit jamais poser une question comme celle-ci : "Connaissez-vous le médicament que vous devez prendre ?" La personne répondra "oui" parce qu'elle pense connaître la réponse ou parce qu'elle ne veut pas paraître ignorante. Lorsqu'elle désire vérifier un apprentissage psychomoteur, l'infirmière demande à la personne d'exécuter le soin. Selon les réponses obtenues ou selon les remarques du bénéficiaire, elle détermine si l'apprentissage est accompli ou non. Lorsque la personne donne la réponse correcte, l'infirmière donne un renforcement. Les renforcements positifs sont

utilisés afin de consolider un comportement ou une réponse adéquate. Ils augmentent la probabilité que ce comportement réapparaisse à l'avenir. De plus, ils aident à fabriquer une tolérance devant les échecs qui peuvent survenir plus tard. Enfin, ils aident la personne à continuer à apprendre tout en créant un lien avec l'enseignant. Pour être efficace, le renforcement doit être immédiatement relié à la réponse désirée. Les renforcements peuvent être verbaux ou non verbaux. Elle peut utiliser une approbation verbale comme "Très bien!" ou "Continuez". Elle peut utiliser un renforcement plus fort en joignant le nom de la personne "C'est ça, monsieur Laniel !" ou un compliment comme "Je vois que vous avez bien compris". Il n'est pas toujours nécessaire de parler. Elle peut lui signifier que la réponse est correcte par un signe de tête ou un sourire de satisfaction. Il est nécessaire d'utiliser des renforcements. Car l'absence de renforcement positif efface la réponse désirée. L'absence de renforcement traduit l'indifférence de l'infirmière pour certains. Pour d'autres, ceci peut semer la confusion car l'infirmière n'indique pas si la réponse est correcte ou si elle est incorrecte. Lorsque la personne donne une réponse incorrecte, l'infirmière doit la corriger tout en respectant l'individu. L'attitude de l'enseignant est très importante. À aucun moment, elle ne doit donner l'impression à la personne qu'elle la croit ignorante. D'abord, l'infirmière indique que ce n'est pas la réponse correcte. Puis, elle donne la bonne réponse en référant le bénéficiaire à son cahier d'enseignement. Puis, elle lui indique qu'elle révisera avec lui ce soin à la prochaine occasion.

À chaque fois que l'infirmière vérifie les connaissances ou les habilités du malade, elle consigne les résultats au plan d'enseignement. Et avant le départ du malade, l'infirmière évalue les forces et les faiblesses de l'apprentissage de ce dernier. Ces informations sont utiles à toute l'équipe de santé lorsque le patient est réadmis, lorsqu'il est revu à la clinique externe ou lorsqu'il est transféré aux soins à domicile.

Les avantages d'un enseignement structuré sont multiples. Il permet au malade de recevoir une information complète concernant ses soins. Cette information comble un besoin, un désir et un droit des malades de connaître l'information nécessaire pour atteindre un état optimal de santé et s'y maintenir. De plus, ce type d'enseignement augmentent les connaissances de base acquises par le malade et favorise la fidélité au régime prescrit. Enfin, ces programmes permettent à tous les professionnels engagés auprès de ce malade d'observer les progrès de son apprentissage et d'assurer la continuité de l'enseignement dans l'unité de soins et hors de l'hôpital. Car, apprendre à se soigner est une nécessité pour le malade mais c'est une responsabilité pour les professionnels de la santé.

Summary

New knowledge is required to live with a chronic disease. This knowledge is essential to maintain an acceptable quality of life and for compliance to medical treatment. Shorter hospital stay have forced nurses to search for better efficacy in teaching programs offered to patients. Nurses also had to improve continuity of care methods. Hospital Saint-Luc's nurses, in Montréal, use a structured teaching program combined to behavioral methodology. Actualy, diabetics and insufficient peripheral arteral disease patients may benefit from this kind of information.

The structured teaching program includes a teaching booklet given by the nurse to the patient, and a control document used by the nurse to make sure each part to be learned has been understood correctly. The behavioral method has proved useful to modify behaviors and to retain knowledge. The nurse explains to the patient how to use the booklet ; then, knowledge and techniques are verified. The nurse reinforces the correct response. If some response is false, the nurse signals it to the patient and gives the adequate response.

This methodology for teaching presents advantages : basic knowledge is increased, and continuity of care in the nursing unit and outside hospital is facilitated. The patient who can assure himself required care may then attain and maintain optimal health status.

Bibliographie

1.Redman B.K. : The process of patient teaching in nursing. 3e éd., USA : C.V. Mosby Company, 1976 ; 101-7.

2.Kosier et Erb : Soins infirmiers : une approche globale, éditions du renouveau pédagogique, Montréal, 1983 ; 321-34.

3.de Tornyay R. et Thompson M.A. : Strategies for teaching nursing. 2e éd., Toronto : John Wiley & Sons, 1982 ; 3-13.

4.Bartlett E.E. : The contribution of consumer health education to primary care practice. Medical Care, 1980 ; 18(8) : 862-71.

5.Sackett D.L. et Haynes R.B. : Compliance with therapeutic regimes. Johns Hopkins University Press, London, 1976 ; 83-92, 119-128.

6.Baile W.F. et Engel B.T. : A behavioral strategy for promoting treatment compliance following myocardial infarction. Psychosomatic Medicine, 1978 ; 40(5) :. 413-19.

suite de la page 507

11.Shaw J.W., Oldham S.B., Rosoff L., Bethune J.E. et Fichman M.P. : Urinary cyclic AMP analysed as a function of serum calcium and parathyroid hormone in the differential diagnosis of hypercalcemia. J. Clin. Invest., 1977 ; 59 : 14-21.

12.Pak C.Y.C., Kaplan R., Bone H., Townsend J. et Waters O. : A simple test for the diagnosis of absorptive, resorptive and renal hypercalciurias. New. Eng. J. Med., 1975 ; 292 : 497-501.

13.Broadus A.E., Dominguez M. et Bartter F.C. : Pathophysiological studies in idiopathic hypercalciuria : use of an oral calcium tolerance test to characterize distinctive hypercalciuric subgroups. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1978 ; 47 : 751-760.

14.Pak C.Y.C., Britton F., Peterson R., Ward D., Northcutt C., Breslau N.A., McGuire J., Sakhaee K., Bush S., Nicar M., Norman D.A. et Peters P. : Ambulatory evaluation of nephrolithiasis. Classification, clinical presentation and diagnostic criteria. Amer. J. Med., 1980 ; 69 : 19-30.

15.Reiss E. et Canterbury J.M. : Primary hyperparathyroidism. Application of radioimmunoassay to differentiation of adenoma and hyperplasia and to preoperative localization of hyperfunctioning parathyroid glands. New Engl. J. Med., 1969 ; 280 : 1381-1385.

16.Murray T.M., Peacock M., Powell D., Monchik J.M. et Potts Jr. J.T. : Non-autonomy of hormone secretion in primary hyperparathyroidism. Clin. Endocrinol., 1972 ; 1 : 235-246.

17.Broadus A.E., Deftos L.J. et Bartter F.C. : Effects of the intravenous administration of calcium on nephrogenous cyclic AMP : use as a parathyroid suppression test. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1978 ; 46 : 477-487.

18.D'Amour P. et Richer G. : Immune response of the guinea pig to bovine parathyroid hormone antigen : influence of the booster dose on antisera titer and sensitivity. J. Immunoassay, 1981 ; 2 : 1-18.

19.Hodgkinson A. et Pyrah L.N. : The urinary excretion of calcium and inorganic phosphate in 344 patients with calcium stone of renal origin. Br. J. Surg., 1958 ; 46 : 10-18.

20.Brown E.M., Brennan M.F., Hurwitz S., Windeck R., Marx S.J., Spiegel A.M., Koehler J.O., Gardner D.G. et Aurbach G.D. : Dispersed cells prepared from human parathyroid glands : distinct calcium sensitivity of adenomas vs. primary hyperplasia. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1978 ; 46 : 267-275.

21.Habener J.F. : Responsiveness of neoplastic and hyperplastic parathyroid tissues to calcium in vitro. J. Clin. Invest., 1978 ; 62 : 436-450.

22.Brown E.M., Gardner D.G., Brennan M.F., Marx S.J., Spiegel A.M., Attie M.F., Downs Jr. R.W., Doppman J.L. et Aurbach G.D. : Calcium-regulated parathyroid hormone release in primary hyperparathyroidism. Studies in vitro with dispersed parathyroid cells. Amer. J. Med., 1979 ; 66 : 923-931.

Les urétrotomies internes

Benoit Guertin[1], Jean-Paul Perreault[2], Jean-Marie Paquin[2], Raymond Faucher[2] et François Mauffette[2]

Résumé

Quarante-cinq patients souffrant d'une sténose urétrale unique ou multiple furent traités par urétrotomie interne. Les complications sont décrites. Les résultats favorables dans la plupart des cas nous encouragent à recommander cette technique comme traitement de la sténose urétrale.

Depuis des décennies, l'approche thérapeutique de la sténose urétrale a fait l'objet de multiples descriptions techniques dans le but d'éliminer le taux de récidive et de rendre l'approche thérapeutique facile. Depuis quelques années, l'amélioration des moyens endoscopiques a permis de mettre au point une nouvelle technique d'urétrotomie interne sous vision directe. Afin de juger la valeur de cette technique nous avons relevé les dossiers des patients atteints de sténose urétrale.

Matériel

De 1980 à 1982 à l'hôpital Saint-Luc, 45 patients ont subi une urétrotomie interne à l'aide de l'appareil de Strorz "Cold Knife" et sous le couvert d'antibiothérapie prophylactique seulement si l'analyse des urines préopératoire démontrait des signes d'infection. L'âge des patients variait de 21 à 85 ans avec une moyenne de 60,7 ans.

Parmi les 45 patients, (tableau I) 31 étaient atteints d'une sténose proximale, huit patients avaient une sténose distale et six patients avaient des sténoses à la fois distales et proximales. La multiplicité des sténoses fut notée chez 13 patients.

Étiologie

La cause des sténoses (tableau II) correspond sensiblement à ce que l'on retrouve dans la littérature à savoir : traumatique, post-opératoire, à la suite de la mise en place d'une sonde et infectieuse. Il est à noter que les études de Gibod[1] et Bekirov[2] montrent une proportion plus élevée de la cause vénérienne soit 30% et 17%. Vingt et un des 45 patients avaient eu une ou plusieurs dilatations au cours de leur maladie.

