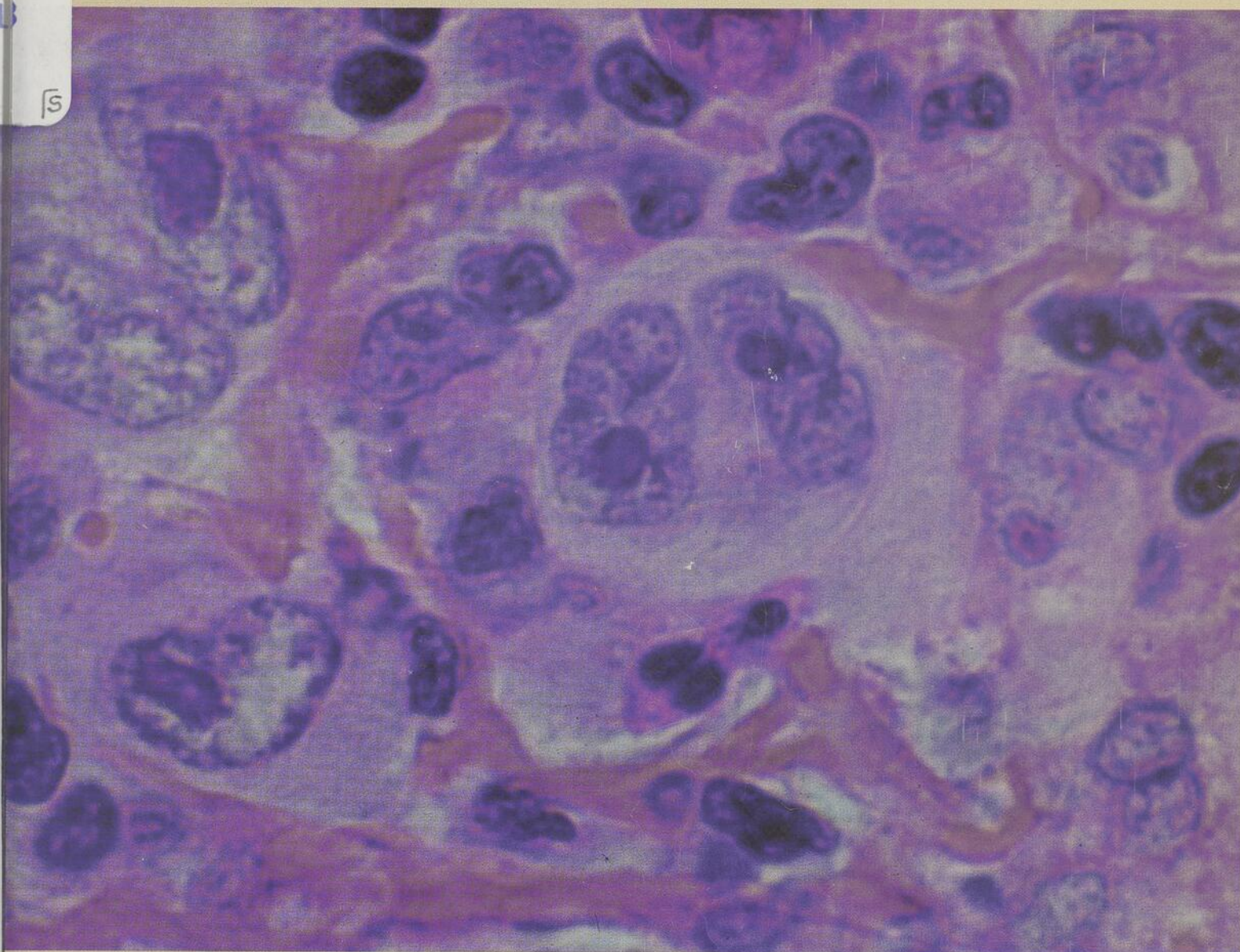


fondée en 1872

Vol.107 Octobre 1978 N° 10

L'Union Médicale du Canada



Collaboration spéciale
Saint-Antoine de Paris
Saint-Sacrement de Québec



51^e Congrès A.M.L.F.C.
Environnement et Santé
Programme p.915



Bibliothèque nationale-Bureau du dépôt
Légal, Département des périodiques
1700, rue St-Denis
Montréal, P.Q. H2X 3K6
190
4V

Pour un
net soulagement de la
douleur arthritique


Motrin

(ibuprofène)

400 mg

Très efficace

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

Bien toléré

"Les gastroscopies ont démontré que l'ibuprofène cause moins d'anomalies gastriques que l'aspirine, l'indométhacine et la phénylbutazone."

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

Upjohn

783 MARQUE DÉPOSÉE: MOTRIN CF 9663 1

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

ACIM

Voir page 384



L'Union Médicale du Canada

1440, rue Ste-Catherine Ouest, suite 510, Montréal H3G 2P9 — Tél.: 866-2053

fondée en 1872

ÉDITORIAL

- QUÉBEC – PARIS, ALLER-RETOUR 889
Jean-Marie Delâge
- LES EXIGENCES DE LA SURVIVANCE 890
Paul-A. Meilleur
- DES ARMES NOUVELLES DANS LA LUTTE POUR LA
VIE 891
Edouard Desjardins

LIBRE OPINION

- LES SOINS MÉDICAUX ET LA RECHERCHE BIO-
MÉDIALE AU CANADA – 1978—PREMIÈRE PARTIE 892
Jacques Genest

HÉMATOLOGIE

- LA MALADIE DE HODGKIN, ÉTUDE DE 99 CAS
SUR UNE PÉRIODE DE 10 ANS 920
*Jean-Marie Delâge, Agathe Barry,
Claude Petitclerc, Bertrand Villeneuve,
François Jobin, Gertrude Lehner-Netsch,
Jean Lyonnais et Pierre F. Leblond*

- DOUBLE DÉFICIT EN C2 ET EN C7, CHEZ UN MÊME
SUJET. ÉTUDE DU COMPLÉMENT ET DU SYSTÈME
HLA 928
*Gertrude Lehner-Netsch, Juliette Simard,
Eva Prochazka, Gaétane Brun et
Jean-Marie Delâge*

- ÉTUDE DU POUVOIR OPSONISANT DU SÉRUM ET
DES POUVOIRS BACTÉRICIDE ET PHAGOCYTAIRE
CHEZ LES NOUVEAU-NÉS 939
*Claude Petitclerc, Michel Sirois et
Jean-Marie Delâge*

- ÉTUDE PLURIPARAMÉTRIQUE DU COMPORTEMENT
PLAQUETTAIRE DANS UN GROUPE D'ARTÉRIO-
PATHIES DES MEMBRES INFÉRIEURS 951
R. Cristol, J. F. Colas-Belcour et J. Debray

- LE TRAITEMENT DE LA LEUCÉMIE AIGÜE MYÉLO-
BLASTIQUE CHEZ LES PATIENTS ÂGÉS 957
*A. A. Audebert, D. Hubert, M. Krulik,
D. Zylberait et J. Debray*

ONCOLOGIE

- HORMONOTHÉRAPIE DU CANCER DU SEIN: LE
TAMOXIFÈNE 964
*Jacques Jolivet, Sandra Legault-Poisson et
Pierre Band*

NEUROLOGIE PÉDIATRIQUE

- PREMIÈRE OBSERVATION CANADIENNE D'UNE
FUCOSIDOSE 968
*A. Larbrisseau, P. Brochu, N. M. K. Ng Ying Kin,
G. Jasmin, M. Potier, M. Vanase et C. Hausser*

NEUROPSYCHIATRIE

- AGRESSIVITÉ ET ABERRATIONS DES CHROMO-
SOMES SEXUELS — ASPECTS GÉNÉTIQUES ET
NEUROPHYSIOLOGIQUES DU COMPORTEMENT
AGRESSIF 981
N. Moamai

SUPPLÉMENT HISTORIQUE

- BIOGRAPHIES DE MÉDECINS DU QUÉBEC (SUITE) 984
Edouard Desjardins

Pour sortir
du tunnel
de la dépression...

Ludiomil

Précurseur
d'une
nouvelle
génération
d'antidépresseurs

Efficace dans une vaste gamme d'états dépressifs

Le LUDIOMIL constitue un traitement efficace de nombreuses formes de la maladie dépressive: son action favorable sur l'humeur allège également de nombreux symptômes somatiques fréquemment liés à la dépression.

Action rapide

On a pu constater que le LUDIOMIL a un début d'action beaucoup plus rapide que les antidépresseurs tricycliques.^{1,2,3}

Bonne tolérance

Le LUDIOMIL a une activité anticholinergique moindre que celle des antidépresseurs tricycliques.⁴

Une seule dose par jour, au coucher

Le LUDIOMIL peut être prescrit à raison d'une dose quotidienne unique, une fois que la posologie optimale a été fixée, sans que son efficacité ou que son effet thérapeutique en soit modifié. Ce régime posologique simplifié est d'ailleurs un facteur d'encouragement à suivre régulièrement le traitement et il supprime également la nécessité d'adjoindre des tranquillisants ou des hypnotiques à l'antidépresseur.⁴



Ludiomil[®]
simplifie le traitement
de la dépression

C I B A
DORVAL, QUÉBEC

C-7117

Voir page 988

L'Union Médicale du Canada

1440, rue Ste-Catherine Ouest, suite 510, Montréal H3G 2P9 — Tél.: 866-2053

fondée en 1872

EDITORIAL

QUÉBEC – PARIS, EDITORIAL COLLABORATION 889
Jean-Marie Delâge

WHAT SURVIVAL MEANS 890
Paul-A. Meilleur

NEW FOUNDATIONS IN THE STRUGGLE FOR LIFE 891
Edouard Desjardins

OPINION

HEALTH CARE AND HEALTH RESEARCH IN CANADA – 1978, Part 1. 892
Jacques Genest

HEMATOLOGY

HODGKIN'S DISEASE. A STUDY OF 99 CASES OVER A TEN YEAR PERIOD 920
Jean-Marie Delâge, Agathe Barry, Claude Petitclerc, Bertrand Villeneuve, François Jobin, Gertrude Lehner-Netsch, Jean Lyonnais and Pierre F. Leblond

SIMULTANEOUS OCCURRENCE OF HEREDITARY C2 AND C7 DEFICIENCY IN THE SAME PERSON. COMPLEMENT AND HLA STUDIES 928
Gertrude Lehner-Netsch, Juliette Simard, Eva Prochazka, Gaétane Brun and Jean-Marie Delâge

PHAGOCYTOSIS IN THE NEWBORN. A STUDY OF THE OPSONIZING POWER OF SERUM AND OF BACTERICIDAL AND PHAGOCYTIC ACTIVITIES OF GRANULOCYTES 939
Claude Petitclerc, Michel Sirois and Jean-Marie Delâge

PLATELET BEHAVIOUR IN PERIPHERAL ARTERIO-SCLEROTIC CASES 951
R. Cristol, J. F. Colas-Belcour and J. Debray

THE MANAGEMENT OF ACUTE MYELOBLASTIC LEUKEMIA IN ELDERLY PATIENTS 957
A. A. Audebert, D. Hubert, M. Krulik, D. Zylberait and J. Debray

ONCOLOGY

HORMONOTHERAPY OF BREAST CANCER: TAMOXIFEN 964
Jacques Jolivet, Sandra Legault-Poisson and Pierre Band

PEDIATRIC NEUROLOGY

FUCOSIDOSIS: FIRST CANADIAN CASE 968
A. Larbrisseau, P. Brochu, N. M. K. Ng Ying Kin, G. Jasmin, M. Potier, M. Vanasse and C. Hausser

NEUROPSYCHIATRY

AGGRESSIVITY AND THE KLINEFELTER SYNDROME 981
N. Moamai

MEDICAL HISTORY

BIOGRAPHIES OF QUEBEC DOCTORS 984
Edouard Desjardins

Motrin

(ibuprofène)

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

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

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

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

Contre-indications: Ne pas utiliser l'ibuprofène au cours de la grossesse et chez l'enfant, étant donné que sa sécurité n'a pas été établie dans ces cas. L'ibuprofène ne doit pas non plus être utilisé chez les malades ayant des antécédents de bronchospasme provoqué par l'acide acétylsalicylique.

Précautions: Être prudent chez les malades ayant des antécédents d'ulcération gastro-intestinale.

Il a été rapporté que l'ibuprofène a été associé à une amblyopie toxique. Il importe donc d'avertir les sujets traités à l'ibuprofène de consulter leur médecin, en cas de troubles de la vue, quels qu'ils soient, pour subir un examen ophtalmologique complet. Discontinuer le traitement en cas de signe d'amblyopie toxique.

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

Appareil gastro-intestinal: Nausées, vomissement, diarrhée, constipation, dyspepsie, douleur épigastrique et selles positives au gaïac. Il y a eu quelques cas d'ulcération gastrique ou duodénale, dont certains avec complication de saignement ou perforation.

Système nerveux central: Vertige, étourdissement, céphalée, anxiété, confusion mentale et dépression.

Réactions ophtalmologiques: Certains malades prenant l'ibuprofène ont eu la vue trouble et d'autres, rares du reste, ont eu des hallucinations visuelles. De plus, trois cas d'amblyopie toxique associée à l'ibuprofène ont été publiés. Bien que les médecins responsables n'aient pas pu établir un rapport définitif entre la cause et l'effet, ils ont considéré ces cas comme étant reliés à la médication. La condition se caractérisait par une diminution de l'acuité visuelle et une difficulté à distinguer les couleurs. D'autres troubles (généralement un scotome central de la rétine) ont été observés au cours de l'examen du champ visuel. Ces symptômes sont disparus après que le traitement fut discontinué.

Réactions cutanées: Eruptions maculo-papuleuses, urticaire et prurit généralisé ont été signalés au cours du traitement à l'ibuprofène. Des cas d'œdème ont également été signalés de temps à autre.

Epreuves de laboratoire: Des anomalies sporadiques dans les épreuves de la fonction hépatique ont été observées chez des malades traités à l'ibuprofène (TGOS, bilirubine sérique et phosphatase alcaline), mais il n'y a eu aucune tendance définitive à la toxicité. De semblables anomalies furent constatées dans les formules leucocytaires et les déterminations de l'urée sanguine. Une légère baisse du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite a été signalée chez certains malades.

Symptômes et traitement du surdosage: Un cas de surdosage fut rapporté. Un enfant âgé d'un an a ingéré 1200 mg d'ibuprofène et n'a subi aucune réaction fâcheuse, sauf une somnolence le lendemain. Les niveaux sanguins d'ibuprofène ont atteint 711 µg/ml, ce qui est considérablement supérieur à ceux de 90 µg/ml qui ont été enregistrés auparavant comme étant les niveaux les plus élevés chez des adultes ayant reçu une dose orale unique de 800 mg. Le niveau de la TGPS a été de 72, neuf jours après l'ingestion d'ibuprofène.

On ne connaît aucun antidote spécifique. En cas de surdosage, il importe de prendre aussitôt les mesures requises pour enrayer la progression de l'absorption et pour maintenir le débit urinaire. Le médicament s'élimine rapidement, et l'excrétion est virtuellement complète en six heures.

Posologie et mode d'administration: Pour obtenir un effet thérapeutique rapide, au début du traitement, surtout dans les cas où l'on passe au Motrin à partir d'autres agents anti-inflammatoires, on conseille de donner le Motrin à la posologie quotidienne de 1200 mg répartie en 4 doses. Cette posologie peut être diminuée ou augmentée, suivant l'effet thérapeutique réalisé, mais elle doit toujours être répartie en quatre doses. La posologie quotidienne ne peut pas dépasser 2400 mg. Lorsque l'effet maximal est réalisé, la posologie d'entretien doit se situer entre 800 et 1200 mg par jour. Vu l'absence d'expérience clinique, l'ibuprofène n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 12 ans.

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

Upjohn

ACIM

PAAB
CCPP

783 MARQUE DÉPOSÉE: MOTRIN CF 9663.1
LA COMPAGNIE UPJOHN DU CANADA
865 YORK MILLS ROAD, DON MILLS, ONTARIO

CONDITIONS DE PUBLICATION

Tout article publié dans L'Union Médicale du Canada demeure la responsabilité de ses auteurs et ne doit pas être considéré comme engageant la politique générale de la Corporation de L'Union Médicale du Canada.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Le barème des annonces est fourni sur demande à 1440 ouest, rue Ste-Catherine, suite 510, Montréal H3G 2P9 — Téléphone: 866-2053.

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

Tout ce qui regarde la rédaction et l'administration doit être adressé franco aux bureaux de "L'Union Médicale du Canada", 1440 ouest, rue Ste-Catherine, suite 510, Montréal H3G 2P9 — Téléphone: 866-2053.

COURRIER DE LA DEUXIÈME CLASSE—ENREGISTREMENT No 2134.

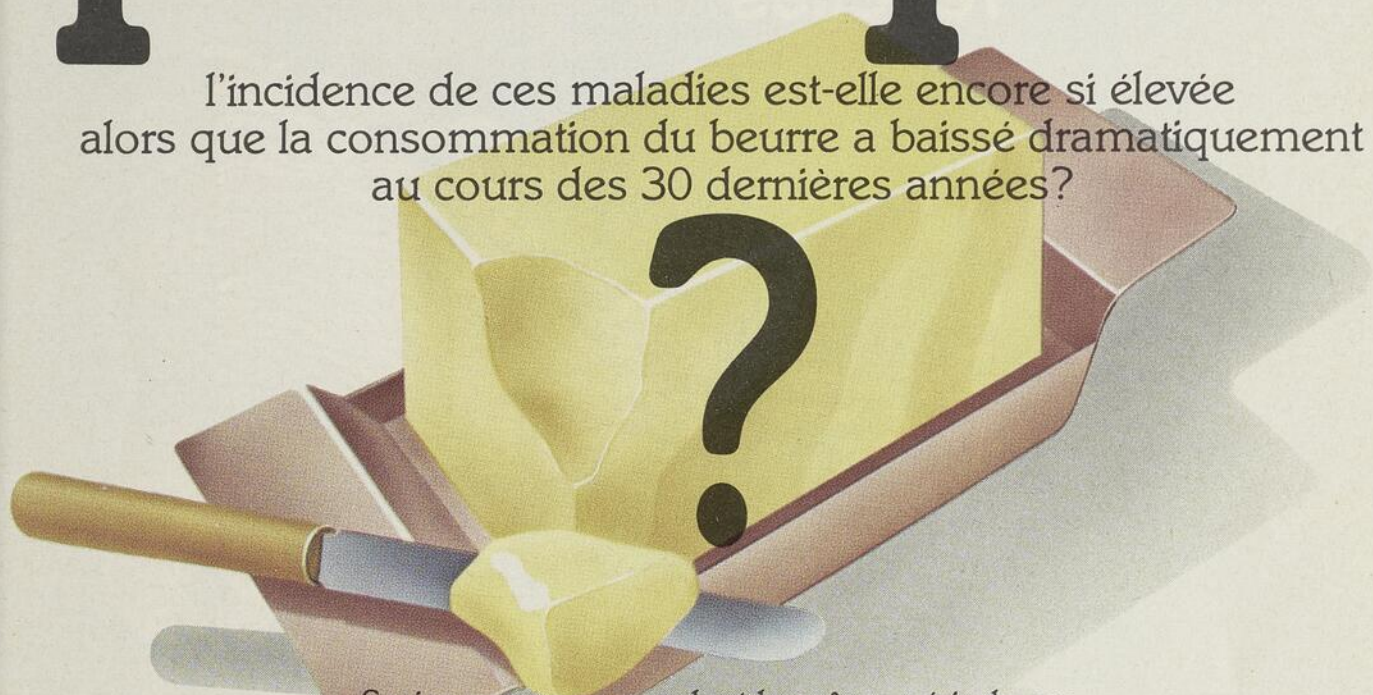
Port de retour garanti.

Si

le beurre est vraiment le responsable de plusieurs pathologies fréquentes.

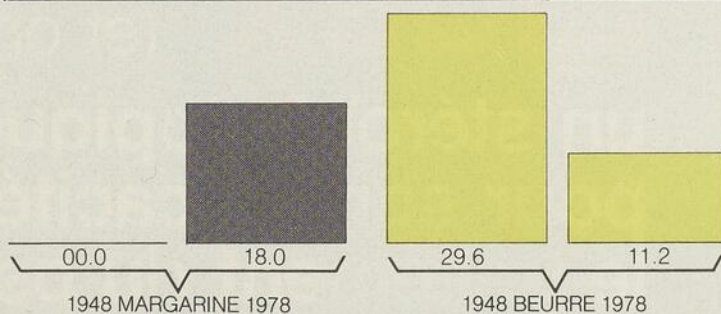
pourquoi

l'incidence de ces maladies est-elle encore si élevée alors que la consommation du beurre a baissé dramatiquement au cours des 30 dernières années?



Saviez-vous que, pendant la même période, on a noté une augmentation considérable de la consommation de margarines au Canada?

COMPARAISON DES TAUX QUOTIDIENS DE CONSOMMATION DU BEURRE ET DE LA MARGARINE DE 1948* A 1978** EN GRAMMES PAR PERSONNE.



Pour plus d'information sur les produits du lait, écrivez au: Bureau Canadien des Produits du Lait, 1010 ouest, rue Sherbrooke, Chambre 1703, Montréal H3A 2R7.

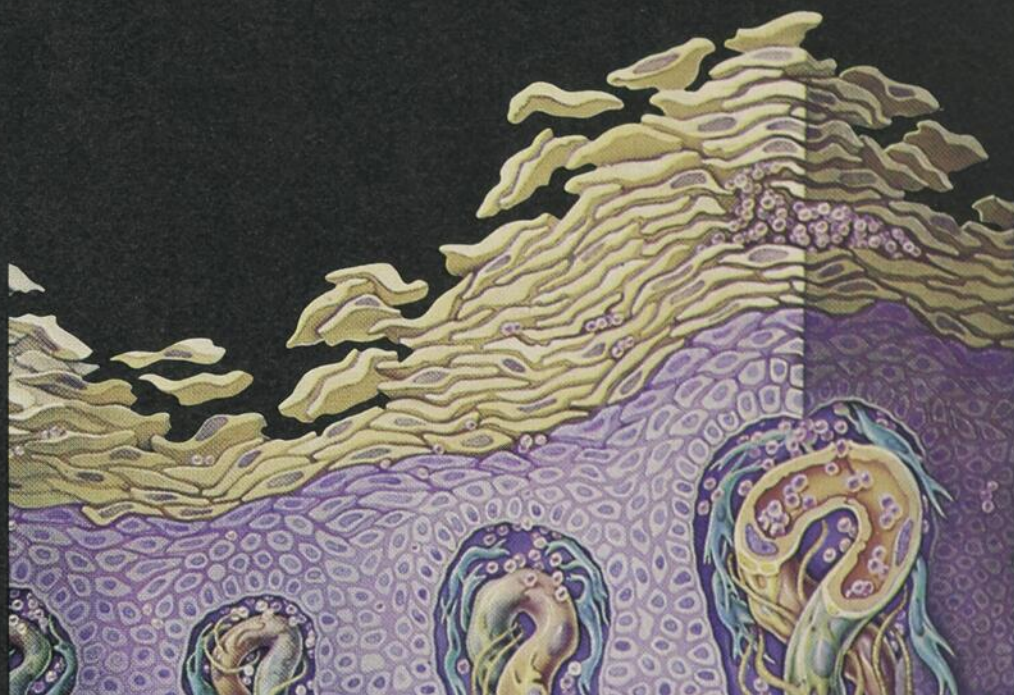
*Statistiques Canada

**consommation estimative 1978

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

action

pour les
dermatoses
rebelles



Rendu d'artiste du psoriasis



Lidex[®] crème
(et onguent)
(fluocinonide)

un stéroïde topique reconnu
pour son efficacité dans
le traitement du psoriasis
et d'autres dermatoses
"difficiles à traiter".

SYNTEX
Syntex Limitée
Montréal, Québec



L
REN
THE
Indi
traite
aux
Con
ind
d'hy
Ne p
Prés
ions
traite
d'inf
antib
est r
men
poch
les l
quar
temp
Effe
bulb
géal
Poso
ité 2
Prés
0,05
plab
Lidex
l'exc
20g,
Ongu
pas
mille
Ongu
0,01
form
*Mon
BIBLI
McKen
Metho
Absor
698-8
McKen
of Ste
Stoug
Re
Conic
Phase
Topica
Ach. D
Solubi
Quant
steroid
498-50
March
Topica
Theor
Stoug
l'areo
New E
SYN
Syntex
Montréal
Tome

Lidex (fluocinonide)

RENSEIGNEMENTS
THÉRAPEUTIQUES (RÉSUMÉ)*

Indications: utilisation topique dans le traitement des dermatoses répondant aux corticostéroïdes.

Contre-indications: lésions tuberculeuses ou fongiques et la plupart des lésions virales cutanées. Chez les individus présentant des antécédents d'hypersensibilité à ses composants. Ne pas utiliser pour les yeux.

Précautions: s'il se produit des réactions de sensibilité, interrompre le traitement avec cet agent. En présence d'infection, l'utilisation d'un agent antifongique ou antibactérien approprié est recommandée. N'est pas présentement recommandé sous pansement occlusif. Ne pas utiliser largement chez les femmes enceintes, soit en grande quantité, soit pour des périodes de temps prolongées.

Effets nocifs: en de rares occasions, brûlures locales, irritation et démangeaisons.

Posologie: appliquer une petite quantité 2 à 4 fois par jour.

Présentation: Lidex (fluocinonide 0.05% dans l'excipient FAPG) — tubes pliables de 15g, 45g, et 120g.

Lidex Doux (fluocinonide 0.01% dans l'excipient FAPG) — tubes pliables de 20g, 60g et pots de 454g.

Onguent Lidex (fluocinonide 0.05% dans un excipient spécialement formulé) — tubes pliables de 15g et 45g.

Onguent Lidex Doux (fluocinonide 0.01% dans un excipient spécialement formulé) — tubes pliables de 20g et 60g.

* Monographie sur demande.

BIBLIOGRAPHIE

McKenzie, A. W. et Stoughton, R. B.: Method for Comparing Percutaneous Absorption of Steroids. *Arch. Derm.* 86, 608-610, 1962.

McKenzie, A. W.: Percutaneous Absorption of Steroids. *Arch. Derm.* 86, 611-614, 1962.

Stoughton, R. B.: Vasoconstrictor Activity and Percutaneous Absorption of Glucocorticoids. *Arch. Derm.* 99, 753-756, 1969.

Place, V. A., et coll.: Precise Evaluation of Topically Applied Corticosteroid Potency. *Arch. Derm.* 101, 531-537, 1970.

Scholtz, J. R. et Nelson, D. H.: Some Quantitative Factors in Topical Corticosteroid Therapy. *Clin. Pharmacol. Ther.* 6, 498-509, 1965.

March, C., et coll.: Adrenal Function After Topical Steroid Therapy. *Clin. Pharmacol. Ther.* 6, 43-49, 1965.

Scoggins, R. B. et Kliman, B.: Percutaneous Absorption of Corticosteroids. *New Eng. J. Med.*, 273, 831-840, 1965.

SYNTEX

Syntex Ltée
Montréal, Québec

PAAB
CCPP

MEMBRE
ACIM

fondée en 1872

L'Union Médicale du Canada

Volume 107

1440, rue Ste-Catherine

Numéro 10

ouest — suite 510

Montréal

Montréal, H3H 2P9

Octobre 1978

Tél.: 866-2053

L'équipe de la rédaction de
L'UNION MÉDICALE DU CANADA
est maintenant composée de:

André Arsenault, *rédacteur en chef*

Marcel Cadotte, *assistant rédacteur en chef*

Normand Pilote, *conseiller artistique*

Gabrielle Faucher, *assistante à la rédaction*

Le numéro d'octobre a été préparé
grâce à la collaboration de

deux rédacteurs associés, messieurs

Jean-Marie Delâge, *H. du Saint-Sacrement, Québec*

et

Jacques Debray, *H. Saint-Antoine, Paris.*

Répertorié dans le Current Contents / Clinical Practice.

La cellule de Reed-Sternberg

Identifiée dès 1896 en Europe par Sternberg et en Amérique au début de ce siècle par Dorothy Reed, jamais vue au microscope par Thomas Hodgkin, cette cellule forme encore aujourd'hui la pierre d'assise sur laquelle repose le diagnostic de la maladie de Hodgkin. Sans elle, ce diagnostic n'est que présomption.

Souci constant pour le pathologiste qui craint qu'elle ne lui échappe malgré un examen minutieux, catalyseur pour le clinicien qui doit alors déclencher un protocole thérapeutique codifié, elle demeure néanmoins lueur d'espoir, parmi la gamme lymphomateuse, pour le malade à qui de nouveaux traitements permettent d'entrevoir la rémission et même la guérison.

Marcel Cadotte



Publicité:

**Jacques Lauzon
et Associés Ltée,**

50, Place Crémazie, suite 324,
Montréal, Québec H2P 2S9.

Tél.: (514) 382-8630

membre du **CCAB**

Dépôt légal: Bibliothèque Nationale du Québec - RADAR

ISSN 0041-6959

un sucré de problème: diabète et obésité

La majorité des patients souffrant de diabète du type adulte sont obèses.

La diète seule est souvent insuffisante dans le contrôle du diabète. Pourtant leur taux d'insuline est habituellement élevé.^{4,5}

Une solution possible... GLUCOPHAGE

- GLUCOPHAGE a pour fonction d'abaisser le niveau de sucre sanguin sans augmenter l'insulinémie.^{7,8}
- GLUCOPHAGE ne peut causer d'hypoglycémie...^{6,7} C'est le seul agent antihyperglycémiant disponible sur le marché canadien.
- GLUCOPHAGE semble augmenter l'efficacité de l'insuline endogène:
 1. Augmentation de la captation du glucose par les cellules.⁷
 2. Diminution de la lipogénèse.²
 3. Perte de poids significative.^{1,2,3,8}



Références:

1. CLARKE, B. J., DUNCAN, J. P. Comparison of Chlorpropamide and Metformin on weight and blood glucose response of uncontrolled obese diabetics. THE LANCET pp 123-126, January 20, 1968;
2. JONCAS, F. Quatre années d'étude clinique de la Metformine chez 47 patients diabétiques. UNION MEDICALE DU CANADA Tome 101 65-70, Janv. 1972;
3. MEHROTRA, T. N., YOUNG, B. A. Metformin in the treatment of obese diabetics. BRITISH J. of Clinical practice 21, No. 2, Feb. 1967;
4. OSTRANDER, L. D., LAMPHEAR, D. E., BLOCK, W. D. Diabetes among men in a general population. ARCH INTERN MED., vol. 136, April 1976 — 415-420;
5. REAVEN, G. M., OLEFSKY, J., FARQUHAR, J. W. Does hyperglycemia or hyperinsulinemia characterise the patient with chemical diabetes? THE LANCET, Vol. 1 June 10, 1972, 1247-1249;
6. SKIPPER, E. W., ORMEROD, T. P., HASTE, A. R. Metformin. THE PRACTITIONER 200, 868-873, June 1968;
7. STOWERS, J. M., BORTHWICK, L. J. Oral hypoglycemic Drugs: Clinical Pharmacology and Therapeutic use. DRUGS 14: 41-56 (1977);
8. BIRON, Pierre. La metformine. LE MEDECIN DU QUEBEC, pp. 97-100, nov. 1977.

NORDIC
PHARMACEUTIQUES LTÉE
Laval, Qué. Canada.

Pour information, voir page 916

QUÉBEC - PARIS, ALLER - RETOUR

On lira dans ce numéro de l'Union Médicale du Canada des travaux d'hématologie préparés par des cliniciens et chercheurs de l'Hôpital Saint-Antoine de Paris et du Centre d'hématologie et d'immunologie clinique de l'Hôpital du Saint-Sacrement de Québec. C'est là un des aspects d'une collaboration commencée il y a plus de trois ans sous l'impulsion vigoureuse du Doyen Jacques Debray de la Faculté Paris-Saint-Antoine, entre deux services d'hématologie de part et d'autre de l'Atlantique. Les mêmes équipes ont pris la responsabilité en décembre 1977 d'un numéro de la Semaine des Hôpitaux. De plus, grâce aux échanges France-Québec, des missions d'enseignement ont été réalisées. C'est ainsi qu'après les visites à Québec du Professeur Debray, le service d'hématologie de l'Hôpital du Saint-Sacrement recevait le Professeur Salmon en avril 1977. La même année, le docteur Pierre F. Leblond se rendait à Paris en mission d'enseignement. En octobre prochain, nous aurons la visite du Professeur Orcel, anatomo-pathologiste. A ces missions d'enseignement qui continueront en s'amplifiant s'ajouteront bientôt des échanges de chercheurs. La participation des deux équipes à des programmes (**protocoles**) de traitement des hémopathies malignes est actuellement à l'étude.

Les avantages d'une semblable collaboration entre Paris et Québec sont multiples. La conjugaison des efforts et la confrontation des résultats ont un effet stimulant et enrichissant. L'hématologie française a depuis 15 ans pris une place prépondérante dans le monde médical et, de notre côté, la mise sur pied d'équipes de cliniciens-chercheurs permet maintenant aux nôtres d'apporter leur contribution personnelle, si modeste soit-elle. Depuis plus d'un siècle la médecine québécoise a facilement trouvé en France les maîtres et les modèles qu'elle cherchait. Mais depuis longtemps la relation maître-élève n'est plus le seul aspect de nos contacts. La maturité aidant, la médecine québécoise a quelque chose à dire. Ou pour s'exprimer autrement, nous ne sommes plus que des consommateurs mais sommes aussi devenus producteurs. Le travail en commun amorcé il y a 3 ans, entre nos deux groupes s'est fait en toute sympathie et sans considération de quelque supériorité que ce soit. Il n'est plus exact de concevoir la médecine française comme caractérisée par une vieille tradition solide mais encombrante, régnant dans un cadre vieillot et suranné. Non plus qu'il soit juste de dire que la médecine au Québec se fait dans des conditions matérielles de premier ordre, par des praticiens peu doués pour l'innovation. L'écart se pince pourrait-on dire.

Resserrer les liens avec la médecine française, ce n'est point méconnaître notre situation d'Américains du Nord. Ce n'est même pas une entreprise sentimentale. C'est d'abord et avant tout une façon efficace d'être ouverts au monde. Tout simplement. Et c'est agréable, il ne faut pas se gêner de le dire!

Jean-Marie Delage
Hôpital du Saint-Sacrement,
Québec.

LES EXIGENCES DE LA SURVIVANCE

L'Union Médicale du Canada n'est donc pas morte. Elle est en train de changer. Maintenant que sa survivance semble acquise, tous ceux-là qui en étaient préoccupés peuvent respirer d'aise, voire même se prélasser l'instant d'un second souffle. Bien sûr, il était impensable que cette revue centenaire s'éteignit, après avoir servi de reverbère à de si nombreuses générations de médecins canadiens-français. Sa survivance est la conséquence immédiate de nombreux efforts concertés. L'A.M.L.F.C. en relevant le défi est consciente, par ailleurs, des exigences qu'elle nous impose à tous. Le Ministre National de la Santé partage également les mêmes préoccupations et, sensible à l'appel qui lui fut lancé, a répondu avec générosité. Nous en sommes tous reconnaissants. La réussite anticipée sera, nous l'espérons, aux dimensions de la confiance apportée.

Evidemment, maintenant il faut assurer la relance. Comme chacun l'expérimente présentement dans sa propre vie, il ne suffit pas de viser et d'atteindre un sommet, encore faut-il s'y maintenir: accéder à la qualité et en assurer la continuité, tout à la fois, perspectives d'avenir et présence de réalités, nuancées des contingences qui les nourrissent. Pour ce faire, le nouveau rédacteur en chef présentera une nouvelle revue au début de l'année 1979. Une revue qui veut continuer d'assurer une présence à la médecine d'expression canadienne-française, tout en maintenant son rôle d'éducation médicale continue.

Nous avons tous un rôle à jouer activement dans la survivance de l'Union Médicale du Canada. Rôle de soutien, de témoignage, d'encouragement, tous tout aussi nécessaires que le rôle de contribution immédiate à la façon de la revue. Au risque de côtoyer le superflu, soulignons l'importance d'épauler le nouveau rédacteur en chef. Message particulier à tous les allumeurs de réverbères nous avons besoin de vos lumières scientifiques. Le monde sera toujours le monde. Mais nous pourrons le voir mieux et partant le mieux apprécier.

L'important n'est pas ce qu'on fait ni ce qu'on accomplit individuellement, mais ce qu'on devient en faisant... dans une solidarité qui doit être nôtre.

Venez, approchez, c'est nous tous l'Union Médicale du Canada.

Paul-A. Meilleur,
Président Conseil Général
A.M.L.F.C.

Des Armes Nouvelles dans la Lutte pour la Vie

Le 15 septembre 1978 restera dans l'esprit des Montréalais comme un jour faste, puisque le même jour deux centres de recherches cliniques ont été inaugurés, l'un à l'Hôpital Saint-Luc sur l'alcool et les drogues, sur la régénération et la greffe du foie, l'autre à l'Institut Neurologique de Montréal où on a ajouté le **Pavillon Penfield**.

Le centre nouveau de Saint-Luc se présente comme un complément des travaux commencés en 1966 par le docteur André Viallet sur l'hypertension portale. Le directeur du nouveau centre, le docteur Jean-Gil Joly est entouré de collaborateurs chevronnés: les docteurs Denis Marleau, Pierre-Michel Huet, Marielle Gascon-Barré, Pierre d'Amour, Claude Héту, Lester Duguay, Gilles Richer, Jean-Pierre Villeneuve et Diane Coutu, tous des chercheurs de premier plan auxquels s'ajoute une brillante relève.

Le Gouverneur Général du Canada, M. Jules Léger, a inauguré officiellement le nouveau **Pavillon Wilder Graves Penfield**, construit à la mémoire du célèbre neuro-chirurgien d'origine américaine venu à Montréal en 1928 occuper le poste de chef du département de neuro-chirurgie à l'Hôpital Royal Victoria, sur l'expresse demande du docteur Edward Archibald. Ce service se transforma en un centre autonome sous le nom d'Institut Neurologique de Montréal où oeuvrèrent bientôt les docteurs Cone, Rasmussen, McNaughton, Feindel, Gilles Bertrand, Roméo Ethier, André Olivier qui demeurèrent sur place et de nombreux élèves dont le docteur Claude Bertrand pour ne pas allonger l'énumération d'experts qui ont essaimé dans le Québec. A ces hommes de premier plan, il faut joindre les consultants choisis par Penfield qui, impressionné en 1931, du peu de représentants d'origine canadienne-française, invita à son Institut les docteurs Jean Saucier, Roma Amyot, Emile Legrand, Antonio Barbeau et Brousseau devenus tôt des neurologues brillants.

Le nom de Wilder Graves Penfield restera dans l'histoire du Collège Royal des Médecins et Chirurgiens du Canada comme le pilote qui, le 28 octobre 1940, rendit publique l'accession sans examen des professeurs francophones, ainsi que le docteur Sclater Lewis l'a révélé à la page 83 de son historique du Collège:

"After careful discussion the Council (has) voted that the designation of "Assistant" appearing in the calendars of the Universities of Montreal and Laval, as of June 14th 1929 (shall) be interpreted as being equivalent to the rank of assistant professor, with the proviso that any candidates who, on that date, were "assistants" in medicine, surgery, gynaecology or obstetrics, (shall) be now eligible for admission under authority of Section 2 of the Act of Incorporation."

Les négociateurs de ce mouvement, à l'époque sensationnel, furent, outre Penfield, les docteurs Albert LeSage, Charles Vézina, B.G. Bourgeois, Gilmour, Gordon, Patch et Arthur Vallée.

L' "Amended Act of 1945" est né d'une clarification linguistique française du mot: **Key-word professor** non employé dans les titres académiques décernés par Laval et l'Université de Montréal. **Sic transit veritas & spes.**

Edouard Desjardins

LES SOINS MÉDICAUX ET LA RECHERCHE BIOMÉDICALE AU CANADA — 1978*

Première partie: Les soins médicaux

Jacques Genest**

Le titre de cette conférence a été choisi à cause des contributions importantes de M. William Scully dans le développement hospitalier et à l'amélioration des soins médicaux dans le sud de l'Ontario. Ce sujet correspond à l'un de mes intérêts majeurs depuis ma graduation il y a déjà plus de 35 ans, sujet que j'ai constamment étudié soit par des lectures, soit par des voyages répétés à travers le monde, y compris les pays de l'Europe de l'Est.

En 1956, j'ai été parmi les premiers médecins au Canada à promouvoir le concept d'une assurance-hospitalisation sur une base nationale et universelle¹. A ce moment, j'ai insisté sur une assurance universelle pour les soins hospitaliers en contraste avec un système total d'assurance-santé, surtout à cause du coût catastrophique des soins hospitaliers pour le patient individuel. J'ai insisté, comme l'Association médicale du Canada l'a d'ailleurs fait si souvent dans son histoire, sur l'importance de la prévention de la maladie par l'amélioration de l'environnement, de la nutrition, des conditions de travail, et de logement. Il est réconfortant que ces objectifs sur lesquels ont insisté si souvent dans des rapports officiels, l'Association médicale du Ca-

nada et de nombreuses autres sociétés médicales²⁻³ aient été finalement endossés officiellement par l'Hon. Marc Lalonde, autrefois Ministre de la Santé, dans son «Livre Blanc» intitulé: «Une Nouvelle Perspective Pour La Santé des Canadiens»⁴⁻⁵. Il est heureux qu'enfin nos gouvernements deviennent plus conscients de leurs responsabilités dans ce domaine.

La promotion de la santé, que ce soit par la prévention ou la guérison des maladies, a toujours été la préoccupation majeure de l'humanité. Ceci a été bien exprimé par le sénateur Maurice Lamontagne, président de l'enquête du Sénat sur la Science au Canada: «If we agree that relevance to human welfare and the values of man have a high priority, then we must recognize that medical research together with its related scientific and technological field belong to the top of the list of our scientific choices because *numerous surveys show that people attach great importance to health problems and want within certain limits the best possible health care system. In our democratic regime, we must accept this public preference as a major goal*»⁶. (Les soulignés sont de moi).

Il y a peu de doute que le public canadien est satisfait du système actuel d'assurance-santé et cela est dû sans aucun doute au fait que l'objectif primordial a été atteint, c'est-à-dire la possibilité pour l'individu d'obtenir tous les soins médicaux n'importe où au Canada sans aucun frais direct. Ce succès de l'Assurance-Santé est dû aussi en large mesure à la profession médicale qui, sous l'impulsion de l'Association Médicale Canadienne, de

l'Association des Médecins de Langue Française du Canada, des doyens et des membres de la communauté académique, se sont ralliés pour réformer certains aspects négatifs de notre profession et s'adapter aux changements maintenant nécessaires dans l'évolution de notre société. Les membres de la profession médicale se sont efforcés de donner les meilleurs soins médicaux possibles à leurs patients malgré d'innombrables frustrations et difficultés d'ordre administratif sur lesquelles nous reviendrons plus loin.

Il semble que certains bureaucrates responsables des soins médicaux cherchent à se trouver des appuis en commanditant des sondages dits «scientifiques» et dont les questions sont soigneusement préparées pour assurer une majorité de réponses favorables. De tels résultats peuvent divertir l'attention de l'état grave où en est actuellement tout le domaine des soins médicaux au Québec. Quelle satisfaction pour ces fonctionnaires de pouvoir dire que 62% des personnes consultées ont déclaré que les soins reçus ont été très bons⁷⁻⁸(?!)

Malgré l'insécurité qui préside à de tels sondages qui n'ont de scientifiques que le mot et la méthode, les personnes directement impliquées dans le milieu des soins médicaux sont unanimes à reconnaître qu'il y a des signes devenus maintenant alarmants d'une détérioration progressive des soins médicaux et de leur distribution, situation qui exige des mesures de correction rapide si on veut prévenir une plus grave dégradation de la qualité des soins médicaux au Canada au point de vue dépersonnalisation et déshumanisation⁹ et si

*Première conférence William Scully, Hamilton, Ontario, 13 avril 1978. Le texte de cette conférence a été légèrement modifié pour sa version française afin de tenir compte de certaines particularités inhérentes au Québec.

**Directeur de l'Institut de Recherches Cliniques de Montréal, Professeur de Médecine à l'Université de Montréal et Professeur de Médecine expérimentale à l'Université McGill.

nous ne voulons pas un système qui finira par donner le même genre de soins médicaux médiocres que l'on peut voir dans les pays à dictature socialiste tel qu'en Europe de l'Est. Il est facile sur le plan législatif de faire adopter des lois et d'établir des règlements pour un système universel d'assurance-santé, mais la traduction de ces objectifs dans la réalité a résulté trop souvent en une régression à cause a) du manque de connaissance et d'expertise du domaine des soins médicaux de la part de ceux qui étaient en charge de faire des lois et d'établir les règlements nécessaires, b) de l'attitude «butée» anti-médecins d'un certain nombre de hauts fonctionnaires c) surtout du rejet systématique de toutes les suggestions et des apports de la profession médicale et de ses experts.

Je me permettrai de mettre en relief certains de ces signes d'alarme à la fois concernant 1) quelques faiblesses de la profession médicale, 2) les représentants et les officiels gouvernementaux, 3) l'augmentation du coût des soins médicaux, et 4) l'insuffisance grave de support financier de la recherche biomédicale associée à une attitude anti-intellectuelle et anti-science de

la part de trop nombreux hommes de la politique, du service civil et des média. Je présenterai en conclusion des solutions positives destinées à prévenir la détérioration progressive de la qualité des soins médicaux et à améliorer l'organisation et la distribution de ces soins médicaux et l'état de la recherche biomédicale au Canada.

LES SOINS MÉDICAUX

La Profession Médicale

La profession médicale à traversé depuis 20 ans une période pénible de critiques souvent justes, mais aussi souvent fondées sur des préjugés et des rancœurs sociales mal fondées. Ces critiques l'ont forcée à se ré-examiner en profondeur. La profession n'a pas encore repris le «leadership» que la société attend d'elle et qui est essentiel si le public doit recevoir des soins médicaux de la plus haute qualité scientifique combinés avec un idéal de dévouement et de compassion. Les nombreux efforts de la profession médicale pour participer activement et injecter les éléments nécessaires d'expertise dans les politiques, les règlements et dans leur mise en oeuvre par les représentants du gouver-

nement et les bureaucrates, ont été ignorés systématiquement et rejetés, comme cela a été le cas dans le Québec par M. Castonguay et ses subordonnés^{10,11}.

La profession médicale est devenue à la longue dégoûtée de se battre continuellement contre les décisions inadéquates, sinon quelquefois absurdes au point que beaucoup de ses membres, profondément irrités, se sont résignés à une résistance passive et à tirer le meilleur parti personnel dans des conditions extrêmement difficiles. Le résultat a été une perte rapide de la motivation et du dévouement pour le malade. De nombreux médecins, même dans des positions officielles ont perdu toute combattivité pour corriger même les erreurs les plus grossières et se sont tout simplement renfrognés dans leur petit monde!

Les membres de la profession médicale se sont vus relégués à une fonction de *fournisseurs de soins médicaux sur le plan unique des diagnostics et des prescriptions de pilules ou de chirurgie*.

La profession médicale en est venue à tolérer l'imposition par Québec qu'un minimum de 10% des lits des hôpitaux généraux doivent

TABLE I

L'INCIDENCE DES MALADES CHRONIQUES

A) DANS LES SERVICES DE MÉDECINE DES HÔPITAUX AFFILIÉS À L'UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL*

HÔPITAL	LITS ACTIFS	LITS CHRONIQUES
SAINT-LUC	200	79
SACRÉ-COEUR	191	68
NOTRE-DAME	200	75 — 80
MAISONNEUVE	175	45
HÔTEL-DIEU	157	80

*Procès-verbal de la réunion du Département de Médecine de l'Hôtel-Dieu de Montréal, Décembre 1977.

B) RÉPARTITION DES LITS DITS ACTIFS ET DES MALADES CHRONIQUES DANS LES HÔPITAUX UNIVERSITAIRES DE MONTRÉAL*

HÔPITAL	LITS ACTIFS	QUOTA SELON PERMIS	MALADES CHRONIQUES	POURCENTAGE M.C./LITS ACTIFS
MAISONNEUVE	635	109	186	29
NOTRE-DAME	800	160	141	18
SACRÉ-COEUR	656	58	123	19
SAINT-LUC	628	76	126	20
ROYAL VICTORIA	743	130	81	11
MONTREAL GENERAL	703	152	85	12
JEWISH GENERAL	584	68	67	11
HÔTEL-DIEU	571	60	107	19

*En date du 22 avril 1978, il y avait sur les 11,000 lits des 25 hôpitaux du Montréal Métropolitain 1,643 malades chroniques!

être réservés à des patients «chroniques», séniles ou «végétatifs». En réalité, dans les départements de médecine des 5 hôpitaux universitaires affiliés à l'Université de Montréal, la proportion de lits dits «chroniques» était en moyenne de 38% en décembre 1977! (tableau 1-A). Pour l'ensemble de ces mêmes hôpitaux francophones, le pourcentage de tous les lits réservés aux patients chroniques ou séniles était en avril 1978 de 21%! (tableau 1-B). A l'Hôpital universitaire Hôtel-Dieu de Montréal, les statistiques indiquent qu'au début de février 1978, il y avait 119 patients «chroniques» dans l'attente d'un transfert dans une maison de convalescence, soit 21% d'un nombre total de 571 lits! Dans le département de médecine du même hôpital, qui compte 206 lits, il y avait en février 1978, 101 patients «chroniques» soit 49% de tous les lits disponibles dans ce département. Personnellement, quand j'ai pris charge du service de néphrologie le même mois, 70% des malades étaient des patients chroniques ou séniles pour lesquels un transfert avait été demandé, dans tous les cas, depuis plusieurs mois auparavant. De tels patients ne requièrent que des soins usuels de propreté et d'aide aux repas par soit des infirmières auxiliaires ou du personnel moins entraîné! Quel gaspillage quand le coût par patient à l'hôpital universitaire Hôtel-Dieu de Montréal dépasse \$285/jour!

De telles conditions représentent un dilapidage énorme en deniers publics et en talents sur-spécialisés pour ce genre de travail. Par ailleurs, comment un hôpital universitaire d'enseignement peut-il dans ces circonstances remplir son devoir et faire face à ses responsabilités comme centre de soins tertiaires et institution d'enseignement pour les étudiants en médecine, les internes et les résidents et comment un tel centre peut-il obtenir un nombre suffisant de patients pour la recherche clinique et les essais thérapeutiques. Une telle situation est devenue clairement intolérable.

Nous avons été éberlué, lors

d'une discussion avec un technocrate haut-placé au Ministère des Affaires sociales quant à cette situation de gaspillage et de détournement des buts des hôpitaux d'enseignement et de soins aigus. Nous nous sommes fait dire sérieusement que si l'on «sortait» ces patients «chroniques» de ces hôpitaux, le gouvernement devrait dépenser encore plus d'argent pour la construction de maisons pour convalescence et patients chroniques et que ces lits actuellement occupés par les patients «chroniques» seraient immédiatement occupés par un plus grand nombre de cas «aigus»! Une telle compréhension de la situation par ces bureaucrates en position-clé au M.A.S. est sûrement tragique quand l'on sait par ailleurs que des patients atteints de cancer du sein, d'estomac ou du colon doivent souvent attendre leur admission pendant 2, 3 et même 4 mois, parce que la préférence est donnée aux patients de l'urgence et qu'il n'y a pas assez de lits pour les admissions dites «électives»(!). Ceci ne constitue qu'un des nombreux exemples de bureaucrates et d'économistes certes bien intentionnés, mais qui sont en train de détruire la qualité des soins médicaux exigés par le public afin, selon eux, de «réduire les coûts des soins de la santé»! Nouveau concept des «industriels» de la santé!

Je me permettrai de citer un seul exemple d'un ouvrier âgé de 93 ans admis à l'hôpital Hôtel-Dieu de Montréal le 1er juin 1971 à cause d'athéro-sclérose généralisée et d'une gangrène du pied droit qui a dû être amputé.* Une demande pour transfert de ce patient dans une maison pour vieillards a été faite à la fin de juin 1971 et le transfert a été effectué seulement le 3 octobre 1973. Ce patient a donc passé 27 mois dans un centre hospitalier universitaire à un coût «per diem» moyen de \$250, donc un coût total de plus de \$200,000! Il y a des mil-

*Hôpital Hôtel-Dieu de Montréal, Dossier No. 71-125017.

liers de cas semblables dans les hôpitaux généraux et d'enseignement du Québec. A peu près personne ne proteste contre ce gaspillage énorme de l'argent du public, sauf les médecins que l'on a pris l'habitude de ne jamais écouter!

Par suite de la décision de M. Castonguay de donner une rémunération égale pour un service «soi-disant» égal¹², aucune considération ni récompense n'est prévue pour l'expérience acquise, l'expertise, la motivation et le dévouement pour le malade. Un honoraire de \$7.00 était alloué jusqu'à tout récemment pour une visite du médecin à domicile, avec le résultat que ces visites ont à peu près totalement cessé et que les départements hospitaliers d'urgence bâtis pour les besoins de 1930, mais non pour ceux de 1970 ou de 1980, sont devenus congestionnés au point d'inhiber la qualité des services rendus, de diminuer l'attention personnelle pour le malade, de provoquer des attentes de 4,5 et même 7 heures avant d'être vu par un médecin! D'ailleurs, dans presque toutes les salles d'urgence des hôpitaux de Montréal, la congestion est telle que les patients sont alignés sur des civières le long des murs ou *référés à eux par un numéro!*

Le mépris dans lequel on tient la profession médicale est d'ailleurs bien illustré par l'absence quasi-totale de médecins au niveau des échelons supérieurs du système d'assurance-santé au Ministère des Affaires sociales. Les quelques médecins* que l'on y voit sont en minorité et sans cesse mis au rancart par les autres bureaucrates qui contrôlent à plein le système et qui partagent la conviction que les médecins n'ont que des intérêts financiers et qu'on ne peut leur faire confiance pour le bien du public. Il n'est donc pas surprenant qu'il y ait une absence de «leadership» éclairé, une planification médiocre et des hésitations continues avant de

*Je fais évidemment exception du Ministre, le Dr Denis Lazure.

prendre des décisions qui ne rencontrent qu'un commun dénominateur et ne satisfont personne sans compter les attitudes paternalistes dont le but est de s'attirer quelque protection, et cela au niveau des plus hauts échelons de la bureaucratie qui contrôle le système d'assurance-santé!

Par ailleurs, la profession médicale peut être blâmée en partie pour avoir perdu un certain contrôle sur les progrès technologiques dans le traitement de certaines catégories de patients. Ceci est très évident dans le domaine des soins coronariens, des soins post-opératoires dans les unités de soins intensifs dans lesquelles on ne considère aucun patient adéquatement traité à moins que des tubes ne soient installés dans l'estomac, dans la vessie, dans plusieurs veines et dans au moins une artère et si le patient n'est pas relié à des circuits électroniques pour l'enregistrement de nombreuses variables biologiques. Cela est dû en partie au fait que la médecine moderne fait face à des dilemmes sérieux¹³. D'une part, la profession doit défendre les intérêts du public et sa propre liberté d'action contre une bureaucratie énorme et anonyme, malheureusement si souvent antagoniste, ignorante de la réalité complexe des soins médicaux, mais par ailleurs si puissante! D'autre part, les médecins doivent faire face au dilemme de l'automatisation progressive des soins médicaux tels qu'on peut déjà le voir par le questionnaire du malade sur ordinateur, les épreuves automatisées de laboratoire, et même le contrôle de certaines fonctions biologiques chez le malade en contraste avec les soins traditionnels et les relations personnelles entre médecins et patients.

Depuis que les économistes et les sociologues ont imposé le concept que les soins médicaux constituent une industrie — la fameuse "industrie de la santé"! — et ont fait du facteur économique et du rapport coût-bénéfice la considération majeure dans l'organisation et la distribution des soins médicaux, la "castonguette"* a remplacé

à un degré important les facteurs essentiels de compréhension, de compassion et de motivation si importants pour la qualité des soins médicaux. L'abdication de trop nombreux membres de la profession médicale et leur perte de motivation — comme on l'observe d'ailleurs généralement dans tous les pays à dictature socialiste — est bien illustrée dans les abus de certificats médicaux donnés pour des périodes prolongées et non nécessaires de convalescence et pour des raisons insignifiantes. La profession médicale par ailleurs en accord avec la société contemporaine envahie par le matérialisme, la recherche du confort et du plaisir instantané, est devenue progressivement bourgeoise dans ses attitudes. Il en est résulté une diminution importante dans la participation des médecins dans le service de la société. Les médecins se sont organisés en fédérations qui sont de fait davantage des unions dans le but de protéger des intérêts et des privilèges qu'elles ne sont des "sociétés savantes".

Les progrès de la technologie et la formation de nombreux comités pour évaluer la qualité des soins médicaux donnés aux patients ont provoqué une anxiété plus grande chez le médecin qui multiplie souvent pour se protéger, et sans nécessité, les épreuves de laboratoire et les examens radiologiques. Trop souvent ces résultats de laboratoire et de radiologie sont devenus plus importants pour le médecin que le questionnaire bien fait du patient et un examen physique détaillé. Il n'est pas surprenant alors si le diagnostic et le traitement du malade sont souvent contrôlés plus par l'anxiété du médecin que par l'exercice de ses connaissances cliniques.

*Instrument surnommé d'après M. Claude Castonguay et utilisé par les médecins pour les formules de paiement d'honoraires par le gouvernement. M. Castonguay qui était auparavant en charge du Ministère des Affaires sociales à Québec est malgré des erreurs importantes, un homme de courage et d'une grande intelligence.

CONTRÔLE DES SOINS DE LA SANTÉ PAR LES REPRÉSENTANTS GOUVERNEMENTAUX

Après huit ans d'assurance-santé au Québec, tous les aspects des soins médicaux, sauf ceux qui ont trait au diagnostic, aux prescriptions et aux traitements sont sous le contrôle à peu près total des représentants gouvernementaux (élus et fonctionnaires) qui peuvent bien connaître certains de ses aspects socio-économiques, mais qui n'ont à peu près aucune expertise dans le domaine complexe de la réalité des soins médicaux. La déficience la plus grave est actuellement ce rejet à peu près total de tout "input" de la part de la profession médicale et le cantonnement forcé des médecins au domaine restreint du diagnostic et du traitement du malade. Ce rejet des experts de la profession médicale de tous les comités impliqués dans la planification, les décisions et leur exécution au point de vue de l'organisation et de la distribution des soins médicaux est la cause d'innombrables faux-pas et de décisions médiocres* qui ont contribué en si grande partie à l'attitude présente d'irritation profonde chez certains médecins et de résignation et de laisser-faire de la part de trop d'entre eux. Cette négligence, sinon ce rejet de toutes les propositions faites officiellement par la profession médicale, par exemple à M. Castonguay, alors ministre des Affaires sociales du Québec, a été documentée avec soin en décembre 1972 par la Corporation professionnelle des Médecins du Québec¹¹. Cela d'ailleurs a été confirmé par le nouveau Ministre des Affaires sociales du Québec, le Dr Denis Lazure, qui a affirmé après

*Ceci confirme malheureusement les nombreuses critiques que le Prof. John Beck et moi-même avons fait en 1967 et en 1968 à propos de certains aspects du Rapport Castonguay sur les soins médicaux, aspects dont la description était souvent naïve quand elle n'était pas méprisante pour la profession médicale et ignorante des réalités des soins médicaux (14,15).

sa confirmation dans le cabinet de M. René Lévesque: "Je suis profondément troublé du fait que depuis 1970, alors que la plupart des réformes actuelles dans le domaine de la santé ont été établies, les médecins ont été absents de tous les stades de planification du Ministère des Affaires sociales"¹⁶ (Cette traduction est mienne).