Technique

Trente-trois des 45 patients ont subi l'urétrotomie à midi et 12 patients l'ont subie à de multiples quadrants, soit à neuf heures, midi et trois heures. La très grande majorité des interventions furent pratiquées sous anesthésie générale ou rachidienne, sauf pour un patient qui fut opéré sous anesthésie locale. En période postopératoire, les sondes installées (qu'elles soient standards ou siliconées) sont restées en place de 0 à 7 jours avec une moyenne de 2,5 jours. Deux patients n'ont eu aucune sonde et ont bien évolué. Ceci diffère de certaines données de la littérature qui préconisent

Tableau I

Site de sténose

No. pts	Site
31	bulbo-membraneux
8	pénien
6	bulbo-membraneux et pénien

Tableau II

Étiologie

		No. pts
Traumatique		4
Iatrogénique	sonde	10
	RTU	19
Infection		3
Post-urétroplastie		3
Inconnue		6

1) M.D., service d'urologie, hôpital Saint-Luc, département de chirurgie, Université de Montréal.

2) M.D., F.R.C.S. (C), service d'urologie, hôpital Saint-Luc, département de chirurgie, Université de Montréal.

Tirés à part :

Dr Jean-Paul Perreault, département de chirurgie, hôpital Saint-Luc, 1058, rue Saint-Denis, Montréal (Québec) H2X 3J4.

Mots clés :

Sténose, urétrotomie.

Article reçu le : *20.1.84*
Avis du comité de lecture le : *22.2.84*
Acceptation définitive le : *15.3.84*

de laisser en place une sonde siliconée jusqu'à 30 jours après l'opération. À noter qu'un malade fut retiré de l'étude car il décéda trois semaines après son opération d'un cancer en phase terminale.

Complications

Notre taux global de complications de 22% (dix patients sur 45) est divergent des données de la littérature (tableau III). En effet, Gibod[1] dans une série de 160 cas rapporte un taux de complications de 7% imputable en majeure partie à des faux trajets. Bekirov[2] rapporte un taux de 6% sur 128 patients. Cette divergence est due au fait que dans les études citées tous les patients étaient opérés sous le couvert d'antibiotiques quels que soient la nature de la sténose et le résultat de l'analyse des urines. Alors si nous soustrayons nos complications infectieuses, nous obtenons un taux de complications de 9%, comparable à celui de la littérature. En effet, trois patients ont présenté de l'extravasation urétrale. Un cas a eu une perforation urétro-rectale qui n'a pas eu de conséquence. Un patient a présenté dans les jours post-opératoires un infarctus du myocarde relié à un état coronarien sous-jacent connu. Les complications urétrales ne furent pas reliées au site de l'urétrotomie ou à la multiplicité de l'urétrotomie ou encore aux dilatations antérieures.

Résultats

Nous considérons comme guéri un patient endoscopiquement sain ou cliniquement asymptomatique. En effet, Bekirov[2], Lipsky et Hubmer[3] dans des études différentes ont très bien démontré la bonne corrélation entre la débitmétrie et les symptômes cliniques. Notre taux global de guérison, (tableau IV) après seulement une urétrotomie et ce pour une période de follow-up allant de 7 mois à 2 ans, est de 61% c'est-à-dire 27 patients sur 43 ce qui concorde avec les données de Gibod[1] (56%) mais si on inclut les patients qui ont eu une seconde intervention, nous obtenons 85% de bons résultats comparables aux études de Bekirov, Tein et Reid[2]. Parmi les 16 patients qui ont récidivé, quatre patients ont subi une urétrotomie interne et sont asymptomatiques. Cinq ont dû avoir une urétroplastie étant donné la longueur de la sténose. Les autres patients ont été dilatés à une (5 patients) ou plusieurs reprises (2 patients). Notre taux de succès ne semble pas influencé par la multiplicité du site d'urétrotomie, mais nos résultats semblent s'améliorer chez les patients qui ont eu des dilatations antérieures et être moins bons chez un patient ayant une sténose secondaire à une résection trans-urétrale. Il est à noter que l'interprétation de ces résultats est limitée par une période de follow-up minimal de 7 mois et que tous devront être réévalués après une période de deux ans.

Tableau III

Complications

T°, bactériémie	6 pts
Extravasation per-op.	3 pts
Perforation urétrorectale	1 pt
Infarctus	1 pt

Tableau IV

Résultats

	Primaires	Secondaires
Excellents	27/43	38/43
Échecs	16/43	5/43

Conclusion

Nous considérons que l'urétrotomie interne à plusieurs quadrants n'offre aucun avantage sur celle pratiquée à un seul quadrant. Nous croyons également que le taux de complications infectieuses pourrait être diminué avec l'usage routinier d'antibiotiques prophylactiques. Nous n'avons pas retrouvé de cas d'incontinence ou d'impotence comme ceux rapportés dans la littérature qui de toute façon sont reliés surtout à l'usage de l'urétrotomie à l'aveugle. En général, nous croyons que l'urétrotomie devrait être une arme de choix contre la sténose urétrale en raison du fait qu'elle offre une chance très nette de guérison, et qu'elle ne nuit en rien à une éventuelle urétroplastie qui, il n'y a pas si longtemps, était l'alternative aux dilatations urétrales à répétition. L'innocuité de la manoeuvre nous porte à recommander l'urétrotomie interne sur une base externe et sous anesthésie locale. Cette voie ne saurait être négligée et mérite qu'on la développe dans une ère où l'économie et l'efficacité sont recherchées.

Summary

Forty-five patients with uretral stenosis treated by internal uretrotomy are presented. Complications and results are analysed. Because of the good results and innocuity of this technique, we recommend it for the treatment of the stenosis.

Bibliographie

1.Boccon Gibod L. et Le Portz B. : Endoscopic urethrotomy : does it live up to its promises ? J. Urol., 1982 ; 127 : 433-435.

2.Bekirov H.M., Tein A.B., Reid R.E. et Freed S.Z. : Internal urethrotomy under direct vision in men. J. Urol., 1982 ; 128 : 37-38.

3.Lipsky H. et Hubmer G. : Direct vision urethrotomy in the management of urethral strictures. Brit. J. Urol., 1977 ; 49 : 725.

suite de la page 484

Summary

The author reviews the data specific to the most popular gastrointestinal hormones. Digestive endocrinology is a very productive research field with a large number of often contradictory and confusing publications. This review tries to summarize precisely and briefly the most important data for the clinician concerning the physiological and pathological roles of the principal regulatory peptides of the gastrointestinal tract.

Bibliographie

Dû au nombre considérable de références concernant l'endorcinologie digestive ayant servi à réaliser ce travail de synthèse, l'auteur a jugé bon de ne pas présenter de bibliographie qui ne servirait qu'à nous éloigner du but recherché, soit de clarifier de façon brève et précise l'endocrinologie digestive. Pour une revue plus détaillée, l'auteur suggère l'ouvrage suivant : **John H. Walsh :** Gastrointestinal peptide hormones. Gastrointestinal Disease. III[e] édition ; Éd. M. Sleisenger and J. Fordtran, Saunders, 1983 ; p. 54-96.

Le syndrome de l'homme raide : décharges posturales d'unités motrices

Monique Lefebvre D'Amour[1], François Couture[1], Claude Blondin[1] et Louise Hélène Lebrun[1]

Résumé

Cette étude décrit 3 malades présentant une rigidité axiale et une réponse au traitement qui les apparente au syndrome de l'homme raide. L'électromyographie a révélé la présence d'unités motrices variant avec la posture du malade. Cette particularité n'a pas été clairement décrite auparavant. Des hypothèses physiopathologiques sont soulevées. Sa relation avec le syndrome classique de l'homme raide existe mais il demeure à établir s'il s'agit d'une forme précoce ou d'une entité distincte.

Le syndrome de l'homme raide a été décrit originellement par Moersch et Woltman en 1956[1]. Plusieurs cas ont été rapportés depuis, et Gordon en 1967[2] a fait un résumé des caractéristiques principales du syndrome. Les malades ont de la douleur et des contractions des muscles axiaux qui s'étendent progressivement aux muscles des ceintures des membres, pendant les semaines et les mois suivants. Habituellement, on note une atteinte symétrique des muscles agonistes et antagonistes. De plus, les malades peuvent avoir des spasmes douloureux déclenchés par des stimuli cutanés ou auditifs ou encore par un mouvement volontaire. À l'origine, on avait mentionné que la contraction musculaire disparaissait pendant le sommeil mais Guilleminault[3] a documenté des spasmes paroxystiques pendant le stage I et II du sommeil. Les malades ont en général un examen neurologique normal; quelques cas présentaient une hyperréflexie, une réponse cutanée plantaire en extension ou un signe d'Hoffmann. Nous décrivons 3 malades qui se sont présentés avec une rigidité de leur musculature axiale. Ils ne remplissent pas tous les critères du syndrome de l'homme raide mais ils ont des caractéristiques cliniques et électromyographiques communes entre eux qui n'ont pas été clairement décrites antérieurement. Ces aspects particuliers peuvent représenter une forme précoce du syndrome ou encore une entité distincte.

Observations cliniques

1. Il s'agit d'une homme de 38 ans qui était en bonne santé jusqu'à ce qu'il ait un accident au travail. Il a été frappé par un tracteur monte-charge circulant sur le plancher de l'usine et a pivoté sur lui-même en position debout plusieurs fois. Il est devenu étourdi mais n'est pas tombé et n'avait pas d'évidence de blessures externes. Le lendemain matin, il a noté une douleur et des spasmes aux jambes. Ses talons lui semblaient gelés et il notait des engourdissements à l'auriculaire des deux mains. Ses symptômes ont persisté et pendant le mois suivant il a développé une raideur du cou, des épaules et du dos. Cette raideur était exacerbée par des mouvements même légers du tronc. Son état est demeuré stationnaire depuis malgré plusieurs essais thérapeutiques avec le diazépam, le dantrolène, le baclofen, la diphénylhydantoine et la carbamazépine. Cependant, il est évident qu'il est soulagé par le diazépam surtout la nuit. Il en a pris jusqu'à 120 mg par jour et il a dû réduire la dose à cause de la somnolence. Présentement, il en reçoit 30 à 40 mg par jour. Avec le baclofen, il a développé une éruption cutanée et la médication a dû être cessée. À l'examen, en position debout ou assise, on note une contraction marquée des muscles paravertébraux cervicaux, de la ceinture scapulaire et des muscles paravertébraux dorsaux et lombaires. En position déclive, la contraction disparait mais peut réapparaître après un mouvement. L'examen des membres est normal, il n'a aucun déficit sensitif ou moteur, les réflexes ostéotendineux sont normaux, les réponses cutanées plantaires sont en flexion. Il n'y a pas de myotonie, myokimie ou fasciculations.

2. Le malade âgé de 37 ans a commencé à présenter une douleur lombaire après avoir été projeté sur la glace en jouant au hockey 17 ans auparavant et avoir perdu conscience quelques minutes. Depuis cet accident, il persistait une douleur lombaire intermittente mais dans la dernière année, il

1) M.D., département de médecine de l'Université de Montréal, hôpital Saint-Luc, Montréal.

Tirés à part :
Docteur Monique Lefebvre D'Amour, service de neurologie, hôpital Saint-Luc, 1058, rue St-Denis, Montréal (Québec) H2X 3J4.

Article reçu le : *20.1.84*
Avis du comité de lecture le : *10.2.84*
Acceptation définitive le : *15.3.84*

se plaignait d'une raideur continue de sa musculature lombaire augmentant à l'exercice. À l'examen, on notait une contraction marquée des muscles paravertébraux cervicaux, dorsaux, lombaires et de la ceinture scapulaire. Cette contraction était présente en position debout et assise, disparaissait en position couchée. Il n'avait aucun déficit sensitif ou moteur et les réflexes étaient normaux. On lui a prescrit du diazépam à raison de 40 à 60 mg par jour qui l'a soulagé initialement, puis la dose a été augmentée à 100 mg par jour mais il est devenu somnolent. On a donc modifié le traitement et changé le diazépam pour le baclofen avec une meilleure réponse.

3. Le malade âgé de 40 ans a commencé à se plaindre de douleur lombaire un an après avoir soulevé un objet lourd. Par la suite, la région dorsale est devenue douloureuse. La douleur était présente pendant le sommeil et augmentait avec le mouvement. L'examen révélait une contraction continuelle des muscles paravertébraux dorsaux et lombaires pire en position debout ou assise et disparaissant en position déclive. Il n'y avait aucun déficit sensitif ou moteur et les réflexes étaient normaux. Il a été légèrement amélioré par le diazépam à 30 mg par jour et par la suite avec le baclofen à 30 mg par jour.

Chacun des malades a eu une formule sanguine complète, des dosages d'électrolytes, CPK, une vitesse de sédimentation, une électrophorèse des protéines sériques, une radiographie de la colonne totale, une myélographie totale et le tout était normal sauf pour une déminéralisation de la colonne chez deux sujets. Comme témoins, nous avons étudiés quinze malades présentant des problèmes de lombalgie chronique ou de lombosciatalgie. L'électromyographie des muscles dorsaux et lombaires n'a pas montré de décharges continues d'unités motrices dans une position déclive ou debout. Parfois le malade avait de la difficulté à se détendre mais y parvenait et disparaissaient alors les unités motrices. À aucun moment chez les sujets témoins nous avons retrouvé des décharges d'unités motrices à plusieurs niveaux comme chez nos malades c'est-à-dire dans les muscles trapèzes et paravertébraux cervicaux, dorsaux, lombaires.

Électromyographie

Les 3 malades avaient des vitesses de conduction sensitives et motrices normales, une latence normale de réflexe H et un rapport H/M normal sauf dans le premier cas où ce rapport était élevé avec un pourcentage de 66%. La période de silence était aussi normale. L'étude à l'aiguille a révélé des décharges continues d'unité motrice dans les muscles trapèzes et paravertébraux au repos. Les unités motrices avaient une forme, durée et amplitude normales. L'aspect le plus intéressant était la décharge d'unités motrices lorsque le malade était assis ou debout alors qu'elle disparaissait en position couchée (figures 1,2). Les changements survenaient en quelques secondes, l'activité apparaissait ou disparaissait dépendant de la position du malade. Au repos, il n'y avait aucune fibrillation ou onde positive. La contraction volontaire produisait un processus d'interférence complet. Les spasmes musculaires pendant l'enregistrement ont été rares. Chez un malade, le spasme a été associé à une augmentation de décharges des unités motrices et ceci après une contraction volontaire.

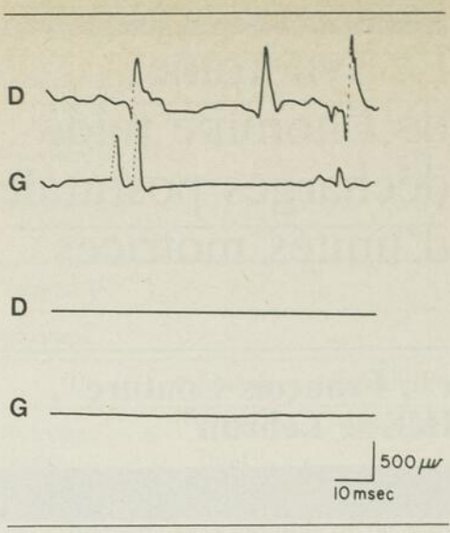


Figure 1 — (1er cas). Unités motrices dans le muscle trapèze droit et gauche. Malade debout (2 tracés supérieurs), malade couché (2 tracés inférieurs) (en décubitus latéral).

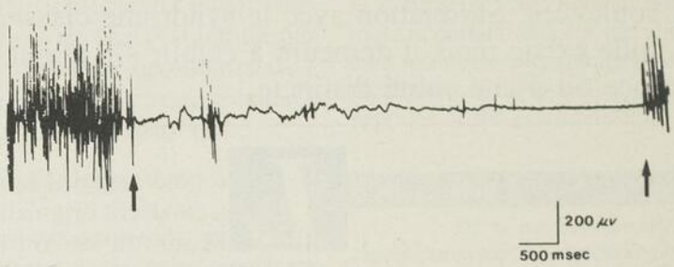


Figure 2 — (3e cas) Unités motrices dans les muscles paravertébraux au niveau de L3, droit. Malade debout, couché, assis.

Discussion

Les cas décrits respectent les critères suivants de ce syndrome : présence de décharges continues d'unités motrices dans les muscles axiaux et correspondant cliniquement à une contraction musculaire soutenue associée à de la douleur et des spasmes. Cette activité n'était pas augmentée par des stimuli cutanés ou auditifs. Puisqu'elle était limitée à la musculature axiale, elle n'a pu être retrouvée dans les muscles agonistes et antagonistes. Tel que décrit dans la littérature, le reste de l'examen neurologique et électromyographique état normal, ce qui excluait d'autres maladies du système nerveux central ou périphérique.

La caractéristique principale de ces malades était la décharge d'unités motrices variant avec la posture. Cet élément a été mentionné dans un cas par Whelan[4] mais il n'y a pas eu d'étude électromyographique décrite de ce phénomène. Tel que démontré chez chacun des malades, les unités motrices apparaissaient en position assise ou debout et disparaissaient en position couchée. De plus, elles étaient présentes dans plusieurs segments cervical, dorsal, lombaire.

La signification de cet élément demeure incertaine pour le moment. La physiopathologie des décharges continues d'unités motrices dans le syndrome de l'homme raide demeure inconnue. Plusieurs hypothèses ont été soulevées tant au sujet d'anomalies segmentaires de la moelle que supra segmentaires. Au niveau segmentaire ont été considérés une hyperactivité du système gamma[5], la perte de l'effet inhibiteur des cellules de Renshaw[6] et une dysfonction des interneurones inhibiteurs[3,7,8,9]. Au niveau supra segmentaire, Guilleminault[3] a suggéré un débalancement entre le système gabaminergique et dompaminergique. Ces hypothèses ne suffisent pas à expliquer la présence d'unités motrices dans certaines postures. Il est possible cependant qu'une de ces influences supra segmentaires ou segmentaires soit particulièrement impliquée dans la position debout comme on l'imaginerait pour le système gamma par exemple.

Tableau I

Dénominations génériques et noms commerciaux des médicaments

Diazépam	: Valium
Dantrolène sodique	: Dantrium
Diphenylhydantoine	: Dilantin
Carbamazépine	: Tegretol
Baclofen	: Lioresal

En dernier lieu, les symptômes de ces malades sont apparus après un traumatisme, quel pourrait être le système impliqué ?

Si nous regardons leur réponse au traitement, nous notons que les trois malades se sont améliorés à la suite d'administration de diazépam. En 1963, Howard[10] a été le premier à suggérer ce traitement. La littérature subséquente a montré que la plupart des malades s'amélioraient mais de façon partielle. Nos malades ont eu une réponse similaire. Le diazépam agit sur les structures du tronc cérébral qui ont une influence facilitatrice et inhibitrice sur les neurones moteurs de la moelle[11,12] ; il augmente aussi l'inhibition présynaptique au niveau segmentaire[13]. Le baclofen a aussi été utilisé[3-5]. Saito, Konishi et Otsuka[14] ont montré qu'il bloque l'effet excitateur au niveau des synapses afférents primaires dans la moelle chez le rat. Un de nos malades s'est amélioré avec ce traitement, un autre n'a pas eu d'effet bénéfique. Le premier malade a présenté une réacton allergique et la médication a dû être cessée avant qu'on puisse juger de l'effet. Puisque ces malades présentent des décharges continues d'unités motrices dans les muscles axiaux et répondent à la même médication que dans le syndrome de l'homme raide, nous aimerions suggérer qu'ils appartiennent au même groupe soit en étant une forme précoce soit une variante du syndrome.

Summary

Three cases of axial rigidity with an unusual pattern of posturally-related motor unit discharges are described. Their clinical and electromyographic features as well as their response to treatment suggest a common etiologic factor. Further studies need to be performed to explain this particular presentation not well described previously and to establish a relationship to the Stiff-man syndrome or to propose a distinct clinical entity.

Bibliographie

1.Moersch F.P., Woltman H.W. : Progressive fluctuating muscular rigidity and spasm ("Stiff-man" Syndrome), Report of a case and some observations in 13 other cases. Proc. Staff. Meet. Mayo. Clin., 1956 ; 31 : 421-427.

2.Gordon E.E., Januszko D.M., Kaufman L. : A critical survey of Stiff-man Syndrome. Amer. J. Med., 1967 ; 42 : 582-599.

3.Guilleminault C., Sigwald J., Casteigne P. : Sleep Studies and Therapeutic trial with L-Dopa in a case of Stiffman syndrome. Eur. Neurol., 1973 ; 10 : 89-96.