La mise en oeuvre du système d'assurance-santé a entraîné la création d'une bureaucratie énorme et anonyme si fortement critiquée par le distingué et éminent politologue de Laval, M. Léon Dion¹⁷. Le nombre de bureaucrates a proliféré selon la loi de Parkinson sans qu'ils n'aient aucune responsabilité directe au public, avec la conséquence qu'ils manifestent très peu de souci pour les besoins du patient individuel. On entend de partout la même plainte que de nombreux bureaucrates, surtout dans les échelons supérieurs, tout en restant très "civils" ne se considèrent plus comme les serviteurs du peuple, et sont devenus imbus de leurs propres pouvoirs envahissants et de leur contrôle sur les affaires publiques et les soins de la santé.

Cette puissance des bureaucrates des échelons supérieurs et leur contrôle total des budgets des soins de la santé, qu'il s'agisse des budgets hospitaliers, de recherche ou des centres communautaires, ou autres, ont amené un état d'influence indue dans tout le domaine des soins médicaux, qu'il s'agisse des facultés de médecine, des hôpitaux, des centres de recherche ou de la pratique médicale. Il est bien connu de tous que le fait de critiquer des décisions ou des politiques établies par ces bureaucrates peut amener des représailles aussi rapides qu'effectives. Les moyens sont nombreux pour étouffer les plaintes et faire s'agenouiller ces pauvres médecins égarés, ces directeurs d'hôpitaux et les faire taire en bloquant ou en retardant indéfiniment des demandes pour équipement, pour augmentations de salaire ou autres améliorations, en ne répondant pas aux lettres, aux appels téléphoniques, ni

même aux télégrammes! Une autre méthode "élégante", est le traitement du "merry-go-round" qui consiste à renvoyer un médecin "troublant" d'un bureau à un autre ou à un autre ministère et de le faire attendre indéfiniment pour des réponses qui ne viennent pas. Si alors des pressions sont exercées à un niveau plus élevé, i.e. au niveau du Ministre lui-même ou même du Premier Ministre, certains technocrates se sentent assez puissants pour bloquer les décisions mêmes du Premier ministre par des tactiques de retardement et encore le traitement du "merry-go-round"¹⁸. De cette façon il est devenu facile d'étouffer et de prévenir toute critique publique de certaines décisions et politiques du Ministère des Affaires sociales par des médecins qui occupent des positions-clé dans la profession médicale.

Le docteur Gustave Gingras, autrefois Président de l'Association médicale canadienne et grand expert en réhabilitation au Canada, avait insisté à de multiples reprises sur l'absence de toute facilité pour les patients paraplégiques. Il finit par déclarer publiquement: "J'ai écrit des mémoires, j'ai envoyé des dossiers, des lettres, des statistiques, des rapports, au Ministère des Affaires sociales à Québec, décrivant le problème, mais j'ai été bloqué de partout et je n'arrive à rien"¹⁹ (La traduction est mienne).

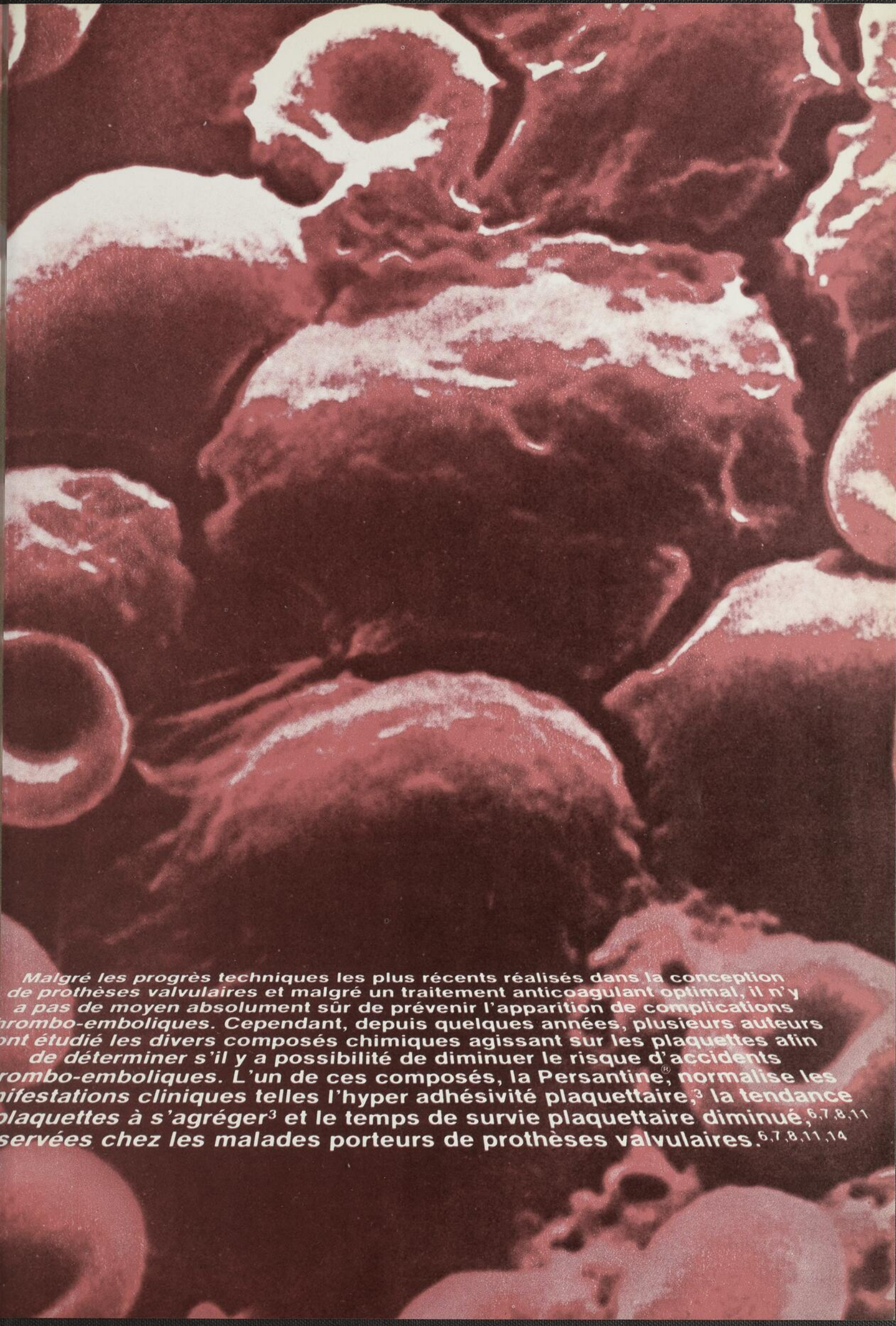
Nous avons au Canada, au Québec, et je crois dans le monde, une situation unique par laquelle les internes de nos hôpitaux sont payés plus de \$13,000/année peuvent dans la première année après le jour où ils reçoivent leur licence de pratique, faire un revenu de \$40 à \$70,000 par année. Ceci a été consciemment voulu afin d'attirer les jeunes médecins dans la "pratique communautaire" ou "médecine de famille", mots vagues et qui "paraissent bien", afin de masquer une certaine ambition pour les aspects matériels de la profession et le désir de confort matériel. Cette attraction est devenue irrésistible et déjà deux-tiers des jeunes gradués

de nos universités se dirigent vers la pratique médicale dite "de famille ou communautaire"! Il ne reste alors qu'une minorité pour toutes les diverses spécialités, et à peu près personne pour le domaine sous-rémunéré et devenu "insécure" de la recherche biomédicale et de l'éducation médicale. Je doute grandement que le public recevra la qualité des soins médicaux qu'il désire et qu'il mérite de la part d'une majorité de praticiens généraux qui n'auront qu'une seule année d'internat.

Le plus tragique est que pour les économistes, les sociologues, les politiciens et les bureaucrates, un médecin est aussi bon qu'un autre, et que l'on ne prête aucune attention à l'entraînement acquis, à l'expérience et aux qualités morales de compassion et de dévouement!

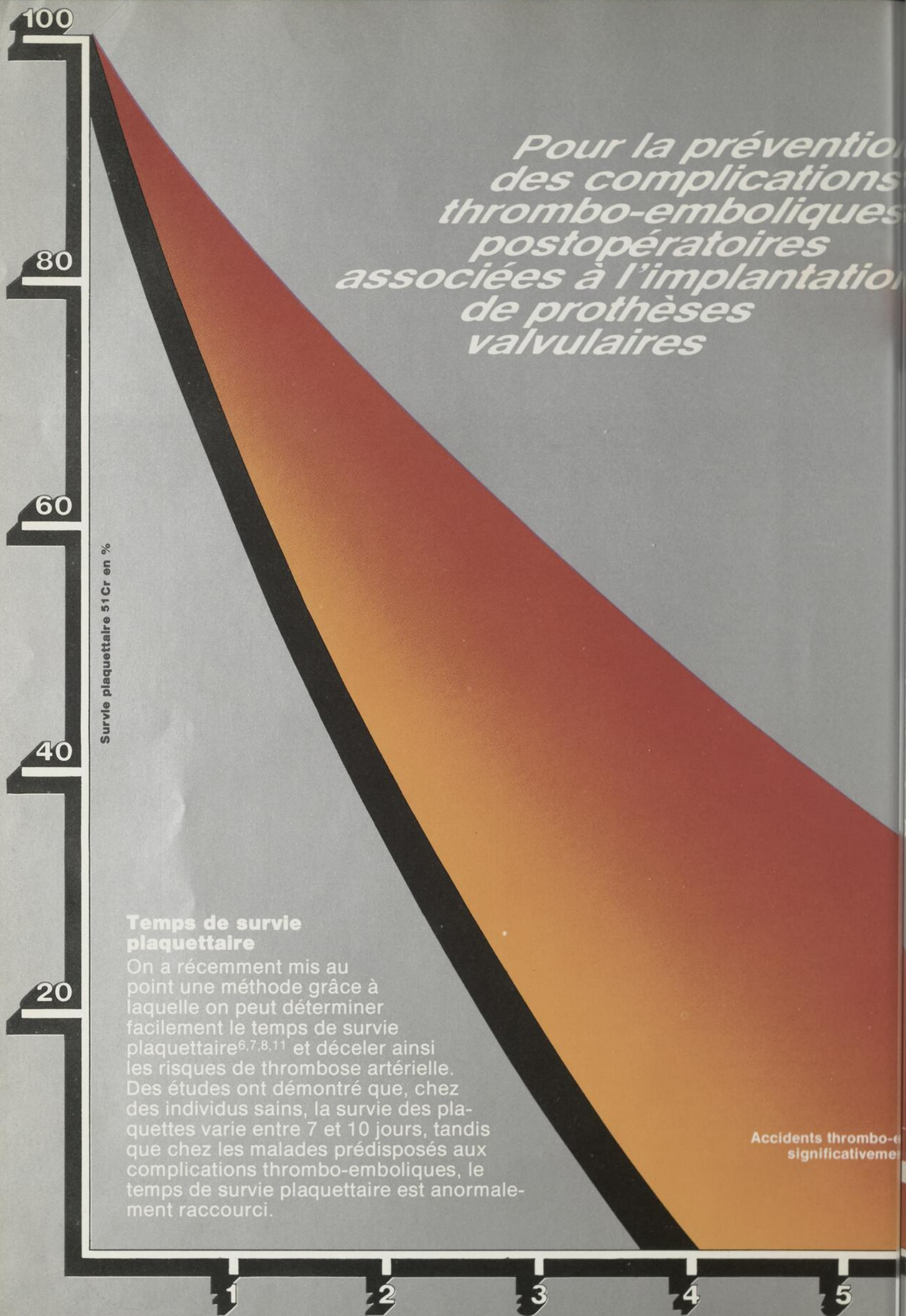
Un exemple d'une décision médiocre provient de la conviction exprimée par M. Castonguay et par de nombreux autres de la même école, que la profession médicale contrôlait les admissions dans les facultés de médecine du Québec et du Canada au point de limiter les nombres de professionnels de la santé¹², évidemment dans le but de faire de plus gros revenus! Et donc, à la suite de menaces, de chantage et de pressions diverses de la part des gouvernements provinciaux, les facultés de médecine ont été forcées d'augmenter le nombre des étudiants en médecine, jusqu'à le doubler. C'est ainsi que depuis 1970 le nombre de médecins au Québec a passé de 6000 à 12,000! La faculté de médecine de l'Université Laval a été obligée d'augmenter le nombre d'étudiants en médecine par année de 130 en 1970 à une moyenne de 182 en 1973-1974; que McGill est passé de 75 étudiants par année en 1970 à environ 170 en 1975-76; que l'Université de Montréal a passé d'une moyenne de 125 étudiants en 1970 à une moyenne de 205 en 1975-76; que l'Université de Sherbrooke a augmenté de 48 étudiants en 1970 à une moyenne de 108 en 1975-76²⁰. Il est bon de se rappeler que cette augmentation imposée dans le

nt vers
famille
reste
toutes
à peu
e sous-
de la
l'édu-
rande-
qualité
sire et
majo-
i'au-
ernai.
t que
ociolo-
ureau-
i bon
prête
ement
quali-
et de
cision
iction
et par
e éco-
con-
facul-
et du
m-
né^{1,2},
re de
suite
pres-
uver-
és de
men-
mé-
C'est
re de
é de
mé-
été
d'é-
e de
182
massé
970
l'U-
une
970
76-
e a
970
75-
que
s le
DA



Malgré les progrès techniques les plus récents réalisés dans la conception de prothèses valvulaires et malgré un traitement anticoagulant optimal, il n'y a pas de moyen absolument sûr de prévenir l'apparition de complications thrombo-emboliques. Cependant, depuis quelques années, plusieurs auteurs ont étudié les divers composés chimiques agissant sur les plaquettes afin de déterminer s'il y a possibilité de diminuer le risque d'accidents thrombo-emboliques. L'un de ces composés, la Persantine[®], normalise les manifestations cliniques telles l'hyper adhésivité plaquettaire,³ la tendance des plaquettes à s'agréger³ et le temps de survie plaquettaire diminué,^{6,7,8,11} observées chez les malades porteurs de prothèses valvulaires.^{6,7,8,11,14}

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



**Temps de survie
plaquettaire**

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

Accidents thrombo-emboliques significativement

NOUVELLE INDICATION

Inhibiteur de l'adhésion et de l'agrégation plaquettaires

Persantine®

au cours d'une importante étude à double insu¹¹ effectuée sur 163 malades porteurs de prothèses valvulaires, SULLIVAN et coll. ont étudié l'incidence des manifestations thrombo-emboliques postopératoires. Quarante-quatre (84) malades recevaient le traitement anticoagulant classique à la warfarine; les 79 autres malades recevaient, en plus, 100 mg de Persantine q.i.d. Au bout d'un an, 84,3 p.cent du groupe témoin (anticoagulant) présentait des complications thrombo-emboliques, tandis que seulement 1,3 p.cent du groupe recevant Persantine souffrait des mêmes complications. Statistiquement, la différence est très significative.

Les autres médecins en sont arrivés à des résultats positifs semblables.^{1,2,5,9,10,13} Il faut souligner le travail remarquable de HARKER⁸ qui a démontré que le temps de survie plaquettaire, raccourci de façon significative chez les malades porteurs de prothèses valvulaires, était normalisé par des doses de 100 mg de Persantine q.i.d. D'autre part, l'acide acétylsalicylique administré seul à des doses de 4 g par jour agit faiblement sur la consommation plaquettaire. Cependant, une dose unique de 100 mg de Persantine par jour associée à 1 g d'acide acétylsalicylique corrige et ramène à la normale le temps de survie et la consommation plaquettaires.

Représentation schématique de
la mesure du temps de survie plaquettaire

7

8

9

10



Persantine[®] Dipyridamole Inhibiteur de l'adhésion et de l'agrégation plaquettaires

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

Persantine[®] dipyridamole GUIDE THÉRAPEUTIQUE

CATÉGORIE THÉRAPEUTIQUE OU PHARMACOLOGIQUE

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

MÉCANISME D'ACTION

Fonction des plaquettes

1) Études sur la fonction plaquettaire
Divers travaux ont démontré les effets de Persantine sur la fonction et le métabolisme plaquettaire. Des investigations portant sur l'agrégation plaquettaire "in vitro" ont démontré qu'à forte concentration, Persantine inhibe l'agrégation plaquettaire provoquée par l'ADP ou le collagène. Par contre, aux concentrations plus faibles, Persantine potentialise les effets inhibiteurs exercés par l'adénosine et la prostaglandine E₁ sur l'agrégation plaquettaire. De plus, Persantine inhibe la captation plaquettaire de l'adénosine, de la sérotonine et du glucose et augmente les taux de l'AMP cyclique dans les plaquettes. Chez l'homme, l'administration de Persantine normalise l'hyperadhésivité plaquettaire et la tendance des plaquettes à former un agrégat (méthode de Hellem).

2) Survie plaquettaire

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

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

3) Maladie thrombo-embolique

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

Sur le débit sanguin du myocarde

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

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

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Maladie thrombo-embolique

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

Angine de poitrine chronique

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

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

À des doses thérapeutiques, Persantine ne provoque pas de chute de la tension

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

CONTRE-INDICATIONS

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

PRÉCAUTIONS À PRENDRE

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

EFFETS SECONDAIRES

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

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

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Maladie thrombo-embolique

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

Angine de poitrine chronique

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

PRÉSENTATION

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

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

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

La monographie Persantine est disponible, sur demande.

BIBLIOGRAPHIE

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



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

PAAB
CCPP

nombre d'étudiants en médecine n'a pas été accompagnée par aucune augmentation substantielle des facilités d'enseignement ou dans le nombre d'enseignants. D'un autre côté, on a ouvert toutes grandes les portes pour les médecins émigrants d'autres pays. Mais voilà qu'à peine 7 ans plus tard, ces mêmes "experts" qui étaient tellement sûrs d'eux-mêmes, ont maintenant fermé presque totalement la porte aux médecins émigrants d'autres pays et comme au Québec ont imposé un quota sur le nombre de postes de résidents et d'internes payés par le gouvernement, ce qui amènera une diminution d'environ 30% en 1980²¹. Personne, même dans les média de communication si sympathiques (!?) à la profession médicale, n'a protesté contre cette atteinte aux droits individuels des jeunes médecins de s'orienter dans la discipline de leur choix. Il faut bien admettre que les internes ou les résidents qui ne pourront pas entrer dans ces quotas pourront toujours se diriger vers la spécialité de leur choix, mais alors, sans aucun salaire . . . ! Ceci est encore décidé de façon consciente afin d'augmenter le nombre des internes à se diriger vers la pratique dite "communautaire ou de famille". On doit poser la question directement: Est-ce le genre et la qualité de soins médicaux que le public désire ou mérite? La réponse est claire, mais malheureusement elle va à l'encontre des préjugés et des idées toutes faites des bureaucrates en contrôle de l'assurance-santé.

Un autre exemple de décision hâtive et irréfléchie de M. Claude Castonguay par rapport aux professions de la santé a trait aux conflits qui opposent actuellement profession médicale, professions para-médicales de nursing, de diététique, de technologie et autres. L'équipe médicale a été décapitée de son chef naturel! Par exemple, est-ce aux diététistes ne possédant qu'une connaissance élémentaire de la biochimie et des métabolismes de s'emparer du contrôle et de la prescription des diètes aux malades comme on peut le voir déjà dans

plusieurs hôpitaux? De façon similaire, la prescription du médicament pour le malade est le privilège strict des médecins. Cependant quelques pharmaciens agressifs veulent s'en approprier entièrement le contrôle, bien qu'ils n'aient qu'une connaissance livresque des médicaments, n'en aient jamais donnés aux malades et n'en aient jamais étudié les effets sur des malades concrets.

La liberté de l'individu de choisir son médecin ou son hôpital a été restreinte au moins sous deux aspects: 1) les services d'ambulance reçoivent des ordres d'amener les patients seulement à l'hôpital désigné dans leur zone, indépendamment des désirs de ces derniers ou de leurs familles, 2) les patients qui se présentent aux salles d'urgence des hôpitaux ne peuvent y voir leur propre médecin et doivent se contenter d'être vus par le médecin en service ce jour-là. De nombreux exemples spécifiques peuvent être donnés, avec lettres à l'appui¹⁸.

Si l'objectif principal de l'assurance-santé universelle sans aucun coût direct au patient a été atteint, les autres objectifs de pourvoir des soins médicaux de haute qualité, de rendre ces soins accessibles de façon continue, surtout dans les villages lointains, sont loins d'être atteints. En vérité, il ne semble pas qu'il y ait eu de changement et même certains disent que nous avons reculé à cet égard. Un ami médecin me faisait remarquer en blaguant: "Avant le système d'assurance-santé, 50% de la population recevait 100% des soins, et maintenant 100% des patients reçoivent 50% de soins"!!

L'arrogance et même l'insolence de certains politiciens va jusqu'au point de reprocher publiquement à la Corporation professionnelle des Médecins du Québec de faire des recommandations quant à la mise sur pied d'une unité de soins intensifs dans un hôpital régional après une visite sur place par des experts²². La valeur d'une telle unité de soins intensifs pour la survie des patients et le droit de la Corporation de faire des recomman-

datations positives pour l'amélioration des services régionaux a été directement remis en question!

Le mépris des «haut» fonctionnaires pour les membres de la profession médicale s'étend même à la construction de facilités médicales¹⁸. Ces constructions sont sous le contrôle complet des bureaucrates, qu'il s'agisse des contrats professionnels avec les architectes, les ingénieurs ou les contracteurs, ou même pour le matériel de construction. Les contrats sont établis par les bureaucrates. Les demandes de soumission doivent être obtenues de trois sources et soumises au Ministère pour approbation et le paiement des contrats accordés et remplis doit être encore resoumis pour approbation. Ce contrôle s'étend même au «design» des laboratoires et au choix des matériaux pour les tables de laboratoire et ceci va jusqu'à la dimension et la couleur des rideaux. Je ne puis oublier la colère que l'ai faite à l'un de ces prétendus «experts» qui est venu à notre Institut portant une boucle à l'oreille gauche et qui voulait nous forcer à utiliser des plaques de «formica» de 1/16 de pouce d'épais pour nos tables de laboratoire! Sa seule expérience était celle d'un petit laboratoire dans une polyvalente! Ce mépris et cette absence totale de confiance sont étouffants, intolérables, sinon profondément insultants.

COÛT DES SOINS MÉDICAUX^{23,24}

La Fig. 1 illustre les dépenses du Ministère des Affaires sociales du Québec pour les soins de la santé en rapport avec les dépenses totales du gouvernement pour les sept dernières années²⁵. Ces chiffres démontrent un point majeur à l'effet que le pourcentage des dépenses pour les soins de santé par rapport aux dépenses totales du gouvernement ont diminué de 39% en 1970-71 à 34% pour l'année 1976-77. Le coût des soins de la santé a certainement augmenté mais pas en rapport avec l'augmentation phénoménale des dépenses gouvernementales pour toutes ses autres activités. Pour fins de comparaison, les chiffres pour les mêmes dépenses du gouvernement du Canada et celui d'Ontario sont illustrés en Fig. 2 et 3. Les adjectifs que l'on utilise si volontiers pour décrire les augmentations des coûts des soins de la santé, tels que: «escalating», «sky-rocketing», sont beaucoup plus appropriés pour décrire les dépenses totales de nos gouvernements.

La proportion des dépenses pour les soins médicaux par rapport au produit national brut du Canada ou du produit provincial brut du Québec ou de l'Ontario est décrite dans le tableau II. Si l'on considère le Canada dans son entier, ce pourcentage des dépenses pour les services de santé est passé de 3.7 en 1970 à 5.7 en 1976, période pendant laquelle le produit national brut a plus que doublé en passant de 85.7 billions à 190 billions! Au Québec, ce pourcentage est passé de 6.8 en 1970 à 7.7 en 1976 alors que le produit provincial brut a plus que doublé en passant de 21 billions à 45 billions!!

Il est intéressant d'étudier les dépenses du «National Health Service» de Grande Bretagne depuis sa création en 1948 jusqu'à 1976²⁶ (Fig. 4). Ce tableau montre clairement que l'augmentation rapide des coûts des services de santé à la fin de la décennie de 1960 et jusqu'à maintenant correspond aux progrès les plus importants en technologie

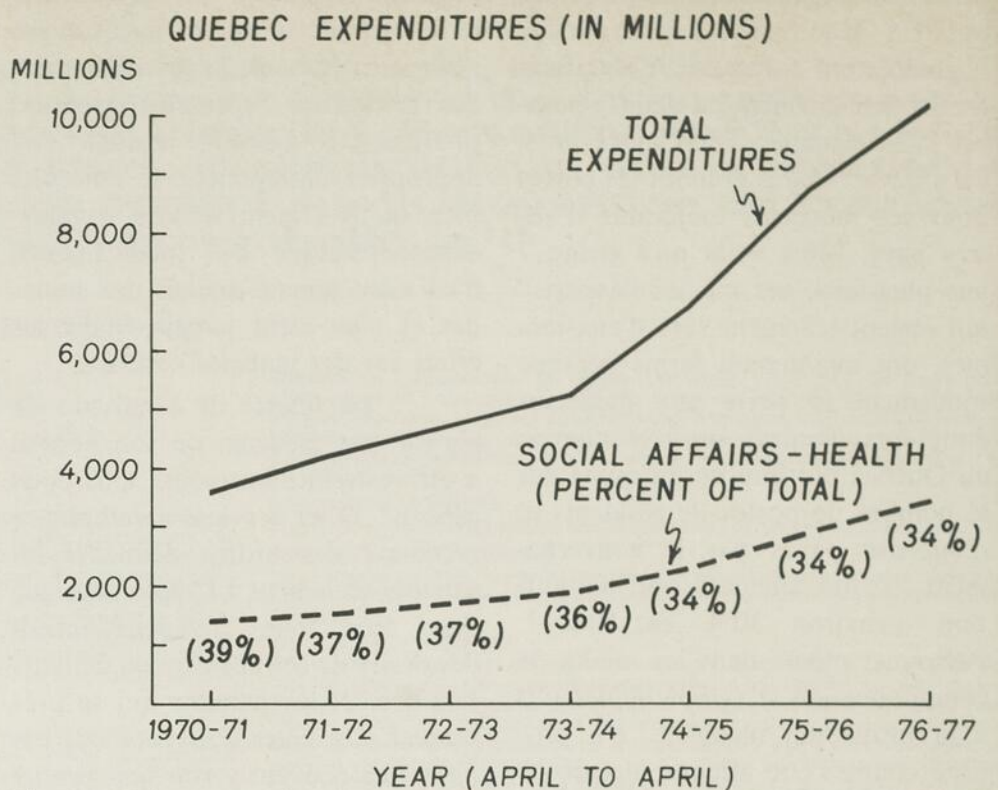


Fig. 1 — Dépenses totales du gouvernement versus celles du Ministère des Affaires sociales du Québec pour les années 1970-71 à 1976-77. Bien que les dépenses pour les soins de la santé soient légèrement plus élevées, il est clair que les dépenses totales de tous les ministères du gouvernement du Québec ont augmenté de façon beaucoup plus marquée avec le résultat que le rapport des dépenses de la santé par rapport aux dépenses du gouvernement a diminué de 39% en 1970-71 à 34% en 1976-77.

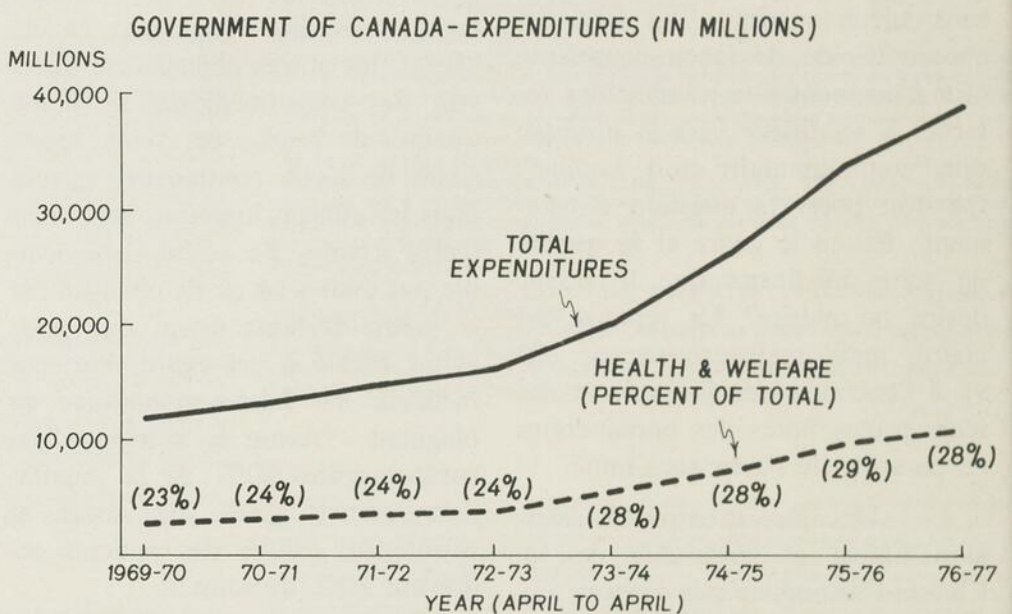


Fig. 2 — Dépenses totales du gouvernement du Canada en comparaison avec celles du Ministère de la Santé nationale et du Bien-être social pour les années allant de 1969-70 à 1976-77. Le terme de «skyrocketing» pour les coûts de la santé est sûrement une meilleure description des dépenses générales du gouvernement du Canada!

médicale tels que les unités de soins intensifs et de soins coronariens, la chirurgie coronarienne par greffe de pontage, la dialyse rénale et les unités de transplantation, les tomographies intégrées par ordinateurs («CAT-SCAN») l'automatisation des épreuves de laboratoire et le «moni-

toring» de nombreux phénomènes biologiques.

Un facteur important de l'augmentation des coûts de la santé durant cette période et surtout au Québec a été dû à l'amélioration des salaires des employés d'hôpitaux. À la suite d'une grève prolongée

gée des employés d'hôpitaux et des infirmières au Québec en 1975, les résultats des négociations ont été une augmentation moyenne des salaires de 35% à 40%. De plus, de nombreuses administrations hospitalières ont accepté — ou accéléré — en accord avec la loi de Parkinson, la multiplication d'employés et la description rigide des tâches qui rend toute polyvalence de travail impossible. Ces augmentations de salaire étaient dues depuis longtemps et les employés d'hôpitaux étaient en fait sous-payés en rapport avec les services rendus. Il est très probable que de telles augmentations aussi importantes ne se reproduiront pas.

Mais sans aucun doute, l'un des facteurs majeurs dans l'augmentation récente des coûts des soins de la santé est dû aux progrès impressionnants de la technologie dans le domaine du diagnostic et du traitement des patients. À moins d'être tout à fait rétrogrades et obtus, ce progrès de la technologie est nécessaire et doit continuer bien qu'il faille le contrôler. Ce progrès est intimement rattaché à l'instinct fondamental de l'homme de vivre, de survivre à la maladie et de retarder la mort le plus longtemps possible. La perspective qu'une personne même sainte et «détachée» se fait de la mort change quand cette même personne se rend compte qu'elle est elle-même à la porte de la mort. Je me rappelle le cas d'un missionnaire qui après 25 années en Chine, a été transféré par son ordre à Formose. Durant une visite à Montréal où il m'a consulté, je lui ai trouvé

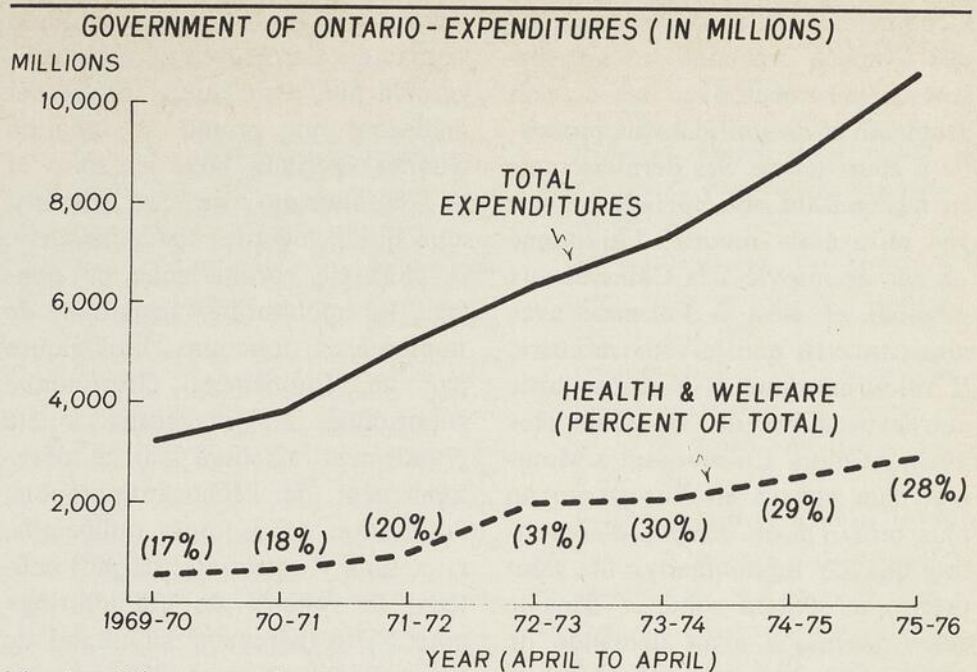


Fig. 3 — Dépenses totales du gouvernement d'Ontario en comparaison avec celles du Ministère de la Santé d'Ontario pour les années 1969-70 à 1975-76. Les mêmes commentaires peuvent se faire pour l'Ontario que pour le gouvernement du Canada.

COST OF BRITISH NATIONAL HEALTH SERVICE 1948 TO 1976

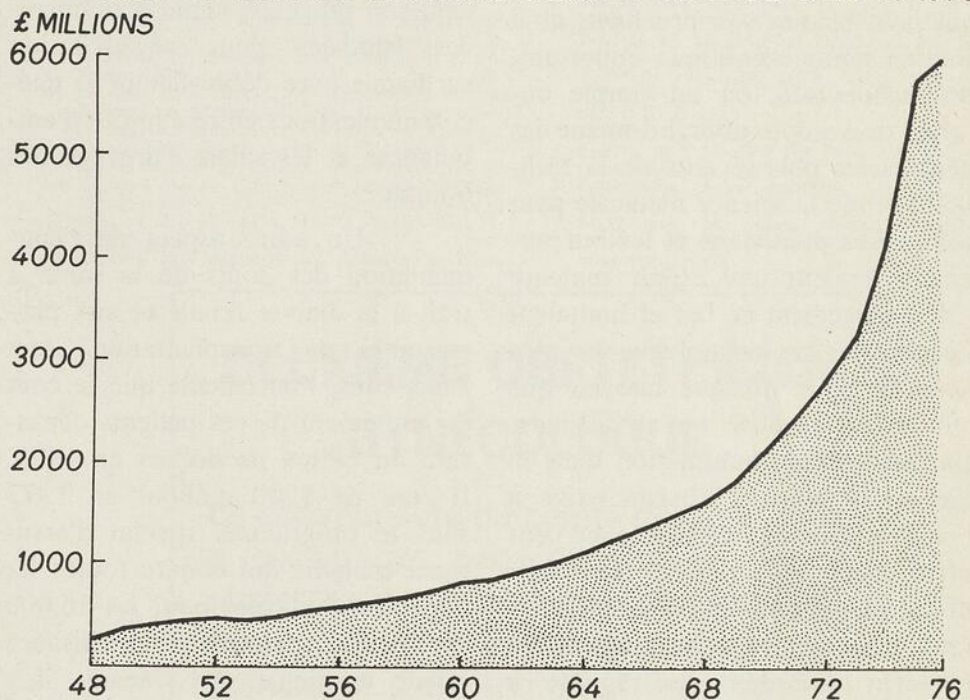


Fig. 4 — Coût du Service national de Santé de Grande Bretagne de 1948 à 1976. (Tiré de C.M.A.J. 116, 1176, 1977, et reproduit avec la permission de l'éditeur et de l'auteur).

TABLE II

POURCENTAGE DU PRODUIT NATIONAL OU DU PRODUIT PROVINCIAL BRUT POUR LES SOINS MÉDICAUX*

ANNÉES	CANADA		ONTARIO		QUÉBEC	
	PNB (EN MILLIONS \$)	% SOINS MÉDICAUX	PPB (EN MILLIONS \$)	% SOINS MÉDICAUX	PPB (EN MILLIONS \$)	% SOINS MÉDICAUX
1969	78,099	3.5%	31,638	1.7%	19,675	—
1970	85,685	3.7%	35,314	1.9%	21,119	6.8%
1971	94,450	3.8%	38,392	2.5%	23,662	6.6%
1972	105,234	3.6%	43,272	4.6%	26,344	6.6%
1973	123,560	4.6%	50,088	4.3%	29,939	6.3%
1974	147,175	5%	59,615	4.2%	35,232	6.5%
1975	165,445	5.8%	65,309	4.5%	39,567	7.5%
1976	190,027	5.7%	75,000	—	44,940	7.7%

*Du Bureau des Statistiques du Canada, des Comptes Publics d'Ontario et de la Revue Statistique de Québec.

une hypertension sévère et accélérée secondaire à une insuffisance rénale très avancée avec urémie. J'ai discuté franchement avec lui de son problème et de son mauvais pronostic à court terme. Ses derniers mots en me quittant ont été: «Je ne suis pas effrayé de mourir. J'ai donné 25 ans de ma vie à la Chine et aux missions et c'est à Formose avec mes convertis que je veux mourir». Il retourna donc à Formose avec une expectative de vie d'au plus quelques mois. En revenant à Montréal d'un voyage en Europe un an plus tard, j'ai été surpris d'apprendre que ce missionnaire, un saint prêtre, se sentant sombrer dans le coma urémique avait demandé de retourner à Montréal pour dialyse rénale et pour transplantation dans l'espoir de survivre!

Quand l'on voit de tels cas, qui peut blâmer son prochain, qu'il soit un homme politique important, un technocrate, ou un simple ouvrier, de vouloir pour lui-même les progrès les plus récents de la technologie que la science médicale peut offrir! Les politiciens et les bureaucrates feraient une erreur majeure s'ils négligeaient ce fait et limitaient l'accès de la technologie la plus avancée pour quelque citoyen que ce soit au Québec ou au Canada. La plus grande humiliation dans la vie est la mort et chacun exige à bon droit tout ce que la science peut offrir pour la retarder. Nos soit-disant «esprits libéraux» et les militants d'extrême gauche oublient facilement que dans les régimes à dictature socialiste, il y a deux niveaux de soins hospitaliers: un premier superbement équipé avec tous les récents progrès de la technologie et de la thérapeutique pour la classe communiste dirigeante, et un second étroitement contrôlé, piètrement équipé et à bon marché pour la population générale!

Un domaine illustre mieux que tout autre l'augmentation des coûts des soins médicaux dus à la technologie et c'est celui du traitement des patients souffrant de maladie coronarienne, la cause majeure de mortalité responsable pour 52% de tous les décès en Amérique du

Nord. Peu de progrès a été fait pour réduire les taux de mortalité dus à la maladie coronarienne, mais gouvernements, associations privées et médecins ont promu la création d'unités spéciales pour les soins et le «monitoring» de ces patients, soins qui incluent les «pace-makers», la chirurgie coronarienne de pontage, le «monitoring» instantané de nombreuses fonctions biologiques par un équipement électronique sophistiqué. Le diagnostic a été grandement amélioré par le développement de l'échocardiographie, l'utilisation des isotopes radioactifs, et ce qu'il y a peut-être de plus coûteux, le système de «monitoring» pour l'enregistrement simultané de l'électrocardiogramme, la pression artérielle, la saturation du sang en oxygène, le débit cardiaque, le pouls et autres. De plus, chaque hôpital veut son propre système d'ambulances équipées pour ressuscitation cardiaque avec défibrillateur et télécommunications entre équipes d'ambulances et les salles d'urgence des hôpitaux!

Un autre aspect de l'augmentation des coûts de la santé a trait à la dialyse rénale et aux programmes de transplantation. Aux États-Unis, l'on calcule que le coût du traitement de ces patients dépassera un billion de dollars en 1978. Il était de \$700 millions en 1977 sous le programme spécial d'assurance-maladie qui couvre toutes les dépenses médicales pour les 36,000 personnes souffrant d'insuffisance rénale terminale. Au Canada, il y avait en décembre 1976 un total de 1,915 patients sous dialyse rénale et le plus surprenant était que 45% de ces patients étaient dans le groupe d'âge de 50 à 69 ans! Si l'un des objectifs fondamentaux non seulement de la profession médicale et de chaque humain est de retarder la mort et de prolonger la vie, la dialyse rénale et la transplantation représentent un véritable progrès qui est le précurseur de la solution des problèmes responsables de la réjection des organes transplantés.

Actuellement, nous ne pouvons voir un terme à cette «half-way technology»²⁷ si dispendieuse

et qui a eu à date un effet si minime sur le taux de mortalité due aux maladies coronariennes. Ces dépenses énormes peuvent être diminuées en partie et à long terme seulement si l'on donne des augmentations proportionnelles aux budgets de la recherche biomédicale destinée à découvrir les facteurs responsables du mécanisme de l'athérosclérose et de sa prévention. Les mêmes arguments servent pour le cancer et l'hypertension artérielle.

Les politiciens et les bureaucrates démontrent une incompréhension grave de ces problèmes étant donné que les budgets actuels pour la recherche biomédicale n'impliquent qu'une fraction du coût actuel des soins médicaux. Aucun exemple ne peut mieux servir que celui de la polyomyélite. Sous la direction et l'encouragement de la «National Foundation for Infantile Paralysis»²⁸, un vaccin efficace a été découvert et a permis l'élimination quasi complète de la polyomyélite paralysante pour le traitement de laquelle des billions de dollars étaient autrefois dépensés.

La technologie «au lit du malade» ou du moins ses symboles dans les unités de soins intensifs — la multiplicité de tubes et de cathéters entrant ou sortant du corps humain et le «monitoring» de multiples fonctions biologiques avec lumières scintillantes et lignes fugaces sur les écrans cathodiques — ne peut être un substitut pour ce que le grand clinicien américain Francis Peabody disait: «The most important aspect of the care of the patient is caring for the patient»²⁹. De ce point de vue, certains se demandent si la qualité des soins médicaux et la compassion ne sont pas actuellement menacées!

Il y a d'autres facteurs impliqués dans les coûts ascendants des soins médicaux:

1) les abus par certains patients qui utilisent sans raison les facilités hospitalières ou de pratique médicale,

2) les abus par certains médecins du système «d'honoraires-pour-service» en donnant un temps nettement insuffisant et minime à

un plus grand nombre de patients et en exigeant un nombre excessif d'épreuves non nécessaires de laboratoire et d'examens radiologiques, souvent pour soulager leur anxiété de «passer à côté» du bon diagnostic ou pour compenser pour une certaine paresse ou le manque de temps à faire un questionnaire soigné et un examen détaillé du patient.

3) Les demandes insistantes de si nombreux patients avec l'assentiment ou la collusion de trop nombreux médecins pour des périodes prolongées et non nécessaires de convalescence à la suite d'une chirurgie ou pour des conditions mineures avec la perte qui en résulte au point de vue de la productivité et de la dislocation des équipes de travail.

4) Les décisions souvent très coûteuses et inappropriées faites par les politiciens ou les bureaucrates sans aucune expertise du domaine des soins médicaux et sans aucune consultation préalable avec les experts de la profession médicale.

5) Les soins «excessifs» surtout pour les infarctus du myocarde, sans complication et à risques minimes chez des patients gardés sans raison à l'hôpital pour des périodes de deux à trois semaines ou même plus^{30,31}.

La gestion souvent médiocre de l'aspect économique des soins de la santé par certains politiciens et bureaucrates qui sont fondamentalement ignorants des réalités complexes des soins médicaux est en grande partie responsable pour de nombreuses déficiences dans la distribution des soins médicaux parmi certains segments de notre société, spécialement pour les villages lointains, pour la médecine industrielle et occupationnelle, pour le soin des vieillards* et des patients chroniques et pour les facilités si insuffisantes des départements d'urgence dans la grande majorité des hôpitaux et les centres hospitaliers universitaires³². (à suivre)

*Il faut noter l'effort considérable fait dans ce domaine au Québec depuis 1 an.

BIBLIOGRAPHIE

1. Genest, J. Assurance-Santé, Assurance-Hospitalisation, Relations, 220, p. 90-92, Avril 1959.
2. Commentaires du grand pédiatre américain, Edwards A. Park, Changing medical care in our changing national life. J. Pediatr. 31, 614, 1947.
3. Canadian Hospital Council, Principles of health insurance related to hospital participation, 1942. Le principe no 4 se lit comme suit: «That the development of preventive medicine be one of the major provisions of any legislature adopted».
4. Lalonde, M. A new perspective on the health of Canadians. A working document. Gouvernement du Canada, avril 1974.
5. Law, C. Entrevue: «The Lalonde years». The Medical Post, 13, page 49, 22 novembre, 1977.
6. Lamontagne, M., Sénateur. Conférence aux boursiers du Conseil de Recherches Médicales du Canada, Ste-Marguerite, Qué. 17 octobre 1971. Peut être obtenu du Conseil de Recherches Médicales du Canada.
7. Public opinion on Medicare. Canadian Institute of Public Health, Montreal Star, page A-11, 22 octobre, 1977. Voir aussi Le Devoir, Montréal, numéro du 17 juillet, 1978.
8. Wall Street Journal, Editorial: «Health and Happiness» 10 février, 1978.
9. Gourdeau, R. Editorial: «Déshumanisation des soins». La Vie médicale au Canada français, 6, 1277, 1977.
10. Roy, A. Président de la Corporation Professionnelle des Médecins du Québec, Lettre à l'Éditeur, La Presse, 6 juillet, 1977.
11. Bulletin de la Corporation Professionnelle des Médecins du Québec, Vol. 12, décembre 1972.
12. Castonguay, C. The Quebec experience: Effects on accessibility. In: National Health Insurance: Can we learn from Canada? Edité par S. Andreopoulos, John Wiley and Sons, Toronto, p. 97-125, 1975.
13. Pickering, Sir G. Medicine on the brink: Dilemma of a learned Profession. Perspective in Biology and Medicine, Printemps 1978.
14. Genest, J., et Beck, J.C. Comments on the Report on Medicare (Vol. I) of the Castonguay Commission, Province of Quebec. Can. Med. Assoc. J. 97, 1530, 1967.
15. Beck, J.C., et Genest, J. «Le volume II du Rapport de la Commission d'enquête Castonguay sur la santé et le bien-être». Union Med. Can. 96, 1117, 1967. Aussi, 97, 51, 1968.
16. Lazure, D., Ministre des Affaires Sociales, cité par Shea, M. Committee to study resident distribution in Quebec. The Medical Post, 10 mai, 1977.
17. Dion, L. Entrevue avec Lesage, G., La Presse, 14 avril, 1973, p. A-6.
18. Expérience personnelle.
19. Gingras, G. Entrevue avec Diebel, L. Montreal Gazette, 8 mai, 1972.
20. Corporation Professionnelle des Médecins du Québec. Rapport annuel, 1976-77, Table IV.
21. Turcotte, C. «Des médecins immigrants condamnent les quotas». Le Devoir, 10 décembre, 1977.
22. Forget, C., Ancien Ministre des Affaires Sociales du Québec, Correspondance avec Dr Augustin Roy, Président de la Corporation Professionnelle des Médecins du Québec, Bulletin de la Corporation, 16, p. 124-131, août 1976.
23. David, P. «Qui est donc responsable de l'escalade du coût de la santé?» Bulletin de l'Association des médecins de langue française du Canada, 11, mai-juin, 1977.
24. Bennett, J.E., and Krasny, J. Time to face up to the health care crunch, Financial Post Perspectives, 2 avril, 1977, p. 39, et 7 mai, 1977, p. 39.
25. Chiffres officiels fournis par «Le Service du Contrôle du Budget», Ministère des Affaires Sociales, Québec, janvier 1978.
26. Nowlan, D. Britain's National Health Service, Part I: Limited money, unlimited demand. Can. Med. Assoc. J. 116, 1176, 1977.
27. Thomas, L. Aspects of Biomedical Science Policy. An occasional paper. Inst. of Med., Nat. Acad. Sci. Wash. 1972, (Publié en partie dans le New Engl. J. of Med., 12 octobre, 1972).
28. Rivers, T. Reflections on a life in medicine and science. An oral history memoir. Préparé par Benison, S. Massachusetts Institute of Technology Press, 1967.
29. Peabody, F.W. The care of the patient. J.A.M.A. 88, 877, 1927.
30. McNeer, J.F., Wagner, G.S., Ginsburg, Paul B. et al. Hospital Discharge one week after acute myocardial infarction. New Engl. J. Med. 298, 229, 1978. Voir aussi l'éditorial sur ce sujet dans le même numéro par R.S. Ross.
31. Gordis, L., Naggan, L., and Tonascia, J. Pitfalls in evaluating the impact of coronary care units on mortality from myocardial infarctions. John Hopkins Med. J. 141, 287, 1977.
32. McGregor, M. «Les restrictions budgétaires dans les hôpitaux», Le Devoir, 24 novembre, 1977.

DEUXIÈME OBSTÉTRICIEN GYNÉCOLOGUE

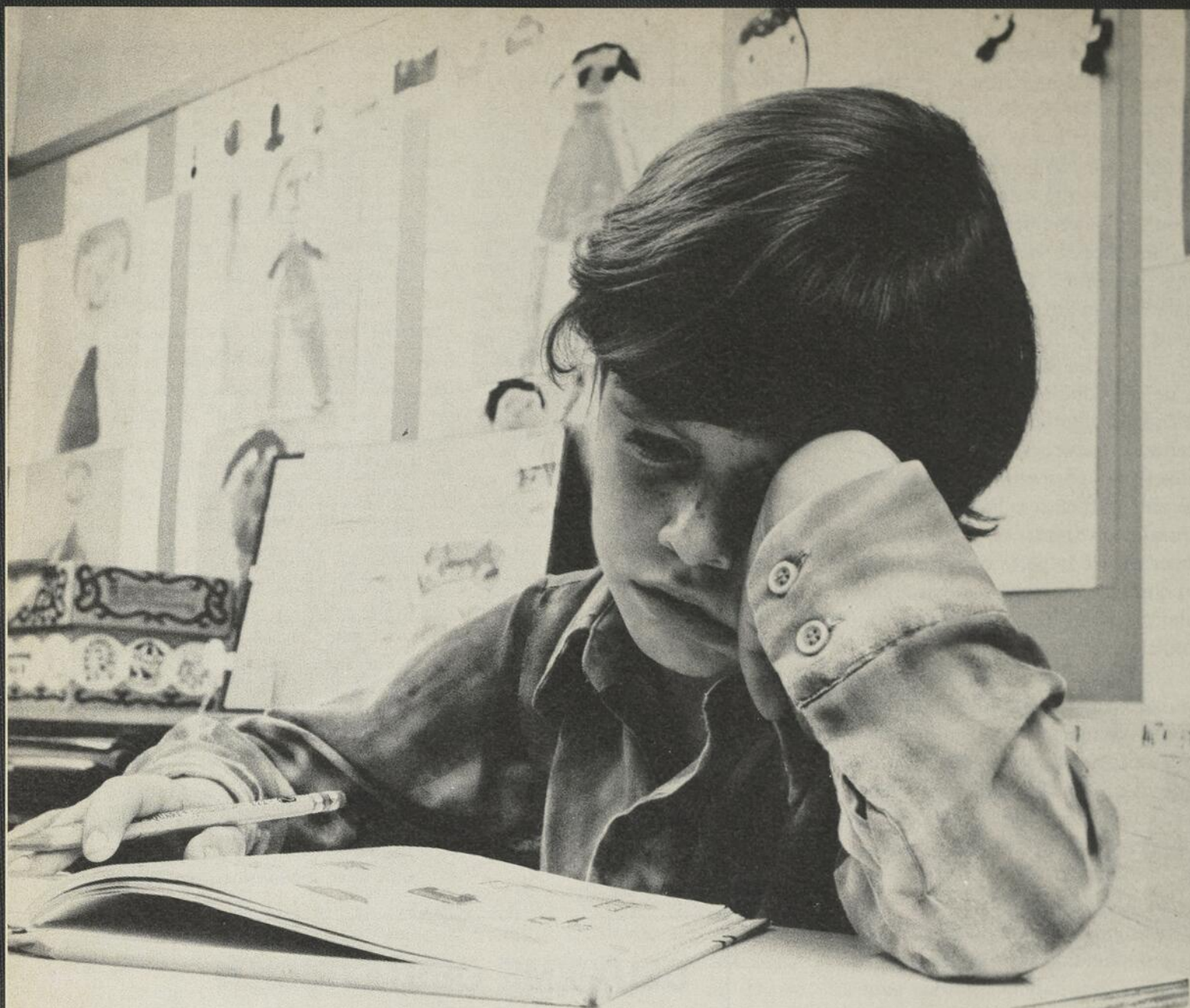
La communauté du comté de Gloucester a besoin des services d'un deuxième obstétricien gynécologue pour son hôpital régional à Bathurst qui dessert une population d'environ 80,000 personnes. L'équipe médicale comprend, outre le service de médecine générale, douze spécialistes. Le candidat devrait être un spécialiste qualifié admissible à l'enregistrement provincial. Poste très intéressant. Bilingue de préférence.

Adresser la demande de renseignements au:

**Directeur Médical
HÔPITAL GÉNÉRAL CHALEUR
Bathurst, N.-B.**

ou composer

(506) 548-8961 ou 548-2079 (res.)



Son nez enchifrené a besoin d'aide mais les antihistaminiques le rendent somnolent.

SUDAFED ne renferme pas d'antihistaminiques, mais dégage le nez et la tête enchifrenés sans rendre les jeunes enfants somnolents.

SUDAFED décongestionne les voies nasales, les trompes d'Eustache et les sinus paranasaux.

SUDAFED* sirop/comprimés
(chlorhydrate de pseudoéphédrine)

*Nom déposé



Division médicale Wellcome
Burroughs Wellcome Ltd.
LaSalle, Qué.

SUDAFED*

COMPRIMÉS / SIROP

Chlorhydrate de pseudoéphédrine
Décongestionnant

Indications: Soulagement de la congestion nasale associée à la rhinite allergique, au rhume de cerveau aigu, à la rhinite vasomotrice, à la sinusite aiguë et subaiguë, à l'otite moyenne aiguë, à l'asthme, à l'écoulement post-nasal et à la congestion des trompes d'Eustache. Peut également être utilisé comme complément aux antibiotiques, aux antihistaminiques, aux analgésiques et aux anti-tussifs dans le traitement des affections énumérées ci-dessus.

Contre-indications: Chez les sujets qui prennent des inhibiteurs de la MAO ou qui en ont pris au cours des 3 dernières semaines; chez ceux qui manifestent une hypersensibilité connue aux aminopresseurs.

Mise en garde: La pseudoéphédrine est une amine sympathicomimétique, elle doit donc être utilisée avec prudence chez les sujets souffrant d'hypertension et de diabète; chez ceux souffrant de glaucome à angle aigu constaté en clinique ou latent, de maladie coronarienne artérielle, d'insuffisance cardiaque congestive, d'hypertrophie prostatique, d'hyperthyroïdisme ou de rétention urinaire.

Effets secondaires: Comme avec les autres amines sympathicomimétiques, les effets secondaires suivants peuvent survenir: céphalées, vertige, insomnie, tremblement, confusion, stimulation du SNC, faiblesse musculaire, bouche sèche, nausée, vomissement, difficulté de miction, palpitations, oppression de la poitrine et syncope.


Surdosage: *Symptômes:* Précipitation du rythme respiratoire et du pouls, stimulation du SNC, désorientation, céphalées, bouche sèche, nausée et vomissement.


Traitement: Lavage gastrique répété au besoin. Acidifier l'urine et instituer les mesures générales de soutien. En cas de stimulation très prononcée du SNC, un barbiturique de courte action peut être administré.

Posologie: Les doses indiquées ci-dessous peuvent être administrées 3 fois par jour. Adultes et enfants âgés de plus de 6 ans: 2 cuillerées à thé de sirop ou 1 comprimé. Enfants âgés de 4 mois à 6 ans: la moitié de la dose adulte. Nourrissons jusqu'à 4 mois: ½ cuillerée à thé de sirop.

Présentation: *Sirop:* chaque 5 ml de sirop clair, rouge pourpre, avec saveur de framboises, contient 30 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine. Flacons de 100 et de 250 ml. *Comprimés:* chaque comprimé blanc, biconvexe, de 8,6 mm de diamètre, portant le code Wellcome S7A du même côté que la rainure diagonale, contient 60 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine. Boîtes de 18 comprimés et flacons de 100 et de 500.

Renseignements posologiques supplémentaires disponibles sur demande.

 Division médicale Wellcome
Burroughs Wellcome Ltd.
LaSalle, Qué.

*Nom déposé 

W-8004

Congrès à venir

1978 Octobre 11-14

51e Congrès de l'Association des médecins de langue française du Canada, Montréal.

Thème: Environnement et Santé

Inf.: André Arsenault, M.D.

(514) 866-2053

ENVIRONNEMENT

Octobre 11-13

7e Symposium international sur la médecine et le sport.

Inf.: Éducation médicale continue,

Faculté de Médecine, Université de Montréal

(514) 343-6368

SPORT-ORTHOPEDIE

Octobre 15-18

10e Congrès du Conseil canadien de la sécurité, Winnipeg

Inf.: Éducation médicale continue,

1765, boul. Saint-Laurent,

Ottawa, Ont. K1G 3V4

SECURITE ET SANTE

Octobre 16-17

2e Conférence nationale "La recherche médicale: une voie vers une meilleure santé", Ottawa. Les Canadiens pour la recherche médicale.