▶ page 549

L'hôpital Saint-Luc vu par l'Union médicale en 1932

Cette institution, située sur la rue St-Denis entre les rues Dorchester et Lagauchetière, sera, une fois terminée, l'organisation hospitalière la plus considérable peut-être de Montréal. Elle possède actuellement 200 lits ; en mars prochain elle en comptera 380, et lorsque la dernière partie sera terminée le nombre total des lits s'élèvera à 600.

Je me rappelle très bien les débuts modestes de l'Hôpital St-Luc, qui commença à recevoir des malades dans une des maisons, qui fut démolie, depuis, pour faire place à l'édifice actuel. Cette maison avait été occupée autrefois et pendant plusieurs années par le "Club St-Denis" jusqu'au moment ou celui-ci déménagea dans son local actuel à l'angle des rues Sherbrooke et Laval. (...)

L'hôpital St-Luc doit son existence à l'énergie et au travail incessant du Dr. F.A. Fleury, l'oculiste bien connu, qui a su grouper autour de lui des citoyens et des médecins qui l'ont secondé et fortement encouragé. Le Dr. Fleury qui fut chef interne de l'hôpital Notre-Dame pendant plusieurs années y laissa un excellent souvenir. Son affabilité et ses manières de gentilhomme le rendirent très populaire auprès des autres internes, des médecins et chirurgiens, aussi bien que chez les malades. Il a sans doute appris à l'hôpital Notre-Dame tous les secrets d'une bonne administration médicale et financière qui lui ont valu les succès qu'il a rencontrés plus tard à St-Luc.

St-Luc possède une Ecole d'Infirmières, des laboratoires de chimie, de bactériologie, d'anatomie pathologique ainsi qu'un département d'électroradiologie qui a été confié à M. Vignal, de Paris.

Le Dr. P.Z. Rhéaume, professeur de médecine opératoire à l'Université de Montréal et chirurgien à l'Hôtel-Dieu, est, depuis l'an dernier, le directeur-scientifique de St-Luc. Le Dr. Fleury et son Conseil d'Administration ont eu une excellente idée d'appeler à ce poste important l'excellent chirurgien qu'est devenu le Dr. Rhéaume qui a étudié à Paris en 1901 sous Le Dentu, Delbet, Lucas Championnière, Tillaux, Legueux et Jean-Louis Faure. Le Dr Rhéaume avait pris goût à la chirurgie avant son départ pour la France en assistant à Notre-Dame le Dr. Michael Brennan. A son retour il s'établit à Valleyfield où pendant trois années il fut le chirurgien principal de l'hôpital local. Ce fut le regretté Henri Hervieux qui conseilla au Dr. Rhéaume de venir s'établir à Montréal, et qui lui ouvrit les portes de l'Hôtel-Dieu. Il suffisait d'être ami d'Hervieux pour entrer de plein pied dans le service de chirurgie du Dr. Marien. Le Dr. Rhéaume ne tarda pas à devenir l'assistant préféré et l'ami de Marien. Il devint plus tard chef de service et chargé de la clinique chirurgicale aux élèves, poste qu'il occupait avant de passer à St-Luc.

Le Dr. Rhéaume a présidé avec beaucoup de succès le dernier congrès des Médecins de Langue Française de l'Amérique du Nord, tenu à Montréal en 1930. Il s'y est révélé un organisateur et un chef d'équipe extraordinaire. Il s'est, depuis quelques années, spécialisé dans la chirurgie gastro-intestinale. Il a actuellement sous presse à la Librairie Masson à Paris un volume de 400 pages intitulé "Traité de Technique Chirurgicale, Estomac et Duodénum".

Le Dr. Roméo Boucher, assistant dans la clinique du Dr. LeSage à l'hôpital Notre-Dame, est chef du service de médecine avec MM. Desgroseilliers, Archambault et Lafrenière comme assistants. Le Dr Alfred Desloges, oculiste, ancien élève de la Clinique Mayo où il a obtenu le titre de "Fellow", et des hôpitaux de Paris, de Strasbourg et de Vienne, est en charge du service des maladies de la tête. Le Dr Arthur Magnan, qui s'est spécialisé en gynécologie à Paris, et assistant du service du Dr L. de L. Harwood à l'hôpital Notre-Dame, est en charge du dispensaire de gynécologie. Le Dr Rupert Derome, bien connu pour ses travaux en orthopédie, ancien assistant du Dr Mackenzie-Forbes du Memorial Hospital, est en charge du service d'orthopédie.

L'hôpital St-Luc ne sera réellement organisé que dans quelques mois, alors que la partie en cours de construction sera terminée, et que l'Hôpital des Contagieux, situé rue Sherbrooke Est, sera en état de recevoir des malades.

St-Luc pourrait devenir alors un foyer d'études pour les médecins désireux de continuer leurs études en chirurgie, en médecine et autres spécialités ainsi qu'en électro-radiologie.

Le surintendant-général, M. Roy, qui s'est toujours occupé de l'organisation financière avec le Conseil d'Administration, actuellement présidé par M. Adrien Beaudry, a habilement secondé le Dr. Fleury, surintendant médical, et je crois qu'il est juste de lui attribuer le mérite d'une partie des succès de cet hôpital.

Dubé J.E. : Nos hôpitaux. Le passé, leur évolution, le présent. L'hôpital Saint-Luc. Union méd. Canada, 1932 ; 61 :205-211.

Cryptococcose et insuffisance surrénalienne

Patrick D'Amico[1], Paul Bégin[2], René Lecours[3], Jean-Victor Patenaude[3], Jacques Trudel[4], Ronald Matte[5]

Résumé

L'insuffisance surrénalienne et la cryptococcose disséminée sont deux entités cliniques peu fréquentes. L'association des deux est bien connue. Cependant, peu de cas prouvés ont été décrits chez des patients ayant survécus à l'association de ces 2 maladies. Nous présentons un tel cas.

Les mycoses profondes représentent une cause établie d'insuffisance surrénalienne[1-5]. L'envahissement tissulaire par le cryptococcoque a déjà été démontré et l'association de cryptococcose systémique et d'insuffisance surrénalienne a été évoquée rétrospectivement dans quelques cas[1-5]. Toutefois, nous présentons ici ce qui nous semble être le premier cas bien documenté d'une telle association chez un patient ayant survécu à ces deux entités survenus simultanément.

Observation clinique

Il s'agit d'un homme de 33 ans, de race blanche, ayant consulté 15 et 12 mois avant son admission pour des céphalées et de l'asthénie sans que des diagnostics étiologiques soient posés. Trois semaines avant son admission, son épouse note une pigmentation cutanée accrue et le patient se plaint dès lors de douleurs abdominales, nausées, vomissement et de perte de poids. De la confusion, de la diarrhée et une faiblesse progressive apparaissent par la suite. Incapable de se déplacer seul, il se présente à l'Urgence en mars 1980. Il est hospitalisé dans un but de diagnostic et de traitement.

L'examen physique montre un patient déshydraté, asthénique ayant un pouls à 96/minute et une température à 37°C. Il présente une hyperpigmentation de la peau et des muqueuses, avec confusion, sans méningisme ni signe neurologique de localisation. Les examens para-cliniques nous montrent une azotémie à 22 mg/dl, une natrémie à 128 mEq/L, une kaliémie à 4,9 mEq/L et une créatinémie à 2,2 mg/dl. Un cortisol plasmatique de base revient à 2,8 mg/dl avec des valeurs à 5,3 et 5,6 mg/dl, 60 à 90 minutes après injection de 0,25 mg de Cortrosyn I.V. Une tomographie des régions supra-rénales ne montre aucune calcification.

Une thérapie à base de soluté intraveineux et d'hydrocortisone est instituée. L'on note une amélioration du pouls et de la pression, mais le patient demeure confus avec installation d'un état fébrile et d'une psychose. Une ponction lombaire est pratiquée et des hémocultures prélevées, avec croissance de cryptococcoques néoformans dans les deux liquides. Le LCR montre en plus en glycorachie à 6 mg/dl, des protéines à 238 mg, des chlorures à 661 avec 223 éléments/mm^3. Une épreuve au cryptolatex fut aussi positive dans le sang et le LCR. Il reçoit un traitement antifongique d'Amphotéricine B à raison de 20 mg/jour et de Flucytosine à 150 mg/kg/jour pour 6 semaines avec maintien de sa corticothérapie. Quatre semaines après son admission, une épreuve de stimulation au Cortrosyn 0,25 mg I.V. est répétée avec des valeurs de cortisol plasmatique ne dépassant pas 2 mg/dl à 0, 30, 60 et 90 minutes. La récupération est complète et sans séquelle. Des cultures sériées du sang et du LRC de même que le cryptolatex demeurent négatifs lors de contrôle fait aux trois mois pendant un an. Lors d'une visite de contrôle 6 mois après son congé, le patient avoue avoir cessé sa corticothérapie depuis plus d'un mois. Une épreuve au Cortrosyn est refaite et ne montre aucune réponse de ses surrénales.

Discussion

La méningite à cryptococcoque évolue de façon subaiguë pendant des semaines et même des mois et avait un pronostic fatal jusqu'à l'avènement d'une thérapie spécifique[1]. L'Amphotérécine puis la Flucytosine ont grandement amélioré le pronostic[6] surtout chez les patients n'ayant aucune maladie sérieuse associée[7]. De sa maladie, notre patient est asymptomatique depuis près d'un an et, malgré l'association de mauvais facteurs

1) M.D., F.R.C.P. (C). Professeur adjoint en médecine, Université de Montréal, chef du service de médecine interne et vasculaire, hôpital Saint-Luc.
2) M.D., C.S.P.Q., ancien résident de médecine, hôpital Saint-Luc.
3) M.D., F.R.C.P. (C), membre du service de médecine interne et vasculaire, hôpital Saint-Luc.
4) M.D., F.R.C.P. (C). Professeur agrégé de médecine, Université de Montréal, chef du service de médecine interne et vasculaire, hôpital Saint-Luc.
5) M.D., F.R.C.P. (C). Professeur agrégé, Université de Montréal, chef du service d'endocrinologie, hôpital Saint-Luc.

Tirés à part :
Docteur Patrick D'Amico, 1058, rue St-Denis, Montréal (Québec) H2X 3J4.