Inf.: C.P. 126, Westmount H3Z 2T1

(514) 937-8511 (459)

POLITIQUES SCIENTIFIQUES

Octobre 8

15e Journée clinique annuelle "André Aisenstadt", Montréal

Inf.: Jewish General Hospital

(514) 342-3111 (421)

NEUROLOGIE

Novembre 2

La neuro-ophtalmologie pédiatrique.

Hôpital Sainte-Justine,

Conf.: Dr H. Stanley Thompson (Iowa)

Inf.: Dr Jean-Louis Jacob.

OPHTALMOLOGIE

Nouveau

SOMOPHYLLIN®

aminophylline, FISONS

Une approche thérapeutique à l'aide de théophylline non alcoolisée

Le nouveau Somophyllin ne contient PAS d'alcool. C'est un avantage marqué pour ceux de vos malades qui suivent un traitement d'entretien à la théophylline et qui se trouvent ainsi à ingérer probablement d'importantes quantités d'alcool... c'est aussi un impératif vital pour les malades prenant des sédatifs, des tranquillisants, des anticoagulants, des anticonvulsivants ou des hypoglycémiantes. En outre, comme il n'y a pas d'alcool dans le Somophyllin, il ne peut entraîner un effet soporifique ou émétique. Cela est surtout significatif chez les jeunes malades et les malades âgés.

Non seulement le Somophyllin ne renferme pas d'alcool, mais il ne contient pas de sucre. Cela représente un autre avantage pour les diabétiques. Le Somophyllin favorise également l'observance du traitement par le malade et ce, de deux nouvelles façons:

Premièrement: Il est beaucoup plus concentré que les autres produits de



théophylline liquide — 300% plus concentré que le produit le plus prescrit et 50% plus concentré que tout autre produit compétitif. Les malades peuvent également diminuer leur ingestion liquidienne jusqu'à 50 cuillères à thé par jour!

Deuxièmement: Sa saveur de framboise le rend plus agréable et plus facile à prendre. Les malades doivent en prendre moins... et son goût est meilleur.

Chaque cuillère à thé de 5 ml contient 105 mg d'aminophylline équivalent à 90 mg de théophylline base. Les flacons de 237 ml sont fournis avec une mesure et un compte-gouttes pour calculer la dose chez les jeunes enfants.

Sans alcool... sans sucre... plus agréable au goût... beaucoup plus concentré.

Le nouveau Somophyllin (aminophylline en tant qu'ingrédient unique) mérite votre attention en tant que traitement de choix à la théophylline.

SOMOPHYLLIN

aminophylline, FISONS

liquide orale

Il n'est pas si difficile à prendre

FISONS

Fisons Corporation Limited
80 Melford Drive
Scarborough, Ontario M1B 2G3

SOMOPHYLLIN[®]
aminophylline, FISONS

Une approche thérapeutique à l'aide de théophylline non alcoolisée

SOMOPHYLLIN[®] bronchodilatateur buvable à l'aminophylline.
PRÉSENTATION: Bouteille de verre ambré de 237 ml. Chaque dose de 5 ml contient 105 mg d'aminophylline (équivalent à 90 mg d'une base de théophylline). N'utiliser que sur directives du médecin.

POSOLOGIE: Crise bronchospasmodique grave. ADULTES: dose initiale: 4 à 5 cuillerées à thé (5 ml). Doses subséquentes: solution titrée administrée aux six heures ou au besoin selon la réponse clinique du patient ou le niveau de théophylline dans le sérum, qui doit être de 10 à 20 ug/ml. La dose quotidienne totale ne doit pas dépasser 10 cuillerées à thé.

ENFANTS de 5 ans et plus: dose initiale: 4 à 5 mg/kg. Doses subséquentes: solution titrée administrée aux six heures ou au besoin selon la réponse clinique du patient ou le niveau de théophylline dans le sérum, qui doit être de 10 à 20 ug/ml. La dose quotidienne normale ne doit pas dépasser 15 mg/kg.

DOSE D'ENTRETIEN (24 heures) ADULTES: dose initiale: 2 cuillerées à thé (5 ml). Doses subséquentes: administrer aux 6 à 8 heures. La dose quotidienne totale doit être titrée selon la réponse clinique du patient ou le niveau de théophylline dans le sérum, qui doit être de 8 à 20 ug/ml. La dose quotidienne normale devrait être de 6 à 8 cuillerées à thé.

ENFANTS DE 5 ANS ET PLUS: dose initiale: 3 à 4 mg/kg (équivalence de théophylline) tel qu'indiqué dans le tableau suivant:

Poids lbs	Poids kg	Dose équivalente de théophylline	Dose de Somophyllin buvable
40	18	54 à 72 mg	3 à 4 ml
60	27	81 à 108 mg	4.5 à 6 ml
79	36	108 à 144 mg	6 à 8 ml
108	48	147 à 196 mg	8 à 11 ml

Doses subséquentes: administrer aux 6 à 8 heures. La dose quotidienne totale doit être titrée selon la réponse clinique du patient ou le niveau de théophylline dans le sérum, qui doit être de 8 à 20 ug/ml. La dose quotidienne normale devra être de 9 à 12 mg/kg (équivalence de théophylline).

REMARQUES:

1. Prendre avec un verre d'eau, de préférence avant les repas.
2. Compte-gouttes gradué (0.25 ml) fourni pour faciliter la posologie chez l'enfant.

EFFETS SECONDAIRES: détresse gastro-intestinale, stimulation du myocarde et du système nerveux central, dermatose, urticaire grave, variations du taux sanguin, albuminurie et diurèse. (Se référer à la monographie du produit.)

PRÉCAUTIONS: Le taux sanguin peut varier à cause de la différence qui existe dans le métabolisme des divers patients. Il faut donc administrer une dose appropriée à chacun. Il faudra mesurer le taux de théophylline du sérum et calculer la demi-durée de la théophylline afin de connaître la posologie qui convient à chacun pour maintenir le niveau thérapeutique, assurer le meilleur résultat clinique et éviter toute intoxication. On doit craindre le surdosage car on a signalé quelques décès et le collapsus cardiovasculaire périphérique est un effet possible. On doit accorder une attention particulière aux patients souffrant de maladies pulmonaires ou cardiovasculaires graves et de dysfonctionnement hépatique.

CONTRE-INDICATIONS: Patients hypersensibles à la théophylline, souffrant d'un ulcère gastro-duodénal ou de coronaropathie chez qui il faut éviter la stimulation du myocarde.

NE PAS ADMINISTRER CONCURRENTEMENT AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS À BASE DE XANTHINE.

MISE EN GARDE: Administrer avec précaution aux patients souffrant d'hypertension grave ou d'autres maladies cardiovasculaires. Ne pas administrer aux enfants de moins de 5 ans ou pesant moins de 18 kg. Chez l'enfant, la marge de sécurité excédant la dose thérapeutique est mince. Monographie professionnelle (médicale) du produit sur demande.

FISONS

Fisons Corporation Limited
80 Melford Drive
Scarborough, Ontario M1B 2G3

PAAB
CCPP

MEMBRE
ACIM

* Marques Déposées de Fisons Limited, Fisons Corporation Limited usager inscrit.

Congrès à venir

1978 Novembre 2-4

15e Congrès annuel de la Société canadienne-française de radiologie, C.H. Notre-Dame.

Inf.: Guy Cousineau, M.D.
(514) 288-0517

CANCER ET IMAGE

Novembre 23-24

Aspects nouveaux de la pathologie géographique, Paris.

Org.: Association des épidémiologistes de langue française

Inf.: Docteur Rumeau-Rouquette,
15 bis, avenue P.V. Couturier,
94800 Villejuif, France.

GENETIQUE-EPIDEMIOLOGIE-
PATHOLOGIE-MIROBIOLOGIE

Novembre 30

Conseil général de l'Association mondiale des médecins francophones, Tunis.

Inf.: Jacques Joubert, M.D.
605, Laurier, Buckingham J8L 1X8
(819) 986-6206

COOPERATION INTERNATIONALE

Décembre 2

Journées tunisiennes de diabétologie, Tunis.

Inf.: voir A.M.M.F. 30-11-78

ENDOCRINOLOGIE

Décembre 7-8

Congrès international sur les hormones stéroïdes, Tunis.

Inf.: voir A.M.M.F. 30-11-78

ENDOCRINOLOGIE

1979 Février 6-9

Assemblée annuelle du Collège Royal, Montréal.

Inf.: Robert A. Davis,
74, avenue Stanley, Ottawa K1M 1P4
(613) 746-8177

VARIES

SYNCHRONISER

la motilité du tractus
gastrointestinal supérieur

ACCÉLÉRER

le transit
gastroduodénal

Voilà l'action **UNIQUE**
du **MAXERAN** —
traitement
d'appoint
des symptômes
suivants:

- DOULEUR
ÉPIGASTRIQUE
- NAUSÉE
- VOMISSEMENT
- BRÛLEMENTS
D'ESTOMAC
- ÉRUCTIONS
- FLATULENCE

Ces malaises peuvent être reliés à une *motilité gastro-intestinale anormale* ou *a-synchrone* qui entraîne un ralentissement de la vidange gastrique et une régurgitation des sécrétions duodénales dans l'estomac. (1)

MAXERAN semble *synchroniser* les contractions du bulbe duodénal avec celles de l'antrum gastrique si elles étaient a-synchrones ou anormales.

MAXERAN *accélère* ainsi la vidange gastrique. (1)

UNIQUE

MAXERAN[®]

(Chlorhydrate de métoclopramide)

Voir page 913

(1) Johnson, A.G., British Medical Journal, 1971, 2,25-26

CCPP

5948
#880-2000F

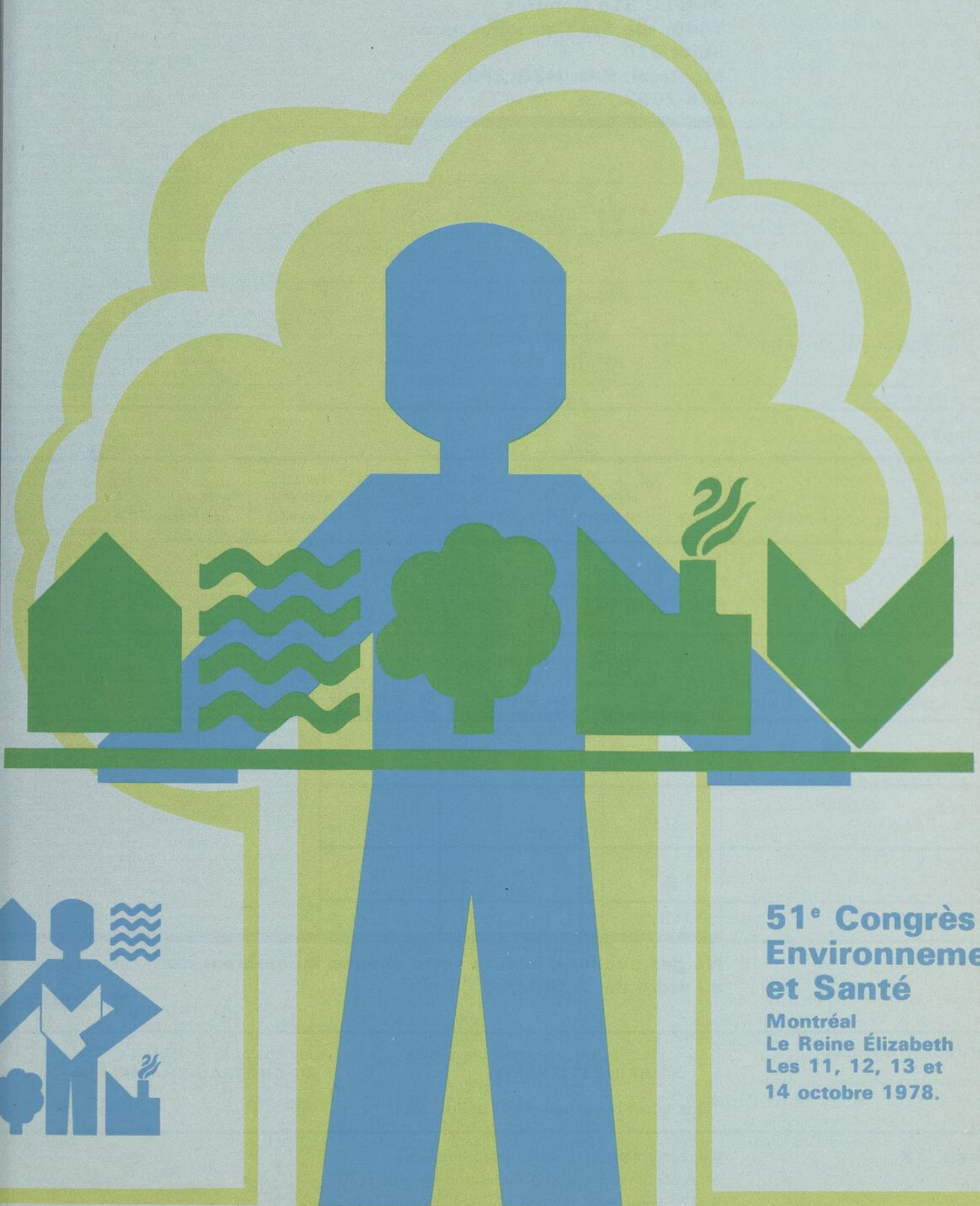
NORDIC
PHARMACEUTIQUES LTÉE
Laval, Qué. Canada

Serons-nous des nôtres?

Association des médecins de langue française du Canada

1440 rue Ste-Catherine ouest, Montréal H3G 2P9

tél. 866-2053



**51^e Congrès
Environnement
et Santé**

Montréal
Le Reine Élisabeth
Les 11, 12, 13 et
14 octobre 1978.

Fiche d'inscription

51e Congrès

les 11-12-13 et 14 octobre 1978

Environnement et Santé

Prière de remplir ce formulaire en majuscules et le retourner à:

AMFLC 51e Congrès
1440, rue Ste-Catherine ouest,
Suite 510
Montréal, P.Q. H3G 2P9
866-2053

Nom	Prénom
Adresse	
Ville	Province
C.P.	Tél.
No. de license	

Paiement

inscription	non membre		accom- pagnant(e)	int. rés. membre/ non membre		étudiant membre/ non membre		no. de personnes	\$
	membre	non membre							
Avant le 15 sept. 78	\$100.	\$120.	\$25.	\$20. / \$25.	\$3. / \$5.				
Après le 15 sept. 78	\$110.	\$130.	\$35.	\$25. / \$30.	\$3. / \$5.				

activités sociales	Prix du bloc		No. de personne
	Prix unitaire	par personne	
Entretien du petit déjeuner	\$7.	\$18.	
Vin et fromage à 19h.00 le 12 octobre	\$7.50		
Conférence Brochu à 12h.00 le 13 octobre	\$5.		
Dîner de clôture 14 octobre	\$25.		

Ne pas oublier d'inclure votre chèque au montant de:
à l'ordre de: A.M.L.F.C.

Réservation d'hôtel

S.V.P. me réserver une chambre simple une chambre double
à l'hôtel **REINE-ELIZABETH** **AU CHÂTEAU CHAMPLAIN**

Tarifs: chambre simple \$41. Double \$51.

Phomed '78

J'ai l'intention de m'inscrire au concours
Mon accompagnant(e) a l'intention de le faire
S.V.P. faites-moi parvenir un dépliant supplémentaire

MAXERAN

Modificateur de la motilité du tractus gastro-intestinal supérieur.

Indications. Gastrite sub-aiguë, gastrite chronique. Séquelles gastriques d'opérations chirurgicales telles que vagotomie, pyloroplastie.

Dans ces indications, là où il y a ralentissement de la vidange gastrique, le Maxeran soulage les symptômes tels que nausées, vomissements, douleurs épigastriques, distention abdominale, etc.

Intubation du petit intestin: Maxeran facilite et accélère l'intubation du petit intestin.

Le Maxeran (par voie injectable) a été jugé utile pour prévenir la nausée et les vomissements observés lors de l'emploi d'agents chimiothérapeutiques utilisés dans le traitement de tumeurs malignes.

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

Précautions. Les médicaments dont l'activité est du type "atropinique" ne devraient pas être utilisés en même temps que le Maxeran puisque ces médicaments tendent à annuler l'effet du Maxeran sur la motilité gastro-intestinale. Le Maxeran ne devrait pas être utilisé en association avec des ganglioplogiques ou des neuroleptiques puissants puisqu'une potentialisation de leurs effets pourrait survenir.

Le Maxeran ne devrait pas être utilisé chez des patients souffrant d'épilepsie et de syndromes extrapyramidaux à moins que les effets bénéfiques attendus dépassent les risques d'aggraver ces symptômes.

À cause des risques de manifestations extrapyramidales, le métoclopramide ne devrait pas être utilisé chez les enfants à moins que l'indication pour son usage ait été clairement établie.

Il ne faudrait pas dépasser la posologie recommandée pour le Maxeran puisqu'une posologie excédentaire ne produirait pas un effet correspondant sur le plan clinique. La posologie recommandée pour les enfants ne devrait pas non plus être dépassée.

Contre-indications. Maxeran ne devrait pas être administré à des patients en association avec les inhibiteurs de la MAO, antidépresseurs tricycliques, substances sympathicomimétiques et nourritures dont le contenu en tyramine est élevé, puisque la sûreté d'une telle association n'a pas encore été établie.

Par mesure de précaution, on devrait laisser s'écouler un intervalle de deux semaines entre l'utilisation d'une de ces substances et celle du Maxeran.

La sûreté d'emploi du Maxeran dans la grossesse n'ayant pas été établie, il est alors recommandé de ne pas utiliser le produit chez les femmes enceintes à moins que le médecin croit que les effets bénéfiques attendus dépassent les risques possibles pour le fœtus.

Posologie et administration.

Note: La dose totale quotidienne ne doit pas dépasser 0,5 mg/kg de poids corporel.

Ralentissement de la vidange gastrique

Adultes Comprimés: 1/2 à 1 comprimé (5-10 mg) trois ou quatre fois par jour avant les repas. **Liquide:** 5-10 ml (5-10 mg) trois ou quatre fois par jour avant les repas.

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

Enfants (5 à 14 ans) Liquide: 2,5 à 5 ml (2,5-5 mg) trois fois par jour avant les repas.

Prévention de la nausée et des vomissements reliés à l'emploi de la chimiothérapie lors du traitement de tumeurs malignes

Adultes Ampoules: Une ampoule (10 mg) I.V. injectée lentement sur une période d'une minute, quinze (15) minutes avant l'administration d'agent(s) chimiothérapeutique(s).

Intubation du petit intestin

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

Enfants (5 à 14 ans) 2,5 à 5 ml (2,5-5 mg)

Présentation Comprimés. Chaque comprimé blanc sécable contient 10 mg de chlorhydrate de métoclopramide. Flacons de 100, 500 et 2500 comprimés. **Liquide.** Chaque ml contient 1 mg de chlorhydrate de métoclopramide. Flacons de 110 ml et 450 ml. **Ampoules.** Chaque ampoule de 2 ml contient 10 mg de chlorhydrate de métoclopramide dans une solution claire et incolore. Conserver à l'abri de la lumière et de la chaleur. Boîtes de 5 et 50 ampoules. Monographie du produit disponible sur demande.

HÔPITAUX ET INSTITUTIONS

HÔTEL-DIEU DE MONTRÉAL

Veillez prendre avis que le Comité de sélection pour l'élection prochaine d'un nouvel Exécutif du Conseil des Médecins et Dentistes de l'Hôtel-Dieu de Montréal, d'un représentant du C.M.D. au Conseil Consultatif du personnel clinique et d'un représentant du C.M.D. au Comité d'enseignement du Centre hospitalier, propose les nominations suivantes:

A) Comité exécutif du Conseil des Médecins et Dentistes:

Président:

docteur Yvan Boivin

Vice-président:

docteur Jacques Cantin

Secrétaire:

docteur Pierre Leblanc

Membres:

docteur Benoît Labrecque

docteur Richard Michaud

B) Conseil consultatif du personnel clinique (Représentant du C.M.D.)

docteur Benoît Labrecque

C) Comité d'enseignement du Centre hospitalier (Représentant du C.M.D.)

docteur Yves-M. Dagenais

HÔTEL-DIEU DE QUÉBEC

Admissions au Conseil des Médecins et Dentistes

Luc Bélanger, en recherche et en biochimie médicale.

Pierre Bolduc, en cardiologie.

Antoine Desgagné, en chirurgie plastique.

Fernande Soucy-Hirtle, en médecine générale au Centre de l'Ouïe et de la Parole.

Nomination de chefs de services

Jean-Marie Loïsel, au département de biologie médicale.

Yvon Ouellet, au service de médecine. Marc Dorion, au service de radiologie diagnostique.

Gilles Crépin, au service de pédiatrie. Didier Dufour, au service hospitalier de la recherche universitaire et clinique.

HÔPITAL SANTA CABRINI

La composition du nouveau Comité Exécutif du CMD pour l'année 1978-1979 est la suivante:

Robert Legault — président

Habib Daoud — 1er vice-président

François Croteau — 2ième vice-président

Marc André Lemire — secrétaire

Dushyant B. Sahai — trésorier

HÔPITAL ST-FRANÇOIS D'ASSISE

Au cours de l'assemblée annuelle tenue le 13 juin 1978, les membres du Conseil des médecins et dentistes de l'Hôpital Saint-François d'Assise ont procédé à l'élection de leur Comité Exécutif pour l'année 1978-1979. Le Comité Exécutif (78-79) est donc composé des membres suivantes:

Président: docteur André Gilbert

Vice-président: docteur Michel Marois

Secrétaire-trésorier: docteur Jean Belhumeur

Membre: docteur Pierre Langlois

Membre: docteur Pierre Morency

Directeur général: Jean-Jacques Minguy

Directeur des services professionnels: docteur Gérard Roy

Le Conseil des médecins et dentistes a également désigné le docteur Guy Morin, représentant des médecins au Conseil consultatif du personnel clinique de notre hôpital.

Le docteur Marcel Lacerte est représentant des médecins au Conseil d'administration.

HÔPITAL SAINTE-JUSTINE

Le Centre d'information sur la santé de l'enfant (CISE) est d'heureux d'annoncer la parution de la troisième édition de: "Enfance et adolescence inadaptées — Catalogue des ouvrages de la collection des "Sciences du comportement" dont la première édition fut publiée sous le titre: "Enfance et adolescence inadaptées. Catalogue des ouvrages du C.I.E.A.I." en mars 1973. L'ouvrage comprend la description bibliographique de tous les livres et documents de la collection, soit 4,700 titres accompagnés d'un index des auteurs et des index-sujets appropriés.

On peut se le procurer en faisant parvenir un mandat-poste ou un chèque au montant de \$30.00 à l'Hôpital Sainte-Justine.

CENTRE DE RÉADAPTATION LETHBRIDGE

Le docteur Yves Roland Talbot, spécialiste en pédiatrie et en thérapie familiale, s'est joint à titre de consultant au personnel du Centre de Réadaptation Lethbridge.

Diplômé de Sherbrooke, le docteur Talbot arrive au Centre Lethbridge après un séjour au Children's Hospital de Philadelphie, où il faisait partie du personnel de la division de néonatalogie, et au Philadelphia Child Guidance Clinic. En plus de son travail au Centre, il sera chargé de cours de pédiatrie au Montreal Children's Hospital et à l'Université McGill et enseignera, en outre, la médecine familiale à l'Université McGill.

NORDIC
PHARMACEUTIQUES LTÉE
Laval, Qué. Canada

5948
#880-2000F

CCPP

Lorsque des effets cliniques de courte durée,
rapidement éliminés et non cumulatifs sont souhaitables...¹

Serax.* Le choix 'logique'

OXAZÉPAM

Serax (oxazépam) possède les caractéristiques propres à tous les anxiolytiques benzodiazépiniques; toutefois, son profil pharmacocinétique unique le différencie nettement de toutes les benzodiazépines à longue durée d'action. Etant donné que Serax a une demi-vie biologique moyenne relativement courte (environ 8 heures), ce produit constitue le choix logique lorsqu'une courte durée d'action est souhaitable.

Serax au coucher

"L'oxazépam (Serax) n'a pas de métabolites actifs et semble être un bon hypnotique pour les personnes ne requérant pas d'effet anxiolytique pendant la journée."²

Pour les patients âgés

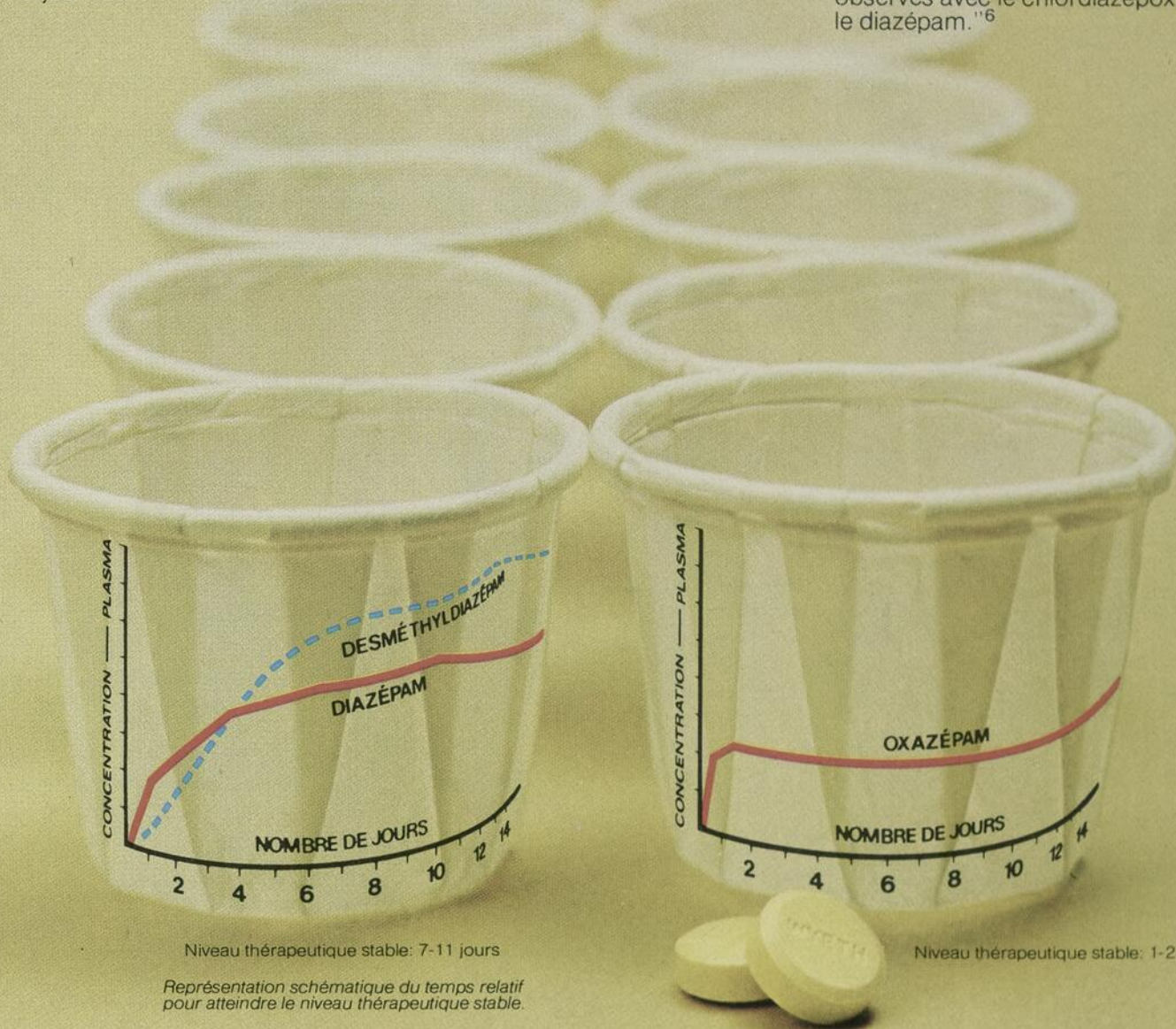
"A la différence d'autres benzodiazépines, oxazépam (Serax) n'a pas de métabolites actifs prolongeant son effet et est non cumulatif. Ces facteurs font que l'oxazépam (Serax) est un agent tout particulièrement indiqué pour les patients âgés."³

"L'oxazépam (Serax) possède des caractéristiques métaboliques et physiologiques intéressantes qui indiquent que son emploi doit être particulièrement utile et sûr pour les patients âgés."⁴

Dans la maladie organique

"Selon notre expérience... il s'agit par conséquent d'un sédatif efficace dont la demi-vie biologique est relativement courte; son principal métabolite est pharmacologiquement inactif, et, ce qui est encore plus important, au contraire du diazépam, le médicament est éliminé de façon normale même en présence d'une affection hépatique parenchymale chronique ou aiguë."⁵

"Etant donné que l'oxazépam (Serax) est métabolisé assez rapidement en un produit psychopharmacologiquement inactif, les effets cumulatifs pendant la thérapie chronique sont bien moins importants que ceux observés avec le chlordiazépoxyde ou le diazépam."⁶



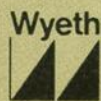
Niveau thérapeutique stable: 7-11 jours

Représentation schématique du temps relatif pour atteindre le niveau thérapeutique stable.

Niveau thérapeutique stable: 1-2 jours

**Considérez la différence.
Considérez les bénéfiques.
Considérez Serax.**

OXAZÉPAM



Wyeth Ltée, Toronto

Guide thérapeutique en page 652

Serax*

OXAZÉPAM

Le choix "logique."

INDICATIONS: Pour traiter l'anxiété, la tension, l'appréhension, l'agitation, l'irritabilité, l'insomnie et l'anxiété qui accompagnent la dépression, par ex. dans les dépressions réactionnelles transitoires, la réaction psychoneurotique, la réaction psychophysiologique, les troubles du comportement chez le vieillard ou les dérangements de la personnalité. Enfin, dans l'anxiété secondaire à une maladie organique, d'alcoolisme et syndrome de sevrage à l'alcoolisme.

CONTRE-INDICATIONS: Le produit n'est pas recommandé chez l'enfant de moins de 6 ans. La posologie chez l'enfant de 6 à 12 ans n'a pas été établie avec précision. Contre-indiqué chez les malades ayant eu des épisodes antérieurs d'hypersensibilité à l'oxazépam. Pas indiqué dans les psychoses.

MISE EN GARDE: Les malades sur pied risquent de ressentir de la somnolence ou des étourdissements, ou de tolérer moins bien l'alcool, il faudra les avertir de ne pas conduire d'auto ni de se servir de machines de maniement dangereux. On a rapporté quelques tentatives de suicide au cours desquelles la plus forte dose ingérée dépassait 600 mg. Pendant les longues cures, il est conseillé de procéder périodiquement à des hémogrammes et des épreuves de la fonction hépatique. Si des éruptions ou autres symptômes d'hypersensibilité devaient survenir, on suspendrait le traitement à l'oxazépam et on prendrait les moyens de traitement symptomatique appropriés. Les réactions d'hypotension sont rares mais il faut employer le produit prudemment dans les cas où des complications résulteraient d'une chute de tension, surtout chez les personnes d'un certain âge. Chez certains malades qui présentaient une dépendance médicamenteuse sous l'influence d'un long surdosage, on a noté des réactions défavorables au moment du sevrage. Surveiller attentivement les doses et les quantités prescrites, surtout chez les malades enclins à forcer la dose; les doses excessives longtemps prolongées chez des malades prédisposés (alcooliques, pharmacomanes, etc.) peuvent se traduire par un état de dépendance ou d'accoutumance. Il faudra réduire graduellement la posologie après administration de fortes doses prises pendant de longues périodes, pour éviter d'éventuelles crises épileptiformes. Les symptômes de sevrage qui résultent d'un arrêt brusque de la médication sont similaires à ceux qu'on observe avec les barbituriques.

Il n'est pas démontré que l'utilisation en cas de grossesse soit bénéfique. De ce fait, ne pas prendre l'oxazépam pendant le premier trimestre de la grossesse, à moins que le médecin juge que l'emploi du médicament sera bénéfique même en considérant le risque que le foetus peut en être affecté.

EFFETS SECONDAIRES: Il est rare qu'ils imposent l'abandon de la médication. Une somnolence transitoire survient au début du traitement. Si elle persiste, réduire la posologie. Dans quelques cas, étourdissement, vertige, céphalée et, plus rarement, de la syncope ont été aussi observés. Des réactions paradoxales bénignes, par ex. excitation, stimulation de l'émotivité, sont survenues chez des malades psychiatriques. Si elles surviennent, c'est au cours des 2 premières semaines du traitement. Eruptions cutanées bénignes, leucopénie, troubles fonctionnels du foie et nausée, oedèmes, difficulté d'élocution, tremblement, altération de la libido et léthargie ont été rarement signalés. En de rares cas, on a observé de l'ataxie.

POSOLOGIE: Syndrome d'anxiété de gravité variable, de bénigne à modérée: 10 à 15 mg, 3 ou 4 fois par jour. Syndrome d'anxiété grave, etc.: de 15 à 30 mg, 3 ou 4 fois par jour. Troubles du comportement en gérontologie: dose d'attaque de 10 mg, 3 fois par jour à porter prudemment à 15 mg, 3 ou 4 fois par jour. Syndrome d'anxiété résiduelle chez l'alcoolique et dans les cas de sevrage: 15 à 30 mg, 3 ou 4 fois par jour.

PRÉSENTATION: Chaque comprimé sécable contient: 10 mg (jaune pâle), 15 mg (jaune) ou 30 mg (blanc) d'oxazépam. Poids du comprimé: 190 mg. Teneur en calories: 0.5 cal./comprimé. Flacons de 100 et 500.

RÉFÉRENCES: 1. Greenblatt, D.J., Shader, R.I., Koch-Weser, J.: Pharmacokinetics In Clinical Medicine: Oxazepam Versus Other Benzodiazepines, *Diseases of the Nervous System*, 36:5:2:6-13, May, 1975. 2. Bianchi, G.N., The Rational Use of Anxiolytics, *New Zealand Medical Journal*, 83:563, 303-308, May, 1976. 3. Ayd, F.J., Oxazepam: An Overview, *Diseases of the Nervous System*, 36:5:2:14-16, May, 1975. 4. Merles, S., Koepke, H.H.: The Use of Oxazepam in Elderly Patients, *Diseases of the Nervous System* 36:5:2: 27-29, May, 1975. 5. Shull, H.J., Jr., Wilkinson, G.R., Johnson, R., Schenker, S.: Normal Disposition of Oxazepam in Acute Viral Hepatitis and Cirrhosis, *Annals of Internal Medicine*, 84:420-425, 1976. 6. Greenblatt, D.J., Shader, R.I.: Thérapie aux Benzodiazépines, *New England Journal of Medicine*, 291: 1011-1015, 1239-1243, 1974.



Wyeth Ltée, Downsview, Ontario M3M 3A8
*Marque Déposée

ASSOCIATIONS

51e CONGRÈS DE L'A.M.L.F.C.

Le 51e Congrès de l'A.M.L.F.C. se tiendra à Montréal du 11 au 14 octobre 1978. Le programme scientifique se lit comme suit:

ENVIRONNEMENT ET SANTÉ

Mercredi 11 octobre

Réception de bienvenue

Jeudi 12 octobre

LA MAISON

Introduction

Jacques Nantel

Les additifs alimentaires: les études effectuées en laboratoire garantissent-elles leur innocuité?

Gabriel Plaa

Les pesticides et les fertilisants affectent-ils la qualité des aliments?

Gilles Emond

Les produits chimiques domestiques: quels sont les plus dangereux pour nos enfants?

Luc Chicoine

Diète et athérosclérose

Jacques Le Lorier

Les fibres alimentaires: quel est leur rôle dans notre régime alimentaire?

Maurice Verdy

La maison et son environnement: aide ou empêchement au développement des enfants

Albert Plante

A qui et à quoi sert l'habitat familial:

Assemblée générale

LE TRAVAIL

Introduction

Yvon Gauthier

La santé de l'équipe médicale et l'agression microbiologique en milieu hospitalier

Jean Robert

L'environnement de la salle d'opération: vision globale et solution globale

Louis Authier

Vulnérabilité psychologique du médecin: revue des faits et essai d'interprétation

Jean-François Saucier

Le yoga, la relaxation, la méditation ou la rétroaction biologique?

Yves Lamontagne

Le travail du médecin, défi ou piège?

Assemblée générale

Vendredi 13 octobre

LE MILIEU RURAL

Introduction

Jean-Jacques Jasmin

L'élevage industriel et la contamination microbienne de l'environnement et... des microbes eux-mêmes

Maurice Panisset

L'utilisation des médicaments en industrie animale: conséquences prévisibles sur la santé humaine

Jean-Claude Panisset

Les animaux domestiques et les risques de Zoonose

Paul Marois

Les pesticides, insecticides et herbicides dans l'environnement: un risque acceptable, une nécessité indiscutable ou un exemple d'abus?

Albert Nantel

Les champs électriques produits par les lignes de transport à haute tension ont-ils des effets physiopathologiques spécifiques chez l'humain?

Jacques Billette

Nourrir une population sans l'agresser!

Assemblée générale

Conférence Brochu

Les droits des handicapés

Gustave Gingras

LE MILIEU URBAIN

Introduction

Henri Laborit

La pollution atmosphérique et ses effets sur le système respiratoire humain

Francine Aubry

Nos artères sont-elles indifférentes à la qualité de l'eau?

Claire Rivard

L'eau vecteur de maladies virales

Pierre Payment

La consommation de drogues à des fins non médicales: son profit et ses conséquences sur le style de vie

Jean Wilkins

L'appauvrissement de la santé et la démotion du petit salarié urbain

Astrid Lefebvre-Girouard

La ville pour ou contre l'homme

Assemblée générale

Samedi 14 octobre

LA SYNTHÈSE

Introduction

Fernand Seguin

De l'éthique, des justifications et des crédulités dans l'état moderne

Rodrigue Johnson

Le médecin, l'état, l'environnement et la qualité de la vie (aspects juridiques)

Jean-Louis Baudouin

La nouvelle grille

Henri Laborit

La santé par et en dépit de l'environnement

Assemblée générale

glucophage®

INDICATIONS:

Contrôle de l'hyperglycémie chez les patients dont le diabète répond au traitement avec le Glucophage. Traitement du diabète stable, bénin, non cétosique, du type adulte ou survenant à la maturité, lequel ne peut être contrôlé par une diète appropriée, l'exercice et la perte de poids, lorsque l'emploi de l'insuline n'est pas recommandé et lorsque ce patient ne répond pas adéquatement au traitement avec les sulfonylurées. Le Glucophage peut être utile pour le traitement des patients diabétiques obèses.

CONTRE-INDICATIONS:

- Sensibilité connue ou allergie à ce médicament.
- Diabète instable et/ou insulino-prive, ceto-acidose et coma.
- En présence de pathologie hépatique et rénale ou lorsque l'état de la fonction rénale n'est pas connu et chez les patients dont le taux de créatinine sérique dépasse 1.5 mg/100 ml.
- Chez les patients souffrant de déshydratation prononcée.
- Dans les cas de collapsus cardiovasculaire ou états pathologiques reliés à l'hypoxémie tels que l'insuffisance cardiorespiratoire, lesquels accompagnent souvent un état d'hyperlactacidémie.
- Chez les patients avec un passé d'acidose lactique.
- Dans l'alcoolisme chronique.
- Quand un patient subit des examens médicaux ou de diagnostic, tels que la pyélographie intraveineuse ou l'angiographie, pouvant provoquer une oligurie fonctionnelle temporaire. (Voir Précautions.)
- Durant la grossesse.

AVERTISSEMENTS:

L'emploi du Glucophage ne peut prévenir le développement des complications particulières au diabète.

L'emploi du Glucophage doit être envisagé comme traitement additionnel à la diète et non comme substitut à celle-ci. Le traitement avec le Glucophage devrait être arrêté immédiatement en présence d'acidose lactique. L'acidose lactique peut survenir durant un traitement avec les biguanides et quelques cas ont été observés avec la metformine. La plupart étaient des cas compliqués par une insuffisance rénale fonctionnelle ou organique importante ou par une insuffisance hépatique grave. Dans quelques rares cas, on a soupçonné une nécrose hépatique, une pancréatite aiguë, un surdosage, une pyélographie intraveineuse et une aortographie comme ayant contribué à cet état. (Voir Effets secondaires.)

Le risque d'acidose lactique augmente avec la dysfonction rénale, avec la perturbation de la clearance de la créatinine et avec l'âge du patient. Les patients dont le taux de créatinine sérique est au-dessus de la limite supérieure permise ne devraient pas recevoir la metformine.

Discontinuer le traitement avec le Glucophage deux jours avant une pyélographie intraveineuse ou une angiographie et reprendre celui-ci après vérification de la fonction rénale. Arrêter le traitement deux jours avant les opérations chirurgicales.

Les patients devraient être avertis de ne pas faire une consommation excessive d'alcool. L'alcool, chez un patient diabétique, peut produire une hyperlactacidémie.

PRÉCAUTIONS:

Choix du patient et examens périodiques:

Le choix judicieux des patients est important. Il est essentiel de bien surveiller le régime alimentaire et d'ajuster soigneusement la posologie.

Interactions médicamenteuses avec la metformine:

Quand le Glucophage est utilisé avec une sulfonylurée, il faut se rappeler que certains médicaments tels que: sulfamides à action prolongée, tuberculostatiques, phénylbutazone, clofibrate, inhibiteurs de la monoamine oxydase, salicylates, probenecid et propranolol peuvent potentialiser l'effet de cette sulfonylurée.

Certains médicaments ont tendance à produire de l'hyperglycémie et peuvent induire à une perte de contrôle de la glycémie. Ceux-ci incluent: diurétiques (thiazides, furosemide), les corticostéroïdes, les contraceptifs oraux (estrogène et progestérone) et l'acide nicotinique.

EFFETS SECONDAIRES:

Les effets secondaires les plus souvent rapportés sont: goût métallique dans la bouche, douleur épigastrique, nausée et vomissement; rarement: de la diarrhée et de l'anorexie. La plupart de ces réactions sont transitoires et peuvent être contrôlées en réduisant la posologie ou en cessant le traitement.

POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI:

On devrait, chez un patient diabétique, déterminer sur une base individuelle la posologie minimale permettant une réduction adéquate du taux de glycémie.

La posologie initiale habituelle est un comprimé (0.5 g) trois fois par jour. La dose maximale ne devrait pas dépasser 2.5 grammes (5 comprimés) par jour. Dans le but de minimiser l'intolérance gastrique, telle que nausée et vomissement, Glucophage devrait être pris avec de la nourriture dans la mesure du possible.

PRÉSENTATION:

Comprimés blancs, ronds, convexes, sécables, imprimés NORDIC, dosés à 500 mg chacun. Flacons de 100 et 500 comprimés.

NORDIC
PHARMACEUTIQUES LTÉE
Laval, Qué. Canada.

ASSOCIATIONS

ASSOCIATION MONDIALE DES MÉDECINS FRANCOPHONES

QUATRIÈME RÉUNION DU CONSEIL GÉNÉRAL DE L'A.M.M.F.

La quatrième réunion du Conseil Général de l'Association Mondiale des Médecins Francophones aura lieu à Tunis le 30 novembre 1978. Cette réunion sera suivie de l'Assemblée Générale des membres. Les délégués de plus de vingt pays francophones sont attendus à ces assises qui se termineront par une table-ronde ayant pour objet de discuter des échanges et de l'intégration de l'A.M.M.F. aux vastes programmes de l'A.C.D.I., du C.R.D.I. et de l'A.C.C.T. etc. ... De plus les participants pourront participer aux "Journées Tunisiennes de Diabétologie" le 2 décembre et au "Congrès International sur les Hormones Stéroïdes" les 7 et 8 décembre 1978.

L'A.M.M.F. souhaite la bienvenue à tous ses membres et délégués, ainsi qu'à tous ceux que la coopération médicale internationale intéresse. Pour tout renseignement: communiquer avec le docteur Jacques Joubert, sec. gén. de l'A.M.M.F., 605 rue Laurier, Buckingham, P.Q. J8L 1X8 (819) 986-6206.

CONSEIL DES SCIENCES DU CANADA

ACCROÎTRE LE SOUTIEN POUR LA SCIENCE AU CANADA

Lors de sa réunion d'avril, le Conseil des sciences a approuvé la version préliminaire d'une déclaration demandant au gouvernement fédéral d'adopter une politique de croissance vigoureuse du soutien à la recherche et au développement technique. La déclaration intitulée: «Le support de la recherche au Canada — un investissement qui s'impose» a été rédigée par le Groupe d'étude sur la recherche au Canada pour le Conseil des sciences. Depuis la publication de cette déclaration, le Ministre d'Etat aux Sciences et à la Technologie, l'honorable Judd Buchanan, a annoncé de nouvelles mesures visant à renforcer et à encourager la recherche et le développement au Canada. Quelques remarques concernant ces mesures, adressées au Ministre, sont incluses avec la déclaration.

Le Dr Claude Fortier, vice-président du Conseil des sciences, a présenté cette déclaration lors d'un colloque de la Société royale qui a eu lieu à London, Ont., le 7 juin 1978. Des exemplaires sont disponibles en communiquant avec Jill Stainforth au (613) 995-6954.

SOCIÉTÉ ROYALE DU CANADA

La Société royale du Canada a reconnu le mérite de cinq Canadiens distingués, dont deux sont membres de la Société, pour la qualité de leurs travaux dans leurs domaines respectifs ainsi que pour leur apport important à l'épanouissement de la culture et de la science au Canada:

J.A. Beaulieu

— La Médaille Thomas W. Eadie
Henri Ellenberger

— La Médaille Jason A. Hannah
Carl Klinck, F.R.S.C.

— La Médaille Lorne Pierce
F.K. North

— La Bourse Brancroft
Louis Siminovitch, F.R.S.C.

— La Médaille Flavell

La Société a accordé à chacun d'eux une subvention de mille dollars.

Les distinctions ont été présentées aux lauréats lors du banquet annuel de la Société le 5 juin 1978 dans le cadre de l'Assemblée annuelle de la Société.

SOCIÉTÉ CANADIENNE DE MICROBIOLOGIE

Lauréat pour 1978 de la Société canadienne des microbiologistes, le docteur Sorin Sonea a reçu récemment, au cours d'une réunion solennelle, le prix que lui vaut son mérite.

Directeur du département de microbiologie et d'immunologie de l'Université de Montréal où il est entré en 1950, le docteur Sonea est un chercheur réputé dans le champ des bactéries pathogènes et de leur génétique.

Dans le domaine de l'éducation, il a, avec ses collègues, considérablement développé l'enseignement de la microbiologie et de l'immunologie. Depuis qu'il dirige son département, plus de cent candidats ont reçu, dans cette spécialité, des diplômes de M.Sc. ou de Ph.D.

ASSOCIATION DES PSYCHIATRES DU QUÉBEC

Lors de la réunion générale annuelle de l'Association des Psychiatres du Québec, les membres se sont élu un nouveau Conseil d'administration pour l'exercice 1978-1979. Ce sont:

Président:

docteur Jean Leblanc

Vice-président

docteur Paul-André Gauthier

Secrétaire:

docteur André Beaudoin

Trésorier:

docteur Guy Pomerleau

Conseillers:

docteur Léon-M. LaRouche

docteur Richard Michaud

docteur Albert Plante

recon-
dinin-
la So-
avaux
si que
nouis-
ce au

Enfin

annab

e

d'eux

s aux
de la
re de

é ca-
doc-
t, au
prix

micro-
risté
0, le
éputé
gènes

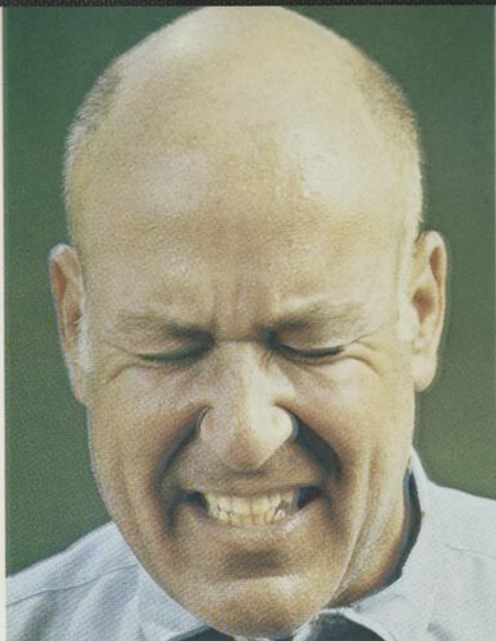
il a
dé-
obol-
l di-
can-
des

elle
Jés-
reau
rice

DA



**diminuez
la
fréquence
et la
gravité
des
attaques
d'angor**



indéral*

(PROPRANOLOL)

le premier bloqueur des récepteurs bêta-adrénergiques

un important progrès dans le traitement médical de l'angor

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

INDÉRAL procure les avantages suivants:

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

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

indéral réduit la fréquence et la gravité des crises angineuses.



*déposé



Fabrication canadienne selon accord avec IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED
Renseignements servant à la rédaction des ordonnances sur la page suivante
division de Ayerst, McKenna & Harrison, Limitée
Montréal, Canada

LABORATOIRES AYERST

Il n'y a pas de substitut
pour la qualité

Ayerst

indéral*

(PROPRANOLOL)

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

Il n'y a pas de substitut pour la qualité

Ayerst

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

Fabrication canadienne selon accord avec
IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED

*déposé

NÉCROLOGIE

LE DOCTEUR SERGE POTVIN

Le docteur Serge Potvin est décédé le 5 octobre 1977, à l'âge de 32 ans.

Il avait obtenu son doctorat en médecine en 1970 à l'Université de Montréal.

LE DOCTEUR HECTOR PRUD'HOMME

Le docteur Hector Prud'homme est décédé le 13 janvier 1977, à l'âge de 88 ans.

Il fit ses études classiques au Collège de Sainte-Thérèse et sa médecine à l'Université Laval de Montréal où il obtint son doctorat en 1918.

Il choisit de s'installer dès ce moment rue Beaubien près du boulevard Saint-Denis, à titre d'omnipraticien où il pratiqua durant 60 ans dans la paroisse Saint-Édouard. Il fut conseiller municipal de la Ville de Montréal.

LE DOCTEUR LOUIS TOUCHETTE

Le docteur Louis Touchette est décédé le 29 octobre 1977, à l'âge de 58 ans. Diplômé en 1954 de l'Université Laval, il était membre du conseil des médecins à l'Hôpital du Saint-Sacrement et au Jeffery Hale Hospital.

LE DOCTEUR ÉMILE BEAULIEU

Le docteur Émile Beaulieu est décédé le 15 octobre 1977 à l'âge de 75 ans.

Il avait obtenu son doctorat en médecine à l'Université Laval en 1928. Il exerça sa profession d'omnipraticien à Port Alfred durant toute sa carrière.

Il était membre du conseil des médecins à l'Hôpital du Saint-Sacrement et au Jeffery Hale Hospital.

LE DOCTEUR JULES CANTIN

Le docteur Jules Cantin, diplômé de Laval en 1939, est décédé le 30 avril 1978, à l'âge de 60 ans. Il exerçait sa profession à Saint-Ferdinand, Halifax.

LE DOCTEUR ROLAND DÉCARIE

Le docteur Roland Décarie est décédé à Montréal le 13 avril 1978, à l'âge de 74 ans.

Né à Montréal, il avait obtenu son doctorat en médecine en 1930 à l'Université de Montréal et fait à Paris des études complémentaires en chirurgie générale.

A son retour d'Europe, il entra dans le service de chirurgie de l'Hôpital Notre-Dame où il participa à l'enseignement clinique.

Il fut l'un des membres fondateurs de l'Association des Bureaux médicaux du Québec et il occupa également un poste de gouverneur au Collège des Médecins.

Il était père du docteur Michel Décarie, neuro-chirurgien, à qui s'adressent ainsi qu'à la famille les condoléances de L'Union Médicale du Canada.

LE DOCTEUR PIERRE FRÉGEAU

Le docteur Pierre Fréreau est décédé à Ste-Julie de Verchères le 15 juin 1978, à l'âge de 54 ans. Il avait obtenu son doctorat en 1952 à l'Université de Montréal.

LE DOCTEUR ANDRÉ HÉBERT

Le docteur André Hébert, psychiatre de l'Hôpital Douglas de Verdun, est décédé le 26 mai 1978 à l'âge de 32 ans.

Il avait obtenu son doctorat à Laval en 1969; il obtint son certificat de spécialiste en 1973 du Collège des Médecins du Québec.

LA MALADIE DE HODGKIN

ÉTUDE DE 99 CAS SUR UNE PÉRIODE DE 10 ANS

Jean-Marie DELAGE¹, Agathe BARRY, Claude PETITCLERC, Bertrand VILLENEUVE, François JOBIN,
Gertrude LEHNER-NETSCH, Jean LYONNAIS et Pierre F. LEBLOND

En 1940, à peine 6% des patients souffrant de maladie de Hodgkin atteignaient 5 ans de survie. Aujourd'hui, on approche une survie moyenne de 70% à 5 ans¹. Un changement aussi radical tient à plusieurs facteurs parmi lesquels il faut signaler l'utilisation de doses "tumoricides" en radiothérapie, l'avènement de la polychimiothérapie, pour les formes étendues, et la délimitation plus précise du stade de la maladie à son début. L'amélioration des techniques radiologiques et biopsiques ainsi que la pratique de la laparotomie et de la laparoscopie ont considérablement amélioré la précision de l'exploration initiale. Au cours des dix dernières années, nous avons soumis nos patients à un programme thérapeutique qui comportait, outre le traitement d'attaque, un traitement d'entretien gradué selon la gravité clinique. Nous rapportons les résultats, essentiellement sous forme de survie globale, le but de cette étude étant d'abord et avant tout de savoir si l'entretien systématique que nous avons pratiqué comporte ou non des avantages. La question de l'indication du traitement d'entretien n'est pas neuve². Rarement a-t-elle, à notre connaissance, été étudiée sur une aussi longue période.

Matériel et méthodes

Nous rapportons 99 cas. Il s'agit de patients nouveaux, jamais

¹ Département de médecine, Faculté de médecine, Université Laval et Centre d'hématologie et d'immunologie clinique, Hôpital du Saint-Sacrement, 1050, Chemin Ste-Foy, Québec (Canada) G1S 4L8.

traités antérieurement. Le stade clinique a été établi selon les critères de Ann Arbor. Il va de soi qu'un reclassement a dû être opéré rétrospectivement car des malades avaient été classés stade IV selon Paris-Rye qui, selon Ann Arbor, étaient de stade moins avancé. La classification anatomo-pathologique a été établie selon Lukes et Collins. Les modalités de traitement sont exposées au Tableau I. On peut

patients de stade III A, 6 ont été traités par l'irradiation ganglionnaire totale tandis que 7 ont été soumis à la polychimiothérapie. L'entretien a, lui aussi, varié avec le temps. L'ajustement des doses d'après les réactions du malade a été fait selon des critères désormais classiques et sur lesquels il n'apparaît pas utile de donner des détails.

L'étude commence en 1967 et se termine au 31 décembre 1977,

TABLEAU I
PROGRAMME DE TRAITEMENT
ATTAQUE

STADES		
I A	}	Radiothérapie (mantelet ou y inversé) précédée d'un cycle de MOPP
II A		
III A		Irradiation ganglionnaire totale précédée de 2 MOPP ou polychimiothérapie d'emblée
I B	}	Polychimiothérapie (MOPP) (au début 6 cycles, maintenant 9 cycles d'attaque pour les IV B)
II B		
III B		
IV A		
IV B		

ENTRETIEN

- Au début (1967), vinblastine mensuelle.
- Depuis 1971: 2 MOPP par année pendant 2 ans puis 3 ou 4 mois de cyclophosphamide par année pour deux autres années dans les stades I à III A. Les III B, IV A et IV B reçoivent en 48 mois d'entretien 8 cycles de MOPP et 12 mois de cyclophosphamide per os (dose moyenne de 1 gramme par semaine).

voir que l'association chimiothérapie-radiothérapie a été pratiquée dès le début. Nous n'avons pas eu un seul cas de stade 1 B. Nos programmes de traitement ont été modifiés en cours de route sous l'influence de l'évolution des idées et ils ont dû également être adaptés selon les cas particuliers. C'est ainsi que deux sujets de stade II B ont été traités par l'irradiation ganglionnaire totale alors que tous les autres patients de ce stade ont reçu de la polychimiothérapie; sur 13

elle couvre donc 11 ans d'observation. N'entrent pas dans l'étude les patients dont le traitement a commencé en 1977 et pour lesquels on aurait une période d'observation inférieure à un an. Ont été éliminés les patients perdus de vue ou s'étant écartés radicalement des protocoles. Par contre, nous avons inclus parmi les patients décédés, un malade mort de néo du poumon en rémission complète de son Hodgkin et un malade décédé accidentellement alors qu'il était en rémission in-

complète. Les critères de rémission complète (R.C.), rémission partielle (R.P) et d'échec ont été exposés dans des travaux antérieurs^{3,4}. Les courbes de survie ont été établies d'après Kaplan et Meier⁵ à partir de la date de la première consultation et non pas à partir de la date de l'apparition des premiers symptômes. L'écart sur chaque point indique l'erreur-type de la moyenne. La zone pointillée sur les figures représente l'enveloppe des points sur lesquels l'erreur-type a été calculée.

TABLEAU II

DISTRIBUTION PAR STADES

STADE I	A: 9	}	9
	B: 0		
STADE II	A: 16	}	26
	B: 10		
STADE III	A: 13	}	34
	B: 21		
STADE IV	A: 3	}	30
	B: 27		
TOTAL: 99			

Observations et résultats

Répartition selon le stade clinique

Le Tableau II donne la répartition. On voit que la majorité des patients se sont présentés à un stade avancé de leur maladie (64% sont III ou IV) et qu'il y a prépondérance des sujets B (60%).

Répartition selon l'âge et le sexe

Près de 70% des patients ont moins de 40 ans. Le Hodgkin par opposition aux lymphomes non-hodgkiniens, est une maladie de l'adulte jeune. Le plus jeune de nos patients a 11 ans, le plus âgé a 75 ans. On note une majorité masculine, 64 hommes pour 35 femmes (2:1).

Aspects histologiques:

Le Tableau III montre que la cellularité mixte prédomine. Avec la sclérose nodulaire, elle constitue près des trois-quarts des

cas et on aurait parlé autrefois de granulome hodgkinien. L'abondance de la forme à cellularité mixte tranche avec ce que l'on voit dans les statistiques nord-américaines. On connaît, par ailleurs, les différences notables d'un pays à l'autre⁶. Un malade n'a pu être classé selon Lukes et Collins, la pièce histologique provenait du médiastin, mais bien que positive de façon indiscutable, n'a pas permis l'identification du type.

Rémissions

Le Tableau IV montre que nous avons obtenu une R.C. dans

TABLEAU IV
TAUX DE REMISSION

		R.C.	R.P.	ÉCHEC
I	A	8	1	0
II	A	13	3	0
II	B	10	0	0
III	A	12	1	0
III	B	17	3	1
IV	A	12	1	0
IV	B	9	10	8

71 cas et un R.P. chez 19 malades. Dans 9 cas, le traitement n'a eu aucun effet notable et de quelque durée. Il n'y a rien de surprenant à ce que le taux de R.C. soit d'autant plus élevé que le stade est moins avancé. C'est ainsi que dans les stades avancés, de III A à IV B, le taux de R.C. n'est que de 64%. Si l'on étudie en particulier les résultats de la polychimiothérapie, on constate que le MOPP a donné dans les stades II B à IV B exclusivement un taux de R.C. de 87.5%. Si on ajoute les IV B, ce pourcentage de R.C. tombe à 65%.

TABLEAU III

TYPES ANATOMO-PATHOLOGIQUES

Prédominance lympho-histiocytaire	14%
Sclérose nodulaire	26%
Cellularité mixte	47%
Déplétion lymphocytaire	11%
Inconnu	1%

Rechûte après rémission complète

Quinze patients ayant eu une R. C. ont rechûté. Dix d'entre eux sont décédés.

Évolution après rémission partielle

Dix-neuf patients ayant eu une R. P. ont rechûté, i.e. ont vu leur condition empirer après rémission partielle. Quatorze sont décédés. Les patients, où on n'a obtenu aucun résultat valable, sont tous décédés en 2 à 20 mois.

Survie actuarielle

La figure 1 donne la survie globale. 53% des patients sont vi-

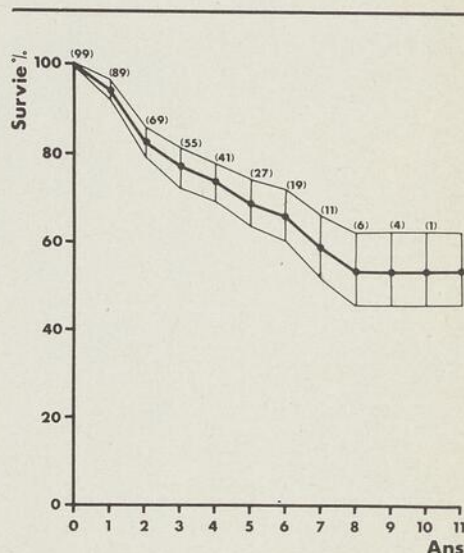


Fig. 1 — Survie globale de tous les cas: 53% des patients survivent après 10 ans.

vants à 10 ans. Les figures 2-7 donnent les survies actuarielles pour tous les stades — (il n'y a aucun

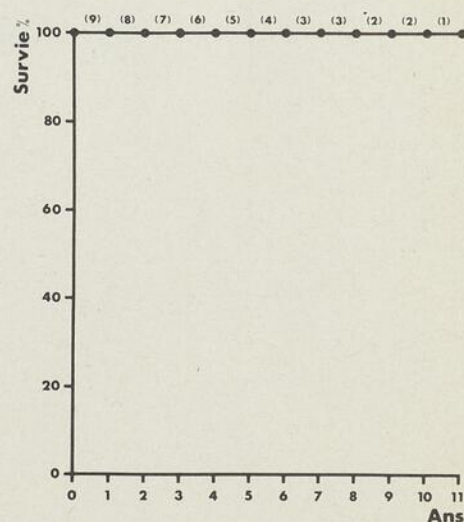
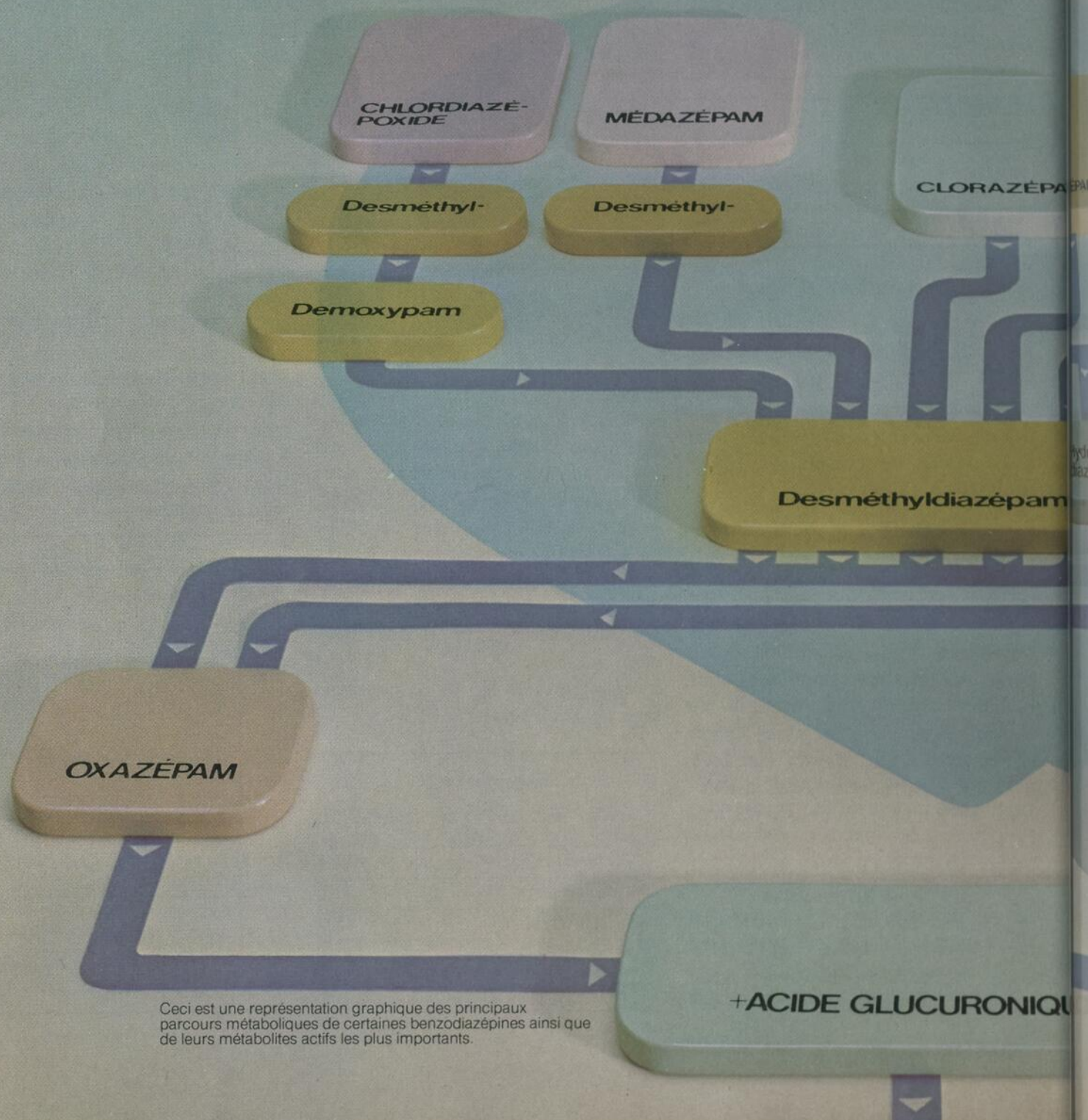


Fig. 2 — Survie des cas au stade I A: tous les patients survivent après 10 ans.

Ativan*

LORAZÉPAM

Une nouvelle
benzodiazépine d'importance...
cliniquement 'différente'...
pharmacocinétiquement 'distincte'



Ceci est une représentation graphique des principaux parcours métaboliques de certaines benzodiazépinés ainsi que de leurs métabolites actifs les plus importants.

Nouvel anxiolytique de la catégorie des tranquillisants benzodiazépines, Ativan (lorazépam) est déjà mondialement reconnu comme étant un anxiolytique 'différent', tant du point de vue clinique que pharmacocinétique.

Cliniquement 'différent'

Des essais contrôlés à double-insu ont démontré qu'Ativan contrôle efficacement l'anxiété avec moins d'effets secondaires que la somnolence et l'excès de sédation.^{1, 2, 3, 4}

Au cours de deux de ces essais, l'efficacité relative d'Ativan fut comparée à celle d'un autre anxiolytique largement prescrit, qui permit aux auteurs de conclure:

Ativan... administré aux posologies indiquées, est bien toléré et efficace... Malgré sa plus grande puissance thérapeutique, les effets secondaires (tels que faiblesse musculaire, léthargie, somnolence et ataxie) furent moindres avec le lorazépam qu'avec le diazépam pendant la durée de l'essai clinique."¹

"Le seul effet secondaire évident observé chez les sujets ayant complété l'étude fut la somnolence, constatée chez 3 patients sur 44 (6.8%) prenant du lorazépam, et chez 18 patients sur 54 (33.3%) prenant du diazépam. Cette différence s'avéra très significative. (P.<0.01)."²

Pharmacocinétiquement 'distinct'

Ativan (lorazépam) est une molécule chimiquement distincte, thérapeutiquement active à des doses plus faibles que celles utilisées avec d'autres benzodiazépines d'usage courant. Une fois ingéré, Ativan est facilement métabolisé en un glucuronide inactif par un processus simple ne comportant qu'une seule étape. Aucun métabolite actif n'a été identifié.

Action rapide: Les niveaux sanguins maxima d'Ativan sont atteints habituellement dans les 2 heures suivant l'ingestion d'une dose orale unique.⁵

Demi-vie de 12 heures:

Une fois que l'absorption et la distribution sont complétées, la demi-vie apparente d'élimination d'Ativan est d'environ 12 heures.⁶ Le taux d'élimination d'Ativan est proportionnellement rapide ce qui réduit la possibilité d'accumulation.

Niveau thérapeutique

stable: Des niveaux sériques stables sont atteints dans approximativement 2 jours versus 4 à 9 jours pour une autre benzodiazépine, le diazépam.

Compatibilité: A l'exception des sédatifs et des analgésiques dont l'activité est potentialisée, on n'a pas observé d'interaction entre Ativan et des médicaments administrés de façon plus ou moins permanente tels que les cardiotoniques, les antihypertenseurs, les diurétiques, les anticoagulants, les préparations hormonales et les antiacides.

Sûreté: Bien qu'Ativan soit l'une des benzodiazépines les plus actives du point de vue thérapeutique (mg pour mg), le lorazépam possède l'une des meilleures proportions posologiques toxico-thérapeutiques parmi toutes les benzodiazépines couramment utilisées. Le profil 'cinétique' a été indiqué comme étant probablement la cause de cette proportion favorable.

Si Ativan est... moins 'toxique' à l'usage clinique, ceci est probablement attribuable à l'absence d'accumulation médicamenteuse et/ou de métabolites actifs après utilisation répétée. Il est peu probable qu'il existe une proportion posologique toxico-thérapeutique intrinsèquement plus favorable.⁵

Pour guide thérapeutique voir page 934.

Ativan*

LORAZÉPAM

Cliniquement 'différent'...
Pharmacocinétiquement 'distinct'



Wyeth Ltée, Toronto

*Marque déposée



malade au stade I B). La médiane à 5 ans n'est atteinte à aucun des stades, sauf au stade IV B où elle est de 2 ans et 7 mois. De I à III A inclus, la survie à 10 ans est supérieure à 80%. Pour III B, la médiane est atteinte à 6 ans et 2 mois.

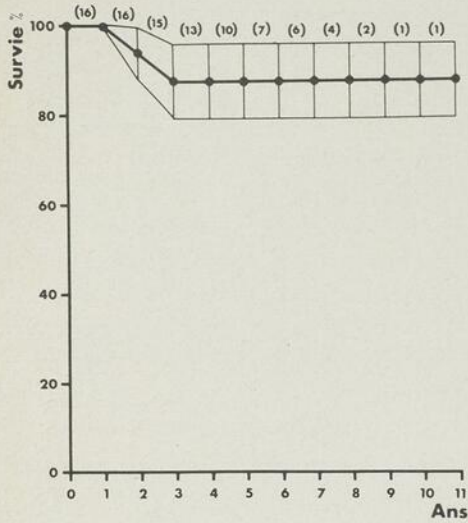


Fig. 3 — Survie des cas au stade II A:

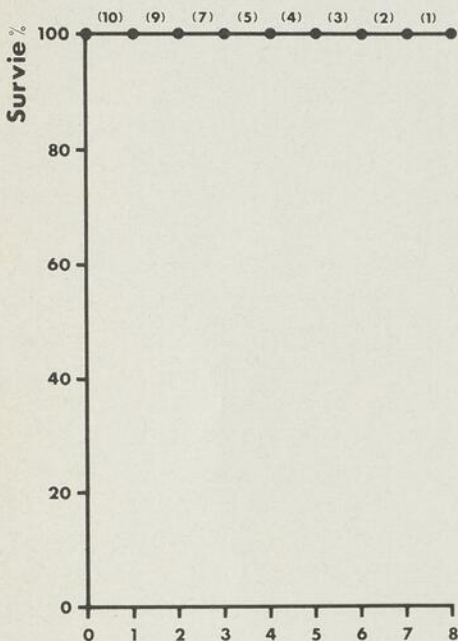


Fig. 4 — Survie des cas au stade II B.

Discussion

Les programmes de traitement que nous avons appliqués à nos patients au cours de la dernière décennie peuvent être rangés parmi les traitements "lourds" puisqu'ils associent au traitement d'attaque un long entretien. Il s'agit maintenant de savoir si cette façon de faire a favorablement influencé le pronostic. Pour cela, il nous faut comparer

nos résultats avec ceux des autres auteurs. Il n'est peut-être pas inutile de rappeler ici les dangers et les pièges de semblables comparaisons: disparités d'une série à l'autre quant à l'âge, le sexe, la variété histologique, ou encore façons diverses de regrouper les malades, et durée des observations. C'est ainsi, pour en citer un exemple, qu'il est très difficile de trouver dans les publications récentes des données sur la survie des patients du stade IV B isolément, ces patients étant généralement placés sans distinction soit dans le groupe IV A + IV B soit, plus souvent encore, dans le groupe des Hodgkin dits "avancés". Ceci dit et conscients de la valeur relative des affirmations qui vont suivre, nous pouvons raisonnablement risquer quelques interprétations.

Si on considère la survie à 5 ans et à 10 ans de l'ensemble de

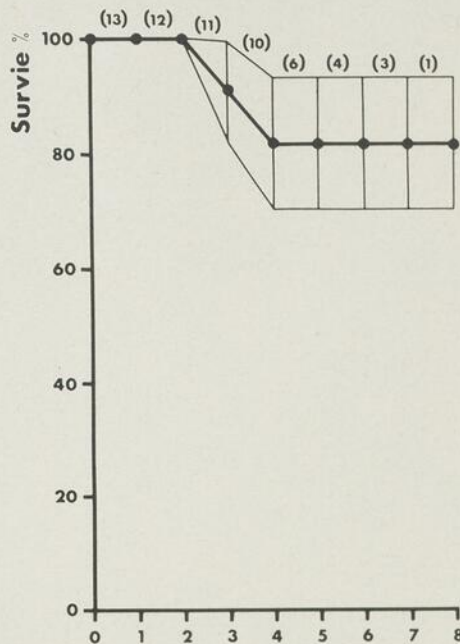


Fig. 5 — Survie des cas au stade III A.

nos malades, on voit qu'elle est à 68.5% à 5 ans et de 53% à 10 ans. Kaplan⁷ en 1976 donne des taux correspondants de 79% et 62%. Si l'on considère isolément les malades, stade par stade, l'étude comparative comporte plusieurs éléments d'intérêt. Au stade I A, notre taux de survie à 100% après 11 ans d'observation se passe de commentaires. Kaplan¹ donnait en 1970, 86.8% à 6 ans. Dans la lit-

térature nous avons trouvé un seul succès équivalent, rapporté par Timothy et coll.⁸ qui trouvent 100% de survie à 5 ans chez 17 patients laparotomisés alors que le pourcentage baisse à 80% chez ceux de leurs malades qui n'ont pas subi la splénectomie. Pour nos patients de

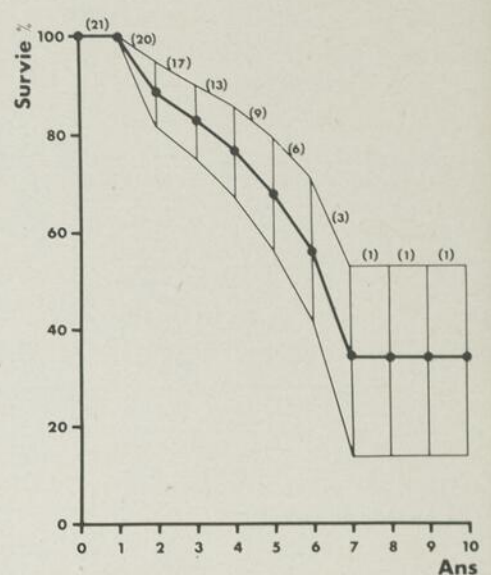


Fig. 6 — Survie des cas au stade III B.

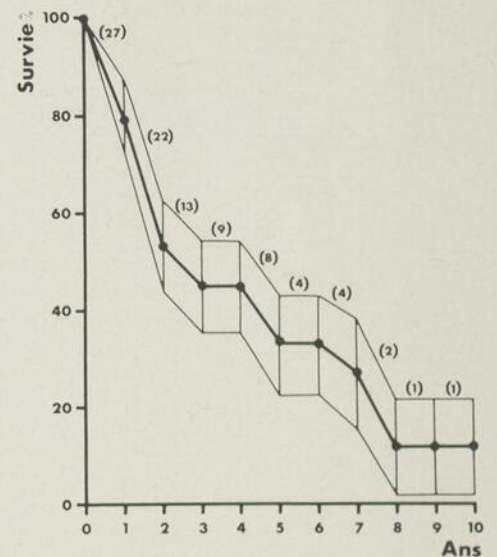


Fig. 7 — Survie des cas au stade IV B.

stade II A, la survie à 3 ans est à 87% et demeure à ce taux à la 10e année, ce qui se compare favorablement au taux de 85.2% de Kaplan à 5 ans. Timothy n'obtient que 70% à 5 ans. C'est avec les patients II B que nous avons obtenu nos succès les plus frappants. Kaplan donne une survie de 56.3% à 6 ans alors que nous avons 100% à 10 ans. Nous n'avons trouvé qu'un succès semblable, rapporté

par Goodman et coll.⁹ sur 11 patients laparotomisés et traités par irradiation en mantelet et para-aortique avec, en plus, 6 cycles de MOPP et qui ont une survie (projetée) de 100% à 5 ans. Dans les publications récentes^{7,8} la survie à 5 ans des patients au stade III A varie de 73 à 83%. Nous avons obtenu 81% à 4 ans avec maintien à ce taux jusqu'à la 11e année. En regroupant les sujets A et B pour les stades II et III, Kaplan⁷ donne pour les II (A + B) 87% de survie à 5 ans et 67% à 10 ans tandis que pour notre série ces chiffres sont 92% et 92% respectivement (figure 8), une nette différence s'établissant à 10 ans en faveur de notre

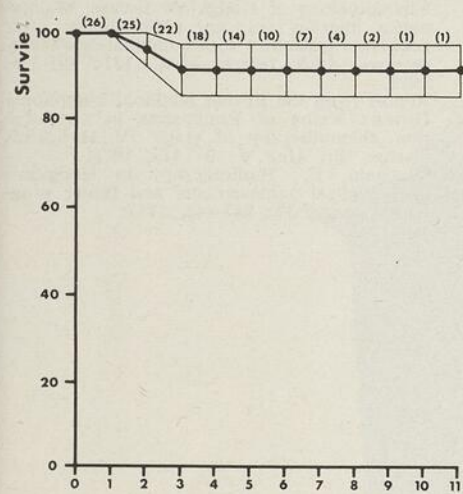


Fig. 8 — Survie des cas au stade II (A + B).

série. Pour les III (A + B) les chiffres sont comparables: 71% à 5 ans et 54% à 10 ans pour Kaplan tandis que nous avons 73% et 53% respectivement (figure 9).

Il nous reste à tirer des conclusions pratiques. Compte tenu des réserves nombreuses et de la prudence à mettre en oeuvre en pareil cas, nous pouvons cependant déduire de nos observations quelques conclusions. Les taux de survie obtenus dans les stades I A et II B nous inclinent à croire que l'entretien est pour quelque chose dans l'explication de pareil succès, et que nous trouvons là une indication claire de continuer notre pratique de l'entretien mais avec les nuances que nous expliquerons plus loin.

Pour les stades II A et III A, il y a concordance entre nos résultats et ceux de la littérature. Rien n'indique qu'il soit avantageux de faire (ou de ne pas faire) de traitement d'entretien.

Dans les stades dits "avancés" soit III B, IV A et IV B il n'y a pas lieu de se réjouir. Nous avons, comme tout le monde, un fort taux d'échec et de nombreux décès. Pour ces malades, le traitement d'attaque a été la polychimiothérapie et a été complété par 4 ans d'entretien serré. Malgré cela, notre médiane est atteinte à 6 ans et 2 mois pour les III B et elle est à 2 ans et 7 mois pour les IV B. De ces faits, on peut raisonnablement déduire que les efforts, dans ces stades, doivent porter sur l'attaque. On sait que¹⁰ le MOPP échoue dans 72% des cas, à longue échéance. Est-ce à dire qu'il doit être remplacé? Il semble qu'aucune des nouvelles formules de polychimiothérapie n'ait démontré une réelle (et durable) supériorité sur le MOPP quoique l'ABVD ait donné à Bonadonna¹⁰ moins de réactions toxiques que le MOPP. L'association de polychimiothérapie et de radiothérapie essayée, par exemple, par Goodman et coll.⁹ dans les stades II B et III B, par Bonadonna et coll.¹⁰ dans les stades II B, III B et IV, semble prometteuse sans qu'il soit permis de conclure fermement, faute

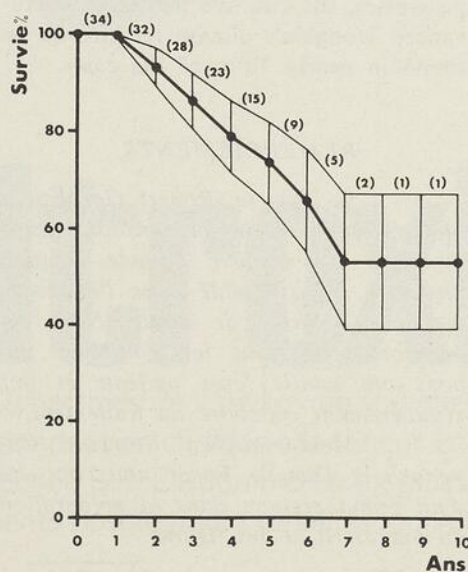


Fig. 9 — Survie des cas au stade III (A + B).

de recul. Le groupe des III B, IV A et surtout des IV B demeure le grand problème thérapeutique. La majorité des hodgkiniens à ces stades vont mourir de leur maladie. Les traitements modernes retardent l'échéance, permettent des mois et même des années d'une existence convenable mais l'issue demeure la même pour les deux-tiers des malades. Le traitement curatif de la maladie de Hodgkin disséminée reste à trouver. Peut-être y aurait-il intérêt à rechercher ce qui, pour un même traitement, différencie les hodgkiniens avancés que le traitement va guérir des autres, deux fois plus nombreux, où le traitement sera un échec à plus ou moins brève échéance.

Au terme de cette étude où nous ne nous sommes attachés qu'au seul aspect — capital, on en conviendra, de la durée de vie du hodgkinien, quelle orientation devrait prendre notre attitude thérapeutique future? Malgré la tendance actuelle qui reconnaît peu de mérites au traitement d'entretien², sauf celui de retarder l'expression clinique de la rechûte¹¹, nous n'avons pas l'intention de l'abandonner totalement. Pour les stades I à II B inclusivement, notre expérience est nettement favorable alors qu'elle n'offre aucune raison justifiant l'entretien dans les stades III et IV. Il n'est cependant pas correct d'interpréter le fort taux d'échec du traitement des formes disséminées de la maladie comme une faillite de l'entretien. C'est bien plutôt l'insuffisance du traitement d'attaque qu'il faut considérer. Nous avons l'intention de poursuivre l'essai commencé depuis 1 an, dans les stades disséminés, qui consiste à pousser le traitement d'attaque à 9 ou 10 cycles et d'irradier (v.g. 2000 r) les zones où les adénites sont de volume considérable (3 cm ou plus) au départ. De plus, nous avons l'intention de donner la prednisone aux 4 ou 5 premiers cycles. Son effet bénéfique¹² est de plus en plus reconnu. Sans risque d'inutiles toxicités, nous pensons que la pusillanimité est dangereuse lorsqu'elle amène des réductions inuti-

les des doses ou la suppression des cortico-stéroïdes, au moindre signe d'anomalie du côté du métabolisme des hydrates de carbone. À l'inverse, le traitement à base de chimiothérapies lourdes de même que les fortes irradiations sont grévés de complications souvent graves, parfois mortelles. Glatstein¹³ signalait récemment la nécessité pour le radiothérapeute de remettre en question la dose de radiothérapie et le volume à irradier dans les stades précoces, en vue d'éviter les complications à long terme. À l'opposé, le problème des gens qui réagissent peu ou pas du tout au traitement demeure entier. Pour eux, la formule thérapeutique reste à découvrir. Enfin, dans le remaniement de nos programmes thérapeutiques, l'entretien sera conservé mais il est fort probable que nous en raccourcirons la durée. Même si la tâche apparaît d'emblée peu réalisable, nous essaierons de voir s'il y aurait possibilité d'épargner à certains malades, de stade I A ou II A, tout traitement d'entretien.

Le sujet demeure en plein remaniement. Les progrès énormes qui se sont faits dans le traitement de la maladie de Hodgkin, dont il est peu d'exemples dans le domaine de l'oncologie, autorisent tous les espoirs.

Résumé

Quatre-vingt-dix-neuf cas de maladie de Hodgkin ont été soumis pour la période 1967-1977 à un programme thérapeutique comprenant la radiothérapie précédée d'un ou deux cycles de MOPP comme traitement principal pour les atteintes locales ou régionales et la polychimiothérapie pour les formes disséminées. Le traitement d'attaque a été suivi, à tous les stades, d'un traitement d'entretien pendant 4 ans. Axée sur les études actuarielles de survie, notre étude démontre que le programme thérapeutique appliqué a produit des résultats exceptionnelement bons dans les stades I A et II B où la survie à 11 ans est de 100%. Pour les stades II A et III A, nos résultats ne diffèrent guère de ceux obtenus en d'autres centres. Dans les stades III B et IV, le pourcentage d'échec est aussi élevé que partout ailleurs. Les auteurs concluent sous toute réserve que contrairement à l'opinion généralement répandue, l'entretien a ses indications,

dans les formes locales et régionales. Pour les formes disséminées, l'entretien n'a pas fait sa preuve mais on doit dire, à partir de l'étude du taux de rémission complète que c'est surtout le traitement d'attaque qui est en défaut. Malgré d'indiscutables progrès, le traitement curatif d'un fort pourcentage (70%) des cas généralisés n'est pas encore trouvé.

Summary

Ninety-nine cases of Hodgkin's disease have been treated from 1967 to 1977 according to a protocol which applied, (for the early stages), megavoltage radiotherapy, after 1 or 2 MOPP cycles, while combination chemotherapy was the main treatment for the advanced cases. For all stages, maintenance treatment for a duration of 4 years was applied. Our study which is based on actuarial survival curves shows that the protocol has yielded exceptionally good results in stages I A and II B where a 100% survival at 11 years has been obtained. Our results are not, for stages II A and III A, at variance with the results achieved in other centers, nor are they superior to them. In stages III B and IV, the percentage of failures is at least as high as has been found elsewhere. It may be concluded, with due caution, that contrary to the prevailing impression, maintenance treatment has its indications in local or regional involvements. When dealing with the advanced forms, one is bound to admit that there is nothing in the data we have presented which can support the value of maintenance treatment. However, it is to be noted that the study of the complete remission rate shows that the main cause for the poor long-term results obtained in the advanced cases is mainly the inadequacy of the initial therapy. Despite the achievement of important progresses, the curative treatment of advanced Hodgkin's disease remains to be found in nearly 70% of the cases.

REMERCIEMENTS

Le docteur Robert Garneau a bien voulu revoir les préparations histologiques. Le docteur Claude Pâquet, physicien, nous a aidé dans l'établissement des courbes de survie. Nous remercions également les confrères qui nous ont confié leurs patients et ont régulièrement collaboré au traitement.

Mesdemoiselles Francine Cavanagh et Danièle Baker nous ont été d'un grand secours dans la préparation du manuscrit et des figures.

BIBLIOGRAPHIE

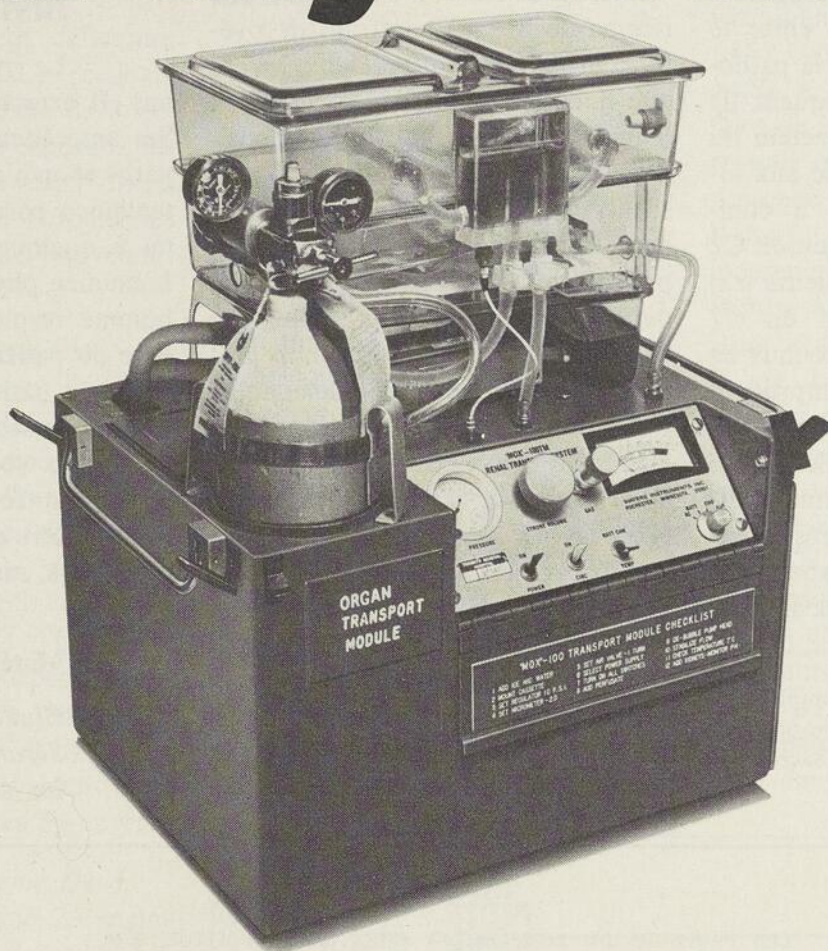
1. Kaplan, H. S.: Hodgkin's disease. Cambridge, Mass., Harvard University Press, 1972.

2. Diggs, C. H., Wiernik, P. H., Levi, J. A. et coll.: Cyclophosphamide, Vinblastine, Procarbazine and Prednisone with CCNU and Vinblastine maintenance for advanced Hodgkin's disease. *Cancer*, 39: 1949-1954, 1977.
3. Delage, J.-M., Blouin, R. et Barry, A.: Polychimiothérapie dans la maladie de Hodgkin. *L'Union Médicale du Canada*, 99: 1062-1067, 1970.
4. Delage, J.-M.: Les lymphomes non-hodgkiniens. *Semaine des Hôpitaux, Paris*, 53: 2415-2423, 1977.
5. Kaplan, E. L., Meier, P.: Non parametric estimation from incomplete observations. *Amer. Statist. Ass. J.*, 53: 457-481.
6. Björkholm, M., Holm, G., Mellstedt, H. et coll.: Prognostic factors in Hodgkin's disease. I Analysis of histopathology, stage distribution and results of therapy. *Scand. J. Haematol.*, 19: 487-495, 1977.
7. Kaplan, H. S.: Hodgkin's disease and other human malignant lymphomas: advances and prospects — G. H. A. Clowes Memorial Lecture. *Cancer Research*, 36: 3863-3878, 1976.
8. Timothy, A. R., Sutcliffe, S.B.J., Stansfeld, A. G. et coll.: Radiotherapy in the treatment of Hodgkin's disease. *Br. Med. J.*, 1: 1246-1249, 1978.
9. Goodman, R., Mauch, P., Piro, A. et coll.: Stages II B and III B Hodgkin's disease. Results of combined modality treatment. *Cancer*, 40: 84-89, 1977.
10. Bonadonna, G., Zucali, R., De Lena, M. et coll.: Combined chemotherapy (MOPP or ABVD)-radiotherapy approach in advanced Hodgkin's disease. *Cancer Treatment Reports*, 61: 769-777, 1977.
11. Luce, J. K., Frei, E., Gehan E. A. et coll.: Chemotherapy of Hodgkin's disease. Maintenance therapy vs no maintenance after remission induction with combination chemotherapy. *Arch. Intern. Med.*, 131: 391-395, 1973.
12. Report from the British National Lymphoma Group: Value of Prednisone in combination chemotherapy of stage IV Hodgkin's disease. *Br. Med. J.*, 3: 413, 1975.
14. Glatstein, E.: Radiotherapy in Hodgkin's disease. Past achievements and future progress. *Cancer*, 39: 847-842, 1977.

ERRATUM

L'article publié dans L'Union Médicale du Canada de juillet 1978 par le docteur Tewfik Nawar et coll., intitulé: "Le minoxidil, utilisation dans le traitement des hypertensions artérielles réfractaires", comportait aux sommaires des pages 623 et 625, ainsi qu'à la page 681, une erreur orthographique dont nous désirons nous excuser.

Avant qu'on puisse remplacer la thyroïde.



^P **Eltroxin** [®]

Comprimés de l-thyroxine sodique B.P.

100 mcg d'Eltroxin correspondent en clinique à la teneur en thyroxine de 1 grain (60 mg) de thyroïde desséchée B.P. Disponible en six puissances posologiques.

Renseignements posologiques détaillés fournis sur demande.

GL Laboratoires Glaxo
UNE SOCIÉTÉ DE GLAXO CANADA LTÉE
9561 CÔTE DE L'ESSE, DORVAL P.Q. H9P 1A3

PAAB
CCPP

DOUBLE DÉFICIT EN C2 ET EN C7, CHEZ UN MÊME SUJET. ÉTUDE DU COMPLÉMENT ET DU SYSTÈME HLA.

Gertrude LEHNER-NETSCH, Juliette SIMARD, Eva PROCHAZKA,
Gaétane BRUN et Jean-Marie DELAGE

Les déficits héréditaires du complément (C) font l'objet d'études intenses car ils nous permettent de connaître les relations entre le système complémentaire et la pathologie clinique. Le plus fréquent de ces déficits intéresse le 2^e facteur du C, C2. Une tendance accrue aux infections et aux maladies à complexes immuns dans le déficit en C2 (C2D) a été établi par plusieurs travaux^{1,2}. Quant au déficit en C7 (C7D) le nombre de cas connus en est si faible qu'il serait imprudent de statuer sur ses conséquences cliniques. On connaît actuellement 6 sujets appartenant à 4 familles différentes et non-apparentées souffrant du C7D^{3,4,5,6}. La patiente de Boyer⁴ âgée de 42 ans présentait un

phénomène de Raynaud et de la sclérodémie. Dans le cas publié par Nemerow et coll.⁶ il s'agissait d'une femme de 46 ans souffrant de pyélonéphrite chronique. Dans le cas que nous avons publié⁵, il s'agissait d'une spondylose ankylosante positive pour l'antigène B27. Deux soeurs de cette patiente, également homozygotes pour le C7D, étaient par ailleurs en parfaite santé. Le patient de Hannema et coll.³ âgé de 12 ans ne présente pas non plus de signes d'une maladie quelconque. Fu et coll.⁷ ont été les premiers à établir les liens entre le déficit en C2 et le système d'histocompatibilité. Nous avons montré l'indépendance du C7D et du système d'histocompatibilité⁸ et cela a été confirmé par Rittner et coll.⁹. Nous rapportons dans le présent travail le premier cas de déficit simultané de deux facteurs du Complément, C2 et C7, survenant chez le même sujet. Il

s'agit de déficits transmis indépendamment l'un de l'autre.

HISTOIRE CLINIQUE

Le propositus R.M. a 26 ans. Il exerce le métier de policier. Ses antécédents personnels sont négatifs et on n'a relevé chez-lui aucune tendance particulière aux infections ou à quelque maladie que ce soit. L'examen physique montre un jeune homme resplendissant de santé. Le père du patient, A.M., a 55 ans. La mère du patient a 50 ans. Il n'y a aucune consanguinité entre eux et tous deux sont en excellente santé et sans antécédents particuliers. Ils ont un autre enfant, S.M., jeune fille de 21 ans, sans antécédents elle non plus.

Matériel et méthodes

Étude du Complément

Sérum:

Le sérum frais, de source

¹Laboratoire du Complément, Centre d'hématologie et d'immunologie clinique, Hôpital du Saint-Sacrement, Québec, Canada.

TABLEAU I

LES FACTEURS DU COMPLÉMENT CHEZ LE PROPOSITUS, R.M...

Facteur	R.M...	U/ml	Valeurs Normales ou Moyenne \pm 2 E.T. du Laboratoire
Tests hémolytiques			
CH50	63		96 \pm 25
C1	31,400		32,000 \pm 8,000
C2	790		1,430 \pm 370
C3	3,300		4,000 \pm 1,000
C4	15,760		15,000 \pm 3,000
C5	6,000		6,000 \pm 2,000
C6	41,000		45,000 \pm 15,000
C7	17,300		32,600 \pm 5,200
C8	122,000		160,000 \pm 96,000
C9	48,000		24,000 \pm 8,000
Immunoprécipitation radiale			
C3	83	100 ml/mg	65 — 120
C4	52		20 — 50
Facteur B	26		15 — 30
Méthode d'Ouchterlony			
C1 INA	16	dilution du sérum	8 — 16
Clq	4		4 — 8
C7	1.5		3 — 8

humaine ou provenant du cobaye est conservé en petits volumes à -70°C . L'échantillon décongelé ne sert qu'une fois.

Réactifs et épreuves hémolytiques:

Le titrage du C total (CH50) et de celui de chacun des 9 composants du C se fait selon les techniques que nous avons décrites⁵. Les fractions du C purifiées proviennent du laboratoire Cordis, Miami. Comme test de dépistage, nous nous sommes servis de la technique que nous avons décrite⁵ et qui se sert de sérum complètement déficitaire en C7 comme substrat. Les résultats présentés sont la moyenne de 3 déterminations faites sur chacun des trois échantillons prélevés à divers intervalles. Le Tableau I donne les valeurs normales et les moyennes $\pm 2\text{ET}$.

Épreuves immunochimiques:

Le dosage de C4, C3 et du facteur B se fait par immuno-diffusion radiale (Behring Werke, Marburg/Lahn, RFA). La détermination semi-quantitative se fait selon la méthode de double diffusion d'Ouchterlony pour C1_a, C1 INA, et C7. L'anti-C7 monospécifique a été fabriqué dans notre laboratoire selon la technique déjà décrite⁵. Le Tableau I donne les valeurs normales de chacune de ces épreuves.

Étude du système HLA

Nous avons typé 25 membres de la famille afin de savoir s'il y avait relation entre le déficit en C7 et le système majeur d'histocompatibilité. Nous avons étudié 9 spécificités de la série "A" et 14 de la série "B": HLA-A1,2,3,9,10, 11,28,29, W30 et HLA-B5,7,8,12, 13,14,18,27, W15,W16,W17,W22, W35,W40. Plusieurs sérums mono- et multispécifiques ont été utilisés pour chacun des antigènes, sauf pour A28 et B18 qui n'ont été recherchés que par un seul sérum. Les antigènes AW30 et BW22 ont été testés au moyen de sérums bi-spécifiques. Le typage se fait par la méthode de micro-lymphotoxicité et les sérums nous ont été gracieusement fournis

par les Instituts Nationaux de la Santé de Bethesda, U.S.A.

Autres examens

L'activité opsonique du sérum est dosée selon la méthode de Stossel modifiée en ce que l'*oil red 0* est remplacé par le zymosan⁵. Les études de coagulation, Temps de Quick, Temps de céphaline activé, se font sur le plasma selon les techniques classiques. Il en va de même de la détermination du taux des immunoglobulines G, A et M, du facteur rhumatoïde et des enzymes hépatiques.

Résultats

Étude du C de la famille M

L'étude du sérum du propositus et de sa soeur s'est faite en vue de savoir s'ils manquaient de C7 comme c'était le cas de plusieurs membres de cette famille⁵. Ils appartiennent à la troisième génération et leur mère, N.M., était reconnue hétérozygote pour C7D. Le Tableau II montre les valeurs du complément et des fractions du C des membres de la famille M. Le propositus a un C total (CH50) à 63 U/ml (normale = 96 ± 25 U). Au test de dépistage, son C7 est abaissé à 720 U/ml (taux normal = 2000 à 2800 U). Le dosage spécifique de C7 confirme ce faible taux: on obtient 17,300 U/ml pour une nor-

male de $32,600 \pm 5,200$ U. Le dosage immunochimique de l'antigène de C7 ("C7 protein") est très bas, à 1.5 pour une normale de 3 à 8. La soeur du propositus, S.M., a un C total à 48 U/ml. A notre surprise, nous notons que ce titre complémentaire anormal ne tient pas à un déficit en C7 car son titre en C7 s'avère normal dans tous les tests hémolytiques et immunochimiques. Par contre, en dosant les autres facteurs du C, nous constatons que le sérum de S.M., est nettement déficitaire en C2 puisque l'activité fonctionnelle de C2 n'est que de 645 U/ml pour une normale à 1450 ± 370 U. La nature héréditaire de ce déficit en C2 nous apparaissait très probable à cause de la présence chez S.M., de l'antigène B18. Le sérum du père, lui-même indemne d'anomalies du côté de C7, montre un déficit en C2, son CH50 étant à 42 U/ml et son C2 à 325 U/ml. Le dosage de chacun des facteurs du C chez le propositus a permis de déceler un déficit partiel en C2, son taux hémolytique étant de 790 U/ml. À l'exception de C2 et de C7, tous les autres facteurs se sont avérés normaux. Ces résultats se sont confirmés à chacun des prélèvements effectués à plusieurs reprises au cours de l'année.

À partir des données de l'étude du C dans cette famille on peut con-

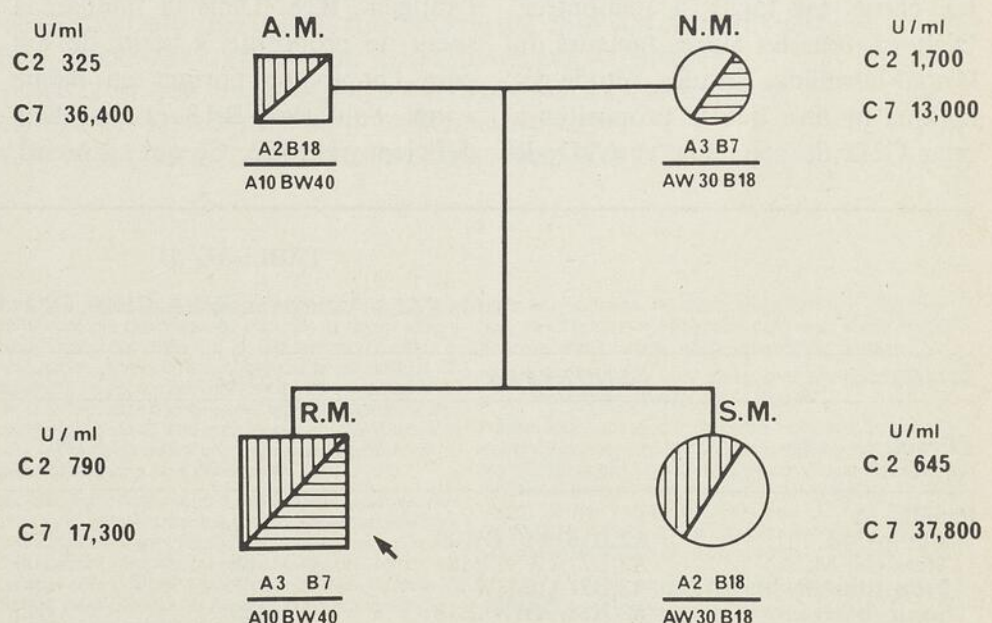


Fig. 1 — Transmission héréditaire des déficits du complément et des haplotypes HLA dans la famille M . . .

clure que le propositus est déficient en C2 et en C7, les deux anomalies se présentant sous forme hétérozygote, que le père du propositus est porteur d'un déficit en C2 forme hétérozygote et que la mère du propositus est hétérozygote pour C7D.

Études du système HLA

Le père du propositus porte les antigènes A2,10/B18,W40; la mère A3,W30/B7,18. Le propositus a hérité l'haplotype A10/BW40 de son père et A3/B7 de sa mère. La soeur du propositus a reçu A2/B18 de son père et AW30/B18 de sa mère.

Autres études

L'activité opsonique, étudiée chez chacun des membres de la famille, est normale. Chacun présentait également des résultats normaux en ce qui regarde les immunoglobulines G, A et M, les anticorps antinucléaires, le facteur rhumatoïde et les enzymes hépatiques. Aucune anomalie de la coagulation n'a été trouvée.

Discussion

Nous avons rapporté la première observation d'un double déficit héréditaire, en C2 et en C7, sous forme hétérozygote, survenant chez un même individu. Il s'agit bien de deux déficits séparés, transmis indépendamment l'un de l'autre. La chose est facile à démontrer. D'abord, tous les autres facteurs du C sont normaux. Ensuite, l'étude génétique montre que le propositus a reçu C2D de son père et C7D de

sa mère, donc les déficits ne proviennent pas d'une seule et même anomalie chromosomique. De plus, la constance des résultats sur une période d'un peu plus d'un an, avec répétition des tests sur des prélèvements faits à des dates différentes, est à noter. Enfin, le propositus jouit d'une parfaite santé et ses antécédents personnels sont négatifs, ce qui permet d'éliminer en toute certitude un déficit *acquis* du C.

Comme nous l'avons déjà montré⁵, le titrage du C total chez les sujets partiellement déficitaires en C7 est toujours normal. L'étude de la famille de la mère où sévit le déficit en C7 montre que chez les 13 membres de cette famille présentant la forme hétérozygote du déficit, le dosage du C total était normal chez chacun d'entre eux. Il n'était anormal qu'en cas de déficit en C2. Il faut penser à un déficit associé chaque fois qu'en étudiant un cas de déficit hétérozygote de la dernière séquence du C on trouve un abaissement de CH50. L'abaissement de CH50 chez le propositus connu comme atteint de C7D d'origine maternelle nous a permis d'identifier chez le même individu un deuxième déficit partiel, en C2 celui-là et provenant du père, et de découvrir en plus un C2D, également hétérozygote, chez la soeur du propositus. Le C2D dans sa forme génétique est relié à la présence de l'antigène B18. Dans la famille, la soeur du propositus a hérité de son père l'haplotype portant en même temps l'antigène B18 et un allèle déficient pour C2. Ce qui surprend,

c'est la présence d'une déficience du C2 chez le propositus qui a hérité d'un autre haplotype paternel, celui qui ne porte pas B18 et qui devrait porter un allèle normal pour C2. La présence d'un allèle déficient sur cet haplotype peut être expliquée par une recombinaison entre le locus HLA et le gène qui détermine le taux sérique de C2. De semblables recombinaisons ont été déjà décrites^{10,11,12}.

L'existence de doubles déficits héréditaires dans le système complémentaire n'est connu que par deux observations, celles de Lachmann et coll.¹³ et celle de Glass et coll.¹⁴. Dans les deux cas, il s'agit d'un déficit en C6 et en C7. Ces deux facteurs ont des propriétés physico-chimiques très proches et on peut supposer que l'anomalie génétique est survenue avant la séparation de C6 et de C7 au cours de l'ontogénèse. Notre observation est bien différente puisqu'elle intéresse deux facteurs agissant à distance l'un de l'autre dans la séquence complémentaire, l'un — C2, appartient à la première phase, l'autre — C7 fait partie de la dernière séquence. Les déficits dans notre observation intéressent et la voie classique et la voie alterne d'activation du C, ce qui n'est pas négligeable. On peut aisément imaginer que de tels déficits survenant sous forme *homozygote* amèneraient de très profondes perturbations des mécanismes immunitaires. À l'état hétérozygote, le déficit combiné de C2 et de C7 ne semble pas avoir de conséquences cliniques chez le propositus. Il est

TABLEAU II
FAMILLE M... : GÉNOTYPES HLA, CH50, C2 ET C7

SUJET	GENOTYPES	CH50	C2	C7	C7 "protein"
Témoins normaux*		96 ± 25	U/ml 1430 ± 370	32,600 ± 5,200	dilution du sérum 3 — 8
Famille...					
Père (A. M. . .)	A2,B18/A10,BW40	42	325	36,400	†
Mère (N. M. . .)	A3,B7/AW30,B18	88	1,700	13,000	1
Propositus (R. M. . .)	A3,B7/A10,BW40	63	790	17,300	1.5
Soeur (S.M. . .)	A2,B18/AW30,B18	49	645	37,800	4

*valeurs normales ou moyenne ± 2E.T.

†la détermination n'a pas été faite chez le père

ANADOL-C CONTRE LES MAUX DE TÊTE CAUSÉS PAR LA TENSION!

AUSSI EFFICACE, MAIS MOINS CHER.

ANADOL-C contient deux analgésiques efficaces et éprouvés ainsi qu'un anxiolytique efficace.

La teneur en caféine du ANADOL-C est considérablement moindre que celle des autres médicaments utilisés pour soulager les maux de tête causés par la tension. L'aspect du ANADOL-C diffère également des autres médicaments, que vos patients ont pu voir, pour soulager la douleur associée aux maux de tête causés par la tension. Finalement, ANADOL-C est moins cher que les associations similaires d'analgésiques et de sédatifs que vous pouvez prescrire. Il est également tout aussi efficace. Alors, pour soulager les maux de tête causés par la tension, prescrivez ANADOL-C.



analgésique sédatif
ANADOL-C

ANADOL * - C 1/8
ANADOL * - C 1/4
ANADOL * - C 1/2

Indications: ANADOL * -C est recommandé pour le soulagement de la douleur légère, modérée ou intense, qu'elle soit aiguë ou chronique, qui est accompagnée de tension ou d'anxiété. ANADOL-C est particulièrement efficace dans le traitement des maux de tête causés par la tension, les douleurs des muscles du squelette, dont les douleurs lombaires, les douleurs post-partum, la dysménorrhée, les douleurs accompagnant les soins dentaires, les affections néoplastiques ou les traumatismes.

Contre-indications: Hypersensibilité à l'un des ingrédients. Porphyrine.

Mise en garde: Parce qu'il contient d'AAS, le ANADOL-C doit être administré avec prudence aux patients ayant des antécédents de tendances aux saignements ou

d'ulcères peptiques. L'usage prolongé de préparations contenant des barbituriques et/ou de la codéine peut créer l'accoutumance et la dépendance physique. ANADOL-C, parce qu'il contient de la codéine et du butalbital, ne devrait pas être administré aux patients atteints de blessures à la tête chez qui l'on soupçonne une dépression du SNC. Il ne devra pas non plus être utilisé pour les patients ayant une dépression respiratoire ou une prédisposition pour cet état.

Les préparations contenant des barbituriques peuvent affecter les activités mentales ou physiques requises pour l'exécution de certaines tâches dangereuses, comme conduire un véhicule ou manoeuvrer des machines. L'emploi concomitant d'alcool ou d'autres déprimeurs du SNC peut avoir un effet additif au médicament. Les malades doivent donc en être avertis.

Les barbituriques peuvent affecter la vitesse du métabolisme et la durée d'action de certains médicaments comme les anticoagulants, qui sont métabolisés par le foie.

Effets secondaires: Nausées, vomissements, constipation, étourdissements, éruptions cutanées, somnolence et myosis sont parmi les effets secondaires possibles.

Posologie: Adultes, 1 ou 2 comprimés immédiatement, puis 1 comprimé toutes les 3 ou 4 heures.

Présentation: Chaque comprimé concave standard, portant sur chaque côté la marque **Dow**, contient 325 mg d'acide acétylsalicylique, 15 mg de caféine, 50 mg de butalbital, en association avec 8 mg (ANADOL-C 1/8, blanc), 16 mg (ANADOL-C 1/4, bleu clair) et 32 mg (ANADOL-C 1/2, bleu foncé) de phosphate de codéine. Flacons de 25, 100 et 500 comprimés.

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

MEMBRE
ACIM

PAAB
CCPP

* Marque de commerce de The Dow Chemical Company

fort probable que l'activation des deux voies, classique et alterne, se fait en quantité suffisante.

Les déficits simultanés de deux et même plusieurs facteurs du C sont peut-être plus fréquents qu'on ne le pense. Les déficits partiels d'un des facteurs de la séquence terminale au C n'abaissant généralement par le titrage de CH50, on comprend qu'ils puissent passer inaperçus. La fréquence du gène de C2D approche 1%¹⁰, ce qui est très élevé et laisse croire que plusieurs déficits mixtes en facteurs du C existent, en toute probabilité. De fait, nous avons récemment découvert un déficit simultané de C2 et de C6 chez 3 membres d'une famille atteinte de C6D¹⁵.

L'amélioration et la standardisation des méthodes immuno-chimiques et la production d'antisérums spécifiques devraient faciliter l'étude du C et de ses facteurs et permettre, avec l'aide des études d'histocompatibilité, la découverte de nouveaux exemples de déficits multiples du C chez un même individu.

Résumé

Les auteurs rapportent le cas d'un homme de 26 ans jouissant d'une bonne santé mais présentant un déficit héréditaire des facteurs C2 (C2D) et C7 (C7D) du complément. Le taux sérique de C2 et celui de C7 sont à 50% de la normale et tous les autres facteurs du système complémentaire sont normaux. Le déficit en C2 a été transmis par le père et il a été également retrouvé chez une soeur du propositus bien que le propositus et sa soeur aient hérité de leur père un haplotype différent A10/BW40 pour le propositus et A2/B18 pour sa soeur. Connaissant les rapports étroits existant entre le gène de C2 et le système HLA, il nous faut proposer une recombinaison comme explication. La mère du propositus a le déficit en C7 et appartient à une large fratrie où le C7D existe sous les formes homozygotes et hétérozygotes. Il y a indépendance entre la transmission de C7D et le système d'histocompatibilité comme nous avons pu le démontrer antérieurement dans la famille de la mère.

Summary

A 26 year-old man of French-Canadian descent and in good health, was found to have genetically controlled de-

ficiencies of C2 (C2D) and C7 (C7D). The level of each of these two components were half of normal, all the other components were normal. The C2D was transmitted by the proband's father and was present also in the proband's sister, even though each of them inherited another haplotype from their C2D heterozygous father: the proband inherited A10/BW40 and his sister A2/B18. Because of the known association of the C2 gene with the HLA system, a recombination pattern has to be suggested. The C7D was present in the proband's mother, who belonged to a large sibship having C7D. The C7D segregated independently from the histocompatibility system, as has been established in the mother's family and has been previously reported by the authors. Opsonic activity of the sera of all family members was normal.

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient madame Francine Cavanagh pour son excellent travail dans la préparation du manuscrit.

ABBREVIATIONS

C:	Complément
CH50:	Complément total, hémolyse
C2D:	Déficit héréditaire en C2
C7D:	Déficit héréditaire en C7
C1 INA:	Inactivateur de C1 estérase
ET:	Ecart-type

BIBLIOGRAPHIE

1. Agnello, V.: Complement deficiency states. *Medicine*, **57**: 1, 1978.
2. Gewurz, A., Lint, T.F., Roberts, J.L. et coll.: Monozygous C2 deficiency with fulminant lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, **21**: 28, 1978.

3. Hannema, A.J., Pondman, K.W., Döhmman, U. et coll.: C7 deficiency in man. In: *Protides of the biological fluids*, H. Peeters, ed. Oxford: Pergamon, 1975, p. 581.
4. Boyer, J.T., Gall, E.P., Norman, M.E. et coll.: Hereditary deficiency of the seventh component of complement. *J. Clin. Invest.*, **56**: 905, 1975.
5. Delège, J.-M., Bergeron, P., Simard, J., Lehner-Netsch, G. et coll.: Hereditary C7 deficiency. Diagnosis and HLA studies in a French-Canadian family. *J. Clin. Invest.*, **60**: 1061, 1977.
6. Nemerow, G.R., Gewurz, H., Osofsky, S.G. et coll.: Inherited deficiency of the seventh component of complement associated with nephritis. *J. Clin. Invest.*, **61**: 1602, 1978.
7. Fu, S.M., Kunkel, H.G., Brusman, H.P. et coll.: Evidence for linkage between HL-A histocompatibility genes and those involved in the synthesis of the second component of complement. *J. Exp. Med.*, **140**: 1108, 1974.
8. Prochazka, E., Lehner-Netsch, G., Simard, J., Bergeron, P. and Delège, J.-M.: HLA antigens and hereditary deficiency of the seventh component of complement in a family: IN: *HLA and Disease (Proceedings of the First International Symposium on HLA and Disease, Paris, juin 1976, p. 210)*.
9. Rittner, C.H., Opferkuch, W., Welleck, B. et coll.: Lack of linkage between gene(s) controlling the synthesis of the seventh component of complement and the HLA region on chromosome No. 6 in man. *Hum. Genet.*, **34**: 137, 1976.
10. Fu, S.M., Stern, R., Kunkel, H.G. et coll.: LD-7a association with C2 deficiency in five of six families. *Histocompatibility Testing*, p. 933, Munksgaard, Copenhagen, Denmark, 1975.
11. Day, N.K., L'Espérance, P., Good, R.A. et coll.: Hereditary C2 deficiency: genetic studies and association with the HL-A system. *J. Exp. Med.*, **141**: 1464, 1975.
12. Friend, P.S., Handwerker, B.S., Kim, Y. et coll.: C2 deficiency in man. Genetic relationship to a mixed lymphocyte reaction determinant (7a*). *Immunogenetics*, **2**: 569, 1975.
13. Lachmann, P.J. et Hobart, M.J.: A new genetic complement deficiency. Proceedings of the Third European Complement Workshop, IN: *Pathologie Biologie*, **25**: 398, 1977.
14. Glass, D., Raum, D., Balavich, D. et coll.: Inherited deficiency of the sixth component of complement: a silent or null gene. *J. Immunol.*, **120**: 538, 1978.
15. Lehner-Netsch, G., Prochazka, E., Simard, J., Brun, G. et Delège, J.-M.: Etude d'une famille présentant plusieurs déficits héréditaires en Complément. (en préparation).