Article reçu le : *20.1.84*
Avis du comité de lecture le : *8.2.84*
Acceptation définitive le : *28.2.84*

pronostiques[8] tels que les cultures en deux sites, la positivité des hémocultures, des titres élevés de cryptolatex et une glycorachie très diminuée, la réponse à la thérapeutique est remarquable. La présentation initiale nous oriente vers un diagnostic d'insuffisance surrénalienne alors que la récupération incomplète, la persistance de la fièvre, la confusion et la léthargie suggère celui de cryptococcose.

Le cryptococcoque est connu comme agent causal d'insuffisance surrénalienne par envahissement tissulaire des surrénales, comme en font foi de nombreux articles[1,3,4,5] mais cette association est des plus difficiles à documenter avant le décès des patients, vu la non spécificité des symptômes, le décès rapide possible et sa rareté clinique. Notre patient a survécu à sa maladie, ce qui nous empêche de prouver que le cryptococcoque était l'agent étiologique de l'insuffisance surrénalienne mais l'association en fait une cause très probable.

Par ailleurs, notre patient cesse de lui-même sa corticothérapie pour un mois sans évidence d'apparition de symptôme d'insuffisance surrénalienne. Une épreuve au Cortrosyn ne montre aucune réserve surrénalienne. Ceci n'est pas absolument inhabituel étant donné que des addisoniens peuvent survivre pour des périodes prolongées, s'ils ne sont pas soumis à un stress. Des niveaux très bas de cortisone de même qu'une ingestion sodée adéquate peuvent maintenir la vie. L'absence de réponse au Cortrosyn a exclu une récupération de la fonction surrénalienne telle que déjà décrite dans un cas d'histoplasmose 3 mois après la fin d'un traitement antifongique[9].

Nous croyons important de souligner que tout patient ayant une insuffisance surrénalienne et ne présentant pas une réponse rapide et complète après institution d'une thérapie appropriée devrait être évalué afin de rechercher entre autres, une cryptococcose méningée.

Remerciements

Les auteurs désirent remercier Mlle Jocelyne Quirion pour la dactylographie de ce texte.

Summary

Adrenal failure and disseminated cryptococcosis are two rare entities. Their association is well known but few cases have been well documented on patients surviving their disease. We present such a case.

Bibliographie

1.Rawson A., Collins L.H., Grant J.L. : Histoplasmosis and torulosis as causes of adrenal insufficiency. Am. J. Med. Sc., 1948 ; 215 : 363-371.

2.Littman M.L., Zinnerman L.E. : Cryptococcosis. New York, Grune and Stratton, 1956 ; 86-88.

3.Slayer W., Moravec C., Slayer D., Guerin P. : Adrenal involvement in cryptococcosis. Am. J. Clin. Pathol., 1973 ; 60 : 559-561.

4.Lewis J.L., Rabinovitch S. : The wide spectrum of cryptococcal infections. Am. J. of Med., 1972 ; 53 : 315-322.

5.Rigdon R.H., Kirskey O.T. : Mycotic aneurysm (cryptococcosis) of the abdominal aorta. Am. J. Surg. 1952 ; 84 : 386-491.

6.Butler W.T., Alling D.W., Spickard ., Utz J.P. : Diagnostic and prognostic value of clinical and laboratory findings in cryptococcal meningitis. New Engl. J. Med., 1964 ; 270 : 59-66.

7.Utz J.P. et coll. : Therapy of cryptococcosis with a combination of flucytosine and amphotericine B. J. Inf. Dis., 1975 ; 132 : 368-373.

8.Diamond R.D., Bennett J.E. : Prognostic factors in cryptococcal meningitis. Ann. Intern. Med., 1974 ; 80 : 176-181.

9.Sarosiga Voth D.W., Dahl B.A. : Disseminated histoplasmosis : results of long term follow up. Ann. Inter. Med., 1971 ; 75 : 511-516.

suite de la page 547

4.Whelan J.L. : Baclofen in Treatment of the Stiff-man Syndrome. Arch. Neurol. 1980 ; 37 : 600-601.

5.Ricker K., Mertens H.G. : EMG phenomena in the "Stiff-man" syndrome. Electroencephgr. Clin. Neurophysiol ; 1968 ; 25 : 413.

6.Olafson R.A., Mulder D.W., Howard F.M. : "Stiff-man" syndrome. Proc. Staff Meet. Mayo. Clin. 1964 ; 39 : 131-144.

7.Cobb J. : Stiff-Man Syndrome : is the lesion at spinal cord or brainstem level ? Proc. R. Soc. Med., 1974 ; 67 : 1065-1066.

8.Martinelli P., Pazzaglia P., Montagna P., Coccagna G., Rizzuto N., Simonati S., Lugaresi E. : Stiff-man syndrome associated with nocturnal myoclonus and epilepsy. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 1978 ; 41 : 458-462.

9.Sigwald J., Rondot P., Raverdy Ph., Singer B. : Le syndrome de l'homme raide ("Stiff-man syndrome). Sem. Hop. Paris, 1968 ; 25 : 1705-1715.

10.Howard F.M. : A new and effective drug in the treatment of the Stiff-man Syndrome : Premilinary report. Proc. Staff. Meet. Mayo. Clin., 1963 ; 38 : 203.

11.Hudson R.D., Wolpert M.K. : Central muscle relaxant effects of diazepam. Neuropharmacology, 1970 ; 9 : 481-488.

12.Tseng T.C., Wang S.C. : Locus of action of centrally acting muscle relaxants, diazepam and tybamate. J. Pharmacol. Exp. Ther., 1971 ; 178 : 350-360.

13.Stratten W.P., Barnes C.D. : Diazepam and Presynaptic inhibition. Neuropharmacology, 1971 ; 10 : 685-696.

14.Saito K., Konishi S., Otsuka M. : Antagonism between Lioresal and substance P in rat spinal cord. Brain. Res, 1975 ; 97 : 177-180.

INDEX DES ANNONCEURS

Association des médecins de langue française du Canada 427

Ayerst, Laboratoires
Atromide-S 550

Boehringer Ingelheim
Asasantine 460-461-464

Burroughs Wellcome Inc. / Division médicale Wellcome
Polysporin 493
Sudafed ..... 3e couv.

Centre de docimologie et de recherche R.S. McLaughlin
Directeur 492

Geigy, Produits
Lopresor 4e couv.-468

Hoffmann-La Roche Ltée
Accutane 452-453-454
Bactrim IV 481-451

Miles Pharmaceutiques
Adalat ..... 443-444-445 -446-447

Noxzema Inc.
Rasoir PFB 525

Robins Canada Ltée, A.H.
Robaxisal 511

Squibb Canada Inc.
Capoten 428-502-503

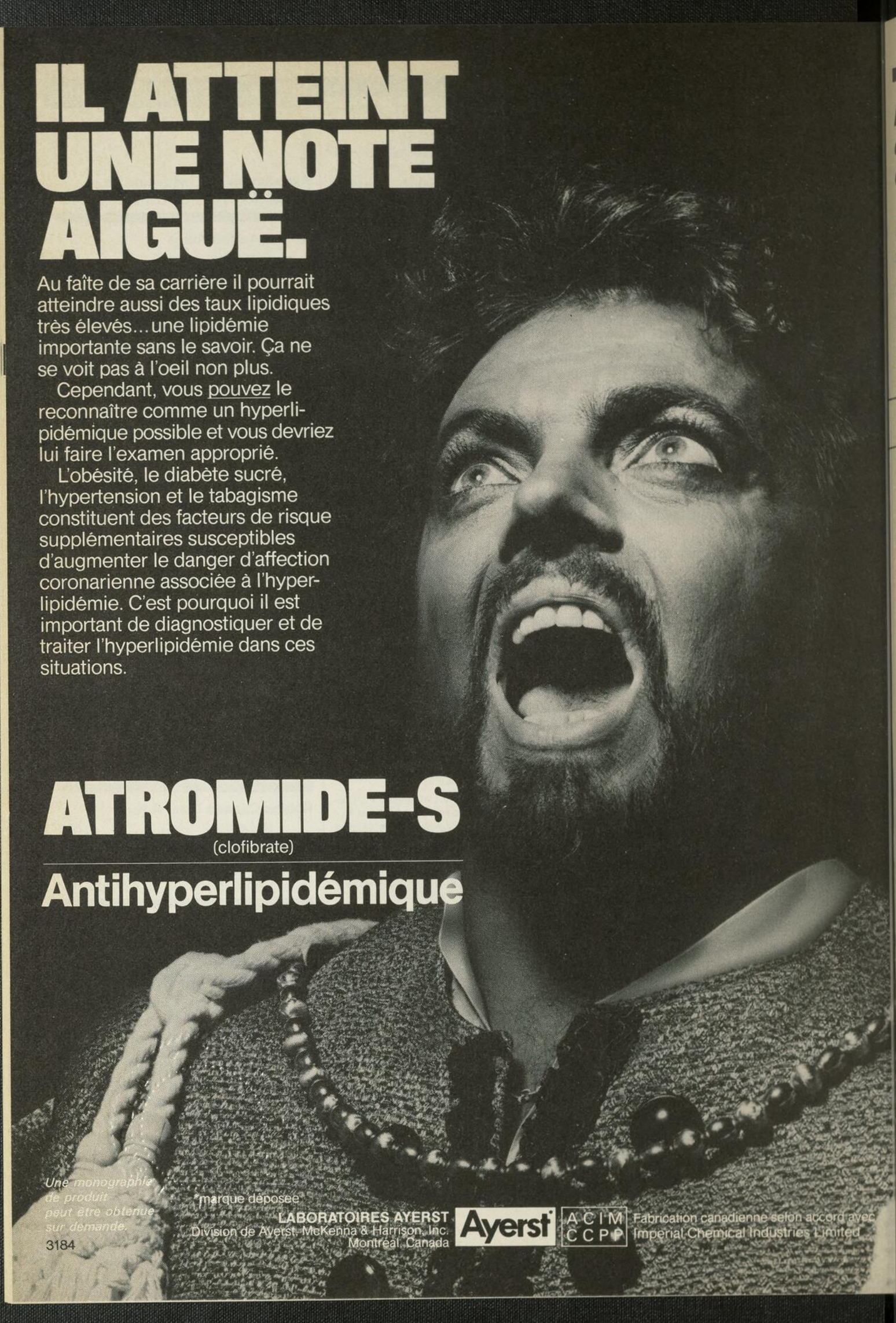
Wyeth Ltée
Isordil 2e couv.-516
Triphasil 472-473-475-480

IL ATTEINT UNE NOTE AIGUË.

Au faîte de sa carrière il pourrait atteindre aussi des taux lipidiques très élevés... une lipidémie importante sans le savoir. Ça ne se voit pas à l'oeil non plus.