ASSEMBLÉE CONSTITUANTE

SECTION DES MÉDECINS FRANCOPHONES DE L'ASSOCIATION MÉDICALE DE L'ONTARIO

- Adoption des règlements de la section
- Élection du comité exécutif

CONFÉRENCIERS:

- Doyen Gilles HURTEAU,
Faculté des Sciences de la Santé,
Université d'Ottawa
- Monsieur Ronald LEBLANC,
Coordonnateur des services
en langue française,
Ministère de la Santé de l'Ontario

AUDITORIUM DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE
Université d'Ottawa
275, rue Nicolas Ottawa

LE SAMEDI 4 NOVEMBRE 1978, À 14 HEURES

Plus qu'un simple coup de pouce

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

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

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

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

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

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

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

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



Banque
Canadienne
Nationale



Ativan*

LORAZEPAM

COMPOSITION: Ativan 1 mg — Chaque comprimé blanc, oblong, sécable renferme lorazepam, 1 mg (DIN 348325) Ativan 2 mg — Chaque comprimé blanc, ovoïde, sécable renferme lorazepam, 2 mg (DIN 348333)

INDICATIONS: Ativan est utile pour le soulagement à court terme des manifestations d'anxiété excessive chez les patients souffrant de névrose d'angoisse.

CONTRE-INDICATIONS: Ativan est contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité confirmée aux benzodiazépines ainsi que chez les patients souffrant de myasthénie grave ou de glaucome à angle fermé aigu.

POSOLOGIE: La posologie d'Ativan doit être individualisée et soigneusement titrée afin d'éviter une sédation excessive ou un affaiblissement mental ou moteur. Comme avec tout autre anxiolytique sédatif, il n'est pas recommandé de prescrire ou d'administrer Ativan pendant des périodes dépassant six semaines. Il faut maintenir le patient sous observation dans les cas où une prolongation du traitement s'avère nécessaire.

Posologie habituelle pour adultes: On recommande une posologie adulte quotidienne de début de 2 mg administrée en doses divisées de 0.5 mg, 0.5 mg et 1.0 mg ou 1 mg et 1 mg. La posologie quotidienne doit être soigneusement augmentée ou diminuée, 0.5 mg à la fois, selon la réaction du patient et sa tolérance au produit. La posologie quotidienne habituelle est de 2 à 3 mg. Cependant la posologie optimale peut varier de 1 à 4 mg par jour chez certains patients. Il n'est pas ordinairement nécessaire d'excéder une posologie quotidienne de 6 mg.

Patients âgés et débilisés: Chez ces patients, la dose initiale quotidienne ne devrait pas dépasser 0.5 mg et devrait être soigneusement et graduellement adaptée aux besoins de chaque patient, selon sa tolérance et sa réaction.

PRÉCAUTIONS Administration aux personnes âgées: Les malades âgés ou débilés ou bien ceux souffrant de syndrome organique cérébral sont sujets à la dépression du SNC même lorsque les benzodiazépines sont prescrites à de faibles posologies. Par conséquent, on devrait administrer au début de très faibles doses et ne les augmentant que progressivement d'après la réaction du malade afin d'éviter les risques d'excès de sédation ou de troubles neurologiques.

Risques d'accoutumance: Ativan ne devrait pas être administré aux individus enclins à l'abus de médicaments. Il convient de l'administrer avec prudence aux malades enclins à la dépendance psychologique. Après l'administration de fortes doses, il est conseillé de ne réduire la posologie que graduellement.

Troubles mentaux et émotionnels: Ativan n'est pas recommandé dans le traitement de patients psychotiques ou déprimés.

Étant donné que ce type de médication peut provoquer de l'excitation et d'autres réactions paradoxales chez les patients psychotiques, il faut par conséquent veiller à ne pas l'administrer à des patients ambulatoires soupçonnés d'avoir des tendances psychotiques.

RÉACTIONS ADVERSES: La somnolence est l'effet secondaire rapporté le plus fréquemment. Les réactions adverses suivantes ont été également relevées: étourdissements, faiblesse, fatigue et léthargie, désorientation, ataxie, amnésie antérograde, nausée, modification de l'appétit, modification du poids, dépression, vision brouillée et diplopie, agitation psychomotrice, troubles du sommeil, vomissements, troubles sexuels, céphalées, éruptions cutanées, troubles gastro-intestinaux, troubles otorhinolaryngologiques, troubles musculo-squelettiques et respiratoires.

BIBLIOGRAPHIE: 1. Singh A.N. et Saxena B. Étude comparative — lorazepam, diazepam et placebo dans le traitement de l'anxiété. *Curr Ther Res* 1974, 16, 149-2. Nanivadekar, A.S. et al. A Multicenter Investigation of Lorazepam in Anxiety Neurosis. *Curr Ther Res* 1973, Vol. 15, No. 7, p. 505-3. Okasha A., Sadek A. A Comparison of Lorazepam, Diazepam and Placebo in Anxiety States. *J Int Med Res* 1, 162-165, 1973. 4. Haider I. A Comparative Trial of Lorazepam and Diazepam. *Brit J Psychiat* 119, 599-600, 1971. 5. Greenblatt D.J. et al. Clinical Pharmacokinetics of Lorazepam. *Clin Pharmacol and Therapeutics*, 1976, Vol. 20, No. 3, p. 338-6. Ibid p. 333-7. Greenblatt D.J. and Shader R.I. (1974). Benzodiazepines in Clinical Practice. New York: Raven Press, 4 p. 78.

Renseignements complets sur demande



Wyeth Ltée, Toronto

*Marque déposée



ACIM

SCIENTIFIQUES

PLUS DE PRÉCISION DANS LE TRAITEMENT DU CANCER

Des spécialistes du Royal Marsden Hospital ont joint leurs efforts à ceux de scientifiques de l'Institut de recherche sur le cancer pour trouver un moyen d'utiliser un scannographe en vue de diriger les doses de radiation exclusivement sur les tumeurs sans détériorer les tissus sains avoisinants.

Au cours de ces essais, des images de coupes du corps du malade apparaissent sur un écran de télévision grâce au scannographe et sont alimentées dans un ordinateur de programmation de radiothérapie qui détermine comment diriger les rayons vers la tumeur avec un plus grand degré de précision.

Si les résultats de ces essais sont positifs, ce système devrait présenter de nombreux avantages du fait que le scannographe peut fournir une information beaucoup plus précise sur l'emplacement et l'étendue de la tumeur que les rayons X normaux ou les ultra-sons.

UNE ATTAQUE MONDIALE CONTRE LA CÉCITÉ EST LANCÉE EN GRANDE-BRETAGNE

La première phase d'une attaque mondiale contre le problème de la cécité a été lancée dernièrement à Oxford, dans le centre de l'Angleterre, par 300 spécialistes de 44 pays représentant les cinq continents.

La première assemblée générale de l'Agence internationale pour la prévention de la cécité (International Agency for the Prevention of Blindness ou IAPB), formée il y a trois ans et dont le président, Sir John Wilson, est aveugle, prévoit une décennie de mesures destinées à prévenir et à guérir le genre de cécité qui peut être évitée et qui affecte actuellement quelque 40 millions de personnes dans le monde entier.

CIGARETTE ET AMIANTE

La société Johns-Manville a interdit de fumer dans ses usines aux États-Unis et au Canada. La société a pris cette mesure à la suite des résultats des études et recherches effectuées à l'hôpital Mont Sinai à New York. Les recherches ont démontré que les fumeurs exposés à l'amiante courent un plus grand risque d'avoir le cancer des poumons que les non-fumeurs. Les représentants de la société rencontrent les représentants des syndicats dans chaque localité en vue d'expliquer leur politique et de l'appliquer graduellement.

PHARMACEUTIQUES

UN SYMPOSIUM INTERNATIONAL SUR LES MÉDICAMENTS DES ANNÉES 80

Des spécialistes de pays du monde entier ont assisté à un symposium international de quatre jours à l'Université de Salford, dans le nord-ouest de l'Angleterre, pour y discuter des "médicaments des années 80". Ils ont concentré leur attention sur les prostaglandines, composés d'origine naturelle qui, pense-t-on, serviront dans les années à venir de base à toute une nouvelle gamme de médicaments courants.

PRIX UPJOHN DE PHARMACOLOGIE

Le docteur Mark Nickerson, professeur au département "Pharmacology and Therapeutics" de l'Université McGill, a reçu \$1,000 ainsi que le remboursement de frais de déplacement pour se rendre à la réunion annuelle de la Société de pharmacologie du Canada.

Selon le docteur G.E. Johnson, président de la Société pour l'année courante, nombreux sont les accomplissements du docteur Nickerson, fondateur du Département de pharmacologie et de thérapie de l'Université du Manitoba vers le milieu des années '50. "C'est à l'excellent programme mis sur pied par lui au Manitoba que de nombreux pharmacologues canadiens doivent leur formation."

Le docteur Johnson remercia l'industrie pharmaceutique de l'intérêt qu'elle porte à la recherche médicale qui se fait dans les universités canadiennes. "La recherche orientée vers les médicaments nécessite la collaboration de l'industrie et des universités."

ABBOTT

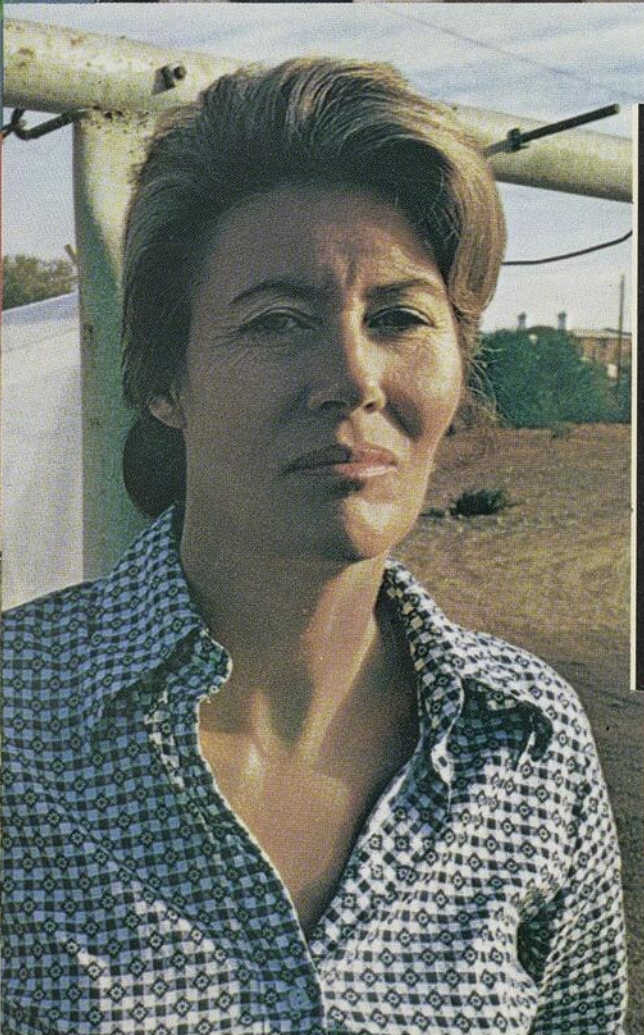
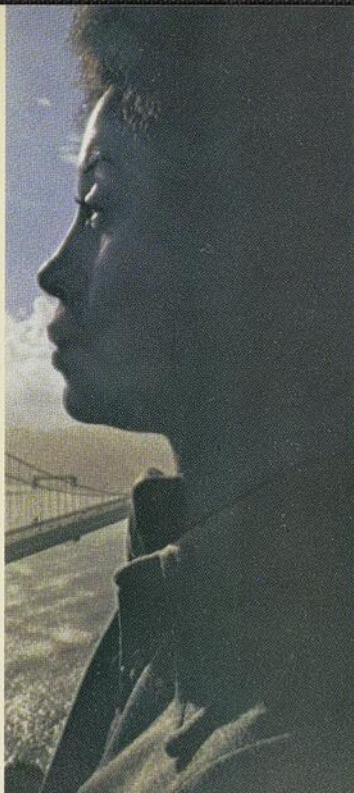
Les Laboratoires Abbott Limitée ont obtenu le brevet de commercialisation pour l'anticonvulsivant Depakene (acide valproïque) au Canada. Depakene est destiné aux épileptiques réfractaires à d'autres médicaments. Les médecins canadiens peuvent obtenir Depakene en cas d'urgence, en s'adressant aux Laboratoires Abbott.

SANDOZ

Sandoz (Canada) Limitée tient à vous informer que le Visken (pindolol), un nouvel antihypertenseur, est maintenant disponible au Canada.

Le Visken, un bloqueur des récepteurs bêta, est utile dans le traitement de l'hypertension légère et modérée. Il peut être administré seul, comme traitement initial ou en association avec un diurétique ou d'autres antihypertenseurs.

Des millions de femmes
partageant le même sort...



pour traverser la ménopause et les années subséquentes

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



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

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



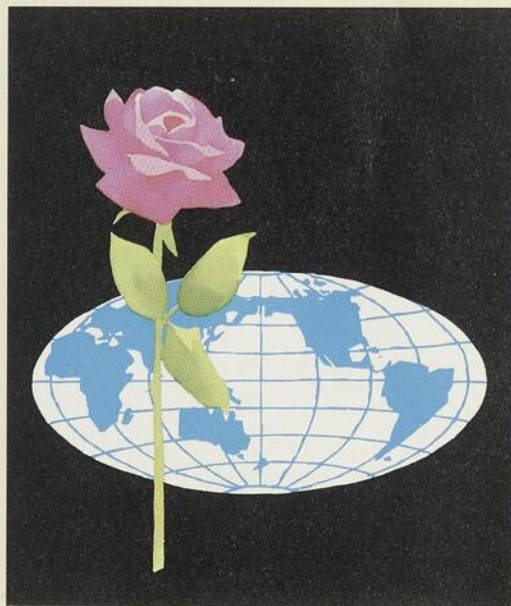
En administration cyclique, et selon une posologie appropriée, Prémarine peut fournir une thérapeutique substitutive efficace rarement accompagnée d'effets secondaires et d'hémorragies non anticipés. Les données expérimentales et cliniques fournies dans une bibliographie de plus de 1000 titres ont confirmé de façon irréfutable la valeur de l'œstrogénothérapie substitutive avec Prémarine. Aucun autre œstrogène voit son usage fondé sur une bibliographie aussi impressionnante. Aucun autre produit est une réplique quantitative fidèle de Prémarine. Les œstrogènes conjugués servant à la fabrication de Prémarine sont extraits exclusivement de sources naturelles sans substituts ou suppléments synthétiques. Prémarine est généralement mieux tolérée que les œstrogènes synthétiques† et elle soulage littéralement des millions de femmes carencées en œstrogènes en leur redonnant ce qu'elles ont perdu. Les tranquillisants ne produisent pas un effet de cette nature. Prémarine, l'œstrogénothérapie de tous les stades de carence œstrogénique prescrite par des centaines de milliers de médecins dans le monde entier. Prémarine est un produit de la recherche canadienne, un produit d'Ayerst, pourvoyeur du monde entier.

*pour traverser
la ménopause et
les années subséquentes.*

Prémarine*

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

PRÉSENTATION

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

BIBLIOGRAPHIE

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

Prémairine
pour traverser
la ménopause et
les années subséquentes.



Il n'y a pas de substitut pour la qualité

Ayerst

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

ÉTUDE DU POUVOIR OPSONISANT DU SÉRUM ET DES POUVOIRS BACTÉRICIDE ET PHAGOCYTAIRE CHEZ LES NOUVEAU-NÉS

Claude PETITCLERC, Michel SIROIS et Jean-Marie DELAGE

Introduction

La phagocytose de microorganismes (ou de levures) par les granulocytes neutrophiles est accompagnée d'une brusque stimulation de la consommation d'oxygène, de la production de superoxyde HO_2 , d' H_2O_2 et d'oxydation du glucose par la voie des hexoses monophosphates^{1,2}. Les mesures quantitatives de la phagocytose n'ont été jusqu'à maintenant qu'indirectes et n'étudient pas le métabolisme des phagocytes. Root³, en 1975, a démontré la possibilité de quantifier cette ingestion de particules à l'aide du dosage cinétique de l' H_2O_2 libéré lors de la phagocytose. Il démontre la relation existant entre le nombre de particules ingérées, que ce soit du latex, des levures ou des staphylocoques, et l' H_2O_2 mesuré lors de cette phagocytose. Voici le principe du dosage: sous forme réduite, la scopolétine est fluorescente tandis que son oxydation par l' H_2O_2 en présence de peroxydase lui fait perdre cette fluorescence. L'intensité de la fluorescence est proportionnelle à la concentration de scopolétine tandis que durant l'oxydation de la scopolétine par l' H_2O_2 en présence

de peroxydase, la perte de fluorescence est directement proportionnelle à la concentration d' H_2O_2 (réaction stœchiométrique). En somme nous dosons l' H_2O_2 formé par la mesure de la perte de fluorescence qu'il provoque.

Nous avons modifié cette technique dans le but de mesurer d'une part la capacité opsonique des sérums envers diverses particules, et d'évaluer d'autre part la capacité des granulocytes de phagocyter de ces particules et de produire une quantité mesurable d' H_2O_2 . Par le dosage précis d' H_2O_2 libéré, nous sommes en mesure d'étudier les pouvoirs bactéricide et phagocytaire.

Nous avons d'abord étudié les conditions optimales de dosage de l' H_2O_2 en l'absence de phagocytose. Ensuite, nous avons étudié ce même dosage d' H_2O_2 lors de la phagocytose et l'effet de certains inhibiteurs permettant de contrôler cette méthode de dosage d' H_2O_2 .

À l'aide de ces méthodes, nous avons vérifié le pouvoir opsonisant des sérums de nouveau-nés ainsi que le pouvoir phagocytaire de leurs granulocytes en comparant avec ce que l'on observe chez l'adulte.

Matériel

Le sang: On prélève 50 ml de sang chez les sujets témoins, alors que, chez les malades, la quantité prélevée varie selon la leucocytométrie et le pourcentage des granulocytes.

Le sang est prélevé sur A.C.D. solution A stérile, 2 ml pour 10 ml de sang, dans des tubes stériles de polystyrène (Falcon 17 x 100 mm). Les leucocytes sont isolés par sédimentation au dextran suivie de lyse hypotonique. À 9 ml de sang, on mélange 1 ml de dextran à 6% (dextran 200,000 à 300,000 P.M. Gibco) en NaCl

0.9% dans des tubes stériles de polystyrène (Falcon 17 x 100 mm), et on laisse sédimenter environ 45 minutes. La couche supérieure du plasma riche en leucocytes est recueillie et déposée dans des tubes stériles (Falcon 17 x 100 mm) contenant 5 ml de Ficoll-Hypaque 1.077 (Pharmacia) et centrifugée à 20°C, 600 g durant 15 minutes. Pour les granulocytes de nouveau-nés, nous avons utilisé du Ficoll Isopaque de densité 1.071. Le surnageant est aspiré ne gardant que le culot de granulocytes et de rares globules rouges. On ajoute 10 ml de Hanks stérile (Gibco), sans magnésium ni calcium, à pH 6.7 contenant de l'albumine bovine à 1%. On resuspend et on centrifuge à 400 g à 20°C durant 10 minutes. On décante le surnageant en essuyant les parois du tube et on ajoute 5 ml de NaCl à 0.2%. On mélange et on laisse lyser 60 secondes au total. On ajoute 5 ml de NaCl à 1.6% à 4°C et à pH 6.7 contenant 1% d'albumine bovine (Sigma, fraction V). On mélange et on centrifuge, 400 g à 20°C, durant 10 minutes. On décante le surnageant et on resuspend le culot de granulocytes de chacun des tubes dans 1 ml de Hanks (sans calcium ni magnésium) à pH 6.7 contenant de l'albumine bovine à 1%. On transvide dans un seul tube et on fait la numération des leucocytes au compteur électronique (Coulter ZB étaloné, pour ne compter que des granulocytes). On ajuste la suspension à 6×10^6 ml avec du Hanks à pH 6.7 comme précédemment. On conserve à 4°C.

Le Sérum: 7 ml de sang sont prélevés dans un tube de verre (Vacutainer). On fait coaguler 60 minutes à la température de la pièce et centrifuger à 1000 g à 22°C durant 10 minutes en plaçant un séparateur au silicose ("Sure-sep" de General Diagnostic) pour obtenir un sérum exempt de particules. On conserve à 4°C ou bien on congèle à -70°C. Un prélèvement

Département de médecine, Faculté de médecine, Université Laval et Centre d'hématologie et d'immunologie clinique, Hôpital du Saint-Sacrement, 1050 Chemin Ste-Foy, Québec, Canada G1S 4L8

Travail subventionné par "Santé et Bien-Être Social Canada" # 605-1146-28)

ABRÉVIATIONS

KCN: cyanure de K
NEM: N-ethyl-maléimide
PCMB: Para-chloromercuro-benzène

de sérum de quatre adultes (2 hommes et 2 femmes témoins) est préparé de la même manière et congelé à -70°C pour être utilisé comme référence durant toute la durée des épreuves.

La Scopolétine (Sigma): On prépare 1 mM dans de l'eau distillée et on dissout lentement à pH 11.8. Ensuite, on ramène le pH à 7.2 avec du HCl 1N. On filtre sur filtre Falcon 0.45 μm . On dilue à la concentration désirée au moment de l'épreuve et on conserve à 4°C ou on congèle à -20°C .

La Peroxydase (H.P.O.) (Horseradish Peroxydase de Worthington): On dissout 100 mg de H.P.O. dans 100 ml de B.P.S. à pH 7.2. On filtre sur filtre Falcon 0.45 μm , et on conserve à 4°C .

L'Azide Na: 50 mM dans B.P.S. à pH 7.2 et filtré sur filtre 0.45 μm .

B.P.S. (Difco) à pH 7.2. Filtré sur filtre 0.45 μm .

Ca^{++} et Mg^{++} : solution mixte de CaCl_2 à 25 mM et MgCl_2 à 75 mM.

La levure de boulanger (Fleishman) est préparée en faisant bouillir 8 g de levure dans 20 ml de tampon B.P.S. à pH 7.2 durant 60 minutes. On filtre sur gaze stérile et on fait la numération au compteur électronique. On conserve au réfrigérateur à 40°C , de façon stérile.

Une suspension de Zymosan (I.C.N.) est préparée à la concentration de 1% du tampon B.P.S. et bouillie durant 60 minutes. On filtre ensuite sur gaze stérile et on conserve à 4°C .

L'opsonisation est réalisée de la manière suivante: 1 ml de la suspension de levure (ou Zymosan), est centrifugé et le culot est resuspendu dans 1 ml de sérum dilué. On incube à 37°C durant 15 minutes dans une étuve avec rotateur. On centrifuge et on lave le culot deux fois dans du tampon B.P.S. Finalement, on resuspend dans 1 ml du même tampon. On conserve à 4°C .

Technique du dosage de H_2O_2 préformé: dans un tube de verre (12 x 75 mm) incubé à 37°C , on met 2 ml de tampon B.P.S., 0.1 ml de Scopolétine 250 mM, 0.1 ml d' H_2O_2 à diverses concentrations en μm et 0.1 ml de peroxydase (H.P.O.) à 1 mg/ml. On inverse les tubes et on incube durant 10 minutes à 37°C . On fait la lecture au spectro-fluoromètre, excitation 370 nm, émission 480 nm,

en ajustant le 100% de fluorescence avec un tube dans lequel l' H_2O_2 est remplacé par un tampon B.P.S. 0.1 ml.

Technique de dosage de H_2O_2 libéré lors de la phagocytose: dans un tube de verre (12 x 75 mm) incubé à 37°C , on ajoute 0.8 ml de Hanks (Gibco) contenant Ca^{++} , Mg^{++} et albumine bovine à 1% (Sigma, fraction V) à pH 7.35 ainsi que 1 ml de la suspension de granulocytes à $6 \times 10^6/\text{ml}$. On incube 1 minute, et on verse le tube dans le porte-cuvettes du spectro-fluoromètre isotherme à 37°C . On ajoute dans l'ordre: 0.1 ml de Scopolétine 250 mM, 0.1 ml de Ca^{++} (25 mM) et Mg^{++} (75 mM), 0.1 ml d'azide de Na à 50 mM, 0.1 ml de B.P.S. et 0.1 ml de peroxydase (H.P.O.) 1 mg/ml. Ensuite, on ajoute les particules opsonisées 0.2 ml pour un volume final de 2.5 ml et on agite à l'aide d'une tige de plastique. Après avoir ajusté le spectro-fluoromètre et l'enregistreuse à 100% de fluorescence, on chronomètre durant 5 minutes en agitant successivement à une et trois minutes. Le calcul de la quantité d' H_2O_2 libéré se fait soit en mesure cinétique (H_2O_2 mM par minute), soit en calculant l' H_2O_2 libéré après 5 minutes. Un "blanc" fait avec des particules non-opsonisées est soustrait des résultats obtenus. Des modifications sont apportées en cours d'épreuves pour l'utilisation d'autres particules (candida albicans et staphylocoques dorés).

La préparation des frottis pour calculer l'indice phagocytaire est faite à l'aide d'un puits de sédimentation appuyé sur une lame. On ajoute 0.2 ml du mélange réactionnel dilué au quart avec du Hanks à pH 7.3,

contenant Ca^{++} , Mg^{++} et albumine bovine à 1%. On laisse sédimenter 5 minutes et on lave la lame dans un "bêcher" contenant du NaCl à 0.9%, on fixe au méthanol. On monte la préparation à l'aide d'une goutte de glycérine tamponnée (Difco) et d'une lamelle de 24 x 50 ml. On examine en contraste de phase à l'immersion avec un filtre vert. Il faut attendre 30 minutes après l'exécution des frottis pour avoir un contraste maximum. Le nombre de particules ingérées par chaque phagocyte est compté selon une échelle variant de 0 à 7, et un indice phagocytaire basé sur un décompte de cent cellules est établi pour permettre une comparaison entre les diverses épreuves.

Les analyses statistiques sont faites à l'aide du test T de Student.

Méthodes

Conditions optimales pour le dosage d' H_2O_2 préformé: des essais préliminaires nous ont permis de définir les conditions optimales pour le dosage d' H_2O_2 dans le système utilisé, et de mesurer l'action de plusieurs substances (Tableau I). La peroxydase devra être utilisée à une concentration supérieure à 25 unités. À la suite de cette constatation, nous avons utilisé dans les épreuves ultérieures 100 unités. La seule substance inhibant directement l' H_2O_2 est la catalase, mais son action est proportionnelle à la longueur du temps d'incubation: un minimum de 120 secondes est nécessaire à la neutralisation de 90% de l' H_2O_2 . Quant aux autres substances, telles que le sérum, le KCN, le méthimazole, la vinblastine qui donnent une diminution du dosage

TABLEAU I
SUBSTANCES INFLUENÇANT LE DOSAGE D' H_2O_2 PRÉFORMÉ.

Substance	Concentration	Action sur	% d inhibition
H.P.O.*	25 à 113 unités	--	--
Azide Na	2 à 4 mM	H.P.O.	12% (10' à 37°C)
Catalase	15 unités	H.P.O.	7% en 60"
Catalase	15 unités	H_2O_2	90% en 120"
Catalase + acide	15 unités	H_2O_2	0
Sérum	0.8%	H.P.O.	39% à 43% en 60"
KCN	1 mM	H.P.O.	71% en 60"
Méthimazole	1 mM	H.P.O.	73% sans incubation
Vinblastine	88 μM	H.P.O.	75% " " "
NEM	1 mM	H.P.O.	0
PCMB	1 mM	H.P.O.	0 (21% en présence d'azide Na)
Iodoacétamide	1 mM	H.P.O.	0
Cytochalasine	5 μg	H.P.O.	0

*H.P.O. = Peroxydase de Raifort (Horse Radish Peroxydase) 100 unités, quantité utilisée dans tous les essais)

comprise entre 40 et 75%, et l'azide de Na à 12%, leurs actions se révèlent être inhibitrices de l'activité de la peroxydase et non de l' H_2O_2 . Par contre, les quatre dernières substances soit le N.E.M., le P.C.M.B., l'iodoacétamide et la cytocholasine, ne provoquent aucun changement important dans le dosage, si ce n'est le P.C.M.B. en présence d'azide qui favorise l'action inhibitrice sur la peroxydase.

Conditions optimales pour la production d' H_2O_2 lors de la phagocytose. La mesure en cinétique de l' H_2O_2 libéré lors de la phagocytose de particules opsonisées, est réalisée en mettant en présence la suspension de phagocytes, les particules opsonisées, la scopolétine, des ions Ca^{++} et Mg^{++} ainsi que la peroxydase dans un volume final de 2.5 ml. L'agitation se fait au temps zéro ainsi qu'à une et trois minutes après le début de l'épreuve. L'enregistrement est réalisé en ajustant la fluorescence à 100% au temps zéro. La décroissance de la fluorescence indique la libération d' H_2O_2 au moment de la phagocytose, ce qui permet une mesure à la fois cinétique en mM/minute et après 5 minutes de réaction.

Afin de prouver la spécificité de la technique utilisée, nous avons incubé l' H_2O_2 produit en présence de catalase dans le but de détruire l' H_2O_2 par cette même catalase. Pour ce faire, nous incubons durant 5 minutes les divers réactifs du mélange tout en omettant la catalase qui ne sera ajoutée qu'après ce temps, l'oxydation de la scopolétine ne pouvant se faire durant cette période. L' H_2O_2 , elle, est disponible pour être neutralisée. On note une diminution marquée à 69% de l' H_2O_2 produit lorsque la catalase (310 unités) est présente dans le système (Tableau II) par rapport à l'épreuve faite en présence de B.P.S. alors qu'en présence d'azide de Na, on note au contraire une augmentation à 281% de l' H_2O_2 en plus d'obtenir

une inhibition complète de l'action de la catalase. On note donc, d'une part, la destruction de l' H_2O_2 produit lors de la phagocytose, lorsque l'azide est absente du système, et d'autre part, la protection que l'azide apporte à l' H_2O_2 libéré lors de la phagocytose sans toutefois modifier cette phagocytose tel que l'indique l'indice phagocytaire qui n'est pas modifié de façon substantielle (figure 1). Aussi peu que 0.1 mM d'azide de Na permet d'obtenir 2.34 fois plus d' H_2O_2 qu'avec le tampon B.P.S. Les variations de l'indice phagocytaire (variant de 3.4 à 2.9) restent relativement constantes jusqu'à une concentration d'azide de Na de 4 mM (figure 1). Il appert donc que la concentration optimale se situe aux alentours de 2 mM.

constant durant les premières minutes de l'essai. La courbe de l'indice phagocytaire montre un plateau à partir de 3 minutes indiquant que, dans les conditions de l'essai, la phagocytose est terminée, alors que la libération d' H_2O_2 continue, mais cette fois-ci à une vitesse constante telle que l'indique la courbe cinétique.

Si l'on fait varier le rapport entre le nombre de levures et celui des granulocytes (de 2.71:1 à 54:1), on observe un parallélisme entre le pourcentage de phagocytose et la libération d' H_2O_2 (figure 3). Pour un rapport dépassant 16:1, on observe un plateau tant pour le pourcentage de phagocytose que pour la quantité d' H_2O_2 libéré. Si l'on fait varier le nombre de granulocytes tout en main-

EFFET DE L'AZIDE Na SUR LA LIBÉRATION D' H_2O_2 ET SUR L'INDICE PHAGOCYTAIRE LORS DE PHAGOCYTOSE DE LEVURES DE BOULANGER.

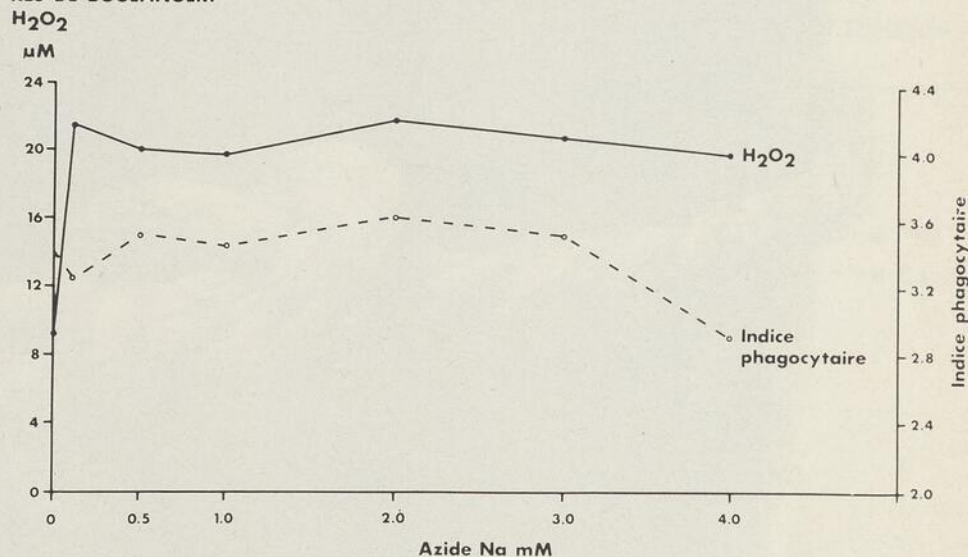


Fig. 1 — Effet de l'azide de Na sur la libération de l' H_2O_2 et sur l'indice phagocytaire, lors de la phagocytose de levures de boulanger.

La relation existant entre le nombre de levures ingérées (indice phagocytaire) et la quantité d' H_2O_2 produite est indiquée à la figure 2. Au temps zéro, on note un décalage entre l'indice phagocytaire et le dosage d' H_2O_2 , décalage qui restera

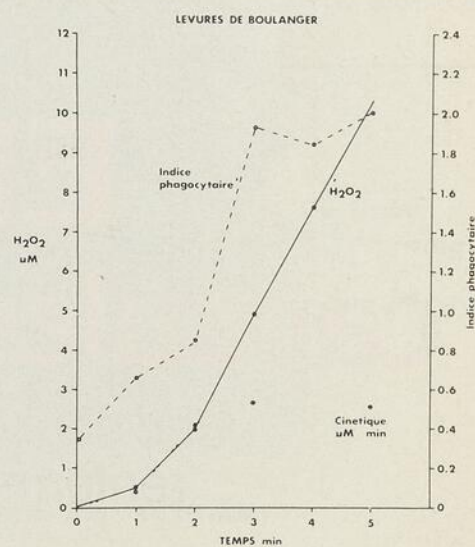


Fig. 2 — Relation existant entre le nombre de levures ingérées (indice phagocytaire) et la quantité d' H_2O_2 produite.

TABLEAU II

EFFET DE LA CATALASE (310 unités) ET DE L'AZIDE Na (4 mM) SUR LA GÉNÉRATION ET LE DOSAGE DE L' H_2O_2 LIBÉRÉ LORS DE LA PHAGOCYTOSE.

Réactifs	H_2O_2 µM	% d' H_2O_2 libéré
Tampon B.P.S.	3.20	100%
Catalase 310 unités	1.00	31%
Azide 4 mM	9.00	281%
Catalase 310 unités + Azide 4 mM	8.50	265%



Dans le traitement de l'asthme bronchique

Elixophyllin[®]
capsules 200 mg (théophylline)

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

Cooper

Laboratoires Cooper Limitée, Boisbriand, Québec

tenant constants les autres éléments du système, on observe une bonne relation entre le nombre de phagocytes présents et la quantité d' H_2O_2 libéré (figure 4). Un autre paramètre important est la quantité d'ions Ca^{++} et Mg^{++} présents dans le système. Si l'on maintient constante la concentration de Ca^{++} à 1 mM et que l'on fait varier celle du Mg^{++} de 1 à 4 mM, on constate que le maximum d' H_2O_2 est produit pour 3 mM de Mg^{++} (figure 5). On voit par contre que des taux supérieurs à 1 mM de Ca^{++} n'augmentent pas la quantité d' H_2O_2 libéré (figure 5). Des résultats identiques sont obtenus lorsqu'on fait une corrélation avec l'indice phagocytaire (figure 6). En faisant varier la concentration du sérum lors de l'opsonisation, on obtient une relation étroite entre la quantité du sérum (opsonines), l'indice phagocytaire et la libération d' H_2O_2 , ce qui nous permet de réaliser des essais quantitatifs (figure 7).

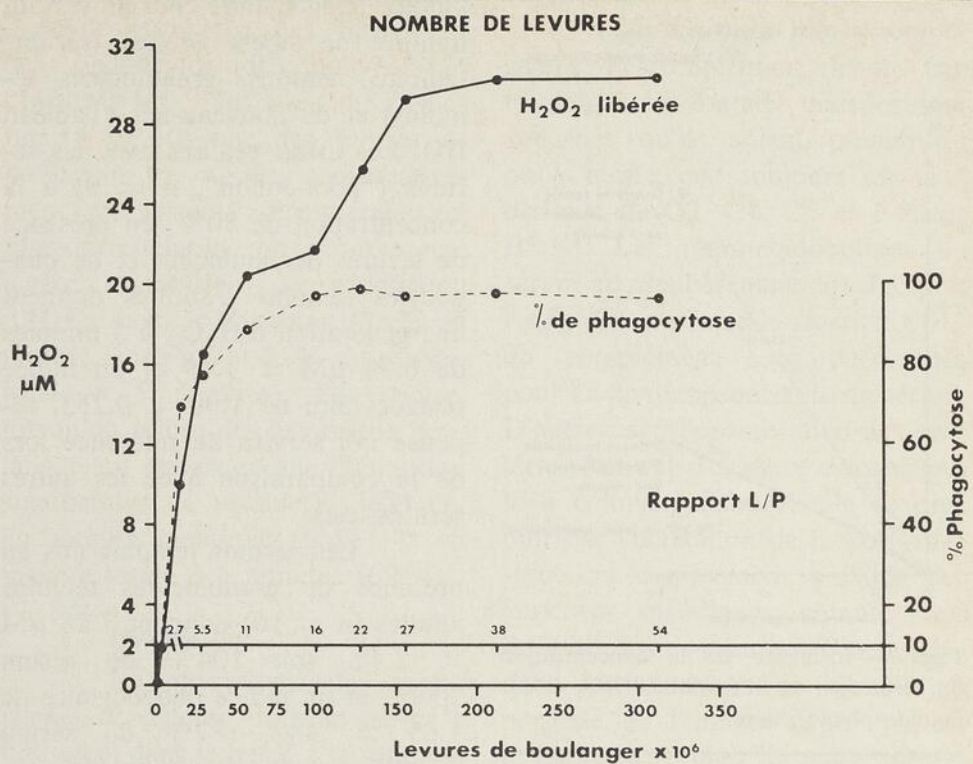


Fig. 3 — Relation existant entre le nombre de levures, le pourcentage de phagocytose et l' H_2O_2 libéré, ainsi que le rapport levures: phagocytes (LIP).

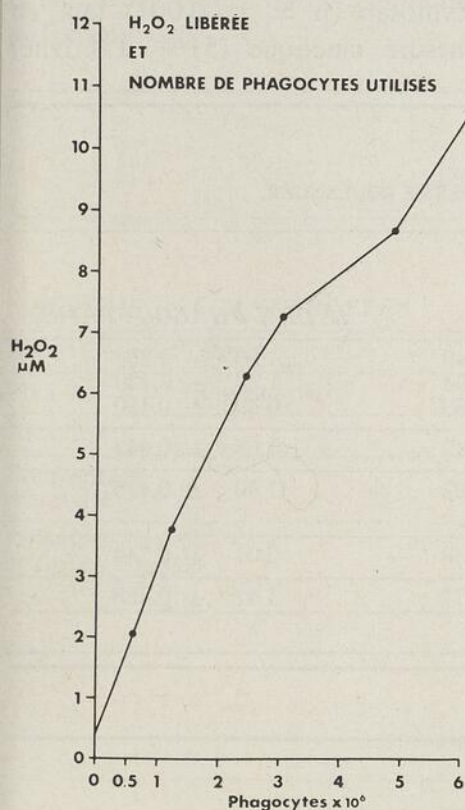


Fig 4 — Relation existant entre le nombre de phagocytes et l' H_2O_2 libéré.

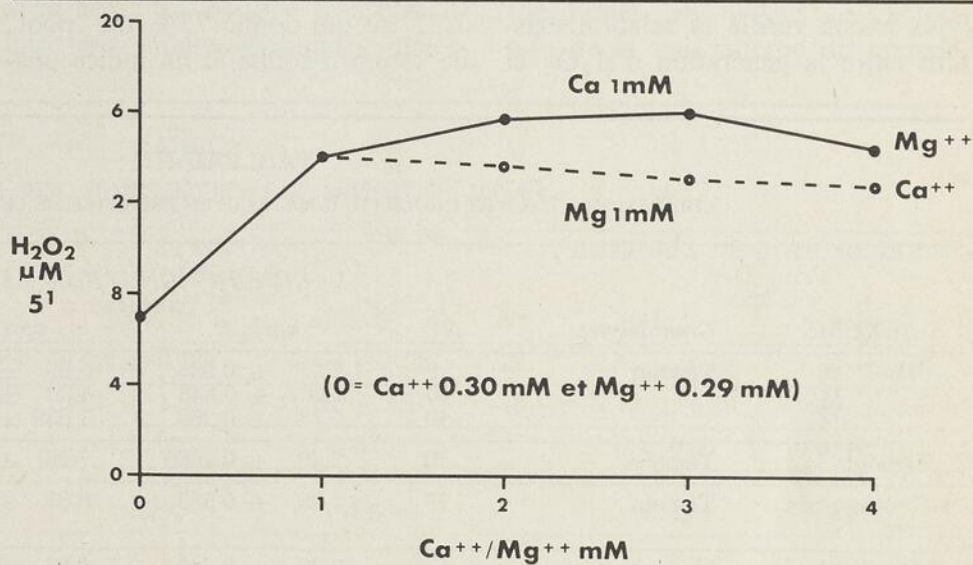


Fig. 5 — Influence de la concentration en ions Ca^{++} et Mg^{++} sur la production d' H_2O_2 .

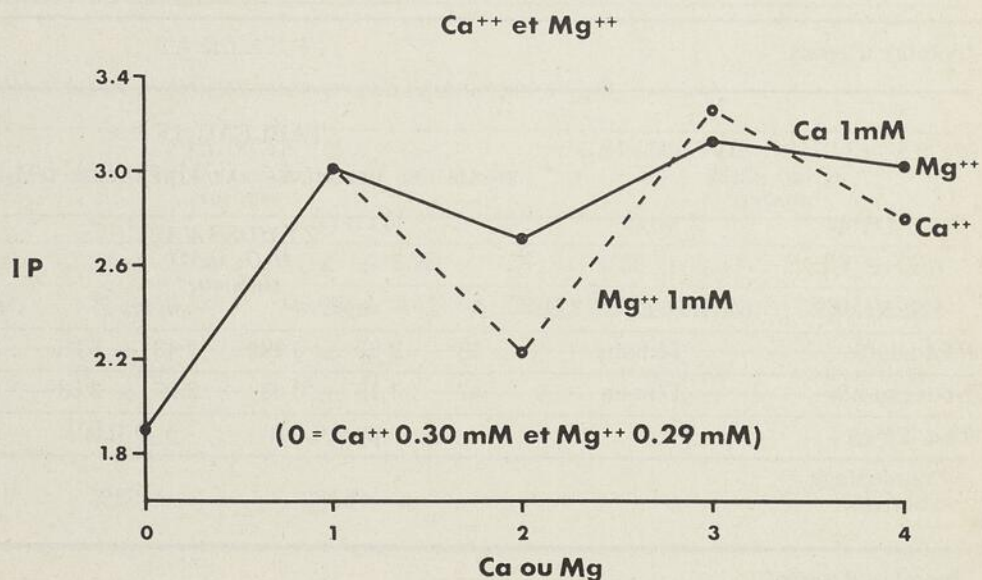


Fig. 6 — Influence des ions Ca^{++} et Mg^{++} sur l'indice phagocytaire.

RELATION ENTRE LA LIBÉRATION D'H₂O₂
ET L'INDICE PHAGOCYTAIRE

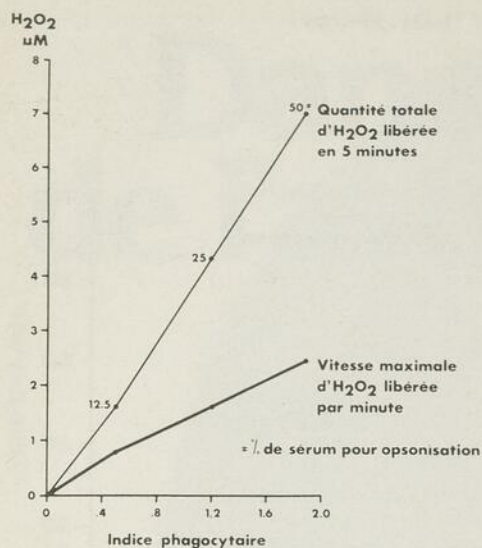


Fig. 7 — Influence de la concentration du sérum sur la libération d'H₂O₂ et sur l'indice phagocytaire.

Résultats

Dans un premier temps, nous avons vérifié la relation existant entre la génération d'H₂O₂ et

l'indice phagocytaire chez un certain nombre de sujets adultes (sérum témoins, étalons, granulocytes témoins) et de nouveau-nés (Tableau III). Les essais réalisés avec les sérums ("pool-étalon", n = 9) à la concentration de 50%, en présence de levures de boulanger et de phagocytes témoins d'adultes donnent une génération d'H₂O₂ à 5 minutes de 6.99 μM ± 1.49 et un indice phagocytaire de 1.90 ± 0.253, réponse qui servira de référence lors de la comparaison avec les autres sérums-tests.

Les sérums témoins mis en présence de granulocytes témoins adultes (n = 10) donnent 7.28 μM ± 2.42, soit 104% du sérum "pool" et un indice phagocytaire de 1.65 ± 0.442, (87% du sérum "pool"). Quant aux sérums de nouveau-nés (n = 19), ils donnent une production d'H₂O₂ de 5.37 μM ± 2.22, ce qui donne 77% du "pool" de sérum d'adulte et un indice pha-

gocytaire de 1.40 ± 0.145 (74% du sérum "pool"). On voit que ces diverses relations concordent bien et expriment l'activité opsonisante diminuée des sérums de nouveau-nés comparativement à ceux de sérums "pool-étalon" d'adulte et ceci nous permet, en plus, de confirmer la relation qui existe entre la génération d'H₂O₂ et l'indice phagocytaire pour les levures de boulanger.

Par la suite, on a étudié la production d'H₂O₂ sans faire de corrélation avec l'indice phagocytaire. L'activité opsonisante de 47 sérums de nouveau-nés a été vérifiée soit avec des particules de Zymosan, soit avec des levures de boulanger, et on a comparé cette activité avec celle d'un sérum "pool-étalon" faite dans les mêmes conditions en présence de phagocytes témoins (Tableau IV). L'activité opsonisante est plus réduite avec le Zymosan (p = < 0.001) tant en mesure cinétique (51% d'activité)

TABLEAU III

LIBÉRATION D'H₂O₂ ET INDICE PHAGOCYTAIRE EN PRÉSENCE DE LEVURES DE BOULANGER.

SERUMS	Granulocytes	N*	LIBÉRATION D'H ₂ O ₂ (μM) cinétique		INDEX PHAGOCYTAIRE
			après 1'	après 5'	
"Pool" 1/2	Témoin	9	2.45 ± 0.338	6.99 ± 1.49	1.90 ± 0.253
" " 1/4	"	10	1.60 ± 0.343	4.30 ± 1.04	1.20 ± 0.129
" " 1/8	"	10	0.786 ± 0.260	1.639 ± 0.837	0.492 ± 0.120
Témoins 1/2	Témoin	10	2.40 ± 0.4666	7.28 ± 2.42	1.65 ± 0.442
Nouveau-nés 1/2	Témoin	19	1.95 ± 0.585	5.37 ± 2.22	1.40 ± 0.415
"Pool" 1/2	Nouveau-nés	15	2.23 ± 0.645	8.38 ± 2.58	2.01 ± 0.344
Nouveau-nés 1/2	Nouveau-nés	17	1.71 ± 0.561	5.53 ± 2.17	1.47 ± 0.488

*nombre d'essais

TABLEAU IV

ESSAIS DES OPSONINES PAR LIBÉRATION D'H₂O₂

SÉRUMS	GRANULOCYTES	N*	ZYMOSAN 1% H ₂ O ₂ (μM) cinétique		N*	LEVURES DE BOULANGER 2% H ₂ O ₂ (μM) cinétique	
			après 1'	après 5'		après 1'	après 5'
Pool adulte	Témoin	13	2.27 ± 0.739	7.43 ± 3.28	25	2.58 ± 0.50	7.83 ± 2.22
Nouveau-nés	Témoin	47	1.15 ± 0.63	3.97 ± 3.63	66	1.89 ± 0.64	5.64 ± 2.47
Test T**			p < 0.001	p < 0.001		p < 0.001	p < 0.001
Pourcentage d'activité			51%	53%		73%	72%

*nombre d'essais
**Test de Student

qu'en mesure totale à 5 minutes (53% d'activité). De même, avec les levures de boulanger $p = < 0.001$, on observe une valeur opsonisante moyenne de 73% en cinétique, et de 72% en mesure totale 5 minutes après le début de la phagocytose.

Si, d'autre part, on étudie l'activité propre des phagocytes en utilisant, soit le Zymosan, soit les levures de boulanger opsonisées avec du sérum "pool-étalon" à 50% (Tableau V), on observe une nette augmentation d'activité avec le Zymosan chez 34 nouveau-nés comparativement aux phagocytes témoins d'adultes (132% d'activité moyenne ($p = < 0.02$)). Par contre, avec les levures de boulanger, chez 45 nouveau-nés, on observe des résultats moyens dans les limites de l'activité opsonisante du sérum "pool-étalon", soit 85% en cinétique et 100% après 5 minutes de phagocytose.

Si l'on examine maintenant l'activité combinée des sérums et des phagocytes des nouveau-nés (Tableau VI), tant avec du Zymosan ($n = 30$) que des levures de boulanger ($n = 39$), comparative-ment au système sérum-étalon et phagocyte-témoin, on observe une légère diminution de production d' H_2O_2 pour le Zymosan (76% en mesure cinétique et 81% en mesure totale à 5 minutes). Par contre, lorsqu'on utilise des levures de boulanger, on remarque une diminution significative de production d' H_2O_2 en mesure cinétique (63%) et en mesure totale à 5 minutes (69%).

Discussion

La physiologie des mécanismes de défense du nouveau-né a fait appel dans le passé à la synthèse des immunoglobulines en s'attachant surtout à l'immunité active du nouveau-né et au passage transplacentaire des immunoglobulines mater-

nelles, surtout de la fraction IgG^4 .

La synthèse des composants du complément débute très tôt dans la vie foetale⁵ mais les nouveau-nés qu'ils soient prématurés ou à terme, ont toujours un taux diminué de C3, C4, C5 et Facteur B^{6,7,8}. Les immunoglobulines du sérum particulièrement les IgG_1 et les IgG_3 ⁹ ainsi que la fraction C3¹⁰ du complément sont nécessaires pour l'activité opsonisante du sérum. D'autre part, l'opsonisation des bactéries fait appel à deux mécanismes bien connus: d'abord, elle se produit par l'activation de la voie classique du complément à l'aide des anticorps spécifiques, comme dans les états hyper-immuns. Par contre, dans les situations de stimulation normale de l'immunité, ce qui est le cas habituel chez les nouveau-nés, l'opsonisation des particules peut se faire sans l'intervention d'anticorps spécifiques, au moyen de l'activation de la voie alterne du complé-

TABLEAU V
ESSAIS DES GRANULOCYTES PAR LIBÉRATION D' H_2O_2

SÉRUMS	GRANULOCYTES	N*	ZYMOSAN 1% H_2O_2 (μM) cinétique		N*	LEVURES DE BOULANGER 2% H_2O_2 (μM) cinétique	
			après 1'	après 5'		après 1'	après 5'
Pool 1/2	Témoin	13	2.27 ± 0.739	7.43 ± 3.28	25	2.53 ± 0.53	7.83 ± 2.22
Pool 1/2	Nouveau-nés	34	3.01 ± 1.01	11.26 ± 4.10	45	2.19 ± 0.89	7.89 ± 3.61
Test T**			$p < 0.02$	$p < 0.01$	$p < 0.05$		
Pourcentage d'activité			132%	151%	85%		

*nombre d'essais
**Test de Student

TABLEAU VI
ESSAIS DES SÉRUMS ET DES GRANULOCYTES PAR LIBÉRATION D' H_2O_2

SÉRUMS	GRANULOCYTES	N*	ZYMOSAN 1% H_2O_2 (μM) cinétique		N*	LEVURES DE BOULANGER 2% H_2O_2 (μM) cinétique	
			après 1'	après 5'		après 1'	après 5'
Pool 1/2	Témoin	13	2.27 ± 0.739	7.43 ± 3.28	25	2.50 ± 0.50	7.83 ± 2.22
Nouveau-nés 1/2	Nouveau-nés	30	1.72 ± 0.836	5.99 ± 3.11	39	1.63 ± 0.79	5.39 ± 3.18
Test T**			$p < 0.05$	$p < 0.2$	$p < 0.007$		
Pourcentage d'activité			76%	81%	63%		

*nombre d'essais
**Test de Student

Résultats d'une étude récente chez des malades

ANTURAN A ABAISSÉ

(sulfinyprazone)

LE TAUX ANNUEL DES DÉCÈS PAR CARDIOPATHIE DE 48,5% PAR RAPPORT AU PLACEBO

L'étude

Dans une étude prospective, randomisée, à double insu, multicentre et portant sur 1 475 malades, on a comparé l'effet de l'Anturan 200 mg q.i.d. à celui d'un placebo dans la prévention de la mortalité par cardiopathie chez les patients relevant d'un infarctus du myocarde.

Vingt et un hôpitaux américains et 5 canadiens ont participé à la recherche.

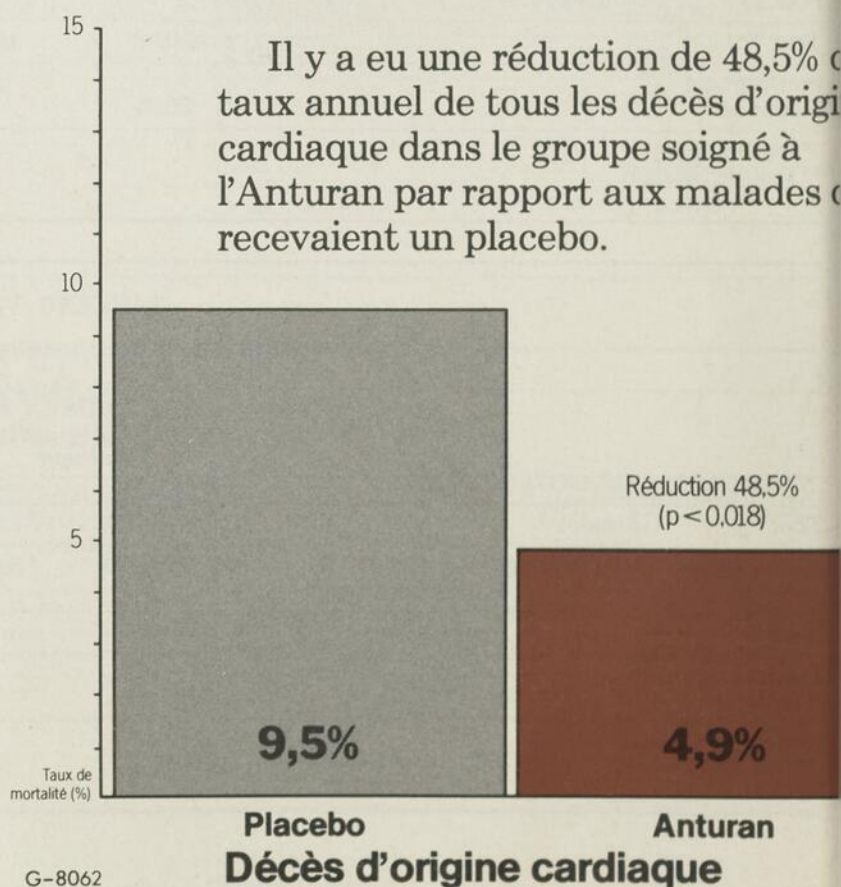
Des médecins, des épidémiologistes et des biostatisticiens canadiens et américains ont assuré la coordination du projet.

RÉFÉRENCE:

1. Sulfinyprazone in the Prevention of Cardiac Death after Myocardial Infarction. The Anturan Reinfarction Trial. The Anturan Reinfarction Trial Research Group. In: New England Journal of Medicine, Vol. 298, No. 6, Feb. 9, 1978.

Les résultats de l'étude

Il y a eu une réduction de 48,5% du taux annuel de tous les décès d'origine cardiaque dans le groupe soigné à l'Anturan par rapport aux malades qui recevaient un placebo.



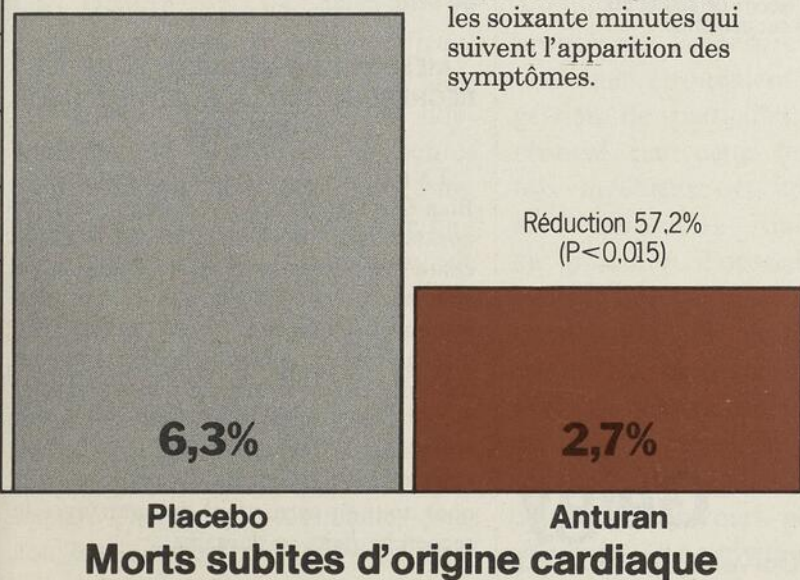
al devant d'un infarctus du myocarde:¹

LE TAUX ANNUEL DE MORTS SUBITES D'ORIGINE CARDIAQUE DE 57,2% PAR RAPPORT AU PLACEBO

Les résultats de l'étude

On a observé une diminution de 57,2% du taux des morts subites* d'origine cardiaque chez les malades soignés à l'Anturan par rapport au groupe de contrôle.

*Mort subite: décès dans les soixante minutes qui suivent l'apparition des symptômes.



“Comme le reflètent les données, la randomisation, l'observance du traitement et la tolérance au médicament ont été excellentes.”¹

Conclusion

“Il y a, aux États-Unis, environ 900 décès par semaine parmi les malades qui relèvent d'un infarctus aigu du myocarde. En admettant que les avantages du traitement à la sulfapyrazone se maintiennent au cours des étapes subséquentes de l'étude, une interprétation conservatrice de l'ensemble des résultats obtenus à date laisse entrevoir la possibilité d'une réduction du nombre de décès par cardiopathie de 200 à 300 par semaine au cours de la première année suivant l'infarctus.”¹

C'est une question de vie.

ANTURAN[®]
200 mg quatre fois par jour

Geigy

Dorval, Qué. H9S 1B1

ANTURAN®

200 quatre fois mg par jour

INDICATIONS

1 États cliniques où le comportement plaquettaire anormal est un facteur causal ou un phénomène associé tel que démontré par:

- la thrombo-embolie chez les malades porteurs de prothèses cardiaques ou vasculaires
- la thrombose veineuse récidivante
- la thrombose en présence d'une shunt artérioveineux.

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Etats thrombo-emboliques.

La posologie habituelle est de 600 à 800 mg par jour, en doses fractionnées. On recommande de ne pas dépasser la dose de 1000 mg par jour (soit 20 mg/kg pour un poids de 50 kg).

Goutte. La posologie habituelle est de 200 à 400 mg par jour, en doses fractionnées. On peut augmenter cette posologie moyenne jusqu'à 800 mg par jour, si nécessaire, ou la réduire à 200 mg une fois que l'urémie a été abaissée de façon satisfaisante. La dose minimale efficace doit être administrée indéfiniment et sans interruption, même pendant les crises qui devraient être traitées simultanément soit avec la Butazolidine, soit avec la colchicine.

Si l'on substitue Anturan à un autre agent uricosurique, on doit administrer au départ la dose entière.

Il est important de répartir le mieux possible la dose totale sur 24 heures. On recommande de prendre Anturan aux heures de repas.

CONTRE-INDICATIONS

La sécurité de la sulfinpyrazone chez la femme enceinte n'a pas encore été établie. Le produit ne doit donc pas être administré pendant la grossesse, à moins que, de l'opinion du médecin traitant, les avantages à en attendre ne l'emportent sur les dangers éventuels pour le fœtus.

Ulcère gastro-duodéal en évolution.

Hypersensibilité à la sulfinpyrazone et aux autres dérivés pyrazolés.

Affection hépatique ou rénale grave sauf dans les cas où l'agrégation plaquettaire est en cause.

MISE EN GARDE

Eviter la salicylothérapie, si l'on ne peut exercer une surveillance étroite en cours de traitement, et ce, pour les raisons suivantes.

- Les salicylates et les citrates antagonisent l'action uricosurique de la sulfinpyrazone et peuvent de ce fait interférer avec l'élimination de l'acide urique.
- Les salicylates sont susceptibles de provoquer une prolongation imprévisible et parfois importante du temps de saignement. En association avec la sulfinpyrazone, ils peuvent entraîner des épisodes hémorragiques. Par conséquent, si lors du traitement avec Anturan, on doit donner en même temps de l'aspirine ou un congénère chimique, les malades devront être avertis de signaler immédiatement tout épisode hémorragique anormal.

L'administration d'Anturan nécessite de la prudence chez les patients ayant des antécédents d'ulcère gastro-duodéal cicatrisé.

PRÉCAUTIONS

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

Des récents rapports ont indiqué qu'Anturan potentialise les effets des sulfamides tels que la sulfadiazine et le sulfisoxazole. D'autres composés pyrazolés, comme la phénylbutazone, potentialisent les effets hypoglycémiques des sulfonurés. On a également signalé que la phénylbutazone intensifie les effets de l'insuline chez les diabétiques. Il est par conséquent recommandé d'user de prudence lorsque l'on administre Anturan conjointement avec l'insuline, les sulfamides, les agents hypoglycémiques sulfonurés et d'une manière générale, avec tous les agents reconnus pour leur capacité de se substituer ou d'être remplacés par d'autres substances aux sites de liaison sérumalbumine comme par exemple, la pénicilline.

En raison de sa puissance comme uricosurique, Anturan peut précipiter, chez les patients atteints d'hyperuricémie, une lithiase urinaire et des coliques néphrétiques, notamment au cours des premiers stades de traitement. C'est pourquoi il convient de prescrire des liquides en quantité suffisante, de même que des alcalins, à ces patients.

Etant donné qu'Anturan modifie le comportement des plaquettes et que, par conséquent, il interfère avec l'un des éléments du système de coagulation sanguine, il convient d'user de prudence si on l'administre conjointement avec certains antivitamines K, celles-ci inhibant aussi la coagulation par un mécanisme différent. On devra faire régulièrement des vérifications du temps de saignement.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Lors du traitement avec Anturan, les malaises gastriques ont été les réactions observées le plus fréquemment. Le médicament peut aussi aggraver ou réactiver l'ulcère gastro-duodéal. On a également signalé des cas d'hémorragie gastro-intestinale.

Des éruptions cutanées ont été signalées. Ces cas sont rares, mais s'ils se produisent, ils justifient un arrêt du traitement.

L'anémie, la leucopénie, l'agranulocytose et la thrombopénie sont rarement liées à l'administration d'Anturan.

PRÉSENTATIONS

Anturan 100 mg. Chaque comprimé blanc, rainuré, monogrammé Geigy et portant les lettres d'identification FK, renferme 100 mg de sulfinpyrazone, norme Geigy. Flacons de 100 et 1.000.

Anturan 200 mg. Chaque dragée blanche, monogrammée Geigy, renferme 200 mg de sulfinpyrazone, norme Geigy. Flacons de 100 et 500. Monographie fournie sur demande.

GOUVERNEMENTS

UN MILLION DE DOLLARS POUR L'ANNÉE

L'Honorable Monique Bégin, ministre de la Santé nationale et du Bien-être social, a annoncé le 13 juillet 1978 que le gouvernement fédéral contribuerait \$1,000,000 à l'appui des projets et activités du secteur privé s'inscrivant dans le cadre de la participation canadienne à l'Année internationale de l'enfant, en 1979.

Madame Bégin croit que les Canadiens souhaiteront voir mis en oeuvre des programmes ayant un impact durable et permanent sur la qualité de la vie des jeunes Canadiens. «Il est indéniable que les familles ont un besoin pressant de certains services pour les assister dans les soins à dispenser aux enfants. L'Année de l'enfant doit susciter dans chaque communauté une volonté de développer ces services», de dire le ministre.

SUBVENTION ACCORDÉE À L'UNIVERSITÉ DE LA COLOMBIE- BRITANNIQUE POUR ÉTUDIER DES MESURES DE PRÉVENTION CONTRE LES INCENDIES DANS LES HÔPITAUX

L'Honorable Ron Basford, ministre de la Justice, a annoncé le 14 juillet 1978, au nom du ministre de la Santé nationale et du Bien-être social, l'Honorable Monique Bégin, l'octroi d'une subvention de \$219,850 à l'Université de la Colombie-Britannique, à même les fonds du Programme national de recherche et de développement en matière de santé. Cette subvention servira à étudier des façons nouvelles d'envisager la prévention des incendies dans les hôpitaux.

Quelque 20 hôpitaux prendront part à l'étude. Des consultations avec les prévôts des incendies des provinces, les groupes responsables des codes du bâtiment, les associations hospitalières et autres parties intéressées, auront lieu au cours de cette étude.

MESURES DE SÉCURITÉ POUR LA RECHERCHE SUR LA RECOMBINAISON DES ADN

Le ministre de la Santé nationale et du Bien-être social, Monique Bégin, et l'honorable Judd Buchanan, ministre d'Etat chargé des Sciences et de la Technologie et ministre des Travaux publics, ont conjointement annoncé le 12 juillet 1978 que le gouvernement avait l'intention d'établir des mesures de sécurité visant à protéger le public des risques que peut entraîner la recherche sur la recombinaison des ADN (acide désoxyribonucléique), tout en permettant de poursuivre la recherche dans ce domaine.

Geigy

Dorval, Qué. H9S 1B1

ment à l'aide de plusieurs substances bien connues pour leur propriété d'activation de C3, entre autres, le Zymosan, un polysaccharide bien connu pour cette capacité d'activer le C3 via l'activation de la pro-enzyme C3PA¹¹.

La fixation de particules opsonisées ainsi que la phagocytose s'accompagnent d'une consommation brusque d'oxygène¹, résultat d'une activité respiratoire du phagocyte. Cette activité respiratoire ainsi que cette consommation d'oxygène aboutissent à la production d'H₂O₂ par le mécanisme d'activation des oxydases dans la membrane des phagocytes. L'H₂O₂ constitue un composant bactéricide d'importance majeure avec la myéloperoxydase et les ions Ca⁺⁺ et Mg⁺⁺¹².

L'étude du pouvoir phagocytaire des granulocytes ainsi que du pouvoir opsonisant du sérum des nouveau-nés a fait l'objet de plusieurs travaux dans le passé qui ont fait appel à diverses techniques d'"opsonisation" et de "bactéricidie". Coen et al.¹³ utilisèrent la mesure de l'activité du "shunt" hexose monophosphate en déterminant la quantité de C₁₄O₂ produite à partir d'un substrat de glucose-1-C₁₄. Ils ont constaté que l'activation du "shunt" hexose monophosphate était diminuée chez les nouveau-nés de plus de 12 heures. Ils ont émis l'hypothèse d'un défaut de stimulation du "shunt" hexose monophosphate dans la période néonatale. D'autre part, ils ont démontré que la phagocytose était efficace chez le nouveau-né à terme, mais que le pouvoir bactéricide des nouveau-nés de moins de 12 heures était perturbé de façon transitoire. Park et Holmes¹⁴ utilisant cette même technique de production de C₁₄O₂ à partir d'un substrat de glucose-1-14C ont démontré que les phagocytes des nouveau-nés à terme, lorsqu'ils n'étaient pas stimulés, donnaient une activité métabolique augmentée. D'autre part, ils ont mesuré l'activité de ces mêmes phagocytes lors de la phagocytose chez

le nouveau-né à terme ainsi que chez leurs mères, et ils ont trouvé une augmentation normale de la consommation d'oxygène. Ils postulèrent que la fausse positivité du test du nitrobleu de tétrazolium chez le nouveau-né était le résultat d'une augmentation de l'activité métabolique de leurs phagocytes. Dossett et al.¹⁵ ont aussi démontré que chez le nouveau-né l'activité bactéricide vis-à-vis les *staphylocoques* dorés était normale. Forman et al.¹⁶ ont constaté que les nouveau-nés pesant moins que 1925 g. avaient un déficit d'opsonisation lorsqu'on utilisait leurs propres phagocytes ainsi que des phagocytes de témoins adultes. McCracken⁶ utilisant la technique de Hirsch, Straus et Quie a démontré que le taux d'opsonines pour *escherichia coli* et le *pseudomonias aeruginosa* chez le nouveau-né était inférieur à celui de l'adulte, mais il a confirmé que leurs phagocytes avaient un pouvoir phagocytaire normal ainsi qu'un pouvoir bactéricide intact.

La plupart des études faites dans le passé ont fait appel à l'activation de la voie classique du complément, alors que dans nos études nous avons eu recours principalement à l'activation de la voie alterne du complément en utilisant le Zymosan ainsi que des particules de levures de boulanger, afin de minimiser la participation des anticorps spécifiques à l'activation de la voie classique du complément. La technique de Root a l'avantage de mesurer directement l'H₂O₂ libéré durant la phagocytose et nous avons prouvé que la mesure de cette activité était étroitement reliée à l'ingestion de particules. Nous avons observé par cette technique à la fois ingénieuse et spécifique, que les phagocytes du nouveau-né en présence d'opsonines d'adultes avaient une capacité accrue de production d'H₂O₂ après stimulation par le Zymosan, et en cinétique et après 5 minutes de phagocytose. Il est aussi intéressant de constater qu'après stimulation de la phagocytose, ces mêmes phagocytes ont démontré une activité normale quant

à la génération d'H₂O₂ lorsque nous utilisons des particules de levures de boulanger. Nos constatations en ce qui a trait aux granulocytes des nouveau-nés, sont en accord avec la plupart des études antérieures faites par d'autres méthodes. Nous pouvons donc conclure, d'après ces études, que les phagocytes du nouveau-né ont un pouvoir bactéricide plus grand que les phagocytes d'adultes. On pourrait possiblement postuler que le mécanisme enzymatique des oxydases de phagocytes du nouveau-né est plus développé que celui du phagocyte de l'adulte. On sait que les érythrocytes jeunes ont des contenus enzymatiques augmentés, que ce soit la pyruvate kinase ou le glucose-6-phosphate deshydrogenase (G6PD)¹⁷. Peut-être que les mêmes constatations pourraient se faire pour les granulocytes, en ce qui a trait à leurs pouvoirs enzymatiques, particulièrement celui des oxydases, qui seraient plus développés que celui des phagocytes d'adultes. Nos études, par contre, ont indiqué une nette déficience d'opsonisation du sérum de ces mêmes nouveau-nés, lorsque nous avons utilisé le Zymosan en présence de granulocytes d'adultes (Tableau IV). La différence de ce taux d'opsonisation était moins marquée, mais tout de même statistiquement valable lorsque nous avons utilisé les particules de levures de boulanger. Ces constatations sont en accord avec plusieurs études antérieures qui ont démontré que les opsonines, et particulièrement le C3, étaient déficients chez le nouveau-né. Nous n'avons malheureusement pas su faire la corrélation entre ces données avec l'âge ou le poids de ces nouveau-nés.

Lorsque les opsonines thermostables des nouveau-nés ont été étudiées en présence de leurs propres phagocytes, le taux d'H₂O₂ produit a été partiellement corrigé lorsqu'on le compara avec le même système chez l'adulte (Tableau V). Cette correction partielle est probablement due à l'accroissement du pouvoir phagocytaire des granulocytes de nouveau-nés ainsi que d'un

système enzymatique plus alerte. Enfin, nous avons fait la même corrélation chez le nouveau-né que chez l'adulte entre l'indice phagocytaire et la production d' H_2O_2 des phagocytes comme le démontre le Tableau III.

Résumé

Une modification de la technique de Root utilisant l'oxydation de la scopoléline (disparition de la fluorescence) permet de doser dans le temps la libération d' H_2O_2 produite lors de la phagocytose de particules opsonisées par les granulocytes humains. Dans la première partie de notre travail, les divers paramètres concernant tant le dosage d' H_2O_2 préformé que de l' H_2O_2 libéré lors de la phagocytose sont décrits. La spécificité du dosage est démontrée par la destruction d' H_2O_2 par la catalase et par l'inhibition de cette destruction par l'azide de sodium. Un indice phagocytaire établi après 5 minutes de réaction, permet de vérifier la relation opsonines: levures: phagocytes. Dans la deuxième partie, nous établissons la correspondance entre les valeurs d' H_2O_2 libéré et l'indice phagocytaire comme en font foi les chiffres suivants. Chez les sujets adultes la quantité d' H_2O_2 libérée après 5 minutes est de $6.99 \pm 1.49 \mu M$ et un indice phagocytaire correspondant de 1.90 ± 0.253 (9 témoins). Avec les sérums de nouveau-nés en présence des granulocytes d'adultes, on obtient $5.37 \pm 2.22 \mu M$ et un indice phagocytaire de 1.40 ± 0.415 (10 essais). Avec les sérums adultes et les granulocytes des nouveau-nés, on obtient respectivement $8.38 \pm 2.58 \mu M H_2O_2$ et 2.01 ± 3.44 en indice phagocytaire (15 essais). Si l'on prend à la fois les sérums et les granulocytes de nouveau-nés, on obtient $5.53 \pm 2.17 \mu M H_2O_2$ et 1.47 ± 0.488 en indice phagocytaire (17 essais). Dans la troisième partie, nous nous attachons à la production d' H_2O_2 sans faire de corrélation avec l'indice phagocytaire. En se référant aux résultats obtenus avec les phagocytes et les sérums d'adultes, on obtient les résultats qui suivent. L'étude mesurant seulement la libération d' H_2O_2 en présence d'opsonines de nouveau-nés (sang de cordon) montre une diminution de la libération d' H_2O_2 (66 essais), celle des granulocytes de nouveau-nés montre peu de variation avec les levures de boulanger mais une nette augmentation d'activité avec le Zymosan (45 essais) et la combinaison des opsonines et des granulocytes des nouveau-nés (39 essais) donne une diminution significative de la libération d' H_2O_2 . On conclut de cette étude que la méthode de Root modifiée par nous constitue un excellent moyen d'étude de la phagocytose, et que chez

le nouveau-né, le pouvoir phagocytaire modifié par us constitues un excellent des granulocytes est égal ou peut-être même supérieur à celui de l'adulte. Par contre l'activité opsonisante du sérum des nouveau-nés est significativement inférieure à celle de l'adulte.

Summary

A modification of Root's technique based on the oxidation of scopoletine (with the consequent disappearance of the fluorescence) allows the kinetic dosage of H_2O_2 liberated during the phagocytosis of opsonized particles by human granulocytes. In the first part of this paper, several factors affecting the dosage of preformed H_2O_2 as well as that of the H_2O_2 produced during phagocytosis are studied and described. The specificity of the reaction is demonstrated by the catalase induced destruction of H_2O_2 and its inhibition by sodium azide. The phagocytic index, which is calculated after 5 minutes of reaction, is a measure of the relation opsonin: yeast, phagocytes. In the second part we demonstrate the correspondence between the values for the H_2O_2 liberated and the phagocytic index, as established by the following data. In the normal adult, the quantity of H_2O_2 which is liberated after 5 min. is $6.99 \pm 1.49 \mu M$ and the corresponding phagocytic index reads 1.90 ± 0.253 (9 normal controls). When newborn sera were reacted with adult granulocytes, H_2O_2 values of $5.37 \pm 2.22 \mu M$ and a phagocytic index of 1.40 ± 0.415 were obtained (10 determinations). When adult sera were reacted with newborn granulocytes, the values obtained respectively $8.38 \pm 2.58 \mu M$ and 2.01 ± 0.344 (15 determinations). When newborn serum was reacted with newborn granulocytes the values were $5.53 \pm 2.17 \mu M$ for H_2O_2 and 1.47 ± 0.488 for the phagocytic index (17 determinations). In the third part, we presented a study of H_2O_2 production without correlation with the phagocytic index. When comparing with the results obtained with adult phagocytes + adult sera, we observed the following facts. A study limited to the measure of H_2O_2 in the presence of newborn opsonins (cord blood) shows a decrease in the amount of liberated H_2O_2 (66 determinations). The same study with the granulocytes of the newborn gave results within the limits of normal with the baker's yeast but a definite increase with Zymosan (45 determinations) whereas the combination of newborn opsonins and newborn granulocytes (39 tests) showed a significant decrease in the amount of H_2O_2 liberated. It is concluded that Root's method as tool in study of phagocytosis, that the phagocytic power on newborn granulocytes is equal and perhaps superior to

that of the adult. On the contrary, the opsonizing activity of newborn serum is definitely below that of the adult.

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient le Dr Claude Pâquet, physicien, de sa précieuse collaboration pour la compilation des statistiques, et Mme Ginette Gilbert pour son aide technique.

BIBLIOGRAPHIE

- Sbarra, A.J., Karnovsky, M.L.: The biochemical basis of phagocytosis. I. Metabolic changes during the ingestion of particles by polymorphonuclear leukocytes. *J. Biol. Chem.*, **234**: 1355-1362, 1959.
- Babior, B.M., Kipnes, R.S., Curnutte, J.T.: Biological defense mechanism: the production by leukocytes of superoxide, a potential bactericidal agent. *J. Clin. Invest.*, **52**: 741-744, 1973.
- Root, R. K., Metcalf, Oshino, N., Chance, B. H_2O_2 release from human granulocytes during phagocytosis. *J. Clin. Invest.*, **945-965**, 1975.
- Dudgeon, J.A., Marshall, W.C., and Soot-hill, J.F.: Immunological response to early and late intratracheal virus infection. *J. Pediatr.*, **75**: 1149, 1966.
- Fireman, P., Zuchowski, D.A., Taylor, P.M.: Development of human complement system. *J. Immunol.*, **103**: 25-31, 1969.
- McCracken, G.H. and Eichenwald, H.F.: Leucocyte function and the development of opsonic and complement activity in the neonate. *Am. J. Dis. Child.*, **121**: 120, 1971.
- Miller, M.E.: Demonstration and replacement of a functional defect of the fifth component of complement in the newborn serum. A major tool in the therapy of neonatal septicemia. *Soc. Ped. Rec.*, **31**, 1971.
- Stossel, T.P., Alper, C.A. and Rosen, F.S.: Opsonic activity in the newborn: role of properdin. *Pediatrics*, **52**: 134, 1973.
- Stossel, T.P.: Phagocytosis. *N Engl. J. Med.*, **290**: 717-723, 1974.
- Smith, M.R., Wood, W.B.: Heat labile opsonins to pneumococcus. I. Participation of complement. *J. Exp. Med.*, **130**: 1209, 1969.
- Müller-Eberhard, H.J.: Complement and phagocytosis. IN: *The Phagocytic cell in host resistance*, edited by Joseph Bellanti, Raven Press, New York, 1975.
- Klebanoff, S.J., and Hamon, C.B.: Role of myeloperoxidase-mediated antimicrobial systems in intact leukocytes. *J. Reticuloendothel. Soc.*, **12**: 170-196, 1972.
- Coen, R., Owen, G and Kauder, E.: Studies of bactericidal activity and metabolism of the leukocyte in full-term neonates. *J. Pediatr.*, **75**: 400-406, 1969.
- Park, B.H., Holmes, B. and Good, R.A.: Metabolic activities in leukocytes of newborn infants. *J. Pediatr.*, **76**: 237-241, 1970.
- Dossett, J.H., Williams, R.C. and Quie, P.G.: Studies on interaction of bacteria, serum factors and polymorphonuclear leukocytes in mothers and newborns. *Pediatrics*, **44**: 49-57, 1969.
- Forman, M. and Stiehm, E.R.: Impaired opsonic activity and normal phagocytosis in low-birth-weight infants. *N Engl J Med.*, **281**: 926, 1969.
- Chapman, R.G. and Schaumburg, L.: Glycolysis and glycolytic enzyme activity of aging red cells in man. *Brit. J. Haemat.*, **13**: 665-678, 1967.

ÉTUDE PLURIPARAMÉTRIQUE DU COMPORTEMENT PLAQUETTAIRE DANS UN GROUPE D'ARTÉRIOPATHIES DES MEMBRES INFÉRIEURS

R. CRISTOL, J. F. COLAS-BELCOUR et J. DEBRAY¹

Plusieurs travaux récents utilisant des procédés et des critères variés ont rapporté des résultats assez discordants sur un éventuel trouble du comportement plaquettaire dans les artériopathies athéroscléreuses.

Toutefois, plusieurs auteurs ont signalé une hyper-réactivité plaquettaire avec exagération de l'adhésivité et de l'agrégation spontanée ou induite in vitro, ainsi qu'une diminution du temps de survie plaquettaire, surtout à court terme d'accidents ischémiques artériels aigus.

Ces faits, compte-tenu de la complexité du fonctionnement plaquettaire, posent le double problème du rôle éventuel de ces anomalies dans l'évolutivité de l'athéromatose, et du bien-fondé du traitement à visée anti-agrégante.

Le présent travail concerne l'étude simultanée de plusieurs paramètres du comportement plaquettaire (agrégation et adhésivité plaquettaire in vitro, recherche d'agrégats plaquettaires circulants), dans un groupe de patients porteurs d'une artériopathie athéroscléreuse occlusive des membres inférieurs.

Matériel et méthode:

52 patients ont tout d'abord été retenus pour cette étude. Pour chaque patient, les paramètres cliniques suivants ont été étudiés:

— évaluation précise du mode de début, de l'évolutivité des troubles cliniques, du siège des lésions artérielles, avec étude Dopplerographique systématique, des per-

formances de marche sur tapis roulant, de l'état poly-artériel avec E.C.G. repos-effort et fond d'oeil systématique.

— sur le plan biologique, ont été systématiquement dosés, à partir du même prélèvement sanguin, outre l'étude plaquettaire: cholestérol total, triglycérides, lipides totaux, uricémie, glycémie à jeun (et 1 H après 50 grammes de glucose oral), fibrinogène, hématorite, et, dans certains cas, thiocyanates (avec évaluation de la consommation tagabique). Le prélèvement a lieu le matin, à jeun, au repos, en l'absence, depuis au moins huit jours, de tout médicament pou-

$$\frac{(\text{Compte plaquettaire initial}) - (\text{final})}{(\text{Compte initial})} \times 100$$

vant modifier le comportement plaquettaire.

— L'étude de l'agrégation plaquettaire est réalisée selon la méthode photométrique de Born, avec

$$\frac{(\text{Compte plaquettaire du P.R.P. EDTA}) + (\text{formaline})}{\text{Compte plaquettaire du P.R.P. E.D.T.A.}} \times 100$$

agrégomètre Icare à 37° et 800 tours/minute d'agitation. Les réactifs Stago, après obtention des dilutions, sont stockés dans la glace pendant toute la durée de l'examen (deux heures maximum). On utilise des concentrations micromolaires finales (P.R.P. + réactif) qui sont pour l'A.D.P.: 20,4,2,1.7,1.3,1,0.8, 0.6 et 0.4; et pour l'Adrénaline 20, 2 et 0.2; en recherchant la dilution minima qui donne l'agrégation irréversible, une double vague.

— Pour le collagène, on prépare une solution initiale (par dilution au 1/10e en Tampon tris de la solution mère, et incubation quel-

ques minutes à 33°), puis on utilise des dilutions 1/8, 1/16, 1/32, 1/64, 1/128; en recherchant la plus faible dilution donnant encore une réponse.

— La mesure de l'adhésivité plaquettaire est faite par la technique des billes de verre de Salzmann, modifiée par Bowie et Thebault. On utilise une colonne de polyvinyl de 30 cm remplie de 2,6 g de billes de verre superbrite 0.70 3M. Le sang prélevé par aiguille siliconée, est hépariné, puis envoyé dans la colonne, soit à 6,3 ml/min, soit à 3 ml/min, par une pompe Razel. Le pourcentage de l'adhésivité est calculé ainsi:

— La recherche des agrégats plaquettaires circulants est réalisée selon la technique de WU et coll. (1974). L'indice est calculé ainsi:

Cette technique élégante repose sur l'hypothèse que les agrégats plaquettaires, fixés par la formaline sont éliminés par la centrifugation, alors que les plaquettes se désagrègent spontanément dans l'autre échantillon, sans formaline.

Un groupe témoin, comparable au point de vue sexe et âge, a été examiné au même laboratoire, dans les mêmes conditions. Il s'agit de sujets réputés sains, venus consulter pour bilan de santé systématique.

¹ Hôpital Saint-Antoine, Clinique Médicale A., 184 rue du Faubourg Saint-Antoine, 75571 Paris Cedex-France.

Résultats

Fréquence comparée du comportement plaquettaire chez nos patients et nos témoins.

1 — Agrégabilité plaquettaire *in vitro*:

La difficulté essentielle, résolue différemment selon les auteurs, consiste à définir pour chacun des inducteurs utilisés (A.D.P., adrénaline, collagène) un ou plusieurs critères d'hyperagrégabilité.

À partir d'une série homogène de 70 témoins étudiés dans les mêmes conditions, nous avons choisi arbitrairement une concentration-seuil, pour laquelle la grande majorité des témoins ne fournit plus la réponse habituelle observée à plus forte concentration. Nous avons donc retenu les critères suivants d'"hyperagrégabilité":

— A.D.P.: à 0,6 microMole, présence d'une double vague ou d'une agrégation irréversible.

— Adrénaline: à 0,2 microMole, présence d'une double vague (débutant avant la 10e minute).

— Collagène: au 1/128e, réponse franche (au moins 20% de variation de densité optique).

Ces critères nous semblent avoir l'avantage d'être relativement simples, facilement objectivables, et d'une bonne reproductibilité.

Dans la série témoin, une hyperagrégabilité ainsi définie a été retrouvée dans 9 cas sur 70 pour l'A.D.P. (13%), 2 cas sur 70 pour l'adrénaline (3%) et 5 cas sur 70 pour le collagène (7%). À noter, également, un seul cas sur 70 où a été observée une hyper-agrégabilité à deux inducteurs (A.D.P. et adrénaline).

Dans la série patients (35 cas où l'étude des 3 inducteurs a pu être faite de manière strictement comparable), on peut faire trois constatations par rapport à la série témoin (Tableau n° 1):

— On retrouve une prédominance d'hyperagrégabilité à l'A.D.P. (14 cas sur 35), comparée à l'adrénaline (9 cas sur 35) et au collagène (8 cas sur 35).

— Il existe chez les patients un pourcentage important d'hyper-agrégabilité à 2 inducteurs (2 cas: A.D.P. + adrénaline; 4 cas: A.D.P. + collagène), et à trois inducteurs (3 cas), alors que les témoins n'en comportent pratiquement pas.

Enfin, le total, dans chaque série, des cas présentant une hyper-agrégabilité à un ou plusieurs inducteurs, montre une différence nettement significative ($p < 0,005$) entre les contrôles (15 cas sur 70, soit 21,4%) et les patients (19 cas sur 35, soit 54%).

2 — Adhésivité plaquettaire:

On observe une relative dispersion des valeurs d'adhésivité plaquettaire, aux deux débits étudiés, aussi bien chez les contrôles que chez les patients, et malgré le petit nombre de chaque série (Figure n° 1).

Le débit élevé (6,3 cc/minute) semble fournir une meilleure discrimination, puisqu'au-delà de 43%, on observe encore 10 patients sur 29, tandis qu'on ne trouve plus qu'un contrôle sur 24. On serait donc tenté de considérer comme "hyperadhésive", une valeur égale ou supérieure à 45%. De même, à ce débit, on note une différence statistiquement significative ($p < 0,025$) entre la moyenne des patients ($40,17\% \pm 9,75$) et celle des contrôles ($34,73\% \pm 6,3$).

Avec un débit plus faible (3cc/minute), par contre, il n'apparaît pas de discrimination nette et la légère différence des moyennes

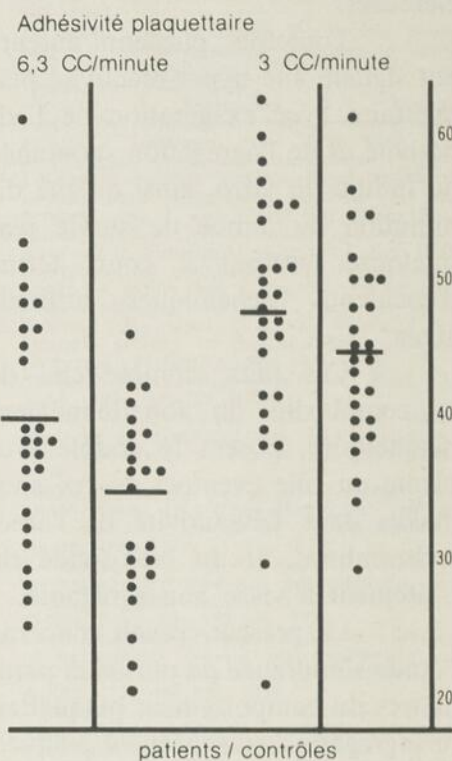


FIG. 1 — Diagramme des valeurs d'adhésivité plaquettaire à débit élevé et faible.

TABLEAU 1
PRÉDOMINANCE D'HYPERAGRÉGABILITÉ CHEZ LES ATHÉROSCLÉREUX

HYPERAGRÉGABILITÉ	Un Inducteur	Deux Inducteurs	Trois Inducteurs	TOTAL
35 PATIENTS				
(8 cas) COLLAGÈNE	3	} 2 } 4	} 3	19 cas
(14 cas) A.D.P.	5			54%
(9 cas) ADRENALINE	2			$p < 0,005$
70 CONTROLES				
(5 cas) COLLAGÈNE	5	} 0 } 1	} 0	15 Cas
(9 cas) A.D.P.	8			21,4 %
(2 cas) ADRENALINE	1			

des patients ($48,26\% \pm 9,13$) et des contrôles ($44,8\% \pm 7,45$) n'est pas significative (Tableau n° 2).

3 — *Recherche des agrégats plaquettaires circulants par le test de Wu et coll.*

L'indice de Wu, exprimé en pourcentage du nombre de plaquettes avant et après fixation par la formaline fournit une valeur d'autant plus basse que la présence d'agrégats plaquettaires fixés et éliminés par la centrifugation, est importante. Il existe une différence très significative entre les patients ($88,14 \pm 5,9$) et les contrôles ($96,1 \pm 1,94$) avec un $p < 0,001$. (figure N°2 et tableau N° III). Les valeurs inférieures à 90 apparaissent probablement anormales, et sont trouvées 12 fois sur 21 patients.

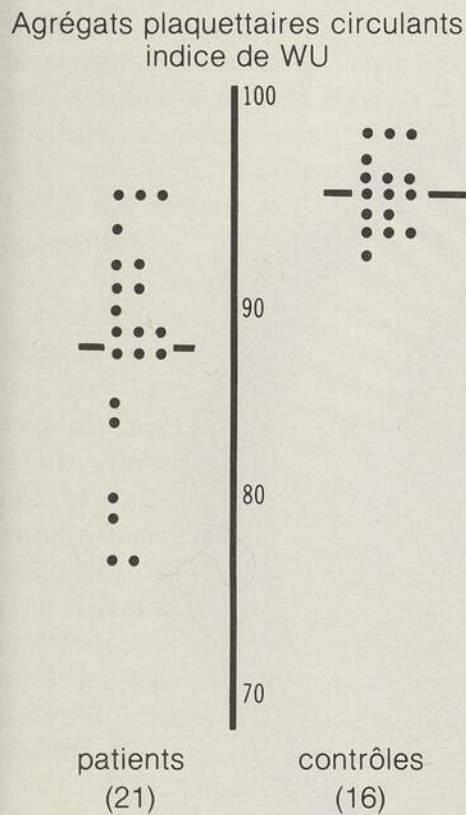


FIG. 2 — Recherche des agrégats plaquettaires par le test de WU.

Étude corrélatrice des différents tests plaquettaires entre eux.

Si l'on admet que les différents tests du comportement plaquettaire étudiés chez les patients explorent probablement différents aspects du fonctionnement plaquettaire, il paraît intéressant d'étudier une éventuelle corrélation de ces tests entre eux.

TABLEAU II

	% ADHÉSIVITÉ PLAQUETTAIRE	
	6,3 cc/m	3 cc/m
PATIENTS	$40,17 \pm 9,75$ n = 29	$48,26 \pm 9,13$ n = 30
CONTRÔLES	$34,73 \pm 6,3$ n = 24	$44,8 \pm 7,45$ n = 26

$p < 0,025$ — NS

TABLEAU III

AGRÉGATS PLAQUETTAIRES CIRCULANTS	INDICE DE WU
(21) PATIENTS	$88,14 \pm 5,90$
(16) CONTRÔLES	$96,19 \pm 1,94$

$p < 0,001$

Ces corrélations n'ont pu être étudiées que sur des séries assez courtes. Quoiqu'il en soit, il ne semble pas exister de corrélation entre les résultats de l'agrégation plaquettaire, d'une part, et de l'adhésivité plaquettaire ou du test de Wu, d'autre part. En effet, on retrouve des valeurs moyennes comparables d'adhésivité et d'indice de Wu dans les groupes de patients "hyperagrégables" et "normo-agrégables".

De même, on ne retrouve pas de corrélation significative entre les valeurs de l'indice de Wu et les pourcentages d'adhésivité plaquettaire, ni à 6,3 cc/minute ($r = 0,11$), ni à 3 cc/minute ($r = 0,17$). Ces résultats demanderont à être confirmés sur des plus grandes séries.

Corrélations entre le comportement plaquettaire et l'état clinique et biologique des patients.

1 — *Étude du comportement plaquettaire en fonction de l'ancienneté clinique de l'artériopathie.*

La fréquence de l'hyperagrégabilité semble augmenter lorsque l'insuffisance artérielle est de révélation récente, qu'il s'agisse du début clinique ou d'une poussée évolutive de l'artériopathie. Ainsi, chez 14 patients à révélation récente (un an), on trouve 11 cas d'hyperagrégabilité (dont 8 cas à deux ou trois inducteurs), soit 78,5%, tandis que chez 21 patients à révélation

plus ancienne, on trouve seulement 8 cas d'hyperagrégabilité dont 2 à deux ou trois inducteurs) soit 38%. La différence est significative ($p < 0,05$).

Par contre, l'étude de ces mêmes groupes de patients ne fait apparaître aucune différence significative en ce qui concerne l'indice de Wu ou l'adhésivité plaquettaire.

2 — *Les performances de marche* sur tapis roulant sont meilleures chez 16 patients "normo-agrégables" ($428 \text{ m} \pm 284$) que chez 18 patients hyperagrégables ($270 \text{ m} \pm 145$). La différence est ici aussi significative ($p < 0,005$).

3 — *Parmi les autres paramètres cliniques* étudiés, on ne retrouve pas de corrélation significative du comportement plaquettaire avec la pression artérielle, ou le tabagisme, ni avec aucun des tests utilisés. À noter un fait curieux: les patients avec thrombose iliaque prédominante ont beaucoup moins souvent une hyperagrégabilité (un cas sur 9), que ceux avec thrombose fémoro-jambière prédominante (11 cas sur 19). La série est trop courte pour autoriser un calcul statistique.

4 — *Parmi les paramètres biologiques* étudiés, aucune corrélation significative du comportement plaquettaire n'a été retrouvée avec la cholestérolémie, la triglycéridémie, l'uricémie, ni avec la glysémie après charge de glucose. Par contre, le taux du fibrinogène sanguin est significativement ($p < 0,005$) plus élevé chez les patients "hyperagrégables" que chez les "normo-agrégables" ($4,17 \pm 0,87$ contre $3,21 \pm 0,54$).

Discussion

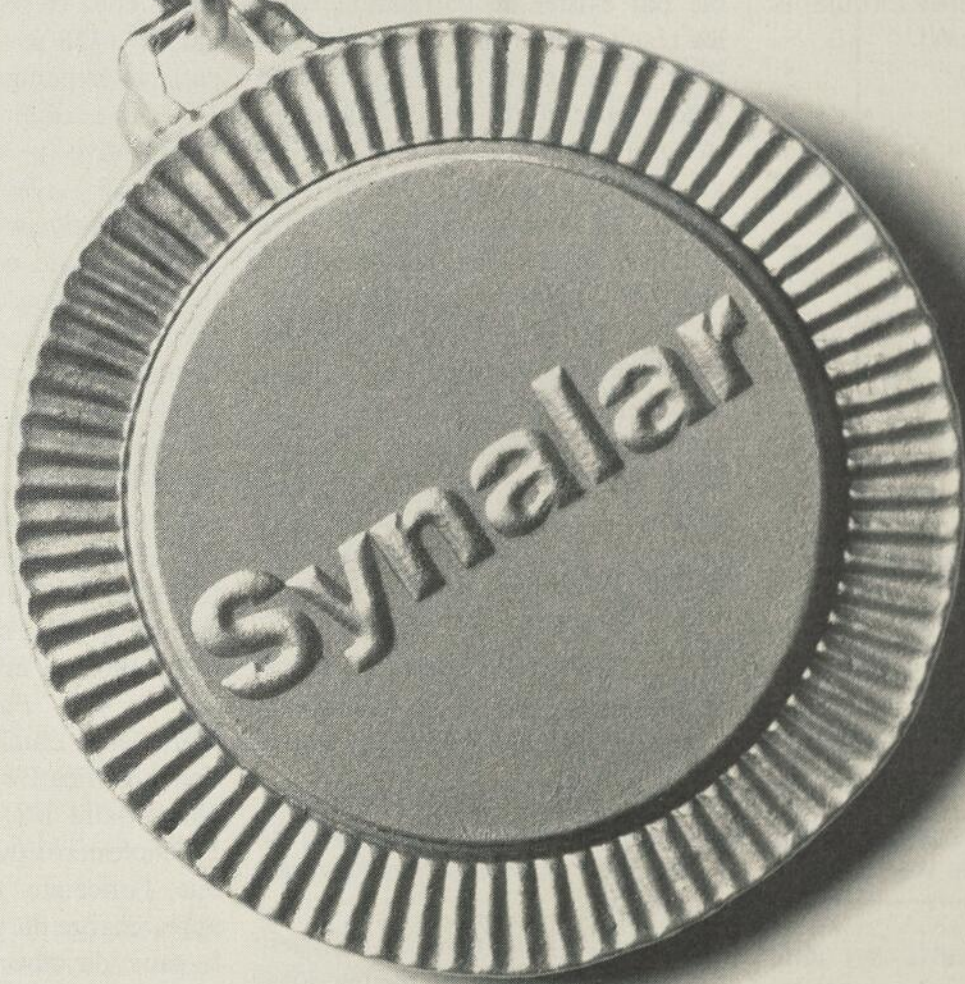
Les tests d'étude du comportement plaquettaire ne peuvent

SYNTEX

Syntex Ltée
Montréal, Québec H4P 2B5

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

Classification: stéroïde topique
Monographie
disponible sur demande



**Un service exceptionnel
dans le domaine des stéroïdes topiques**

actuellement être utilisés en routine, car ils sont encore complexes, mal standardisés, longs et coûteux. Une technique rigoureuse, et un état basal strict sont indispensables pour obtenir des résultats reproductibles (horaire, jeûne, tabagisme, émotion peuvent perturber les tests).

Nos critères d'hyperagrégabilité" paraissent acceptables puisqu'on les retrouve seulement dans 13% des cas pour l'A.D.P., 3% pour l'adrénaline, et 7% pour le collagène dans une population témoin. Ils ont, outre leur simplicité, l'avantage d'être probablement peu dépendants du compte plaquettaire de l'échantillon (qui, dans notre expérience, est toujours resté entre 200,000 et 450,000). Il faut insister sur l'utilisation de faibles concentrations pour dépister une hyperagrégabilité légère, surtout, avec le collagène. À noter, enfin, que l'hyperagrégation retrouvée chez un même patient avec deux ou trois inducteurs, semble être un bon critère, puisqu'elle n'existe que chez 1,4% des témoins, contre 27,7% des patients.

La variabilité des techniques et des critères utilisés, rend difficile la comparaison de nos résultats avec ceux de la littérature qui sont d'ailleurs disparates et discordants. Ainsi, l'agrégation "spontanée" *in vitro* est significativement plus fréquente chez les artéritiques (49%) que chez les témoins (14%) pour Breddin (1974). Wu et coll. (1976) retrouve ce phénomène dans 80% des ischémies aiguës et, jamais, dans les ischémies chroniques périphériques, ni chez les témoins.

Une "hyperagrégation" *in vitro* induite par A.D.P., adrénaline, ou collagène, est signalée par plusieurs auteurs dans l'athérosclérose périphérique (Mustard: 1970, Cotton: 1972, Boisseau: 1974). Ces auteurs insistent sur les difficultés d'interprétation des courbes et le chevauchement des résultats entre témoins et patients. Loeper et coll. (1969) ne considère pas comme fréquente l'hyperagrégabilité dans les artériopathies chroniques des membres inférieurs (7 cas sur 18).

Samana et coll. (1975) con-

sidère également que seules les artérités aiguës et juvéniles ont une hyperagrégabilité à l'adrénaline anormale (respectivement 7 sur 10 cas et 6 sur 9 cas), et que les artérités chroniques ont une fréquence subnormale d'hyperagrégation (11 cas sur 24). Ces divergences tiennent sans doute à de multiples facteurs (techniques utilisées, méthodologie, recrutement des patients, etc. . .). Notre série semble confirmer une hyperagrégabilité anormalement fréquente dans les artériopathies chroniques. La fréquence accrue de l'hyperagrégation constatée à court terme du début des accidents ischémiques, est probablement en rapport avec une thrombose récente. L'hyperagrégation à 2 ou 3 inducteurs est ici très fréquente, comparée aux artérités "anciennes" (57% des cas, contre 9,5%).

En ce qui concerne l'adhésivité plaquettaire, la technique des billes de verre est peu physiologique et imparfaitement reproductible. Cependant, plusieurs auteurs ont retrouvé une hyper-adhésivité par cette technique au cours des artériopathies périphériques, à partir de critères, à vrai dire, très variables (Mustard, Murphy, Loeper et Caen, Samama). Nos résultats sont en accord avec ces auteurs, mais notre série est encore trop courte pour pouvoir définir avec certitude un critère d'hyperadhésivité, utilisable individuellement. Si l'on admettait comme critère, un chiffre égal ou supérieur à 45% (à débit rapide 6.3 cc/minute), on ne retrouve qu'un tiers des patients "hyperadhésifs", alors que plus de la moitié sont "hyperagrégables".

Le test de Wu pour la recherche des agrégats plaquettaires circulants est beaucoup plus récent et n'a donné lieu qu'à une publication clinique de l'auteur. Pour Wu et coll. (1974) l'indice des artériopathies périphériques chroniques est très élevé (98) curieusement supérieur à celui des témoins (90), traduisant, par conséquent, l'absence d'agrégats plaquettaires circulants. À l'opposé, l'indice des ischémies périphériques aiguës (69) et des infarctus myocardiques aigus (71) est

abaissé significativement et indique la présence d'importants agrégats plaquettaires circulants. Tout récemment, Velasquez et coll. (1977) ont rapporté un indice à 94 chez les témoins et à 70 dans un petit groupe mixte de thromboses artérielles et veineuses. Nos résultats sont différents, puisque l'indice de nos témoins est significativement plus élevé (96) que celui des artériopathies périphériques (88), ce qui traduit, en principe, la présence d'agrégats plaquettaires circulants. Ces résultats mériteront d'être confirmés sur une plus longue série.

Il n'existe pas, à notre connaissance, de publication comportant l'étude simultanée de l'agrégation, de l'adhésivité plaquettaire et de la présence à d'agrégats plaquettaires circulants. La complexité du fonctionnement plaquettaire justifie, à notre avis, la mise en oeuvre d'une batterie de tests. À ce égard, des tests comme l'agrégation plaquettaire au sous-endothélium artériel animal, ou l'étude du temps de survie plaquettaire sont probablement d'un grand intérêt.

Il est frappant de constater qu'aucune corrélation des trois tests étudiés entre eux (agrégation, adhésivité, test de Wu) n'a pu être mise en évidence. Si elle se confirme, cette faible corrélation est en faveur de la spécificité fonctionnelle de chaque test dont il reste à établir la valeur physiopathologique, en matière de tendance thrombogène.

Les corrélations entre le comportement plaquettaire et l'état clinico-biologique des artériopathies périphériques ont été relativement peu étudiées dans la littérature. L'absence de corrélation avec les lipides sanguins a été rapportée par Loeper et coll., et se retrouve dans nos résultats. De même, la corrélation avec le fibrinogène, retrouvée par nous, est signalée par Mustard et Breddin. Par contre, on est surpris de ne pas retrouver une corrélation avec le tabagisme (Levine, Mustard, Hawkins signalent une hyperadhésivité-agrégation) ni avec les troubles de la glycorégulation, alors qu'une hyperadhésivité plaquettaire a été décrite chez le diabétique.

La corrélation entre l'hyperagréabilité et un médiocre périmètre de marche est peut-être liée à l'ancienneté de l'artériopathie, puisqu'on sait que la marche s'améliore souvent avec le temps d'évolution de la maladie.

Il serait intéressant d'étudier le comportement plaquettaire en fonction du contexte poly-artériel, coronarien et vasculaire cérébral. Cette étude sera entreprise ultérieurement sur une série plus importante de cas. Enfin, il faut signaler que 20 à 30% des patients, aussi bien que des témoins, présentent un aspect "hypoagréable", ce qui pose le problème d'une prise médicamenteuse méconnue (acide acétylsalicylique en particulier), pouvant perturber l'interprétation des tests.

Conclusion

En conclusion, il est sans doute trop tôt pour apprécier exactement l'intérêt clinique pratique de l'étude du comportement plaquettaire. Ce travail préliminaire, qui se poursuit actuellement, permet de dégager une méthodologie et des critères de "normalité probable" pour une étude simultanée de l'agrégation, de l'adhésivité, et des agrégats circulants plaquettaires, dans une double population de témoin et d'artériopathies périphériques. On observe une tendance significative à l'hyperagrégation (surtout à court terme d'accident ischémique aigu), et à un moindre degré à l'hyperadhésivité avec présence d'agrégats circulants, au cours des artériopathies périphériques. Ces faits mériteront d'être confirmés par des études ultérieures, de manière à déterminer dans quelle mesure l'étude du comportement plaquettaire peut aider à la compréhension et à la conduite thérapeutique de la maladie.

Résumé

L'étude simultanée de l'agrégation plaquettaire (induite in vitro à l'A.D.P., adrénaline et collagène), de l'adhésivité plaquettaire aux billes de verre, et des agrégats plaquettaires circulants par la méthode de Wu et coll. a été conduite dans un groupe d'artériopathies occlusives des membres inférieurs et dans un group témoin. Une hypera-

grégation (à un ou plusieurs inducteurs) a été retrouvée chez 54% des patients contre 21,4% des témoins ($P < 0,005$). Le pourcentage moyen d'adhésivité à vitesse rapide (6.3cc/minute) est significativement plus élevé chez les patients ($40.17\% \pm 9.75$) que chez les témoins ($34.73\% \pm 5.3$). L'index de Wu est significativement plus bas chez les patients (88.14 ± 5.9) que chez les témoins (96.19 ± 1.94), traduisant chez les patients la présence d'agrégats plaquettaires circulants. Aucune corrélation n'a été retrouvée entre les différents tests plaquettaires, entre eux. L'hyperagrégation paraît indépendante des lipides sanguins, de la cholestérolémie totale, des triglycérides, de l'uricémie et de la glycémie après charge en glucose; mais est en corrélation avec le taux du fibrinogène sanguin.

BIBLIOGRAPHIE

- Abrahamsen A.F., Eika C., Godal H.C., Lorentsen E. Effect of acetyl salicylic acid and dipyridamole on platelet survival and aggregation in patients with atherosclerotic obliterans — Scand. J. Haematol. 1974, 13, 241-245.
- Blakely J.A., Gent M., Platelets, drugs and longevity in a geriatric population. In platelets, drugs and thrombosis. Basel. édit. Karger 1975 p. 284.
- Boisseau M. Clementycc, Dallochio M. Difficulté de l'interprétation de l'agrégation — libération plaquettaire chez les sujets hyperlipidémiques et athéroscléreux. Bordeaux Med. 1974, 4, 203-207.
- Boneu B. Agrégation plaquettaire et athérome — perspectives thérapeutiques. Angiologie 1974, 26, 111-117.
- Bousser M.G., Samama M. Plaquettes et athérosclérose; Coeur et Médecin Interne, 1973, 12, 479-490.
- Bygdeman S., Wells R. Studies on platelet adhesiveness, blood viscosity and the microcirculation in patients with thrombotic disease. J. Atheroscl. Res. 1969, 10, 33.
- Conard J., Samama M. Modifications de l'hémostase au cours des thromboses. Intérêt et limite La Revue de Médecine. Mai 1976, 21-22, 1181-1189.
- Cotton R.C., Bloor K., Arvhibald G. Inter relationships between platelet response to ADP, bloodcoagulation and serum lipids in patients with peripheral occlusive atherosclerosis. Atherosclerosis, 1972, 16, 337-348.
- Davis J.W. Defective platelet disaggregation associated, with occlusive arterial diseases. Angiology, 1973, 24, 391-397.
- Eisen M.E. et al. Adhesiveness of blood platelets in atherosclerosis obliterans. Circulation, 1951, 3, 271-274.
- Hainaut, J., Hildebrand Ch. Artériopathie des membres inférieurs et coagulation sanguine. Revue. Med. Clin., sept. 74, 15(30), 1992-1995.
- Hampton J.R., Harrison M.J.G., Nonour A.J., Mitchell J.R.A. Platelet behavior and drugs used in cardiovascular disease. Cardiovasc. Res. 1976, 1, 101.
- Harker L.A., Slitcher J.J. Platelet and fibrinogen consumption in man. N. Engl. J. Med. 1972, 287, 999.
- Jobin F. Plaquettes sanguines et maladies cardiovasculaires. Union Med. Canada. Août 1976, 8, 005, 1159-1173.
- Krzywanek J.J., Breddin K. Enhanced platelet aggregation as a risk factor in atherosclerosis. Atherosclerosis III (1974- Springer Verlag. p. 855.
- Larcen A., Stoltz S.F., Laprevote-Neuilly M.C. La fixation des agrégats plaquettaires en clinique humaine — corrélation avec le test de pression de filtration. Communication au XIe congrès Path. Vascul. (Paris 26 mars 1977).
- Lecrubier-Souverain C. Contribution à l'étude de l'agrégation plaquettaire — Thèse Paris 1975.
- Loeper J., Rouffy J., Caen J., Sultan Y., Larrieu M.J. Etude des fonctions plaquettaires (agrégabilité, adhésivité) chez le sujet hyperlipidémique athéroscléreux. Revue Atheroscl., 1969, suppl. no 2, 45-53.

- Mac Bride J.A., Walleit L.H. The Clinical relevance of platelet functions Tests. Brit. J. Haemat., 1972, 23, 201-208.
- Mac Nicol C.P., Mitchell J.R.A., Reuter H., Van De Loo J., Born G.V.R. Platelets in thrombosis: their clinical significance and the evaluation of potential drugs. Thromb. Diath. Haemorrh., 1974, 31, 379-394.
- Mustard J.F., Parahm M.A., Mooress, Kinlough, Tathborn Thrombosis — Atherosclerosis. Atherosclerosis III, 1974, Ed. Springer Verlag, p. 253-267.
- Patrone F. et al. Checking of various hemostatic indices in patients with vascular diseases before and after Treatment with inhibitors of platelets adhesiveness. Minerva Cardio Angiol., 1975, 23, 379-91.
- Samama M., Prost R.J., Doumenc J. Les altérations fonctionnelles plaquettaires chez les artériétiques. Gaz. Med. France, 1972, 79, 56-61.
- Samama M. Altérations des plaquettes, de la coagulation et de la fibrinolyse. Facteur de risque des accidents cardiovasculaires Arch. maladies du coeur, 1975, 68, 61-67.
- Van Aken P.G. Platelet function in arterial occlusive disease and its implications for prophylaxis and therapy. Eur. J. Cardiol. 1974, 2, 137-148.
- Wilding R.P., Flute P.T. Dipyridamole in peripheral upperlimb ischemia. The Lancet, 1974, 1, 999.
- Wu K.K. et al. Spontaneous platelet aggregation in arterial insufficiency. Thromb. Haemost. 30 juin 1976, 35, 702-711. the quantitative detection of platelet aggregates in patients with arterial insufficiency.
- Wu K.K., Hoak J.C. A new method for viscosity. The Lancet, oct. 19, 1974, 924-926.

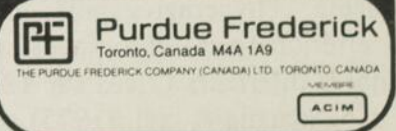
La FAMILLE de LAXATIFS Senokot

Un concentré de séné standardisé

Au choix:

COMPRIMES
GRANULES
SIROP
SUPPOSITOIRES
Senokot/S (avec DSS)

Renseignements complets sur demande.



LE TRAITEMENT DE LA LEUCÉMIE AIGÜE MYÉLOBLASTIQUE CHEZ LES PATIENTS ÂGÉS

A. A. AUDEBERT², D. HUBERT, M. KRULIK, D. ZYLBERAIT, J. DEBRAY¹

L'âge des patients atteints de leucémies aiguës non lymphoblastiques en général, a pu être considéré comme l'élément pronostique le plus déterminant et le plus péjoratif¹⁶.

Étant donné que plus de 40% des patients souffrants de ces variétés de leucémies sont âgés de plus de 60 ans^{3,10,15}, ce pourcentage pouvant même dépasser 60% en raison de certaines particularités locales de recrutement^{2,18}, on conçoit donc l'importance numérique de ce groupe de leucémiques "âgés".

L'attitude thérapeutique concernant ces patients a varié au cours des années: CROSBY lui-même⁷ a réfuté son pessimisme initial de 1968⁶, année où il posait la question de savoir s'il fallait ou non traiter les leucémies aiguës granuleuses en affirmant (exagérément!) que "lorsqu'une leucémie granuleuse survient chez des patients âgés de plus de 50 ans, la chimiothérapie n'induit pas de rémissions".

Si l'on accepte donc désormais de traiter ces malades, les objectifs et modalités thérapeutiques restent à préciser: faut-il essayer d'obtenir systématiquement une rémission complète⁴? Faut-il utiliser une chimiothérapie agressive, aplasante, ou au contraire moins cytotoxique, conservatrice^{3,8}? Nous avons tenté de répondre à ces questions en étudiant rétrospectivement une série de patients atteints de leucémie aiguë myéloblastique (L.A.M.).

Hôpital Saint Antoine, clinique Médicale A, 184 rue du Faubourg St Antoine, 75571 PARIS Cedex 12, FRANCE.

Patients et méthodes

Tous les patients atteints de L.A.M. et âgés de 60 ans et plus (patients "âgés"), hospitalisés à l'hôpital Saint Antoine, Clinique Médicale A, entre janvier 1970 et juin 1978, ont été étudiés.

Le diagnostic de L.A.M. a été affirmé par un ou plusieurs hématologistes expérimentés devant la constatation d'un envahissement médullaire par au moins 40% de myéloblastes cytologiquement et/ou cytochimiquement caractéristiques.

Les patients porteurs d'autres variétés de leucémie aiguës non lymphoblastiques (leucémies aiguës promyélocyaires, monoblastiques, myélo-monocytaires) n'ont pas été inclus; les "acutisations" terminales de syndromes myéloprolifératifs ou d'anémies réfractaires, les anémies réfractaires avec excès de myéloblastes (leucémies oligo-blastiques, "smoldering leukemias") ont également été exclues. 43 patients (23 hommes et 20 femmes) âgés de 60 à 87 ans (moyenne: 70,1 ans), tous décédés, ont satisfait à ces critères; nous les désignerons par l'appellation: "L.A.M. âgées"; parmi ceux-ci, 21 étaient âgés de 60 à 69 ans (moyenne: 63,7 ans) ("L.A.M. moins âgées") et 22 de 70 à 87 ans (moyenne: 76,2 ans) ("L.A.M. plus âgées"). Neuf⁹ de ces patients étaient porteurs d'insuffisances viscérales parfois multiples (insuffisance cardiaque: 5, insuffisance respiratoire 1, insuffisance hépatique: 1, insuffisance circulatoire cérébrale: 1, artériopathie chronique oblitérante: 1). Par ailleurs 5 malades étaient porteurs d'antécédents d'ulcère gastrique ou duodénal, et 2 pa-

tients avaient été antérieurement traités pour un néoplasme viscéral.