Cependant, vous pouvez le reconnaître comme un hyperlipidémique possible et vous devriez lui faire l'examen approprié.

L'obésité, le diabète sucré, l'hypertension et le tabagisme constituent des facteurs de risque supplémentaires susceptibles d'augmenter le danger d'affection coronarienne associée à l'hyperlipidémie. C'est pourquoi il est important de diagnostiquer et de traiter l'hyperlipidémie dans ces situations.



ATROMIDE-S

(clofibrate)

Antihyperlipidémique

Une monographie de produit peut être obtenue sur demande.

3184

*marque déposée

LABORATOIRES AYERST
Division de Ayerst, McKenna & Harrison, Inc.
Montréal, Canada

Ayerst

A C I M
C C P P

Fabrication canadienne selon accord avec Imperial Chemical Industries Limited.

La réunion du conseil général de l'AMLFC

Bulletin de candidature aux élections du conseil général

Juin 1984
Vol. XVII, No 6

Rédaction:
Louise Chabalier
(514) 866-2053

A.M.L.F.C., 1440, rue Ste-Catherine Ouest
bureau 510, Montréal (Québec) H3G 2P9

BULLETIN

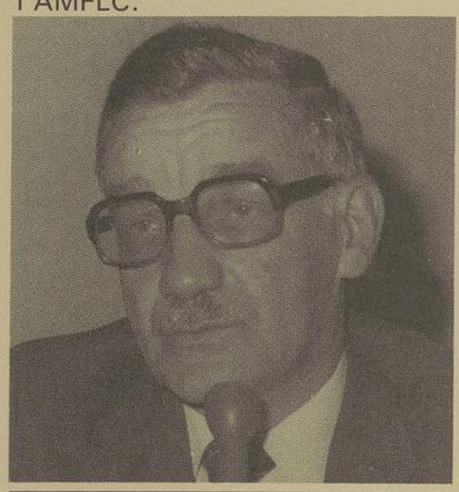
Au conseil général de l'AMLFC

Le 28 avril dernier, les membres du conseil général de l'AMLFC se sont réunis à Québec pour faire le point sur les activités du premier semestre de l'exercice en cours et sur les projets en voie de réalisation.

Le président de l'AMLFC, le docteur Hugues Lavallée, a rappelé le très grand succès du congrès-exposition tenu à l'automne dernier sur l'imagerie médicale qui a su capter l'attention à la fois de la profession médicale et du grand public. Cet événement était la concrétisation d'un des principaux objectifs de l'AMLFC soit la promotion, auprès des médecins, des gouvernements et de la population, de la qualité de la médecine. L'AMLFC entend poursuivre dans cette voie en organisant, dès cet automne, un autre congrès-exposition. Les médecins praticiens de toutes les disciplines pourront alors assister à des conférences sur les grandes avenues de la pharmacologie moderne et la population sera invitée à prendre connaissance des nouvelles méthodes thérapeutiques en médecine et en chirurgie.

L'AMLFC voit plus loin et prépare déjà son congrès-exposition de 1985. Le docteur Lavallée a laissé savoir que l'Association entend réaliser un congrès d'envergure internationale, au Palais des congrès de Montréal. Le sujet traité sera les prothèses internes et les transplantations.

Dans son rapport, le docteur Lavallée a également mentionné l'intérêt renouvelé des médecins francophones pour leur association. Il voit dans ce renouveau une marque de confiance de la part des membres qui apprécient et appuient les nouvelles orientations de l'AMFLC.

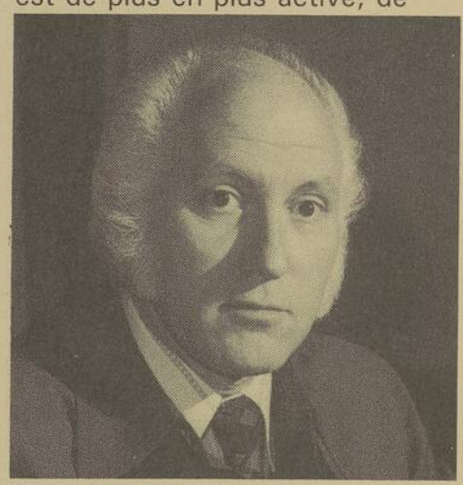


Le docteur Hugues Lavallée, président de l'AMLFC.

Une saine administration

Les objectifs budgétaires de l'AMLFC ont été atteints et même, dans certains cas, dépassés, comme en a témoigné le rapport du trésorier présenté par le docteur André Boyer. Le conseil d'administration a adopté une série de nouvelles politiques administratives afin de mieux planifier les interventions de l'AMLFC et faciliter les prises de décisions. Les résultats sont éloquents. La réduction de la surface locative et du nombre d'employés a été maintenue sans toutefois affecter les activités de l'Association et les services aux membres.

Au contraire, l'AMFLC est de plus en plus active, de plus en plus présente. Les grands objectifs que l'Association s'était tracés il y a deux ans ont été mis en oeuvre. Conformément aux politiques adoptées, l'AMLFC a publié les conclusions de son comité de législation sur les règlements de la loi 27 et le



En l'absence de la présidente du conseil général, le docteur Monique Boivin-Lesage, la réunion semi-annuelle de l'AMLFC a été présidé par le docteur Omer Gagnon.

directeur général a adressé une note à la Commission parlementaire fédérale chargée d'étudier le projet de loi C-3. Le conseil d'administration étudie présentement les rapports que l'AMLFC entend établir avec les associations médicales francophones à l'étranger, tant sur le plan de la qualité des échanges eux-mêmes que sur leur financement. D'autre part, le directeur général assisté d'un actuaire-conseil a terminé la révision en profondeur du régime d'assurance-collective de l'AMLFC. Le conseil d'administration choisira l'une des options proposées et en informera les membres.

De nouveaux projets

Le comité d'éthique médicale et de déontologie est actif aussi. Les membres du comité ont décidé de se pencher sur le problème de l'allégeance du médecin. Dans un régime d'étatisation de la médecine, doit-elle être dirigée vers le patient ou vers l'État?

Le comité des congrès et voyages étudie un programme d'échanges qui permettrait aux médecins canadiens d'assister davantage aux congrès médicaux en France et aux Français de participer aux nôtres.

Au chapitre de l'informatique, l'AMLFC a organisé des cours d'initiation, à l'intention des médecins, à Trois-Rivières, Québec, Longueuil et Laval. De plus, des démarches ont été entreprises avec les représentants de l'Université de Montréal afin d'étudier la possibilité que l'AMLFC s'engage dans des projets d'enseignement médical continu s'adressant aux médecins qui possèdent un ordinateur personnel.

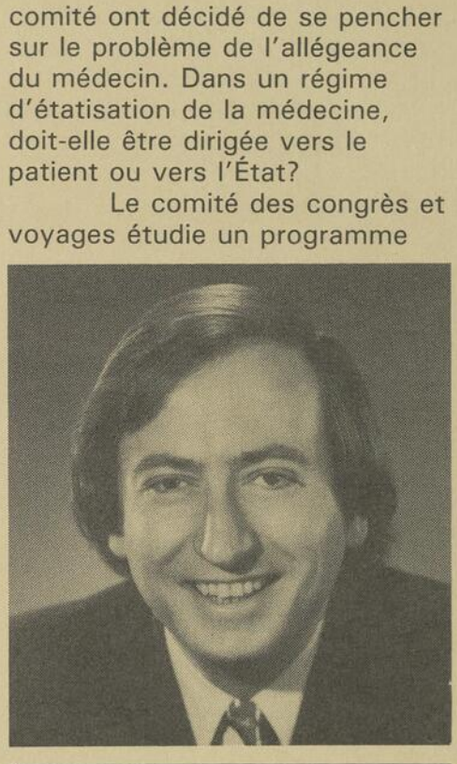
Somme toute, l'Association des médecins de langue française du Canada maintient ses activités traditionnelles et développe bon nombre de nouvelles initiatives.

L'Union médicale

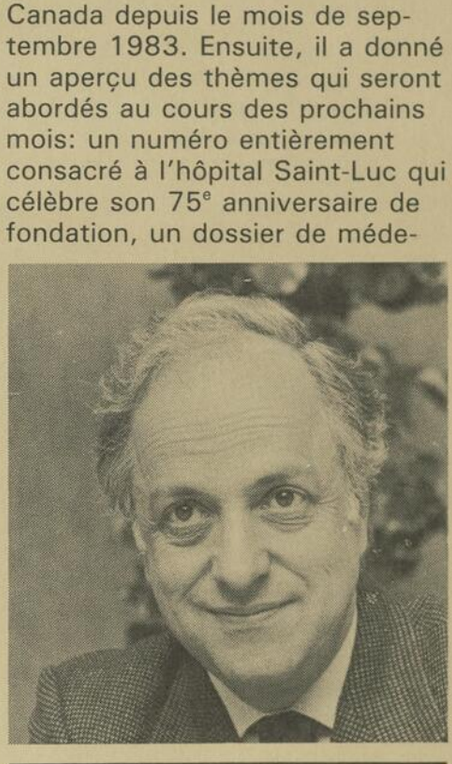
Le rédacteur en chef, Marcel Cadotte, a fait un bref rappel des principaux dossiers publiés dans l'Union médicale du Canada depuis le mois de septembre 1983. Ensuite, il a donné un aperçu des thèmes qui seront abordés au cours des prochains mois: un numéro entièrement consacré à l'hôpital Saint-Luc qui célèbre son 75e anniversaire de fondation, un dossier de médecine sportive, des articles provenant de la Cité de la santé de Laval, etc.

Le docteur Cadotte a tenu à souligner la grande qualité des manuscrits soumis à l'Union médicale qui demeure toujours "perçue comme une revue de bonne qualité offrant pour la plupart des articles spécialisés. C'est d'ailleurs la seule revue du genre de langue française au Canada." Le docteur Cadotte a aussi abordé la question du déficit, qui, grâce à des efforts constants, s'amenuise graduellement. Le léger déficit de la revue s'explique par le fait que "la publicité pharmaceutique va surtout vers les tabloïds paramédicaux de lecture facile et légère à l'intention des omnipraticiens, cibles de choix des compagnies pharmaceutiques. Le même problème existe aux États-Unis. Les revues de médecine spécialisées ont fort peu de publicité. Elles vivent pour la plupart d'abonnements ou de cotisations à une association. Nous avons, encore une fois, le même problème que ces revues médicales."