Par comparaison, un groupe de 23 patients satisfaisant aux mêmes critères, exception faite de leur âge (19 à 59 ans, moyenne: 44,5 ans) a été répertorié ("L.A.M. jeunes"). Tous les patients ont été soumis à un traitement préventif de l'hyperuricémie par un inhibiteur de la xanthine-oxydase, et à un traitement symptomatique: transfusions de culots érythrocytaires afin de maintenir le taux d'hémoglobine supérieur à 8 g%, transfusions de culots plaquettaires dès l'apparition d'un syndrome hémorragique, antibiothérapie à visée curative dès l'apparition d'un syndrome infectieux. (les transfusions de culots leucocytaires ont été exceptionnelles).

Les thérapeutiques antileucémiques n'ont pas été randomisées; schématiquement deux types de traitements ont été utilisés: le premier a fait appel à des drogues peu cytotoxiques (6 Mercaptopurine éventuellement associée au Métrotrexate et/ou à la Prednisone) le plus souvent utilisées seules (Cytosine Arabinoside), à des doses faibles et pendant des temps limités, dans le but d'enrayer la prolifération leucémique mais sans obtenir d'aplasie ("chimiothérapie conservatrice"); le second au contraire visait à obtenir une aplasie en faisant appel à des drogues actives, le plus souvent associées entre elles, à des doses toxiques ("chimiothérapie aplasante"); les associations les plus souvent utilisées étaient les associations: Cytosine-arabinoside et Thioguanine, Daunorubicine et Cytosine-arabinoside, Daunorubicine et Methylgag,

et surtout la quadruple association Daunorubicine-Cytosine-Arabinoside-6 Mercapto purine et Prednisone.

Seuls les patients ayant pu recevoir plus de 4 jours de l'un ou de l'autre de ces traitements ont été considérés comme "traités"; les autres patients ont été dits "non traités".

Les critères de rémission complète (R.C.) ont été les suivants:

— blastose médullaire inférieure à 5% dans une moelle de richesse normale,

— plus de 3 000 leucocytes et plus de 100 000 plaquettes/mm³, absence de blastose à l'héogramme.

Ont été considérés comme mis en rémission partielle (R.P.) les patients ne satisfaisant pas à l'ensemble des critères précédents, mais chez lesquels la thérapeutique a permis d'obtenir une réduction de la blastose médullaire inférieure à 40%.

L'ensemble des patients pour lesquels une R.C. ou R.P. a pu être obtenue ont été dits "répondeurs" à la chimiothérapie, les autres "non répondeurs".

L'évolution des résultats a été effectuée à partir du jour du diagnostic (jour habituel de l'hospitalisation).

Résultats

Le pronostic des L.A.M. âgées est effroyable puisque la médiane de survie se situe à 6 semaines et la moyenne de survie à 24 semaines. Les 22 L.A.M. plus âgées ont les durées de vie les plus courtes avec une médiane de survie de 3 semaines, alors que les 21 L.A.M. plus jeunes ont une médiane (17 semaines) proche de celle des L.A.M. jeunes (21 semaines) (Tableau 1 et figure 1).

La mortalité immédiate est particulièrement élevée puisque 3 (14%) L.A.M. moins âgées et surtout 9 (41% ° L.A.M. plus âgées sont décédées dans la première semaine, soit sans avoir reçu aucun traitement autre que symptomatique, soit sans avoir reçu plus de quatre jours de chimiothérapie ("L.A.M. non traitées").

Les résultats du traitement sont rapportés dans le Tableau 2: 10 L.A.M. moins âgées répondent au traitement et une rémission com-

plète est obtenue dans 5 cas et 5 L.A.M. plus âgées répondent à la chimiothérapie avec obtention de 2 rémissions complètes seulement.

La durée moyenne de ces rémissions est de 32 semaines (R.C.: 39 semaines, R.P.: 25 semaines) et leur durée médiane de 31 semaines (L.A.M. moins âgées: 31 semaines, L.A.M. plus âgées: 21 semaines) de telle sorte que la durée moyenne de survie est allongée à 59 semaines (médiane: 47 semaines) pour les patients répondeurs (extrêmes: 19 à 163 semaines) (Tableau 1).

Les survies les plus longues (moyenne: 83 semaines, médiane: 60 semaines) sont observées dans le groupe "L.A.M. moins âgées" mises en rémission complète (Tableau 1°.

Sans oublier qu'il s'agit d'une étude rétrospective, nous avons tenté de déterminer si ces résultats différaient selon que les patients étaient soumis à une chimiothérapie conservatrice ou aplasiant: des tendances peuvent être observées mais les différences ne sont pas statistiquement significatives.

20 L.A.M. moins âgées (67%) et 8 L.A.M. plus âgées

TABLEAU 1

MOYENNES (ET MÉDIANES) DE SURVIE EN SEMAINES DES DIFFÉRENTS GROUPES DE PATIENTS PORTEURS DE L.A.M.

	L.A.M. "jeunes" < 60 ans	L.A.M. "âgées" ≥ 60 ans	L.A.M. "moins âgées" 60-69 ans	L.A.M. "plus âgées" ≥ 70 ans
Toutes L.A.M.	25 (21)	24 (6)	34 (17)	15 (3)
L.A.M. non traitées	9	2 (< 1)	3	2
L.A.M. traitées	29 (24,5)	33 (24)	39 (36)	24 (6)
Traitement conservateur	—	24 (3,5)	36,5 (27)	10 (3)
Traitement aplasiant	29 (24,5)	38 (34)	41,5 (36)	32 (19)
Patients non répondeurs	18 (9,5)	8 (3)	6 (3)	9 (3)
Patients répondeurs	39 (27)	59 (47)	66 (48)	47 (37)
Rémission partielle	24 (27)	52 (45)	48 (41,5)	59 (45)
Rémission complète	49 (27)	68 (50)	83 (60)	29 (29)

TABLEAU 2

RÉSULTATS THÉRAPEUTIQUES SELON L'ÂGE DES PATIENTS.

	L.A.M. traitées	Répondeurs	R.P.	R.C.
L.A.M. jeunes (< 60 ans)	19/23 (83 %)	10 (53 %)	4 (21 %)	6 (32 %)
L.A.M. âgées (≥ 60 ans)	31/43 (72 %)	15 (48 %)	8 (26 %)	7 (23 %)
L.A.M. moins âgées (60-69 ans)	18/21 (86 %)	10 (56 %)	5 (28 %)	5 (28 %)
L.A.M. plus âgées (≥ 70 ans)	13/22 (59 %)	5 (38 %)	3 (23 %)	2 (15 %)

(62%) ont été soumises à une chimiothérapie aplasante (par comparaison, toutes les L.A.M. jeunes ont été soumises à ce traitement). Sur 11 patients soumis à un traitement conservateur, une rémission n'a été observée que chez 3 patients (27%) (dont 2 rémissions complètes); au contraire, sur les 20 patients soumis à une polychimiothérapie aplasante, une rémission est obtenue 12 fois (60%) (dont 5 rémissions complètes). Plus précisément, aucune rémission n'a été obtenue dans le groupe des L.A.M. plus âgées après utilisation du traitement conservateur alors que 5 rémissions (dont 2 complètes) ont été observées chez les 8 patients de ce groupe soumis à une polychimiothérapie aplasante.

Par ailleurs, l'utilisation de protocoles polychimiothérapeutiques permet, en cas de réponses, d'obtenir la rémission plus rapidement qu'avec les traitements conservateurs (délai moyen d'obtention de la rémission: 9 semaines). Cette plus grande efficacité des traitements les plus aplasants n'est paradoxalement pas liée à une plus grande toxicité: en effet, la léthalité par insuffisance médullaire, infections ou hémorragies en phase d'aplasie post-thérapeutique est de 4/11 (36%) patients soumis à une chimiothérapie conservatrice, et de 4/20 (20%) patients soumis à une polychimiothérapie aplasante. Ainsi les moyenne et médiane de survie sont respectivement de 24 et 3,5 semaines en cas de recours à un protocole conservateur et de 38 et 34 semaines en cas d'utilisation d'une polychimiothérapie aplasante; qui plus est, il semble alors préférable d'utiliser les drogues les plus actives puisque l'emploi de Daunorubicine allonge la médiane de survie à 37 semaines (Fig. 2).

Outre l'aspect quantitatif de cette survie, il est indispensable d'en étudier l'aspect qualitatif: des critères objectifs sont difficiles à déterminer et nous avons pensé que le temps passé en hospitalisation serait un bon reflet de l'état général de ces malades, de leur capacité de

déambulation et de leur degré d'autonomie: pour les patients soumis à un traitement conservateur, ce temps d'hospitalisation calculé sur toute l'évolution de leur maladie, du diagnostic au décès, est de 8,1 semaines; il est de 11,9 semaines pour les patients soumis à un traitement aplasiant. Mais il faut en fait comparer cet accroissement apparent du temps d'hospitalisation à l'augmentation de survie conférée par ces traitements plus actifs: ainsi le rapport temps d'hospitalisation/survie globale est proche dans les deux cas avec un très léger avantage pour le groupe soumis à un traitement aplasiant (31 contre 33%).

Il faut enfin relever l'existence de quelques facteurs pronostiques notés dans cette série: les antécédents d'ulcères gastro-duodénaux aggravent considérablement le risque hémorragique: aucun des 5 patients porteurs de tels antécédents n'a pu être mis en rémission et 3 d'entre eux sont morts dans un tableau hémorragique. L'incidence des déficiences organiques viscérales préalables est moindre que ce que l'on aurait pu craindre puisqu'une rémission a pu être induite chez 5 des 9 patients porteurs de telles insuffisances viscérales.

Enfin, les formes très prolifératives et en particulier les variétés hyperleucocytaires affirment leur gravité: lorsque la leucocytose initiale est inférieure à 15 000 leucocytes/mm³, une rémission est obtenue dans 50% des cas; au-dessus de ce chiffre, une rémission n'est obtenue que dans 19% des cas ($p < 0,05$), elle n'est jamais obtenue dans les 7 cas où l'hyperleucocytose dépasse 100 000/mm³.

Discussion

La survie médiane de notre série globale est effroyable (6 semaines); elle est en accord cependant avec les résultats de la plupart des auteurs qui ont étudié ce groupe de malades: Bloomfield³ et Ceterston¹⁵ observent des survies médianes de 2 mois chez leurs patients de plus de 60 ans, Fiere⁹ de 2 mois

chez des patients âgés, de 13 semaines¹⁹, 7 semaines¹⁶, 44 à 110 jours⁸ sont également rapportées chez des patients âgées, de 13 semaines chez des patients âgés traitée⁴. Dans tous les cas, on note le raccourcissement de la médiane de survie avec l'âge et l'existence d'une corrélation négative entre l'âge des malades et la durée de leur survie⁸.

Il faut insister sur le caractère brut et global de nos résultats: souvent les patients décédés avant le début du traitement³ ou même avant la 4e semaine de traitement sont exclus secondairement dans certaines séries (in 10): on conçoit l'importance de ce biais puisque dans notre étude 28% des malades sont morts dans la première semaine. Ce taux élevé de mortalité inaugurale est confirmé par Bloomfield qui constate avec nous, sa progression avec l'âge: 11% des patients âgés de 21 à 40 ans, 22% des patients âgés de plus de 60 ans.

Notre série est également homogène dans la mesure où nous n'avons retenu que des L.A.M. typiques, évolutives: nos patients non-traités ont une médiane de vie de quelques jours et ne survivent pas au-delà de la 7e semaine; Crosby⁷ rapporte des survies à 7, 12 et 24 mois en l'absence de traitements qui autorisent à poser la question de savoir si un certain nombre d'états pré-leucémiques ne figure pas à côté de leucémies aiguës authentiques.

Le mauvais pronostic habituel des L.A.M. des sujets âgés s'explique par une certaine "résistance" à la chimiothérapie, ou du moins par une impossibilité pratique d'atteindre des doses thérapeutiques ou de recourir à des associations efficaces sans observer un nombre trop élevé de complications thérapeutiques souvent léthales. Ainsi Clarkson dont on connaît l'excellente qualité des résultats avec 56% de rémissions complètes sur l'ensemble de sa série et 87% chez les malades âgés de 15 à 24 ans, n'obtient que 22% de rémissions chez les malades âgés de 65 à 74 ans⁵.

Dans la littérature, on ne relève ainsi que 20% de malades répondeurs âgés de plus de 60 ans sur une série de 451 L.A.M. de l'Acute Leukemia Group B¹⁷, 21%¹⁶ et 28%³ de répondeurs dans des groupes comparables du même âge, et des taux de R.C. de 18%¹², 22%³, 30%¹⁵. Plus encore que 60 ans, la barre de 70 ans représente un cap difficile à franchir: au-delà de cet âge, Peterson¹⁵ n'observe que 8% de R.C.; l'EORTC¹² et Wiernik²⁰ n'en observent aucune.

Lorsqu'une rémission est obtenue, elle est obtenue dans des délais voisins (48 jours)¹⁵ de ceux que nous avons observés (9 semaines). Surtout la durée médiane de cette rémission: 26 semaines¹⁶, 9 mois¹⁵ semble indépendante de l'âge des patients³ de telle sorte que les malades répondeurs voient augmenter très notablement leur médiane de survie: 5,5 mois², 10 mois³, 12 mois¹⁵, 2 ans⁵. L'amélioration spectaculaire du pronostic des malades répondeurs est confirmée par notre série; en particulier, nous voulons insister sur l'importante prolongation de survie induite non seulement par l'obtention d'une rémission complète, mais également dans les cas de rémission partielle: ceci est particulièrement net lorsque l'on considère notre groupe le plus âgé.

De façon plus globale, les patients âgés répondeurs atteignent en moyenne leur 14e mois de survie (avec un extrême à plus de 3 ans). Ces résultats indiquent la nécessité de traiter ces malades; l'alternative s'offre alors de faire appel, soit à une chimiothérapie conservatrice, soit à une chimiothérapie aplasiant dont on sait qu'elle induira par elle-même un facteur de surmortalité particulièrement net chez ces sujets âgés³.

Nos résultats nous conduisent à préférer la polychimiothérapie aplasiant et à ne pas hésiter à recourir à la Daunorubicine. Effectivement la monochimiothérapie ne permet pas d'obtenir plus de 10% de R.C.¹⁶, les traitements conservateurs n'induisent que 8%

de R.C.³ et Crowell dans une étude prospective randomisée⁸ démontre que la polychimiothérapie la plus toxique est la plus active.

Le choix de la polychimiothérapie aplasiant reste cependant controversé: l'utilisation de la Daunorubicine est prônée par les uns^{2,15} et réfutée par d'autres^{1,10}. Nous ne pensons pas toutefois qu'il faille recourir à des protocoles trop myélotoxiques: malgré le faible pourcentage de R.C. obtenu par un traitement conservateur, Bloomfield obtient une meilleure médiane de survie chez ses sujets âgés en recourant à ce type de traitement qu'à un traitement aplasiant³. Nous avons relevé auparavant l'importante prolongation de survie qu'entraîne l'obtention d'une R.P. Ainsi plutôt que de faire subir à une majorité de malades un traitement dont l'agressivité ne serait efficace que pour une minorité restreinte⁴, nous préconisons d'utiliser des polychimiothérapies séquentielles² ne visant pas à obtenir d'emblée l'aplasie médullaire, mais seulement après le 2e ou 3e cycle. Cette attitude présente l'avantage de tester la sensibilité individuelle des différents patients; elle permet en outre d'obtenir à moindres risques et de façon semi-ambulatoire une R.C. ou R.P.; enfin la cytoréduction qu'elle entraîne nous semble permettre de rendre efficaces des mono-chimiothérapies allégées qui autrement ne le seraient pas. Cette stratégie nécessite cependant confirmation et seule une étude prospective pourra en affirmer le bien-fondé. Enfin, il ne faut pas s'attacher qu'à l'aspect "quantitatif", mais également "qualitatif" de la survie de ces malades⁴. Le temps d'hospitalisation de nos patients est retrouvé similaire chez Peterson¹⁵ et n'est pas fonction de notre thérapeutique, bien que la durée du séjour soit 2 fois plus longue chez les non répondeurs que chez les répondeurs¹⁵.

Dans tous les cas, nos répondeurs ont pu reprendre une activité en rapport avec leur âge et

leurs capacités physiques antérieures pendant une durée moyenne de 9 mois environ. Cet espoir ne nous paraît pas disproportionné par rapport au "coût" thérapeutique. Quant aux facteurs pronostiques autres que l'âge, nous avons rappelé la valeur de la leucocytose initiale déjà relevée¹³; le caractère péjoratif de l'obésité²⁰ et de l'hépatomégalie¹⁵ a aussi été noté.

Il nous semble plus intéressant de rappeler les constatations de Omura¹⁴: chez les patients dont l'indice de Karnofsky initial est supérieur à 50%, une R.C. est obtenue dans 66% des cas avec une médiane de survie de 10 mois; une R.C. n'est observée que dans 12,5% des cas et la survie n'est que de 1 mois lorsque l'indice de Karnofsky initial est inférieur à 50%. Ceci correspond à l'expérience que nous avons de 14 à 41% de patients que nous n'avons pas pu traiter, c'est à dire pour lesquels le diagnostic a été posé à un moment de leur évolution où ils se sont d'emblée trouvés placés dans des conditions telles que toute tentative thérapeutique était impossible.

Conclusion

En conclusion de cette étude, nous pensons que l'âge et l'état général initial des patients âgés porteurs de L.A.M. sont des éléments déterminants du pronostic. Il nous semble utile de tenter de traiter efficacement les malades dont l'état initial le permet en recourant alors à des polychimiothérapies actives administrées de façon séquentielle.

Il sera ainsi possible d'interrompre ou de modifier le traitement en cas de risques thérapeutiques trop élevés, en sachant alors se contenter d'une R.P. dont les résultats sont d'autant plus nets que les malades sont plus âgés et qu'il nous semble indispensable de tenir compte de la qualité de la survie susceptible d'être offerte à ces patients.

ntérieu-
me de
e nous
ar rap-
utique.
stiques
s rap-
ose inti-
ractère
l'hépa-
s inté-
nstata-
es pa-
rnofsky
é, une
% des
rvie de
oservée
la sur-
lorsque
est in-
pond à
de 14
nous
à dire
a été
évolu-
e tou-
ditions
erapeu-
cette
âge et
otients
nt des
romos-
nter de
alades
en re-
niobé-
de fa-
d'in-
e trai-
rapeu-
alors
es ré-
s que
qu'il
de te-
a sur-
à ces
ADA



**gravement
malade**

**...à
son
insu**



ses lipides sont très élevés

Les statistiques confirment que chez les sujets même légèrement hypercholestérolémiques (taux de cholestérol se situant entre 250 et 350 mg/ml) le risque d'accidents vasculaires est de trois à cinq fois plus élevé que chez les normocholestérolémiques pendant une période de cinq ans. Le sujet dont l'hypercholestérolémie est prononcée et persistante (taux au-dessus de 350 mg/100 ml) n'échappe presque jamais aux accidents vasculaires prématurés impliquant le coeur ou le cerveau. Quant au malade dont les taux de cholestérol se maintiennent à des taux supérieurs à 500 mg/100 ml, il est aussi gravement atteint que le porteur d'une tumeur cancéreuse.¹

Devant ces faits, il est bon que le dosage des lipides sériques fasse systématiquement partie des examens de santé.

Lorsqu'une hyperlipidémie a été dépistée, logiquement, la première étape du traitement est la modification du régime alimentaire. Mais le régime seul ne réussit pas toujours à abaisser suffisamment le taux de lipidémie et d'ailleurs, qui ne s'écarte jamais d'un régime alimentaire restrictif! La deuxième étape est logiquement l'administration d'ATROMIDE-S* (clofibrate).

ATROMIDE-S, seul ou en traitement d'appoint du régime diététique s'est révélé efficace dans l'abaissement à la fois des taux de cholestérolémie et de triglycéridémie. D'autre part la réduction des taux s'est maintenue tant que l'administration d'ATROMIDE-S a été maintenue. Le traitement est efficace, simple et bien accepté—la dose d'attaque et la dose d'entretien sont de 2 capsules (1g) deux fois par jour avec les repas. L'effet hypolipidémiant d'ATROMIDE-S est ordinairement décelable durant le premier mois de cure et la réduction des taux des lipides est d'autant plus marquée que les concentrations initiales étaient plus élevées.

1. Friedman, Meyer, médecin,
Plasma Cholesterol Concentration,
JAMA, Vol. 198, No 6, 7 nov. 1966.

Atromide-S*

(clofibrate)
pour abaisser les taux de lipidémie,



*déposé
5956/F/REV/B

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

il n'y a pas de substitut
pour la qualité

Ayerst

Atromide-S

(clofibrate)

Indications

ATROMIDE-S est indiqué à titre de thérapeutique d'appoint au régime alimentaire et à d'autres mesures pour diminuer les taux élevés de lipidémie.

Contre-indications

Grossesse, lactation, hypersensibilité à ATROMIDE-S; troubles cliniquement importants de la fonction hépatique ou rénale.

Mise en garde

ATROMIDE-S doit être administré avec prudence lorsque ce traitement s'ajoute à une thérapeutique anticoagulante. On doit réduire celle-ci de la moitié (selon le cas individuel) afin de maintenir le temps prothrombinique au taux souhaitable pour prévenir toute complication hémorragique. On doit procéder à de fréquents dosages de la prothrombine jusqu'à ce qu'il ait été établi avec certitude que les niveaux en sont stabilisés. On rapporte qu'ATROMIDE-S déplace les autres médicaments acides tels que la phénytoïne et le tolbutamide des sièges de liaison aux protéines plasmatiques. Chez les diabétiques traités aux sulfonurés, l'hypoglycémie peut être aggravée par l'ATROMIDE-S.

La sécurité de ce médicament chez les enfants n'a pas encore été établie.

Précautions

On doit administrer le traitement avec circonspection aux sujets qui ont des antécédents d'ictère ou d'affection hépatique. Il est important de procéder à des contrôles fréquents de la fonction hépatique puisque le produit risque de causer des anomalies de cette fonction. Celles-ci sont ordinairement réversibles mais si l'anomalie persiste, on doit interrompre le traitement. On doit aussi procéder à des hématogrammes périodiques, des cas d'anémie et de leucopénie ayant été rapportés chez des sujets traités avec ATROMIDE-S. La prudence s'impose également en présence de taux sériques faibles en albumine. Des taux élevés de médicament non lié risquent, en effet, dans ces cas, de causer de la myalgie associée à une élévation de la phosphokinase créatinique. Ce syndrome pseudo-grippal, qui disparaît ordinairement à la réduction des doses, a été observé dans d'autres situations.

Réactions indésirables

La nausée survient dans les 5 p. 100 des cas environ. D'autres réactions plus rarement rapportées sont les vomissements, la diarrhée, la dyspepsie, la flatulence et les douleurs abdominales. Céphalées, étourdissements, fatigue, faiblesse, érythème, urticaire, prurit, stomatite se produisent à l'occasion. On a observé chez certains sujets une hausse transitoire des taux de la TGOS et de la TGPS en l'absence d'hépatotoxicité. Quelques cas d'augmentation de la rétention de la BSP ont été signalés. Des spasmes, des douleurs et de la faiblesse musculaire sont aussi des effets possibles.

Une monographie du produit est délivrée sur demande.

Posologie et mode d'emploi

Pour adultes seulement—
2 capsules (1 g) deux fois par jour avec les repas.

Présentation

N° 3243—La capsule renferme 500 mg de clofibrate en flacons de 100 et de 1000.



LABORATOIRES AYERST
division de Ayerst, McKenna & Harrison, Limitée
Montréal, Canada
Fabrication canadienne selon accord avec
Imperial Chemical
Industries, Limited.



Résumé

Les auteurs étudient une série de 43 malades âgés de 60 à 87 ans et porteurs de leucémies aiguës myéloblastiques. 14% des patients âgés de 60 à 69 ans et 41% des patients âgés de plus de 70 ans sont morts avant d'avoir pu être traités efficacement. 48% des malades traités ont répondu à la thérapeutique et 7 rémissions complètes ont pu être obtenues. Bien que le taux de réponse au traitement soit inférieur chez les patients les plus âgés, le gain de survie obtenu est appréciable pour tous les malades répondeurs, que la rémission soit complète ou partielle; ceci invite à traiter par des polychimiothérapies agressives l'ensemble des sujets âgés porteurs de leucémies aiguës myéloblastiques.

Le confort et la qualité de survie de ces patients ne doivent toutefois pas être sacrifiés au profit de protocoles thérapeutiques certes actifs, mais générateurs d'une surmortalité propre inacceptable.

Tirés à part

Dr. A.A. Audebert, Hôpital Saint Antoine, Clinique Médicale A, 184 rue du Faubourg St Antoine, 75571 PARIS Cedex 12 — FRANCE.

Summary

43 patients over 60 years old with acute myeloblastic leukemia are studied. 14% (3 out of 21) of the patients 60-69 years old and 41% (9 out of 22) over 70 died before any treatment or effective chemotherapy. Among the patients who received an effective chemotherapy, 48% responded and 7 complete remissions were obtained. The rate of responders is lower in oldest patients; nevertheless when a response whether complete or partial is observed, the survival of responders is dramatically improved. This invites to treat with effective chemotherapies every patients suffering from acute myeloblastic leukemia in the elderly.

However, the comfort and the quality of survival must not be omitted.

REFERENCES

- Bernard J., Jacquillat, C. Weil M. Treatment of the acute leukemias. *Sem. Hem.*, 1972, 9: 181-191
- Bernard J.F., Garbaz M., Kahn A., Hakim J., Amar M., Boivin P. Le traitement de la leucémie aigue myéloblastique chez les sujets âgés de plus de 60 ans. A propos de 22 cas. *Nouv. Presse Med.*, 1974, 3: 1653-1656
- Bloomfield C.D., Theologides A. Acute granulocytic leukemia in elderly patients. *JAMA*, 1973, 226: 1190-1193

- Burge P.S., Pranker T.A.J., Richards J.D.M., Sare M., Thompson D.S., Wright P. Quality and quantity of survival in acute myeloid leukaemia. *Lancet*, 1975, 11: 621-624
- Clarkson B.D., Dowling M.D., Gee T.S., Cunningham I.B., Burchenal J.H. Treatment of acute leukemia in adults. *Cancer*, 1975, 36: 775-795
- Crosby W.H. To treat or not to treat acute granulocytic leukemia. *Arch. Intern. Med.* 1968, 122: 79-80
- Crosby W.H. Acute granulocytic leukemia (AGL) in the elderly. *Arch. Intern. Med.*, 1976, 136: 493-494
- Crowell E.B., Jr., Mac Kinney A.A., Pisciotto A.V., Schloesser L.L., Keimowitz R.M. Age and treatment response in acute non lymphoblastic leukemia. *J. Geront.*, 1978, 33: 52-56
- Fiere D., Bryon P.A., Felman P., Coiffier B., Vu Van H., Revol L. Protocole thérapeutique appliqué à 100 leucémies aiguës myéloïdes. *Nouv. Presse Med.*, 1978, 7: 668
- Grann V., Erichson R., Flannery J., Finch S., Clarkson B. The therapy of acute granulocytic leukemia in patients more than fifty years old. *Ann. Intern. Med.*, 1974, 80: 15-20
- Jacquillat C., Weil M., Auclerc M.F., Schaison G., Holland J.F. Traitement des leucémies aiguës. *Nouv. Rev. Fr. Hémat.*, 1977, 18: 293-314
- "Leukaemia and Hematosarcoma" Co-operative Group of the European Organisation for Research on the Treatment of Cancer (E.O.R.T.C.) A comparative trial of remission induction (by cytosine arabinoside, or C.A.R. and thioguanine, or C.A.R. and Daunorubicine) and maintenance therapy (by C.A.R. or methylgag) in acute myeloid leukemia. *Biomedicine*, 1973, 18: 192-198
- "Leukemia and Haematosarcoma" Co-operative Group of the European Organisation for Research on the Treatment of Cancer (E.O.R.T.C.) A second comparative trial of remission induction (by Cytosine Arabinoside given every 12 hours, or C.A.R. and Thioguanine, or C.A.R. and Daunorubicine) and maintenance therapy (by C.A.R. or Methylgag) in acute Myeloid leukemia. *Europ. J. Cancer*, 1974, 10: 413-418
- Omura G.A., Kansal V. Acute leukemia therapy after age 50. *Ann. Intern. Med.*, 1974, 80: 776-777
- Peterson B.A., Bloomfield C.D., Treatment of acute non lymphocytic leukemia in elderly patients. A prospective study of intensive chemotherapy. *Cancer* 1977, 40: 647-652
- Report of the Medical Research Council's working party on leukaemia in adults. Treatment of acute myeloid leukemia with Daunorubicin, Cytosine, Arabinoside, Mercaptopurine, L-Asparaginase, Prednisone and Thioguanine: Results of treatment with five multiple drug schedules. *Brit. J. Haemat.*, 1974, 27: 373-389
- Rosner F., Sawitsky A., Grunwald H.W., Rai K.R. Acute granulocytic leukemia in the elderly. *Arch. Intern. Med.*, 1976, 136: 120
- Rubio F. Jr. Acute leukemia in patients post the age of 50. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1960, 8: 644-659
- Whitecar J.P. Jr., Bodey G.P., Freireich E.J., Mc Credie K.B., Hart J.S. Cyclophosphamide (NSC-26271), Vincristine (NSC-67574), Cytosine-arabinoside (NSC-63878) and Prednisone (NSC-10023) (CO-AP) combination chemotherapy for acute leukemia in adults. *Cancer Chemoth. Rep.*, 1972, 56: 543-550
- Wiernick P.H., Serpick A.A. Factors affecting remission and survival in acute non lymphoblastic leukemia (ANLL). *Medicine* Baltimore, 1970, 49: 505-513

HORMONOTHÉRAPIE DU CANCER DU SEIN: LE TAMOXIFÈNE

Jacques JOLIVET¹, Sandra LEGAULT-POISSON² et Pierre BAND³

Le citrate de tamoxifène est un nouvel agent antioestrogénique non stéroïdien utilisé dans l'hormonothérapie du cancer du sein. C'est un dérivé triphényléthylène (Fig. 1) analogue au clomiphène (Clomid).

Mécanisme d'action

Des expériences *in vivo* et *in vitro* suggèrent que le tamoxifène inhibe de façon compétitive la fixation des oestrogènes sur leurs récepteurs cellulaires¹. Après avoir traversé la membrane cellulaire par diffusion passive les oestrogènes se lient, dans les cellules hormono-dépendantes, à des protéines cytoplasmiques spécifiques: les récepteurs d'oestrogène. Le complexe oestrogène-récepteur pénètre ensuite dans le noyau où il active divers gènes stimulant la synthèse d'ARN messager et conséquemment de nombreuses protéines et macromolécules¹.

En culture de tissus de tumeurs mammaires humaines, le tamoxifène inhibe la synthèse de macromolécules uniquement dans les lignées tumorales qui ont des récepteurs oestrogéniques. Cet effet

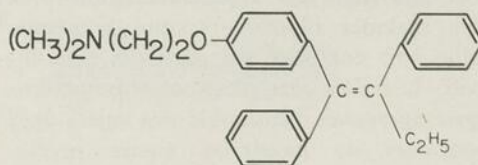


Fig. 1 — Formule du tamoxifène.

est antagonisé par l'addition d'oestrogène au milieu de culture².

Pharmacologie

Des études pharmacologiques préliminaires ont été effectuées chez quelques femmes après administration orale d'une dose unique de tamoxifène marqué au carbone radioactif³. La radioactivité est excrétée en majeure partie dans les selles sous forme de produits conjugués; il s'en retrouve très peu dans l'urine. Le pic de la radioactivité sanguine se trouve de quatre à sept heures après l'administration du médicament. À ce moment, de 20 à 30% de la radioactivité est encore présente sous forme de tamoxifène. Chez l'animal, une circulation entérohépatique du tamoxifène C¹⁴ a été démontrée⁴ et il est probable qu'une situation analogue existe chez l'humain.

Les comprimés de tamoxifène sont de 10mg chacun et la dose recommandée est de 10mg deux fois par jour. Des doses supé-

rieures ont été employées sans amélioration thérapeutique⁵.

Études cliniques

L'effet thérapeutique du citrate de tamoxifène a été évalué chez des patientes post-ménopausées atteintes de cancer du sein métastatique. Nous résumerons dans cet article les résultats de trois séries importantes^{5, 6, 7}.

a) réponses thérapeutiques

Les réponses thérapeutiques observées sont classifiées comme étant complètes ou partielles. Une réponse complète (RC) signifie la disparition complète des lésions mesurables et une recalcification des lésions ostéolytiques. Une réponse partielle (RP) indique une diminution d'au moins 50% de la somme des produits des deux diamètres perpendiculaires les plus grands de toutes les lésions mesurables. Le taux de réponse (TR) représente la somme des réponses complètes et partielles.

Dans les trois séries présentées, des réponses complètes ont été obtenues dans 11% des cas et des réponses partielles dans 20 à 36% des cas pour un taux de réponse moyen de 38% (Tableau I). Ces réponses se manifestent habituellement dans les deux mois qui suivent

Section d'oncologie, Centre Hospitalier Notre-Dame de Montréal et Institut du Cancer de Montréal.

Toute demande de tirés à part doit être adressée à Jacques Jolivet, m.d. et Pierre Band, m.d., Institut du Cancer de Montréal, Centre Hospitalier Notre-Dame, 1560 est rue Sherbrooke, Montréal H2L 4M1

¹ m.d., résident

² m.d., F.R.C.S. (C), monitrice de recherche et de clinique

³ m.d., F.R.C.P. (C)

TABLEAU I
EFFETS THÉRAPEUTIQUES DU TAMOXIFÈNE

Auteurs	Réponses complètes		Réponses partielles		Taux de réponse	
	N	%	N	%	N	%
Lerner et al	8/74	11	27/74	36	35/74	47
Morgan et al	7/72	10	11/72	24	24/72	33
Kiang et al	7/59	12	12/59	20	19/59	32
TOTAL	22/205	11	50/205	24	78/205	38

le début du traitement et ont une durée moyenne de dix mois. De façon générale, les métastases des tissus mous répondent mieux au tamoxifène que les lésions touchant les os ou les viscères.

b) récepteurs oestrogéniques

On a remarqué dans les trois séries un haut degré de corrélation entre la présence des récepteurs oestrogéniques et une réponse favorable au tamoxifène. Les patientes dont les tumeurs possèdent des récepteurs oestrogéniques positifs ont répondu au tamoxifène dans 54% des cas alors qu'aucune des patientes avec récepteurs négatifs ont eu un effet thérapeutique (Tableau II). Dans une série de 111 patientes (Lesky, W.: communication personnelle), des réponses thérapeutiques favorables ont été obtenues chez 50% des patientes atteintes de

gré la poursuite du traitement ont été rarement notées. D'autres effets secondaires ont été rencontrés dans moins de 5% des cas (Tableau III). Une exacerbation transitoire des douleurs osseuses métastatiques survient parfois en début de traitement pour disparaître par la suite. Plus rarement toutefois ces douleurs indiquent une stimulation tumorale, parfois associées à de l'hypercalcémie, et nécessitent alors l'arrêt immédiat du traitement.

Conclusion

Le citrate de tamoxifène représente une nouvelle approche à l'hormonothérapie du cancer du sein. Son activité a été démontrée chez les patientes post-ménopausées atteintes de cancer du sein métastatique. L'usage du médicament chez les femmes pré-ménopausées ou en association à la chimiothérapie fait

Les antioestrogènes ouvrent une voie nouvelle au traitement du cancer du sein laissant présager l'étude de composés antagonistes d'autres hormones et une approche plus physiologique au traitement de cette néoplasie.

Résumé

Les données récentes concernant le mécanisme d'action, le rôle thérapeutique et les effets secondaires du tamoxifène sont brièvement résumés. Ce nouvel anti-oestrogène de synthèse inhibe de façon compétitive la fixation des oestrogènes sur leurs récepteurs cellulaires. Le tamoxifène est un agent actif dans le traitement du cancer du sein métastatique chez les femmes post-ménopausées où des réponses de l'ordre de 40% ont été observées. Une corrélation étroite a été notée entre la positivité des dosages des récepteurs oestrogéniques tumoraux et la réponse thérapeutique. Le médicament est généralement bien toléré et occasionne moins d'effets secondaires que les autres modalités hormonales additives utilisées dans le traitement du cancer du sein.

Summary

The recent data concerning the mechanism of action, therapeutic role and side effects of tamoxifen are briefly reviewed. This new anti-estrogen competitively inhibits the fixation of estrogens on their receptor sites. Tamoxifen is an active agent in the treatment of metastatic breast cancer in post-menopausal women where a response rate of about 40% has been observed. A high degree of correlation has been noted between a favourable therapeutic response and a positive estrogen-receptor assay. The drug is generally well tolerated and induces fewer side-effects than those produced by other hormonal additive modalities used in the treatment of breast cancer.

REFERENCES

- Lunan, C.B., Klopper, A.: Antioestrogens: A Review, *Clin. Endocrinol.* 4: 551-572, 1975.
- Lippman, M., Bolan, G., Huff, K.: Interactions of anti-estrogens with human breast cancer in long-term tissue culture. *Cancer Treat. Rep.* 60: 1421-1429, 1976.
- Fromson, J.M., Pearson, S., Bramah, S.: The metabolism of tamoxifen (I.C.I. 46, 474) Part II: In female patients. *Xenobiotica* 3: 711-714, 1973.
- Fromson, J.M., Pearson, S., Bramah, S.: The metabolism of tamoxifen (I.C.I. 46, 474) Part B.S.: Phase II Study of tamoxifen: report of 74 patients with stage IV breast cancer. *Cancer Treat. Rep.* 60: 1431-1435, 1976. I: In laboratory animals *Xenobiotica* 3: 693-709, 1973.
- Lerner, H.J., Band, P.R., Israël, L., Leung, H., 1973.
- Morgan, L.R., Schein, P.S., Wolley, P.V., Hoth, D., MacDonald, J., Lippman, M., Posey, L.E., Beazley, R.W.: Therapeutic use of tamoxifen in advanced breast cancer: correlation with biochemical parameters. *Cancer Treat. Rep.* 60: 1437-1443, 1976.
- Kiang, D.T., Kennedy, B.J.: Tamoxifen (Antiestrogen) Therapy in advanced breast cancer. *Ann. of Int. Med.*, 87: 687-690, 1977.
- Legha, S.S., Davis, H.L., Muggia, F.M.: Hormonal therapy of breast cancer: new approaches and concepts. *Ann. of Int. Med.*, 88: 69-77, 1978.

TABLEAU II

RÉCEPTEURS ESTROGÉNIQUES ET EFFETS THÉRAPEUTIQUES DU TAMOXIFÈNE

Auteurs	Réponses positives	Réponses négatives
	Récepteurs positifs	Récepteurs négatifs
Lerner et al	9/13 (69%)	0/4 (0%)
Morgan et al	11/25 (44%)	0/6 (0%)
Kiang et al	6/10 (60%)	0/10 (0%)
TOTAL	26/48 (54%)	0/20 (0%)

tumeurs avec récepteurs oestrogéniques positifs; seulement 8% des patientes dont les récepteurs étaient négatifs ont répondu au tamoxifène, et ce, de façon transitoire.

Effets secondaires

Les effets secondaires occasionnés par le tamoxifène sont généralement peu sévères et occasionnent rarement une diminution de la dose ou l'arrêt du traitement. Le tableau III résume les effets secondaires notés dans les trois séries présentées. L'effet secondaire le plus fréquent est l'apparition de bouffées de chaleur (21%) qui disparaissent généralement en cours de traitement. Des nausées transitoires, rarement accompagnées de vomissements, peuvent se rencontrer (8%). Des leucopénies et thrombocytopénies spontanément réversibles mal-

actuellement l'objet d'études cliniques.

Les taux de réponse obtenus avec le tamoxifène se comparent favorablement à ceux obtenus avec les autres formes d'hormonothérapie déjà employées dans le cancer du sein (castration, adrénaléctomie, hypophysectomie, oestrogènes et stéroïdes à doses pharmacologiques) tout en occasionnant moins d'effets secondaires⁸.

TABLEAU III

EFFETS SECONDAIRES DU TAMOXIFÈNE

Nombre total de patientes	Effets secondaires	
	N	%
Bouffées de chaleurs	43	21%
Nausées	17	8%
Leucopénie	11	5%
Thrombocytopénie	11	5%
Douleurs osseuses accrues	8	4%
Saignements vaginaux	6	3%
Hypersécrétions vaginales	4	2%

LA PENSÉE HISTORIQUE D'ELLENBERGER

Le 29 juin 1978, les Editions Quinze-Critère de Montréal ont lancé à l'Hôtel-Dieu le dernier volume de notre distingué membre honoraire, le docteur Henri F. Ellenberger, psychiatre et professeur de criminologie à l'Université de Montréal, intitulé: **Les mouvements de libération mythique, essais sur l'histoire de la psychiatrie.**

Ce récent ouvrage est un recueil de 343 pages qui englobe onze essais, dix déjà publiés dans diverses revues scientifiques dont L'Union Médicale du Canada (vol. 105, 1976, pp. 1820-1837) et un autre, inédit: "**Méthodologie dans l'histoire de la psychiatrie dynamique**".

Les titres des chapitres du volume se lisent: I — les mouvements de libération mythique; II — la psychiatrie des temps anciens aux temps modernes; III — les illusions de la classification psychiatrique; IV — la méthodologie dans l'histoire de la psychiatrie dynamique; V — Moritz Benedikt; VI — la conférence de Freud sur l'hystérie masculine; VII — une visite à la Berggasse; VIII — l'histoire d'Anna O, étude critique avec documents nouveaux; IX — l'histoire d'Emmy Von N; X — la vie et l'oeuvre de Hermann Rorschach et XI — le développement historique de la notion du processus psychothérapeutique auxquels articles s'ajoutent les notes et la bibliographie.

Il sied de dépeindre l'image humaine de l'auteur des "Mouvements de libération mythique" et de "A la découverte de l'inconscient" pour mieux saisir le cheminement d'une carrière. Né en Suisse, le docteur Ellenberger a été élevé en France, éduqué à Strasbourg, Paris et Berne. Il a obtenu en 1934 son doctorat en médecine à Paris et il acquit en France et en Suisse son expérience neuropsychiatrique. Il est, bien sûr, polyglotte; le français, l'anglais, l'allemand, les dialectes suisses et le russe sont des langues qu'il maîtrise. Il peut analyser les articles russes grâce à sa collaboratrice et corriger les épreuves germaniques; il a enseigné à l'Ecole de psychiatrie Menninger de Topeka au Kansas et au Allan Memorial Hospital de Montréal et il a enrichi la littérature médicale française.

L'Union Médicale du Canada s'honore d'avoir pu, de 1961 à ce jour, accueillir dans ses pages plus d'une dizaine d'articles scientifiques.

On comprend aisément qu'un texte scientifique ne peut se résumer dans une

chronique limitée dans l'espace consenti à la critique. Aussi, celle-ci mettra l'accent sur le premier chapitre toujours d'actualité aux yeux du commentateur, marginalement historiographe et géographiquement voisin de bureau à l'Hôtel-Dieu du docteur Ellenberger.

"Les mouvements de libération mythique" ont été étudiés sur un terrain familial: le pays des Amérindiens à la faveur de "la religion chez eux de la danse des esprits", apparue aux Etats-Unis en 1869 et décrite par Ellenberger comme suit: "A ce moment la culture indienne des tribus menacée par la destruction massive des grands troupeaux de bisons et le refoulement des Indiens devant la poussée (des blancs)". Image qui rappelle les événements tragiques du Nord-Ouest Canadien, la fuite des bisons et la réaction des Métis conduits par Louis Riel devant l'invasion de leurs territoires ancestraux.

L'ethnographie est une science indispensable à la compréhension de nombreux faits historiques et elle permet de saisir la pensée "des prophètes, des chamanes, des sorciers et autres devins". La "danse des esprits" était une des traditions indiennes et elle était un élément religieux de la guérison-médicale". Elle s'apparente de très près à la médecine populaire vécue en Nouvelle-France.

En terminant cette brève analyse, le signataire serait marri de ne pas révéler qu'en vrai scientifique, l'excellence des écrits du docteur Ellenberger n'a pas réussi à percer le mur de sa modestie et de son humilité.

Edouard Desjardins

Librax®

(chlorhydrate de chlordiazépoxyde - bromure de clidinium 'Roche')

Résumé posologique

Indications

Traitement d'appoint du syndrome du côlon irritable, de l'ulcère gastro-duodénal et autres troubles gastro-intestinaux avec hypersécrétion, hypermotilité et spasmes, accompagnés d'anxiété ou de tension.

Contre-indications

Hypersensibilité au chlordiazépoxyde ou au bromure de clidinium.

Glaucome, hypertrophie prostatique et obstruction bénigne du col vésical.

Précautions

Chez les patients âgés ou affaiblis, limiter la dose initiale à la plus petite dose efficace pour éviter le développement de sursédation ou d'ataxie.

Employer avec précaution chez les patients gravement déprimés ou chez ceux qui sont portés à augmenter la dose d'eux-mêmes. Avertir le patient de s'abstenir d'ingérer simultanément de l'alcool ou autres déprimeurs du SNC et d'être très prudent lorsqu'il doit faire preuve d'acuité mentale ou de réflexes rapides.

Chez les femmes enceintes ou en âge de concevoir, employer seulement lorsque l'on a mesuré les avantages aux risques possibles pour la mère et le foetus.

Employer avec prudence chez les insuffisants rénaux ou hépatiques; on conseille de pratiquer des numérations globulaires et des tests des fonctions hépatique et rénale pendant un traitement prolongé.

Effets secondaires

Comme pour le chlordiazépoxyde.

En outre, le bromure de clidinium peut provoquer: sécheresse buccale, vision brouillée, hésitation urinaire et constipation. La constipation se manifeste surtout lorsque le traitement est combiné à d'autres spasmolytiques ou à un régime sans résidus.

Posologie


Adultes - 1 ou 2 capsules, 3 ou 4 fois par jour, avant les repas et au coucher.

Présentation

Chaque capsule contient 5 mg de chlorhydrate de chlordiazépoxyde et 2.5 mg de bromure de clidinium. Corps et embout vert opaque, imprimés ^{ROCHE} et LIBRAX (encre noire).

Flacons de 100 et 500

Renseignements posologiques complets sur demande

 Hoffmann-La Roche Limitée
Vaudeuil, Québec J7V 6B3

Est-ce le syndrome du côlon irritable?

Symptômes

- Antécédents de récurrences / troubles chroniques
- Indigestion / brûlures d'estomac
- Gonflement / distention
- Douleur abdominale inférieure soulagée par la défécation ou un lavement
- Diarrhée ou constipation
- Petites selles fréquentes
- Présence de muqueuse dans les selles
- Nausées / vomissements
- Symptomatologie coïncidant avec des périodes de tension ou de stress

Les observations diagnostiques

- Examen physique - négatif
- Pathologie muqueuse - négative
- Cultures de selles - négatives
- Examens radiologiques de la vésicule - négatifs

Le diagnostic

Syndrome du côlon irritable



Dans le traitement du syndrome du côlon irritable,

Librax[®]

la double action

libère l'estomac de l'emprise du psychisme



Hoffmann-La Roche Limitée
Vaudreuil, Québec J7V 6B3



® Marque déposée

PREMIÈRE OBSERVATION CANADIENNE D'UNE FUCOSIDOSE

A. LARBRISSEAU¹, P. BROCHU², N. M. K. NG YING KIN³, G. JASMIN²,
M. POTIER⁴, M. VANASSE³ et C. HAUSSER¹

En 1966, Durand et Coll.⁶ rapportent les deux premiers cas d'une nouvelle maladie de surcharge lysosomale qui, du point de vue biochimique, sera caractérisée en 1968 par Van Hoof et Hers^{3,4} comme étant une déficience en alpha-L-fucosidase. L'absence de cette hydrolase acide lysosomale amène une surcharge multi-systémique de glycolipides, d'oligosaccharides et de glycoprotéines contenant du fucose et d'une excréation excessive de fucoside dans les urines.

L'observation clinique de ces deux premiers cas est reprise de façon plus élaborée dans une publication subséquente⁷. Il s'agit de deux frères italiens issus d'un mariage consanguin présentant un tableau rapidement progressif de dégénérescence du système nerveux central avec évidence de surcharge neuroviscérale. Le tableau neurologique se caractérise par une régression intellectuelle rapidement progressive à partir du dixième et douzième mois, une hypotonie évoluant vers une spasticité intense. A ceci, s'associent des infections respiratoires fréquentes, une hépatomégalie et une cardiomégalie. Ils notent en outre une peau épaisse et une sudoration abondante avec excréation excessive de sodium. Loeb et Coll.¹⁵, en 1969, rapportent un troisième cas, parent lointain des deux premiers, dont le phénotype clinique malgré la similitude du déficit enzymatique se rapproche davantage du syndrome de Hurler. Les auteurs des cas originaux^{2,25} ajoutent à la série trois autres cas, issus de deux familles parentes avec celle de leurs deux premières observations et vivant en Calabre. Libert et Coll.^{13,14} donnent un bref exposé de l'histoire clinique de la soeur cadette du malade décrit par Loeb et Coll. et ajoutent un cas d'origine belge. Landing et Coll.¹² diagnostiquent la maladie chez deux frères dont les parents consanguins originaires d'un village de Calabre et chez trois autres enfants d'origine mexicano-américaine. Patel et Coll.^{22,23} décrivent deux cas d'origine américaine et ajoutent la curieuse observation d'un adulte ayant comme seule manifestation de

la maladie, malgré un déficit sévère en alpha-L-fucosidase, des télangiectasies cutanées. Kousseff et Coll.²⁸ et Troost et Coll.^{31,32} diagnostiquent chacun trois cas aux États-Unis et aux Pays-Bas. Finalement, des cas isolés ont été rapportés en Allemagne³⁵, au Japon¹⁸ et en Grande-Bretagne^{17,24}. Nous présentons maintenant la première observation canadienne qui avait en outre la particularité d'une évolution extrêmement rapide, le décès étant survenu à 2 ans et 7 mois.

Observation

Patrick C... est le premier né d'un père et d'une mère canadiens-français, âgés respectivement de 36 et 25 ans, en bonne santé et non consanguins. Il est né à terme après une grossesse sans particularité avec un poids de 3.600 grammes. Les périodes anté, péri et post-natales furent tout à fait normales.

Vers l'âge de 4 ou 5 mois, les parents notèrent un arrêt de son développement psycho-moteur et à partir de ce moment, l'enfant commença à présenter des épisodes répétés d'infections des voies respiratoires supérieures. Il est hospitalisé pour la première fois à l'hôpital Sainte-Justine à l'âge de 11 mois pour une broncho-pneumonie. Le poids et la taille sont au 97e percentile pour l'âge. La circonférence crânienne est de 48 centimètres (75e percentile). On note un faciès aux traits grossiers mais non dysmorphique et non évocateur d'une mucopolysaccharidose. Le foie est palpé à 5 centimètres sous le rebord costal; il est de consistance normale. On palpe également une pointe de rate. La peau est épaisse et, à la portion antéro-inférieure de la jambe droite, on note une large zone de dépigmentation. Au rachis, il y a une cyphose lombaire exagérée. L'examen neurologique révèle d'emblée un retard psycho-moteur d'environ 5 mois. On note, en outre, une hypotonie diffuse d'un degré modéré, plus marquée au tronc qu'aux extrémités; les réflexes ostéotendineux sont normaux. Un examen ophtalmologique met en évidence une importante myopie. L'examen avec la lampe à fente élimine toute opacité cornéenne. Les fundi sont normaux. Un audiogramme fait à deux reprises révèle une hypoacousie neuro-sensorielle profonde.

Les analyses de laboratoire suivantes s'avèrent normales: formule sanguine complète (absence de vacuoles au niveau des lymphocytes), glycémie, azotémie, électrolytes sanguins, acides aminés sériques et urinaires, mucopolysaccharides urinaires, électro et im-

Services de Neurologie¹, de Pathologie² et de Génétique⁴, Hôpital Sainte-Justine et Université de Montréal. Donner Laboratory of Experimental Neurochemistry³, Institut Neurologique de Montréal.

Correspondance:

Albert Larbrisseau, M.D., F.R.C.P.(C) Service de Neurologie, Hôpital Sainte-Justine, 3175 chemin Côte Sainte-Catherine, Montréal, Québec H3T 1C5.

muno-électrophorèse des protéines, lipidogramme, gaz sanguins, LDH, acide lactique et acide pyruvique sériques, T3, T4. Les anticorps pour la rubéole, l'herpès, le cytomégalovirus et la toxoplasmose sont négatifs. Les tests hépatiques sont normaux sauf pour une augmentation des SGOT à 121 unités/cc (valeurs normales: 20 à 90). Les hydrolases lysosomales suivantes, dosées dans les leucocytes, donnent des taux normaux: hexosaminidases, bêta-glucosidase, bêta-galactosidase, alpha-glucosidase et bêta-galactocérobrosidase. Cependant, l'arylsulfatase A se chiffre à 21.8 nmoles par mg de protéines, soit 20% de la normale. Test de sudation: 8mEq/L de chlorure (en cours d'évolution deux autres tests à la sueur furent faits et s'avérèrent normaux). EEG: dysfonction lente, d'intensité modérée, recueillie de façon diffuse. Des radiographies du squelette complet, les seules anomalies notées furent au rachis (figure 1): aspect

temps, il fit plusieurs crises asthmatiformes et fut traité pour une pneumonie du lobe moyen droit. A ce moment, on remarque une stagnation de son développement psycho-moteur. L'enfant n'a aucun langage; il est fort apathique et tout à fait indifférent à son entourage. Il ne peut s'asseoir par lui-même mais une fois placé dans cette position, il s'y maintient en s'appuyant sur ses avant-bras.

A partir de cette époque, il commence à présenter des épisodes paroxystiques, de survenue brusque et irrégulière et, en général, de brève durée. Ceux-ci se caractérisent par une courte période d'hyperventilation associée à une suspension de l'état de conscience, suivie d'une hypertonie diffuse et se terminant par quelques myoclonies segmentaires.

Vers la fin de la deuxième année, on assiste à une rapide régression motrice et intellectuelle. L'enfant demeure couché de façon constante; il ne se roule plus d'un côté et de l'autre et toute son activité motrice est réduite au minimum. De plus, il devient tout à fait étranger à son entourage. En outre, de façon répétée, il présente de nombreuses infections des voies respiratoires supérieures, souvent associées à des crises asthmatiformes; ceci justifie de nombreuses visites aux consultations externes et la prise répétée de radiographies pulmonaires, toutes caractérisées par des signes d'infiltration péri-bronchique.

Entre-temps, on constate une perte de poids graduelle, inexpiquée; il n'y aurait aucune difficulté de déglutition ou fausse route alimentaire.

A l'âge de 2 ans et 5 mois, l'enfant est réadmis pour investigation plus poussée. On note à ce moment une hypotroisie importante avec un poids en-deçà du troisième percentile pour l'âge et une taille juste au troisième percentile. Le foie est palpé à 6 centimètres sous le rebord costal et est légèrement induré; il y a en outre une discrète splénomégalie. L'examen neurologique met en évidence une démence profonde, des signes pyramidaux diffus avec une quadriparesie sévère et par moment, une véritable attitude de décortication.

L'investigation révèle: Liquide céphalo-rachidien: protéines totales: 85 mg% (valeurs normales: 15 à 55 mg%). EEG: dysfonction lente sévère, diffuse, paroxystique et épileptogène. Transit oro-pharyngé: déglutition pathologique avec reflux pharyngo-nasal et aspirations importantes de la substance barytée dans la trachée. Cholécystographie (avec double dose de colorant): absence d'opacification de la vésicule biliaire. Vitesse de conduction des nerfs périphériques: ralentissement léger à modéré dans les fibres motrices des nerfs médians et des nerfs tibiaux postérieurs. Aucun signe de dénervation à l'EMG. Ralentissement sévère des nerfs sciatiques poplités externes (ceci peut cependant refléter, en partie, une neuropathie traumatique par étirement, étant donné la tendance à garder le pied dans une posture dystonique en inversion et extension, d'autant plus que l'EMG révèle, dans les muscles extenseurs courts des orteils — et seulement à cet endroit — des signes de dénervation sévère). Le nerf sural, après



Fig. 1 — Aspect ovoïde des corps vertébraux lombaires. Discrète hypoplasie de la portion antéro-supérieure de L 2.

ovoïde des corps vertébraux lombaires, surtout L1, L2 et L3 avec une très légère hypoplasie de la portion antéro-supérieure de L2. L'investigation est complétée par une ponction médullaire qui ne montre aucune évidence de cellules de surcharge.

L'enfant est revu à l'âge de 17 mois. Entre-

POUR UN HYPERTENDU LIBRE DES PRÉOCCUPATIONS DU TRAITEMENT

Le traitement de l'hypertension doit tenir compte de deux facteurs importants: abaissement de la T.A. et adhérence des patients à la thérapeutique. Le Visken/une fois par jour* répond à ces deux exigences.¹

Le Visken, un bloqueur des récepteurs bêta-adrénergiques, est efficace comme traitement initial. Il peut être administré seul ou avec un diurétique, ou encore, en association à d'autres antihypertenseurs. Il peut aussi remplacer avantageusement ces derniers, en partie ou en totalité, lorsqu'on recherche une meilleure normalisation des chiffres tensionnels ou une plus grande fidélité au traitement.²

Le Visken possède une biodisponibilité élevée, il exerce par conséquent une activité uniforme.³ Sa dose quotidienne, en milligrammes, est la plus faible, par comparaison à tous les autres bêta-bloqueurs

existants et utilisés comme antihypertenseurs: elle ne dépasse jamais 45 mg/jour.

Le Visken favorise la continuité du traitement et améliore le confort du patient car l'hypotension orthostatique, les troubles de la fonction sexuelle et la dépression sont rares. En fait, une véritable sensation de mieux-être peut être ressentie.⁴ Grâce à la simplicité du traitement d'entretien qui consiste en une administration une fois par jour chez la plupart des patients atteints d'hypertension légère et modérée, il facilite la régularité et la discipline du traitement.

Visken/une fois par jour*: un antihypertenseur qui allie efficacité et adhérence du patient au traitement. Éprouvé en recherche expérimentale et clinique dans le monde entier.

*Dose d'entretien chez la plupart des patients atteints d'hypertension légère et modérée: 10-20 mg/jour.