Le rédacteur en chef s'est toutefois dit confiant que cette situation s'améliorera au cours de la prochaine année et que l'Union médicale du Canada continuera d'être une revue que les médecins d'expression française apprécient de plus en plus.



Le docteur André Boyer, président sortant du conseil d'administration de l'AMLFC et président du comité des finances, a présenté et commenté l'état des revenus et dépenses de l'Association, au nom du trésorier, le docteur Pierre Doucet.



Le directeur général de l'AMLFC, le docteur Raymond Robillard, a fait état des principales activités mises en oeuvre à l'Association.

L'Union Médicale du Canada

À lire en juillet

Les lecteurs de l'Union médicale du Canada qui s'intéressent à l'obstétrique trouveront dans la livraison de juillet plusieurs articles sur ce sujet, d'auteurs canadiens et américains.

D'autres articles sauront aussi retenir l'attention des lecteurs. Par exemple:

La santé mentale et le travailleur transplanté
Eddie Alcide

L'influence des anticorps anti-HLA-A_1 et anti-PLA_1 sur l'efficacité transfusionnelle plaquettaire
Gilles Forest

La décision de subir une ligature tubaire
Jean-Guy Fontaine

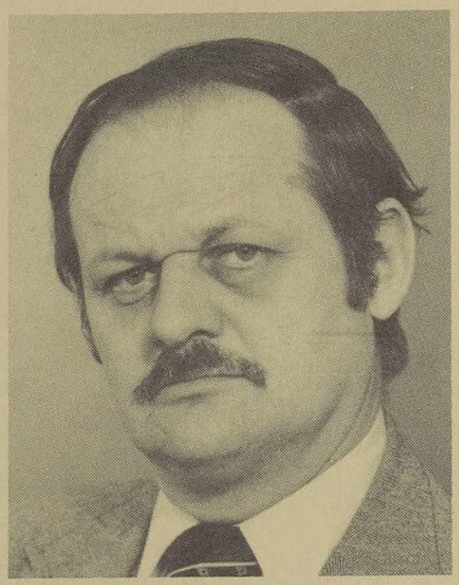
La chimiothérapie de première intention du cancer avancé de l'ovaire
Aimery de Gramont, Yvan Drolet, André Lavoie, Marc Painchaud, Renée Blouin, Claude Tessier et Pierre Ouellet

Dr Michel Chrétien, le nouveau directeur scientifique de l'IRCM

Le docteur Michel Chrétien a récemment été nommé au poste de directeur scientifique de l'Institut de recherches cliniques de Montréal, poste qu'il assumera à compter du 1er juillet. Le docteur Chrétien succède au docteur Jacques Genest qui a fondé l'Institut en 1966. Le docteur Genest restera attaché à l'IRCM en qualité de conseiller auprès du nouveau directeur, du conseil d'administration et des étudiants.

Originaire de Shawinigan où il est né en 1936, le docteur Michel Chrétien a fait ses études de médecine à l'Université de Montréal et a obtenu une maîtrise en médecine expérimentale de l'Université McGill en 1962. Il a complété sa résidence à la faculté de médecine de Harvard puis a parfait sa formation de recherche à l'Université de Californie à Berkeley où il a fait son apprentissage de la chimie des protéines. À son retour au pays en 1967, il s'est joint à l'IRCM pour établir un laboratoire de recherche sur les protéines et les hormones hypophysaires.

Les travaux de recherche du nouveau directeur scientifique de l'IRCM ont porté principalement sur la caractérisation et la séquence des acides aminés des hormones polypeptidiques. Il a proposé le premier modèle de synthèse des hormones polypeptidiques, découvert la gamma-LPH en 1967 et purifié la beta-LPH humaine 8 ans plus tard. Avec son collègue le docteur Nabil Seidah, il a été le premier à isoler et à caractériser la beta-endorphine humaine et à décrire son mécanisme de biosynthèse. Grâce à ses contributions et à de nombreux travaux faits en collaboration avec d'autres laboratoires de l'Institut, plusieurs hormones et facteurs d'importance biologique considérable ont pu être isolés, identifiés et analysés pour la séquence des acides aminés, tels l'inhibine, le facteur natriurétique des oreillettes ainsi que quelques autres neuropeptides aux activités biologiques inédites. Il a appliqué son approche méthodologique à l'étude des marqueurs biologiques des néoplasies pulmonaires qui pourraient avoir un impact important sur le diagnostic et le traitement de certains cancers. Le docteur Chrétien a plus de 200 publications scientifiques à son crédit. On peut lire entre autre régulièrement dans l'Union médicale du Canada des écrits sur ses travaux de recherche.



Le docteur Michel Chrétien, nouveau directeur scientifique de l'Institut de recherches cliniques de Montréal.

Le docteur Chrétien est membre de plusieurs sociétés savantes et a servi à de nombreux comités nationaux et internationaux dans le domaine de la recherche biomédicale. L'Association des médecins de langue française du Canada est heureuse de le compter parmi ses membres. En plus d'avoir été membre du conseil général et du conseil d'administration de l'AMLFC, il a siégé au comité de la recherche en qualité de président et au comité des activités scientifiques. Parmi les nombreux prix qui ont marqué sa carrière, mentionnons le Prix de recherche fondamentale décerné par l'AMLFC en 1971.

L'Institut de recherches cliniques de Montréal a une réputation internationale fort enviable. En acceptant ses nouvelles responsabilités, le docteur Chrétien s'est donné comme but de maintenir le niveau d'excellence de l'Institut. ''Non seulement sommes-nous encore inégalés comme centre de recherche, mais nous sommes cinq à dix ans en avance sur tout le monde. Un de mes buts est de maintenir cette avance en l'adaptant au nouveau défi technologique.''

Nécrologie

Dr Armand Rioux 1902-1984

Le 28 avril dernier, à Québec, est décédé le docteur Armand Rioux, originaire de Lévis. Diplômé en médecine de l'Université Laval en 1928, le docteur Rioux poursuivit ses études en obstétrique et gynécologie à Paris.

Il fut membre du Conseil d'administration de l'AMLFC pendant plusieurs années puis membre du Comité d'économie médicale de l'Association. En 1974, en témoignage des nombreux services rendus, l'AMLFC le nommait membre émérite.

Le docteur Rioux a été actif au sein de plusieurs autres associations et organismes dont l'Association médicale canadienne, la Corporation professionnelle des médecins du Québec, le Collège des médecins de famille du Canada, la Croix-Rouge canadienne et nombre d'autres.

David M. Stewart 1920-1984

Monsieur David MacDonald Stewart est décédé à Montréal le 27 avril 1984. Monsieur Stewart était un grand philanthrope qui s'est intéressé à trois domaines en particulier: la médecine, l'éducation et la conservation du patrimoine historique. Par l'entremise de la Fondation MacDonald-Stewart qu'il créa en 1974, il contribua à la réalisation de nombreux projets, tant par son aide financière que par son engagement personnel.

L'Association des médecins de langue française du Canada a été l'un des bénéficiaires de la générosité de monsieur Stewart qui contribua à l'organisation d'un des congrès de l'Association. Monsieur Stewart avait été nommé membre honoraire de l'AMLFC en 1976.

Dans le domaine médical, monsieur Stewart accorda son aide à plusieurs projets. Par sa contribution à la modernisation des équipements médicaux, il a permis à de nombreux hôpitaux d'offrir des services à la fine pointe des nouvelles découvertes. C'est grâce à lui que furent créées les écoles de cytologie des universités de Montréal et McGill. Il contribua aussi à doter trois hôpitaux francophones d'un ''Emi-Scan''. Par ses encouragements et ses subventions, monsieur David M. Stewart a participé à plusieurs projets de recherche en médecine.

La nouvelle pharmacologie

Le 56e congrès-exposition de l'AMLFC

L'Association des médecins de langue française tiendra son 56e congrès les jeudi et vendredi 25 et 26 octobre 1984, à l'hôtel Méridien à Montréal. Les conférences, qui s'adresseront à tous les médecins, porteront sur les principales orientations de la thérapeutique moderne.

Les conférenciers renseigneront les participants au sujet des nouvelles avenues qui s'ouvrent à la pharmacologie moderne. Il sera aussi question d'acquisitions récentes dans les traitement de certaines catégories d'affections particulièrement graves sur le plan épidémiologique.

Tout comme l'an dernier, l'AMLFC organisera, parallèlement à son congrès scientifique, une exposition éducative de quatre jours à laquelle sera invité le grand public. Cette exposition présentera les récents progrès de la thérapeutique.

Le comité organisateur de ce 56e congrès-exposition fera connaître sous peu le programme complet et détaillé des journées scientifiques. Les membres de ce comité sont les docteurs:

- Yves Morin, président du comité; cardiologue à l'Hôtel-Dieu de Québec.
- Aurèle Beaulnes, directeur de l'Institut Armand-Frappier.
- Pierre Larochelle, pharmacologiste, Université de Montréal.
- Gérard Mohr, neurochirurgien, hôpital Notre-Dame de Montréal.
- Pierre Sirois, pharmacologiste, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke.

Élections au conseil général de l'AMLFC 1984-1986

En vertu des nouveaux règlements de l'AMLFC, le conseil général, exerçant les droits, pouvoirs et prérogatives que les membres de la corporation pourraient faire valoir en assemblée générale ou spéciale, est composé de soixante-quinze (75) membres en règle avec l'Association.

Le conseil d'administration de l'AMLFC a résolu de combler les postes au conseil général de la façon suivante: 70 représentants des membres actifs et 5 représentants des membres étudiants.

Le conseil d'administration, conformément au chapitre VIII desdits règlements, a délimité les sections et fixé le nombre de représentants pour chacune de ces sections: Montréal – 42 postes, Québec – 26 postes et Hors-Québec – 7 postes. Le nombre de représentants établi pour chacune des sections a été calculé au prorata du nombre de médecins au Québec et de membres de l'Association dans chacune des sections.

Tout membre intéressé à se présenter au conseil général de l'AMLFC doit soumettre sa candidature en complétant le bulletin de mise en candidature ci-dessous. Les bulletins de mise en candidature, dûment complétés, doivent être retournés au directeur général de l'AMLFC **au plus tard le 21 septembre 1984.**

Le conseil général est renouvelable annuellement et ce, en alternance soit pour 37 postes une année et 38 postes l'autre année (chapitre III, article 3.3.1).

37 postes devront être comblés pour l'année 1984-1986, répartis comme suit:

Montréal:	16 postes (membres actifs)
	4 postes (membres étudiants)
Québec:	13 postes (membres actifs)
	1 poste (membre étudiant)
Hors-Québec:	3 postes (membres actifs)

Le mandat des conseillers généraux élus entrera en vigueur lors de l'assemblée générale annuelle du conseil général, en octobre 1984.

La présidente du conseil général,
Docteur Monique Boivin-Lesage

Bulletin de mise en candidature au conseil général de l'AMLFC

Je, soussigné, membre actif en règle avec l'Association des médecins de langue française du Canada, consens à être proposé comme candidat au conseil général:

Date: _____

Signature: _____

Nom: _____
(en caractères d'imprimerie)

Adresse: _____

Tél.: _____ No d'exercice: _____

Pour respirer librement en tout temps



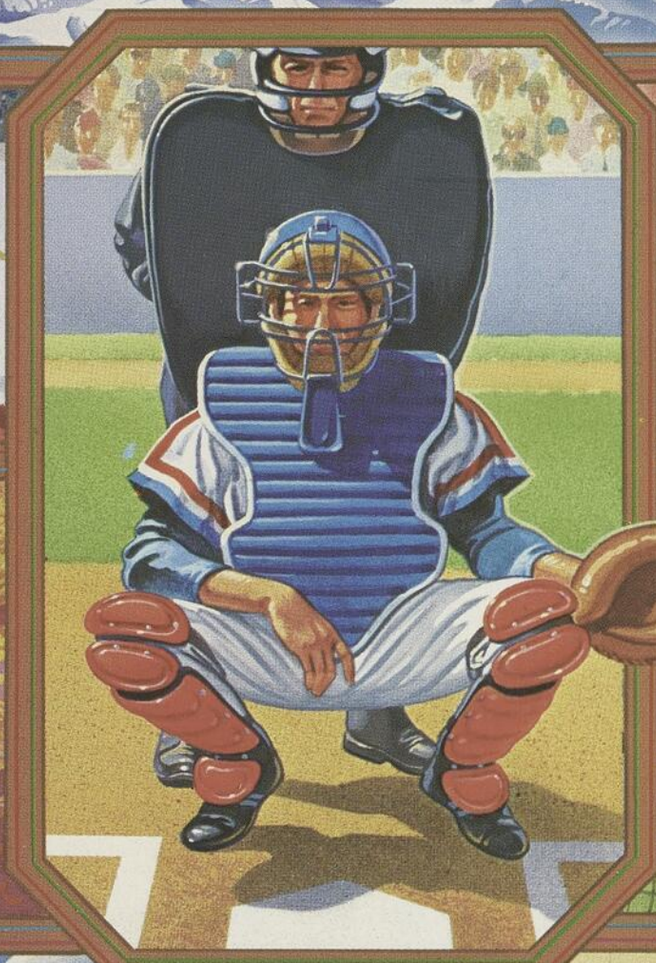
SUDAFED*

(Chlorhydrate de pseudoéphédrine)

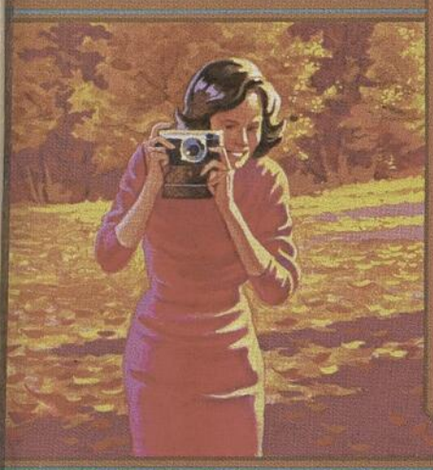
décongestion sans somnolence



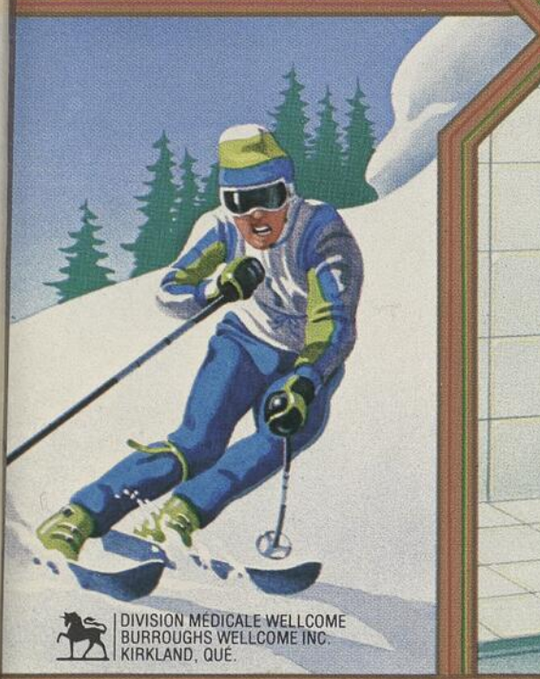


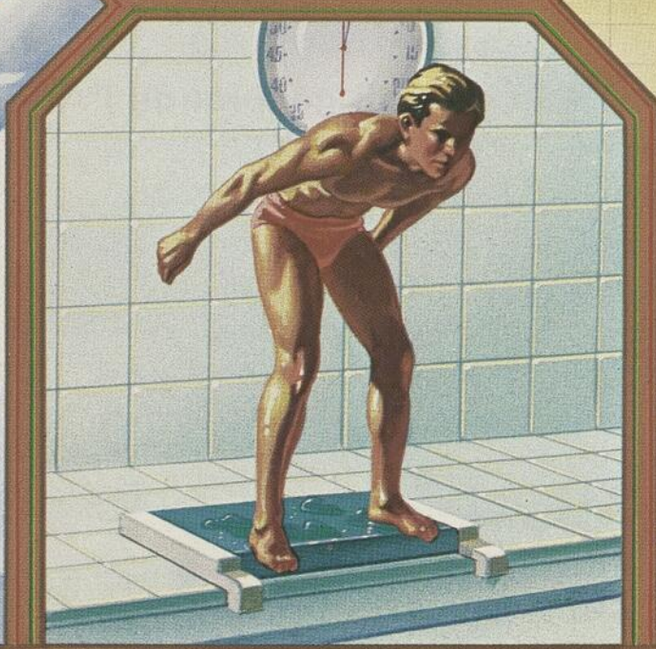










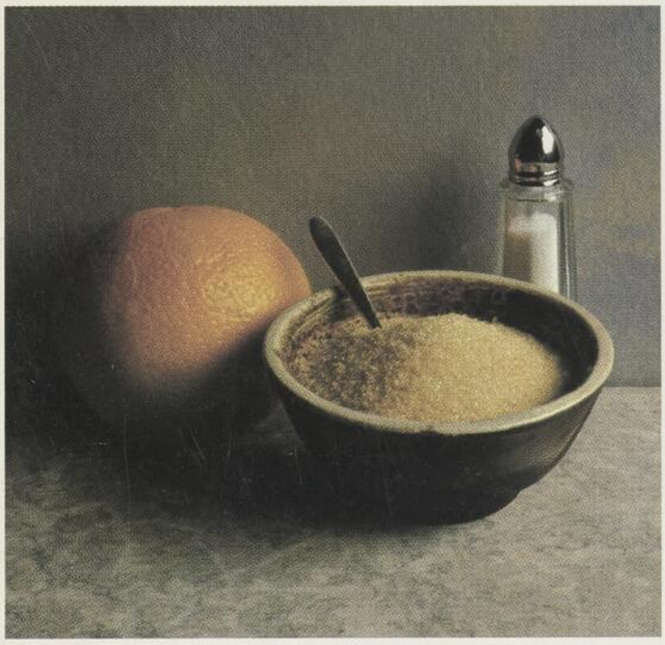




DIVISION MÉDICALE WELLCOME
BURROUGHS WELLCOME INC.
KIRKLAND, QUÉ.

PAAB CCPP *Nom déposé W-1016

Le temps est venu de mettre en évidence certains désavantages cachés des diurétiques.

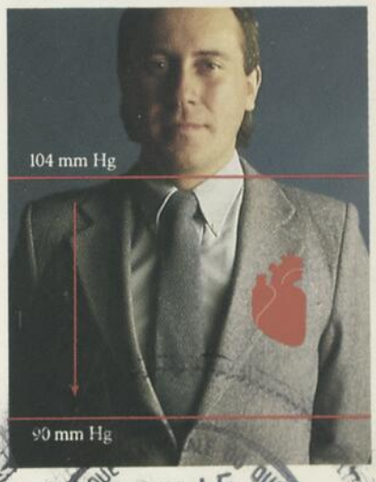


Les preuves s'accumulent à l'effet que les effets insidieux des diurétiques thiazidiques en usage prolongé dans le traitement de l'hypertension seraient dommageables aux patients.(2)

La déperdition potassique peut déclencher des arythmies,(3) l'intolérance au glucose peut prédisposer au diabète(1) et l'hyperuricémie peut constituer un facteur de risque dans la maladie cardio-vasculaire.(1)

Par suite de la prise de conscience accrue de ces effets cachés, l'attention s'est tournée vers les bêta-bloquants à action cardioprotectrice comme le traitement initial rationnel, plus particulièrement chez les sujets jeunes.

Parmi les bêta-bloquants, ceux qui sont cardio-sélectifs comme Lopresor semblent tout à fait appropriés à cette tâche. Grâce à ses propriétés cardio-sélectives, à sa capacité d'abaisser les pics tensionnels systoliques dus à l'effort ou au stress(4) et à son record d'efficacité et de sécurité cliniques, Lopresor ressort comme un remplacement logique d'un diurétique dans le traitement de l'hypertension.



Références
1. Whitworth, J.A. Kincaid-Smith, P.: Drugs 1982, 23: 394-402.
2. Morgan, T.: Chest 1983, 2: 419-422.
3. Robertson, J.I.S.: Drugs 1983, 25 (Suppl. 2): 5-11.
4. Lorimer, A.R. et al: Annals of Clinical Research 1983, 15: 30-34.
5. Green, K.G.: Am. Heart Journal 1982, 103: 579-582.
6. Multiple Risk Factor Intervention Trial: J.A.M.A. 1982, 248: 1465-1477.

Cardiosélectif

Lopresor.®

(tartrate de métoprolol)

En premier lieu.

Pour le traitement à long terme de l'hypertension.

REÇU LE
JUIL 23 1984

Geigy

PAAB CCPP

G-3207F

Renseignements thérapeutiques page 468