SANDOZ



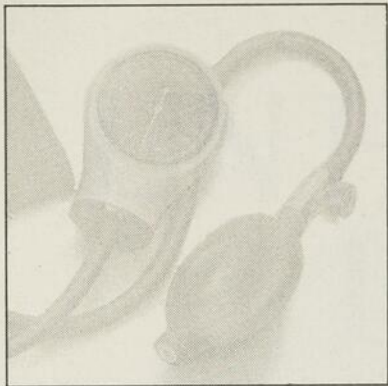

une fois par jour*

visken[®]

(pindolol)

**Efficacité éprouvée
et adhérence améliorée**

une fois par jour*
visken[®]
 (pindolol)



Guide pratique d'utilisation

Actions

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

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

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

Indications

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

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

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

Contre-indications

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

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

Mises en garde

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

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

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

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

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

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

Précautions

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Effets secondaires

Système cardio-vasculaire: De l'insuffisance cardiaque vasculaire (Voir Mises en garde) et de la bradycardie grave peuvent se manifester. Des syncopes, une sensation de tête légère et une hypotension orthostatique sont possibles. L'augmentation de l'espace PR, un bloc A-V du 2^e degré, des palpitations, des douleurs précordiales, de la froideur des extrémités, un syndrome de Raynaud, de la claudication, des bouffées de chaleur, et très rarement, de l'arythmie et de l'insuffisance coronarienne, peuvent aussi se manifester.

Système nerveux central: Insomnie, cauchemars, rêves vivaces, fatigue, somnolence, faiblesse, étourdissements, vertiges, bourdonnements d'oreilles, céphalées, dépression mentale, nervosité. Rarement, les réactions suivantes ont été signalées : agressivité, troubles moteurs, confusion.

Voies gastro-intestinales: Diarrhée, constipation, flatulence, pyrosis, nausées et vomissements, douleurs abdominales et sécheresse de la bouche.

Appareil respiratoire: Dyspnée, wheezing et bronchospasme.

Réactions cutanées allergiques (Voir Mises en Garde) : Exanthème, transpiration, prurit, éruption psoriasiforme.

Yeux: Prurit, brûlures, sensation de grattage, sécheresse.

Divers: Crampes musculaires, stimulation de l'appétit, gain de poids, fréquence urinaire plus élevée.

Examens de laboratoire: Les constantes cliniques suivantes ont rarement été augmentées : transaminases, phosphatases alcalines, LDH, acide urique plasmatique. Une diminution de la bilirubine est rarement observée.

Posologie et administration

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

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

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

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

Les doses supérieures à 30 mg doivent être réparties en trois prises quotidiennes. Les patients qui réagissent de façon satisfaisante à des doses quotidiennes de 10 à 20 mg de Visken, peuvent prendre la dose totale en une seule fois, le matin avec le petit déjeuner.

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

Présentation

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

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

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

Références

- Fritzh, G., *Acta Med. Scand.*, Suppl. 606, 77 (1977)
- Murphy, J. E. J., *Int. Med. Res.*, 4, 128 (1976)
- Meier, J., *Curr. Med. Res. Opin.*, 4 (Suppl. 5), 31 (1977)
- Blowers, A. J., et coll., *Curr. Med. Res. Opin.*, 4, 368 (1976)

Monographie fournie sur demande.

* dose d'entretien chez la plupart des patients atteints d'hypertension légère et modérée : 10-20 mg une fois/jour.

SANDOZ

Sandoz (Canada) Limitée
 Dorval, Québec

**PAAB
 CCPP**

stimulation des fibres sensibles, ne montre aucun potentiel d'action enregistrable.

Quelques mois avant son décès qui survint à l'âge de 2 ans et 7 mois par aspiration bronchique au cours du sommeil, on procéda à une biopsie neuromusculaire et de la peau et à une biopsie hépatique.

Études biochimiques

Chromatographie en couche mince

Méthodes

L'étude de l'excrétion urinaire des oligosaccharides a été faite par chromatographie en couche mince selon la méthode décrite par Humbel et Coll.⁹. A l'aide d'une micro-seringue, 20 μ l d'urine sont déposés sur une plaque chromatographique commerciale (Pierce Chemical Co. Rockford, Illinois, USA) et séchés. La plaque est ensuite développée dans un bain hermétique par un solvant constitué de 2 volumes de butanol, 1 volume d'acide acétique et 1 volume d'eau. La plaque est laissée dans ce bain pour une période de quinze heures environ, puis séchée. Les oligosaccharides sont par la suite colorés par un réactif à l'orcinol et une vaporisation à l'acide sulfurique.

Résultats

Cette technique révéla que la majorité des oligosaccharides et glycopeptides excrétés par notre malade avaient une mobilité identique à ceux excrétés par un malade connu et atteint de fucosidose. (Figure 2)

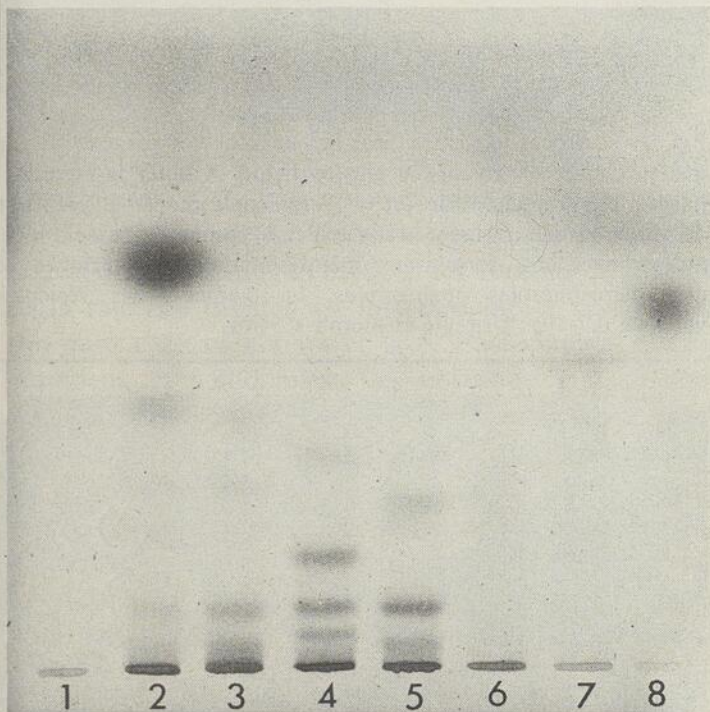


Fig. 2 — Chromatographie urinaire en couche mince.

- (1. Enfant normal).
- (2. Cas connu de fucosidose).
- (3. Notre malade).
- (4. Gangliosidose GM₁, type 1).
- (5. Gangliosidose GM₁, variante).
- (6. Gangliosidose GM₂, type 0 ou Sandhoff).
- (7. Mannosidose).
- (8. Enfant normal avec lactose (standard interne)).

Ces composés avaient aussi une mobilité plus lente que ceux extraits par des patients souffrant de Gangliosidose GM₁^{20,21}, ce qui indiquerait qu'ils sont plus polaires ou bien qu'ils ont un poids moléculaire plus élevé.

Chromatographie par filtration de gel

Méthodes

Les oligosaccharides et glycopeptides d'une collection urinaire de 24 heures furent isolés et purifiés selon la méthode de Ng Ying Kin et Wolfe²¹. Un échantillon urinaire de 100 ml fut concentré sous vide jusqu'à environ 20 ml et dialysé contre 2 x 250 ml d'eau distillée contenant 0.02% d'azide de sodium à 4°C. Le dialysat fut concentré et appliqué en premier lieu à une colonne (2 x 45 cm) de Biogel P2 (Bio-Rad Labs, Californie); les oligosaccharides et glycolipides de plus haut poids furent chromatographiés à plusieurs reprises sur une colonne de Biogel P6 (2 x 45 cm).

Résultats

Quatre fractions furent obtenues, la plus importante étant un oligosaccharide (5.2 mg) et les trois autres étant des glycopeptides (2.8, 3.2 et 3.7 mg). Les constituants de ces fractions étaient composés de fucose, de galactose, de mannose et de N-acétyl-glucosamine. La comparaison entre les spectres de résonance magnétique de proton de ces composés et ceux des urines provenant de cas de gangliosidose GM₁ indique que ces composés ont une structure similaire, sauf pour la présence dans notre cas de fucose.

Dosage de l'alpha-L-fucosidase

Méthodes

Les cellules blanches sont préparées à partir de sang hépariné par sédimentation en présence de dextran¹⁰. Elles sont ensuite homogénéisées dans l'eau à 0°C par traitement aux ultrasons (15 secondes).

Le foie est homogénéisé dans l'eau à 0°C en utilisant un appareil de Potter-Elvehjem.

L'activité de l'alpha-L-fucosidase est mesurée en présence de p-nitrophényl-alpha-L-fucoside 0.002 M (Koch-Light Laboratories Ltd, Colnbrook, Grande-Bretagne) et de tampon acétate 0.25 M, pH 4.6, dans un volume total de 0.4 ml. Après 90 minutes d'incubation à 37°C, la réaction est arrêtée avec 1.2 ml de tampon glycine 0.133 M, pH 10.7, contenant du NaCl 0.06 M et du Na₂CO₃ 0.083 M. La quantité de p-nitrophénol libérée est mesurée à 420 nm dans un spectrophotomètre. Une unité d'activité enzymatique correspond à la quantité d'enzyme qui libère une nanomole de p-nitrophénol par heure.

Résultats

La détermination de l'alpha-L-fucosidase dans les leucocytes et le foie de notre malade révéla une absence totale de toute activité tandis qu'un taux intermédiaire, compatible avec leur condition d'hétérozygotes fut retrouvée dans les leucocytes de ses parents et de sa soeur cadette (Tableau I).

TABLEAU 1

ACTIVITÉ DE L'ALPHA-L-FUCOSIDASE DANS LES LEUCOCYTES ET LE FOIE

Échantillons	Alpha-L-fucosidase (unité/mg de protéines)
<i>Leucocytes</i>	
patient	0
père	23.4
mère	13.8
soeur	9.0
témoins (n: 9)	48.6 (14.4 - 116.4)
<i>Foie</i>	
patient	0
témoins (n: 4)	0.27 - 0.58

Études anatomo-pathologiques

Le matériel biopsique se limite à une biopsie musculo-nerveuse et cutanée dont les résultats préliminaires ont été rapportés⁴ et à une biopsie hépatique. Nous décrivons en premier lieu l'aspect ultrastructural de cette biopsie hépatique, puis les données de l'autopsie.

Microscopie électronique

Technique. Le parenchyme hépatique fut fixé en petits cubes de 1 mm dans le glutaraldéhyde 2.5% tamponné aux phosphates (0.1 M) à pH 7.2 durant 2 heures. Après lavage, les fragments furent traités au tétr oxyde d'osmium dans le tampon de phosphate à pH 7.2 pendant 3 heures, déshydratés et enrobés dans l'Epon. Les coupes sont colorées sur grille par l'acétate d'uranyl suivi de citrate de plomb et examinées au microscope Phillips 300.

Hépatocytes. L'examen ultrastructural à faible grossissement permet difficilement de reconnaître l'arrangement trabéculaire usuel des hépatocytes. Ceux-ci sont regroupés en multiples îlots découpés par des fibres collagènes et leur cytoplasme est chargé de glycogène pluriparticulé (type α). Cette surcharge glycogénique a pour effet de refouler vers le noyau ou la membrane plasmique, les mitochondries à matrice dense renfermant des grains osmiophiles. L'ergastoplasme est disloqué et souvent absent; il fait place à des vacuoles de dimensions inégales (0.6-10 μ) et à contenu variable (Fig. 3). Toujours limités par une membrane, ces vacuoles sont devenues translucides par l'extraction de leur contenu; elles renferment un matériel floconneux finement réticulé, des débris membraneux concentriques mesurant de .05 à .1 μ et de petites sphères à contenu opalescent d'aspect lipidique.

Cellules de Kupffer. Elles se repèrent facilement par leur aspect plurivacuolaire (Fig. 4). Ces multiples cavités (0.1-1.8 μ) renferment toujours un matériel floconneux, quelques membranes et des inclusions osmiophiles. Les contours nucléaires sont échanrés à cause de la pression exercée par les vacuoles.

Autopsie

L'examen macroscopique montre une pâleur des glandes salivaires sous-maxillaires, du thymus et

du foie. Le foie est augmenté de volume et pèse 544g. Les poumons contiennent un liquide d'oedème abondant. Le cerveau est ferme et pèse 1100g. Il présente en section un aspect criblé de la substance blanche, surtout marqué dans les lobes occipitaux. Le corps calleux est atrophique. Les ventricules sont minces. Le Globus Pallidus, la substance noire et le noyau dentelé présentent une coloration jaunâtre.

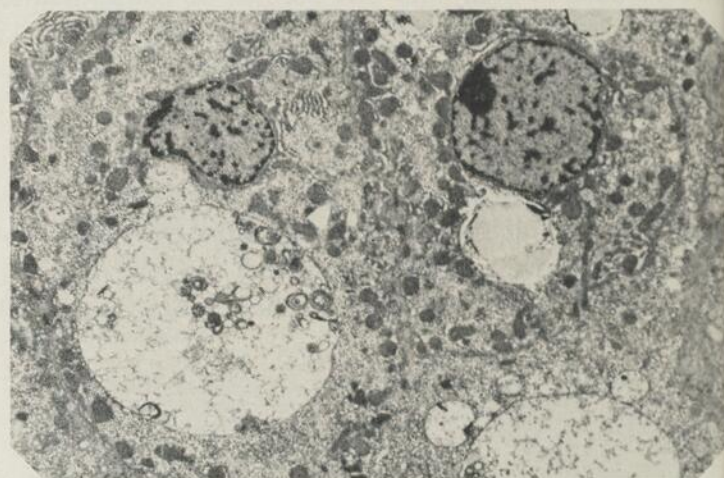


Fig. 3 — Aspect ultrastructural des hépatocytes caractérisé par une surcharge en glycogène pluriparticulé. A noter le pléomorphisme des mitochondries et de l'ergastoplasme et la présence de vésicules relativement translucides à contenu finement granuleux avec des formations membraneuses concentriques et des microsphères opalescentes. Le diamètre des vésicules varie de 0.7-10 μ . Uranyle et plomb x 5440.

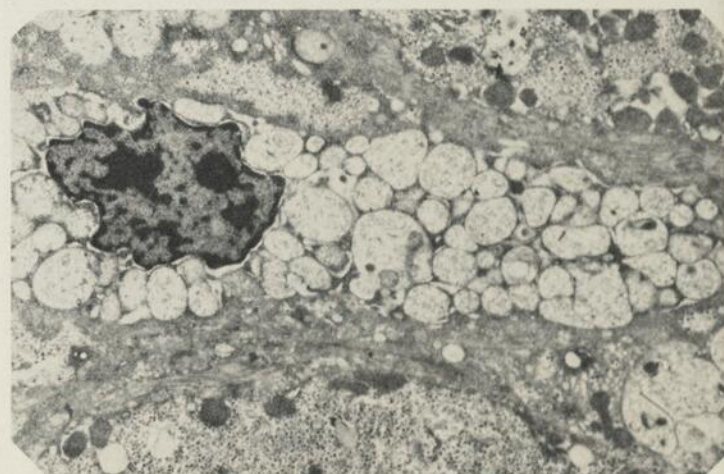


Fig. 4 — Cellules de Kupffer dont le cytoplasme est presque entièrement constitué de vésicules mesurant de 0.3-1.8 μ . Celles-ci renferment un matériel floconneux, quelques débris membraneux et des inclusions osmiophiles. Uranyle et plomb x 9350.

L'examen histologique du foie montre de grosses vacuoles assez régulières et souvent uniques dans les hépatocytes (Fig. 5). Il y a plusieurs grosses cellules de

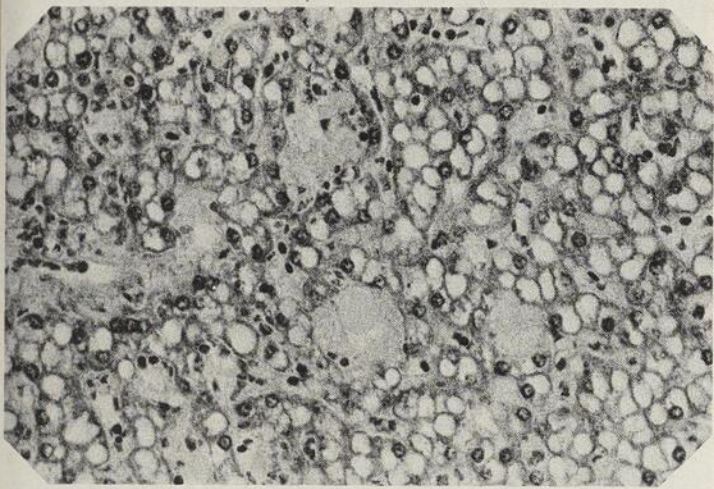


Fig. 5 — FOIE: Vacuolisation grossière des hépatocytes. Cellules de Kupffer gonflées de globules hyalins et de petites vacuoles claires. (500 x, hématoxyline — phloxine — safran).

Kupffer distribuées ici et là dans le lobule, quoiqu'elles soient parfois concentrées dans la zone centro-lobulaire. Elles montrent dans leur cytoplasme quelques petites vacuoles claires et de nombreux globules rosés homogènes. Les espaces-portes contiennent quelques macrophages vacuolisés. Toutes les cellules épithéliales bordant les canaux biliaires sont très fortement vacuolisées (Fig. 6). Dans le myocarde, presque toutes les fibres contiennent une vacuole claire péri-nucléaire (Fig. 7). La muqueuse respiratoire de la trachée ainsi que des bronches montre une vacuolisation très marquée de toutes les cellules épithéliales. Il y a des macrophages vacuolisés dans les alvéoles pulmonaires, autour des artères pulmonaires et dans les ganglions péri-bronchiques. Ces macrophages sont aussi retrouvés dans la moelle osseuse, les sinus, les ganglions lymphatiques, dans le tissu lymphoïde et les cordons de Billroth de la rate. Le thymus est fort atrophié et révèle dans son cortex de nombreux et gros macrophages surtout granuleux et acidophiles. Les corps de Hassall sont calcifiés. Dans l'intestin, la muqueuse iléale contient près de la muscularis mucosae des macrophages soit clairs et vacuolisés, soit granuleux et acidophiles. Dans tout le colon, ces macrophages sont encore plus nombreux et appartiennent surtout au type granuleux et acidophile. On retrouve les deux types de macrophages dans les sinus d'un ganglion lymphatique du méso-colon.

Tous les neurones appartenant au système nerveux autonome périphérique (muqueuse intestinale, ganglions nerveux péri-viscéraux) sont gonflés et fortement vacuolisés. Les cellules de Schwann contiennent aussi des vacuoles cytoplasmiques. L'épithélium malpighien de la peau, de la muqueuse linguale et oesophagienne ne montre pas de vacuolisation notable; par contre, les cellules de l'épithélium transitionnel de la vessie sont fortement vacuolisées, gonflées et claires.

Dans le cartilage trachéal et bronchique, les chondrocytes ont un cytoplasme abondant et clair. Dans plusieurs organes, les cellules endothéliales révèlent un

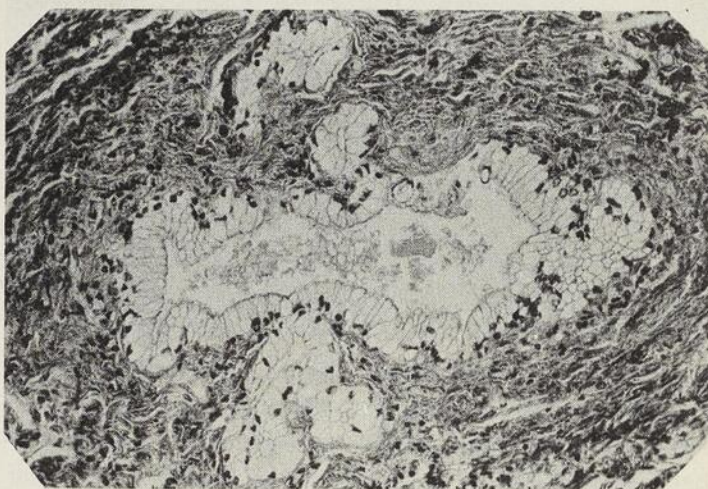


Fig. 6 — FOIE: Gros espace-portal avec canal biliaire. Vacuolisation marquée des cellules épithéliales. (310 x, H.P.S.)

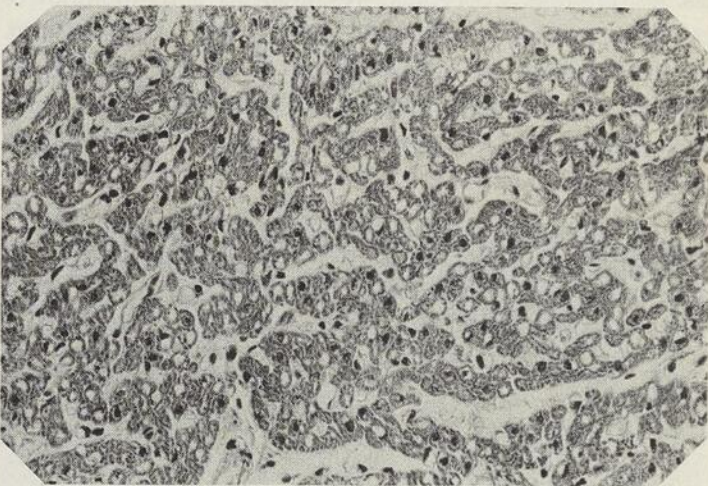


Fig. 7 — MYOCARDE: Vacuolisation périnucléaire des fibres myocardiques. (500 x, H.P.S.)

cytoplasme fortement vacuolisé obstruant parfois en grande partie la lumière endothéliale. Dans la rate, la vacuolisation des cellules bordant les sinusoides est

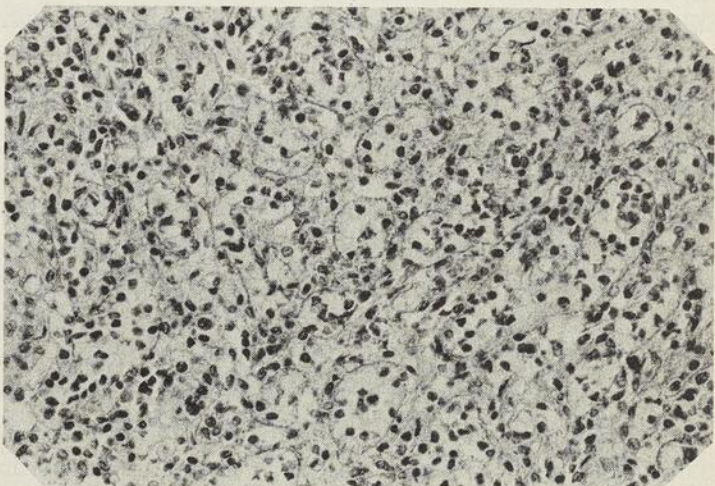


Fig. 8 — RATE: Aspect solide des sinusoides dû à la vacuolisation des cellules endothéliales. (500 x, H.P.S.)

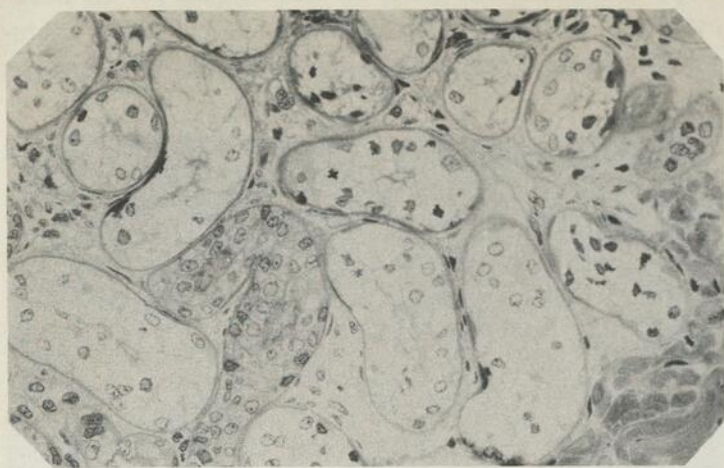


Fig. 9 — PEAU: Vacuolisation de la portion sécrétrice d'une glande sudoripare eccrine. (500 x, H.P.S.).

tellement marquée que ces derniers prennent l'aspect de cordons pleins et solides (Fig. 8).

On observe une vacuolisation marquée de toutes les glandes exocrines: les glandes sous-maxillaires et sub-linguales, les glandes sudoripares eccrines (Fig. 9), les glandes séro-muqueuses et muqueuses de la trachée, des bronches et de l'oesophage, les acini pancréatiques (Fig. 10), les cellules pariétales et principales

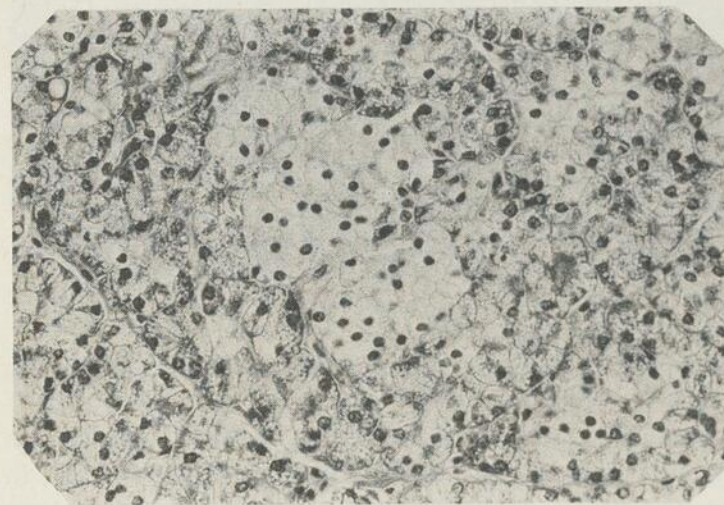


Fig. 10 — PANCREAS: Vacuolisation des cellules acineuses et des cellules des îlots de Langerhans. (500 x, H.P.S.).

des glandes gastriques, les glandes prostatiques et les vésicules séminales. Dans les testicules, les tubules séminifères sont d'apparence normale, mais tout l'appareil excréteur (canalicules efférents (Fig. 11), épидидyme et canal déférent) montre une vacuolisation marquée des cellules épithéliales, identique à celle de tous les canaux excréteurs des glandes exocrines mentionnées plus haut. Quant aux glandes endocrines, on trouve une vacuolisation cellulaire marquée dans l'hypophyse antérieure (Fig. 12), les îlots de Langerhans (Fig. 10) et dans la thyroïde, bien que celle-ci contienne une colloïde abondante. Une telle vacuolisation est notée de façon diffuse mais à un degré plus modéré, dans la surrénale et les para-thyroïdes. Le rein présente une vacuolisa-

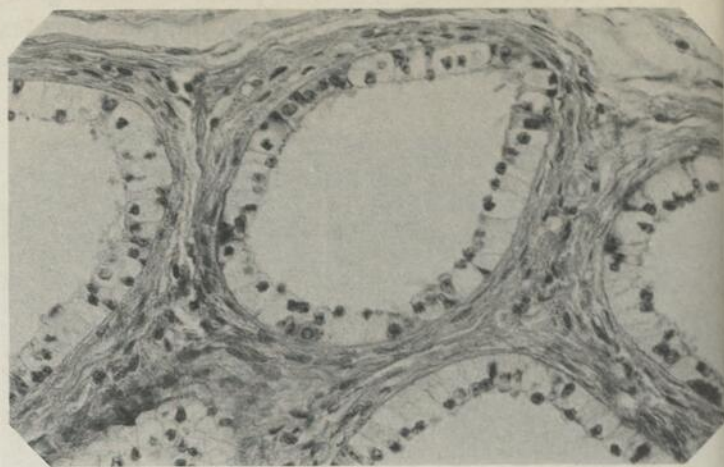


Fig. 11 — CANALICULES EFFERENTS: Vacuolisation de presque toutes les cellules épithéliales. (500 x, H.P.S.).

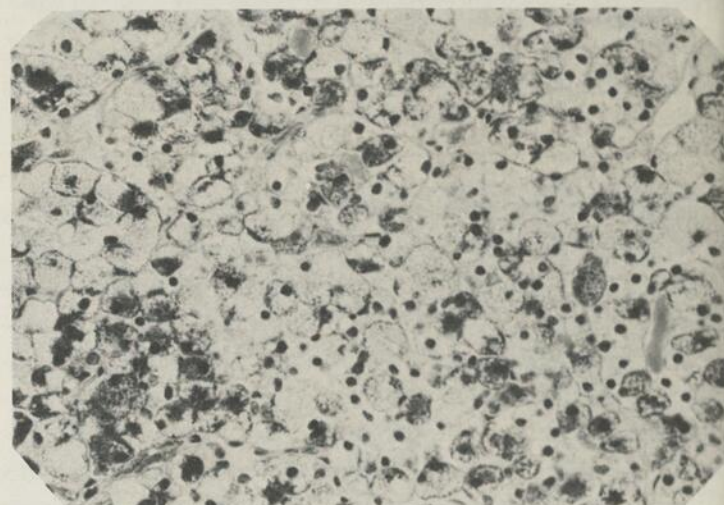


Fig. 12 — HYPOPHYSE ANTERIEURE: Vacuolisation des trois (3) types de cellules endocrines. (500 x, H.P.S.).

tion discrète de ses tubules proximaux mais il n'y a pas de vacuolisation notable des cellules épithéliales glomérulaires.

L'examen histologique du système nerveux central montre une vacuolisation modérée ou marquée de tous les neurones ainsi que des astrocytes et des oligodendrocytes (Fig. 13). Les neurones les plus vacuolisés

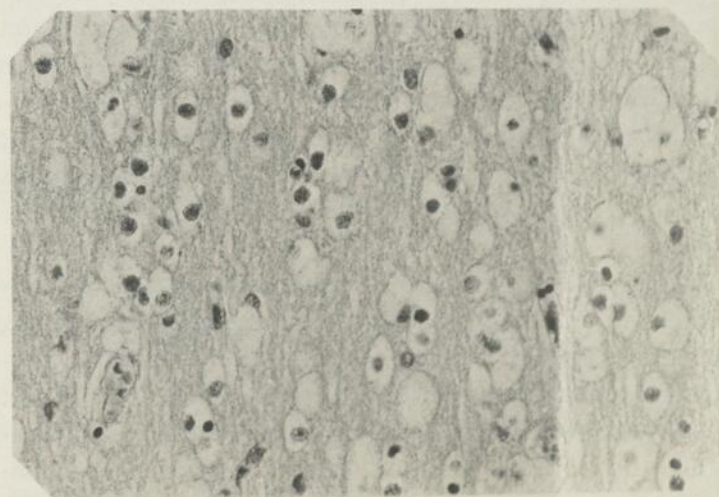


Fig. 13 — CORTEX CEREBRAL: Vacuolisation des neurones et des cellules gliales. (500 x, H.P.S.).

sont trouvés dans le cortex cérébral, l'hypothalamus, les corps mamillaires, le secteur de Sommer, les couches granuleuses du cervelet, la substance noire, les noyaux de la troisième paire crânienne, les noyaux olivaires et dans les cornes antérieures de la moelle (Fig. 14). Le

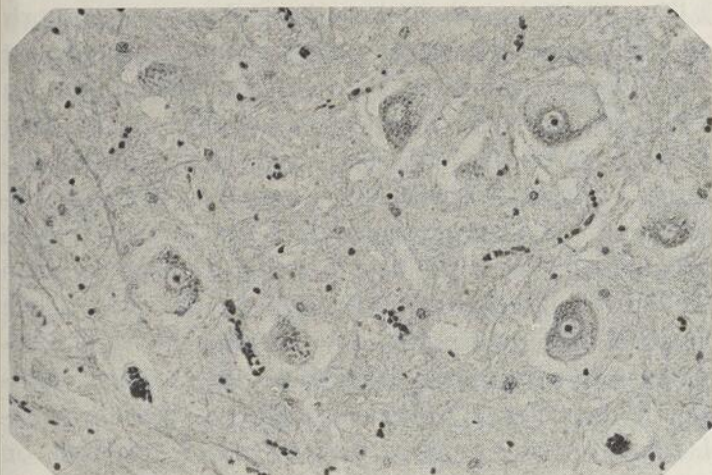


Fig. 14 — MOELLE LOMBAIRE: Vacuolisation des neurones de la corne antérieure. (310 x, H.P.S.).

nombre des cellules de Purkinje est diminué. Les cellules du revêtement épendymaire et des plexus choroïdiens sont aussi fortement vacuolisés. La substance blanche corticale est spongieuse et montre une astrocytose réactionnelle marquée. Les zones périventriculaires frontale, temporale et occipitale révèlent la présence de très nombreuses fibres de Rosenthal adoptant souvent une disposition périvasculaire. On observe des dilatations axonales dans les globi pallidi et dans la neuro-hypophyse où elles sont particulièrement marquées.

Des colorations à l'huile rouge et au PAS sont faites sur du matériel congelé du foie, de la rate, des ganglions, du pancréas, de la peau et du cortex cérébral. Une imprégnation positive n'est mise en évidence que dans les grosses cellules du Kupffer du foie et dans certains macrophages des ganglions, et ce à un faible degré.

Discussion

Bien qu'au plan biochimique aucune différence spécifique n'ait été démontrée, on distingue maintenant trois types cliniques de fucosidose^{5,11,23}.

La présence ou non d'une lésion cutanée appelée angiokératome, la forme d'évolution neurologique et l'évidence ou non de surcharge systémique différencient les deux premiers types. Dans la fucosidose de type I, cette lésion cutanée est absente; par ailleurs, la symptomatologie neurologique s'installe de façon plus précoce (fin de la première année, alors que pour le type II, elle s'établit six à douze mois plus tard) et l'évolution clinique est beaucoup plus rapide. En effet, les cas appartenant au type I présentent une détérioration neurologique sévère entre 3 et 6 ans amenant un décès précoce. Le tableau neurologique du type II évolue sur un mode chronique, aucun de ces malades

n'étant décédé au moment de la publication. En outre, dans les cas du type I, on note une hépatosplénomégalie et souvent une cardiomégalie.

Certains auteurs^{5,11,23} ont établi une autre variété de fucosidose, le type III ou juvénile pour classer dans une catégorie distincte le malade décrit par Patel et Coll.²² qui présentait un déficit partiel en alpha-L-fucosidase (5-10% de la normale) et dont le tableau clinique était caractérisé par une grande chronicité et la survie jusqu'à l'âge adulte. Sont venus par la suite s'ajouter à cette catégorie d'autres cas atypiques dont le tableau clinique se différencie des deux premiers types^{23,27,31}. Aussi, dans tous ces cas, on pouvait détecter, quoiqu'à des taux fort bas, une certaine activité résiduelle de l'alpha-L-fucosidase.

Mis à part cette catégorie spéciale, toutes les observations se distribuent à peu près également entre les deux premiers types; avec notre malade, appartient au type I, celles décrites par Durand et Coll.⁷, Libert et Coll.¹³, Loeb et Coll.¹⁵, Matsuda et Coll.¹⁸, Troost et Coll.³¹ (deux 1ers cas) et Voelz et Coll.³⁵.

Pour la fucosidose de type I, le développement psycho-moteur se fait normalement jusque vers l'âge de 12 mois, lorsque apparaissent les premiers signes de régression. Au début, on note surtout un arrêt dans l'évolution dynamique de la maturation psycho-motrice; puis on assiste à une régression intellectuelle évoluant rapidement vers une démence absolue. À ce sujet, notre cas fut tout à fait exceptionnel car une symptomatologie d'ordre neurologique était notée dès le cinquième mois. Tôt apparaît une perturbation du tonus musculaire, le plus souvent, une hypotonie qui, en six à huit mois, évolue graduellement vers une hypertonie de plus en plus marquée, le tableau terminal étant celui d'une intense attitude de décérébration ou décortication. Le cas de Loeb et Coll.¹⁵ et celui de Matsuda et Coll.¹⁸ font cependant exception à cette règle. Sauf un cas² où l'on mentionne un papilloedème et notre malade qui présentait une surdité neuro-sensorielle profonde, on n'a jamais rapporté d'atteinte des paires crâniennes.

Les cas groupés dans le type II présentent une évolution similaire quoique beaucoup plus lente, les premiers symptômes survenant en moyenne vers l'âge de 18 mois. Au moment de leur publication, tous ces malades étaient encore vivants avec des degrés variables d'atteinte neurologique, le malade le plus âgé étant dans la vingtaine avancée¹⁷. Au contraire, les malades du type I, au plus tard à la cinquième année, étaient décédés ou présentaient un tableau de déchéance neurologique sévère. Notre malade eut l'évolution neurologique la plus rapide et son décès fut le plus précoce de tous les cas rapportés.

Outre notre cas, on rapporte des crises de nature épileptique chez six malades^{12,18,23,28,31}, la plupart de ceux-ci ayant une évolution fort chronique.

Au plan systémique, dans les deux-tiers des cas, on note des traits faciaux grossiers mais ce n'est qu'exceptionnellement qu'on décrit un phénotype évocateur d'une mucopolysaccharidose¹⁵. Dans près de la

moitié des cas, y compris le nôtre, on remarque en outre une peau épaisse^{2,12,18,28}. En incluant notre cas, nous retrouvons une hépatomégalie chez cinq malades^{13,15,18,31}; dans trois cas on note une cardiomégalie^{2,7}. Par ailleurs, tous les cas de type I à l'exception de deux,^{15,31} ont présenté des infections respiratoires fréquentes; pour le type II, ceci n'a été rapporté qu'à cinq reprises^{11,12,28}. Dans tous les cas de fucosidose, lorsqu'on le mentionne, sauf pour une seule observation¹⁸, un retard staturo-pondéral important est noté. Dans quatre cas de type I, on a noté une augmentation de la concentration du sodium et du chlore dans la sueur^{7,18,35}. Bien que l'examen fut fait à plusieurs reprises chez notre malade, une telle anomalie n'a pas été trouvée; cependant, l'étude histologique des glandes sudoripares a montré une importante surcharge à ce niveau. Ceci confirmerait l'hypothèse de Kousseff et Coll.¹¹ voulant qu'en cours d'évolution de la maladie, il y ait obstacle à la production et la sécrétion sudoripares. Sauf pour deux malades¹², cette anomalie n'a pas été trouvée dans les cas du type II. Il est cependant intéressant de noter à ce sujet que le malade ayant eu la plus longue évolution²² présentait une anhydrose et un manque de contrôle thermique.

Un des éléments essentiels qui distingue les deux premiers types de fucosidose est la présence ou non d'angiokeratoma corporis diffusum. Cette lésion cutanée se localise aux organes génitaux, à l'abdomen, aux fesses et aux cuisses. De telles télangiectasies de la peau avaient d'abord été décrites dans la maladie de Fabry²⁶ et plus récemment dans un cas adulte de gangliosidose G_{M1} ¹⁶. Dans la fucosidose, la lésion apparaît plus précocement; dans quelques cas^{11,25}, elle fut rapportée dès les premiers mois de vie; cependant, chez la plupart des malades, elle fut notée entre 4 et 5 ans. Certains auteurs^{11,22} ont noté au microscope électronique une surcharge vacuolaire de l'endothélium vasculaire et des fibroblastes, sans toutefois impliquer nécessairement une relation de cause à effet entre cette surcharge endothéliale et le développement des angiokératomes. Bien que le déficit enzymatique soit identique dans les deux variétés de fucosidose, ce signe dermatologique est suffisamment distinctif pour classer dans une variété à part les malades qui l'arborent, d'autant plus que leur évolution neurologique, beaucoup plus lentement progressive, leur donne un pronostic fort différent. Ces considérations permettent de s'interroger sur l'opportunité de reclasser dans le type II les cas de Loeb et Coll.¹⁵ et Matsuda et Coll.¹⁸ qui, au moment de leur publication, ne présentaient aucune télangiectasique mais dont l'évolution neurologique était caractéristique du type II; il ne serait pas étonnant qu'avec le temps soient apparues de telles stigmates cutanées.

Outre le cas déjà cité²², la fucosidose de type III comprend tous les autres cas atypiques avec déficit partiel en alpha-L-fucosidase. Ainsi, Schafer et Coll.²⁷ décrivent brièvement le cas d'un nain de 9 ans, souffrant d'une curieuse condition osseuse qualifiée de

"dysplasie spondyloépiphysométaphysaire"; son tableau neurologique était normal. Un déficit d'un peu moins de 10% de la normale de l'alpha-L-fucosidase fut trouvé dans une culture de fibroblastes cutanés. Patel et Zeman²³ rapportent l'observation d'un homme de 27 ans, sans atteinte neurologique, chez lequel apparurent à l'âge de 18 ans, des lésions d'angiokeratoma corporis diffusum. L'activité enzymatique de l'alpha-L-fucosidase était réduite à moins de 10% de la normale; une telle déficience fut aussi notée chez sa mère et ses deux frères, bien que ces derniers n'aient aucun signe physique. Enfin, Troost et Coll.³¹, dans leur troisième observation, publient le seul cas de fucosidose dont la symptomatologie neurologique se soit installée de façon aiguë et focalisée. Il s'agit d'une fillette de 7 ans, débile mentale légère, qui présenta une hémiplégié aiguë compliquée de myoclonies segmentaires ipsilatérales, difficiles à contrôler. En plus d'un déficit partiel en alpha-L-fucosidase des leucocytes (50% de la normale), on trouva un taux d'arylsulfatase A à 30% de la normale. Il est intéressant de constater à ce sujet qu'il s'agit, avec notre malade, de la seule observation où un déficit important d'une autre hydrolase lysosomale ait été trouvé; la signification d'un tel déficit enzymatique multiple dans la physiopathologie de la maladie demeure obscure.

Au plan biologique, plusieurs auteurs^{2,7,11,12,15,18} rapportent la présence de lymphocytes vacuolisés, ce qui n'a pu être démontré chez notre malade malgré une recherche attentive tant dans le sang périphérique que dans la moelle. Une telle anomalie morphologique des lymphocytes a aussi été trouvée dans des cas de gangliosidose G_{M1} et de céroïde-lipofuscinose³⁷.

Par ailleurs, Borrone et Coll.² furent les premiers à mettre en évidence chez leurs deux malades une quantité élevée d'antigènes Lewis A dans les globules rouges et le sérum. Kousseff et Coll.¹¹ trouvèrent également chez leurs deux patients une augmentation importante des antigènes Lewis A et B, aussi bien dans les érythrocytes que dans la salive. Troost et Coll.³² démontrèrent chez leur premier malade une augmentation de 16 fois la normale de l'antigène Lewis B. Ces auteurs expliqueraient une telle anomalie par un défaut de dégradation d'un alpha-L-fucoside spécifique de l'antigène Lewis, impliquant par le fait même l'accumulation de grandes quantités de fucosphingolipides.

Sur le plan biochimique c'est, en plus des indices cliniques, l'étude de l'excrétion des oligosaccharides urinaires qui nous orienta vers le diagnostic de fucosidose; ceci fut confirmé par le dosage de l'activité de l'alpha-L-fucosidase. Il existe, en effet, dans cette maladie une accumulation tissulaire et une excrétion urinaire d'oligosaccharides que l'on ne trouve pas, ou seulement en quantités minimales, dans les urines d'enfants normaux^{29,33}. Cette accumulation d'oligosaccharides provient très probablement de la dégradation incomplète de glycoprotéines et, en particulier, des immunoglobulines. Une excrétion urinaire anormale d'oligosaccharides a également été trouvée dans plusieurs autres maladies de

surcharge causées par une déficience d'une enzyme lysosomale (gangliosidose G_{M1} et G_{M2} , mannosidose, "I-cell disease" ou mucopolysaccharidose, type II)^{30,36}. Des études structurales poussées ont pu démontrer que les oligosaccharides accumulés et excrétés dans les urines sont spécifiques quant à leur structure chimique pour chacune de ces conditions.^{20,29,30,33,36}. L'identification de ces oligosaccharides spécifiques peut être établie en se servant de techniques simples comme la chromatographie en couche mince, ce qui permet de poser le diagnostic facilement, quitte à le confirmer de façon définitive par les dosages enzymatiques tissulaires appropriés, comme cela fut fait chez notre malade.

Quant aux études radiologiques, elles démontrent dans près de deux-tiers des cas des anomalies squelettiques semblables à celles trouvées dans d'autres maladies de surcharge lysosomale, mais à un degré de sévérité moindre. L'image radiologique caractéristique consiste en une dysostose multiplexe: déformations ovoïdes des corps vertébraux, hypoplasie odontoïde, hyperostose et sclérose de la base du crâne, déformation pelvienne et élargissement de la diaphyse des os tubulaires^{3,12}. Cliniquement, ces anomalies squelettiques se traduisent chez la plupart des malades par une cyphoscoliose, un raccourcissement de la cage thoracique et des déformations des côtes donnant un pectus carinatum et parfois, des contractures des hanches, des genoux, des chevilles et des coudes. Par ailleurs, seuls Durand et Coll.⁷, dans un de leurs cas, ont noté, comme nous, une absence d'opacification de la vésicule biliaire; une telle anomalie a aussi été décrite dans la leucodystrophie métachromatique⁸.

Au plan pathologique, peu d'autopsies ont été décrites jusqu'à maintenant^{7,32} dans les cas de fucosidose. Tel que mentionné par Durand et Coll.⁷, nous avons également constaté une vacuolisation de plusieurs types cellulaires: hépatocytes, cellules de Kupffer, fibres myocardiques, cellules sinusoidales de la rate et de façon diffuse, des neurones. En outre, notre étude histopathologique révèle une vacuolisation très marquée des cellules parenchymateuses de presque tous les organes examinés, que leur fonction soit endocrine, exocrine ou canaliculaire, indiquant donc une surcharge d'une diffusion et d'une intensité tout à fait exceptionnelles.

Du point de vue génétique, la maladie est transmise de façon autosomale récessive. Cinq familles sont décrites où, dans une même fratrie plusieurs cas de fucosidose ont été diagnostiqués^{2,7,11,12,31}. Le malade de Loeb et Coll.¹⁵ et sa soeur cadette étudié par Libert et Coll.¹⁴ seraient des petits-cousins des malades étudiés par Durand et Coll.⁷, eux-mêmes parents avec d'autres malades identifiés dans la même région^{2,25}. Près de la moitié des familles étudiées présente une histoire de consanguinité^{2,7,12-15,17,18,25}.

Par ailleurs, la détermination de l'alpha-L-fucosidase, en plus d'identifier les porteurs obligatoires, permet un dépistage des autres membres de la famille pouvant être hétérozygotes. Ainsi, Beratis et Coll.¹ dosèrent l'activité de cette enzyme dans les leucocytes

et le sérum des parents de deux malades atteints de fucosidose type II, de deux grand-parents et de six autres membres de la famille s'avérant être des hétérozygotes; dans tous ces cas, ils obtinrent une activité enzymatique se situant à un niveau intermédiaire entre celui des sujets normaux et des cas homozygotes. Ces auteurs cependant, comme l'avaient déjà noté Ng et Coll.¹⁹, constatèrent une grande variabilité du taux sérique de l'alpha-L-fucosidase chez les sujets normaux. Par conséquent, il fut proposé que la seule méthode valable de détection des hétérozygotes soit la détermination enzymatique des leucocytes et plus spécifiquement, des mononucléaires isolés.

Résumé

Les auteurs rapportent l'observation du premier enfant canadien chez lequel fut trouvée une déficience totale en alpha-L-fucosidase. De tous les cas rapportés, il est celui qui présenta un tableau neurologique dont l'installation fut la plus précoce et la détérioration la plus rapidement progressive. Le diagnostic fut établi par la chromatographie urinaire en couche mince et par filtration de gel et confirmé ensuite par la détermination du dosage enzymatique spécifique. Jusqu'à maintenant, seulement deux rapports d'autopsie ont été publiés; nous ajoutons une étude détaillée de tout le matériel nécropsique et la description ultrastructurale d'une biopsie hépatique. Une revue complète de la littérature est faite et à partir de celle-ci, l'histoire naturelle de la maladie et ses divers types cliniques sont décrits.

Summary

The first canadian child diagnosed as having total deficiency of alpha-L-fucosidase is reported. Of all the cases published thus far, this is the one which developed its neurological symptomatology at the earliest age and showed the most rapid deterioration. The diagnosis was made by thin layer and gel filtration chromatography of the urine and confirmed by the specific enzymatic determination. The autopsy of only two cases has been reported to date; we now add the detailed findings of an additional one and, as well, the ultrastructural description of a liver biopsy. A survey of all the literature was done; the natural history of the disease and its various types are discussed.

Remerciements

Nous tenons à remercier le docteur Gilles Perreault pour l'interprétation des clichés radiologiques, le docteur Jean-Marie Peyronnard pour l'étude électromyographique, mademoiselle Lucille Tellier et madame Marie Quessy pour l'aide secrétariale.

REFERENCES

- Beratis, N.G., Turner, B.M., Hirschhorn, K.: "Fucosidosis: Detection of the carrier state in peripheral blood leukocytes". *J. Ped.* 1975, 87, 1193.
- Borrone, C., Gatti, R., Trias, X., Durand, P.: "Fucosidosis: Clinical, biochemical immunologic, and genetic studies in two new cases". *J. Ped.* 1974, 84, 727.
- Brill, P.W., Beratis, N.G., Kousseff, B.G., Hirschhorn, K.: "Roentgenographic findings in fucosidosis type 2". *Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med.* 1975, 124, 75.
- Carpenter, S., Karpati, G., Larbrisseau, A., Charron, L.: "Characteristic Involvement in Biopsies of Skeletal Muscle, Peripheral Nerve and Skin in Alpha Fucosidosis". *Neurology* 1978, 28, 365.
- Dawson, G., Lenn, N.J.: "Polysaccharide metabolism disorders". In: *Metabolic and deficiency diseases of the nervous system. Handbook of Clinical Neurology* (Ed. P.J. Vinken, G.W. Bruyn) Vol. 27, Amsterdam, North-Holland, Publishing Co., 1976.
- Durand, P., Borrone, C., Della Cella, G.: "A new mucopolysaccharide lipid storage disease". *Lancet* 1966, 2, 1313.

7. Durand, P., Borrone, C., Della Cella, G.: "Fucosidosis". *J. Ped.* 1969, 75, 665.
8. Hagberg, B., Svennerhohn, L.: "Metachromatic leucodystrophy — a generalized lipidosis". *Acta Paediat. Scand.* 1960, 49, 690.
9. Humbel, R., Collart, M.: "Oligosaccharides in urine of patients with glycoprotein storage disease". *Clin. Chim. Acta* 1975, 60, 143.
10. Kampine, J.P., Brady, R.O., Kanfer, J.W., Feld, M., Shapiro, D.: "Diagnosis of Gaucher's Disease and Niemann-Pick Disease with Small Samples of Venous Blood". *Science* 1967, 155, 86.
11. Kousseff, B.G., Beratis, N.G., Strauss, L., Brill, P.W., Rosenfield, R.E., Kaplan, B., Hirschhorn, K.: "Fucosidosis Type 2". *J. Ped.* 1976, 57, 205.
12. Landing, B.H., Donnell, G.N., Alfi, O.S. et Coll.: "Fucosidosis: Clinical, Pathologic and Biochemical Studies of Five Patients". In: *Current Trends in Sphingolipidoses and Allied Disorders* (Ed.: B.W. Volk and L. Schneck) Plenum Press. N.Y. 1976.
13. Libert, J., Van Hoof, F., Tondeur, M.: "Fucosidosis: ultrastructural study of conjunctiva and skin and enzyme analysis of tears". *Invest. Ophthalm.* 1976, 15, 626.
14. Libert, J., Tondeur, M., Martin, J.J.: "La fucosidose: Aspects anatomo-pathologiques en microscopie électronique". Dans: "Les oligosaccharidoses" Ed. par J.P. Farriaux, Lille, 1977.
15. Loeb, H., Tondeur, M., Jonniaux, G., Mockel-Pohl, S., Vamos-Hurwitz, E.: "Biochemical and ultrastructural studies in a case of mucopolysaccharidosis "F" (Fucosidosis)". *Helv. Paediat. Acta* 1969, 5, 519.
16. Loonen, M.C.B., Lugt, L.V.D., Franke, C.L.: "Angiokeratoma Corporis Diffusum and Lysosomal Enzyme Deficiency". *Lancet* 1974, 22, 785.
17. Macphee, G.B., Logan, R.W.: "Fucosidosis in a native-born Briton". *J. Clin. Path.* 1977, 30, 278.
18. Matsuda, I., Arashima, S., Anakura, A., Ege, A., Hayata, I.: "Fucosidosis". *Tohoku J. Exp. Med.* 1973, 109, 41.
19. Ng, W.G., Donnell, G.N., Kock, R.: "Serum alpha-L-fucosidase activity in the diagnosis of fucosidosis". *Pediatr. Res.* 1973, 7, 391.
20. NG Ying Kin, N.M.K., Wolfe, L.S.: "The structures of oligosaccharides and glycopeptides in the urine of GM₁ and GM₂ gangliosidosis". *Fed. Proc.* 1975, 34, 634.
21. NG Ying Kin, N.M.K., Wolfe, L.S.: "Characterization of oligosaccharides and Glycopeptides Excreted in the Urine of GM₁-Gangliosidosis Patients". *Biochem. Biophys. Res. Com.* 1975, 66, 123.
22. Patel, V., Watanabe, I., Zeman, W.: "Deficiency of alpha-L-Fucosidase". *Science* 1972, 176, 426.
23. Patel, V., Zeman, W.: "Variability of Expressivity of alpha-Fucosidase Deficiency". In: *Current Trends in Sphingolipidoses and Allied Disorders* (Ed.: B.W. Volk and L. Schneck) Plenum Press, N.Y. 1976.
24. Primrose, D.A.: "Mucopolysaccharidosis: A New Variant". *J. Ment. Def. Res.* 1972, 16, 167.
25. Romeo, G., Borrone, C., Gatti, R., Durand, P.: "Fucosidosis in Calabria: Founder Effect or High Gene Frequency". *Lancet* 1977, 1, 368.
26. Ruiter, M.: "Some further observations on angiokeratoma corporis diffusum". *Br. J. Dermatol.* 1957, 69, 137.
27. Schafer, I.A., Powell, D.W., Sullivan, J.C.: "Lysosomal bone disease". *Ped. Research* 1971, 5, 391.
28. Snyder, R.D., Carlow, T.J., Ledman, J. et al: "Ocular findings in fucosidosis". In: Bergsma, D., Bron, A.J., Cotlier, E. (Eds.): *The Eye and Inborn Errors of Metabolism*. New-York, National Foundation, March of Dimes, Alan Liss Inc., 1976, 12, 241.
29. Strecker, G., Fournet, B., Spik, G., Montreuil J., Durand, P., Tondeur, M.: "Structure de 9 oligosaccharides et glycopeptides riches en fucose excrétés dans l'urine de deux sujets atteints de fucosidose". *C.R. Acad. Sc. Paris* 1977, 284, D. 85.
30. Strecker, G., Herlant-Peers, M.C., Fournet, B., Montpeuil, J., Dorland, L., Haverkamp, J., Vliegthart, J.F.G.: "Structure of seven oligosaccharides excreted in the urine of a patient with Sandhoff disease (GM₂ Gangliosidosis, variant 0)". *Eur. J. Biochem.* 1977, 81, 165.
31. Troost, J., Staal, G.E.J., Willemse, J., Van Der Heijden, M.C.M.: "Fucosidosis I. Clinical and enzymological studies". *Neuropäd.* 1977, 8, 155.
32. Troost, J., Staal, W., Willemse, J.: "Fucosidosis II. Ultrastructure". *Neuropäd.* 1977, 8, 163.
33. Tsay, G.C., Dawson, G., Sung, J.S.S.: "Structure of the accumulating oligosaccharide in Fucosidosis". *J. Biol. Chem.* 1976, 251, 5852.
34. Van Hoof, F., Hers, H.G.: "Mucopolysaccharidosis by absence of alpha-fucosidase". *Lancet* 1968, 1, 1198.
35. Voelz, C., Tolksdorf, M., Freitag, F., Spranger, J.: "Fucosidose". *Msch. Kinderheilk* 1971, 119, 352.
36. Wolfe, L.S., NG Ying Kin, N.M.K.: "Storage and excretion of oligosaccharides and glycopeptides in the gangliosidosis". In: *Current trends in sphingolipidoses and allied disorders*. (Bruno W. Volk and Larry Schneck ed.) Plenum, 1976.
37. Zeman, W., Donahue, S.L., Dyken, P., Green, J.: "Neuronal ceroid-lipofuscinosis (Batten's disease)". In: Vinken, P.J., Bruyn, G.W. (Eds) *Handbook of Clinical Neurology*, 1970, 14, 588. Amsterdam, North-Holland.

LE COLLÈGE ROYAL DES MÉDECINS ET CHIRURGIENS DU CANADA

EXAMENS

Les examens du Collège royal ont lieu en septembre de chaque année. Les candidats qui espèrent se présenter aux examens devront noter les points suivants:

1. Chaque candidat éventuel doit soumettre une demande d'appréciation préliminaire de sa formation.
2. Les candidats qui poursuivent leur formation au Canada devraient soumettre une demande d'appréciation préliminaire de leur formation au moins un an avant la date des examens auxquels ils désirent se présenter, c.a.d. avant le 1er septembre de l'année précédente. Les candidats qui ont obtenu toute ou la majeure partie de leur formation à l'extérieur devraient soumettre leur demande d'appréciation préliminaire de leur formation au moins dix-huit mois avant la date des examens, c.a.d. avant le 1er mars de l'année précédente. Seuls les candidats dont la formation a été appréciée pourront se présenter aux examens.
3. Les candidats qui ont fait apprécier leur formation de la façon indiquée ci-dessus et qui désirent se présenter aux examens devront faire part au Collège de cette intention, par écrit, avant le 1er février de l'année de l'examen. Sur réception de cet avis le Collège obtiendra les rapports d'appréciation en cours de formation au sujet du candidat et les ajoutera dans son dossier. Les candidats seront avisés par la suite s'ils sont éligibles aux examens et si oui, ils recevront la formule d'inscription.
4. On peut obtenir la documentation suivante du bureau du Collège:
 - a) la formule de demande d'appréciation préliminaire de la formation;
 - b) le livret de renseignements généraux au sujet des normes de formation et des examens;
 - c) les feuillets décrivant les normes de formation et les examens au sujet de chaque spécialité. Les candidats devront mentionner la(les) spécialité(s) qui les intéresse(nt);
 - d) la liste des programmes de formation au Canada qui sont agréés par le Collège royal.
5. Toute demande doit être adressée comme suit:

Division de la formation et de l'évaluation
Le Collège Royal des Médecins et Chirurgiens du Canada,
74, avenue Stanley, Ottawa, Ontario K1M 1P4
Tél.: (613) 746-8177

AGRESSIVITÉ ET ABERRATIONS DES CHROMOSOMES SEXUELS ASPECTS GÉNÉTIQUES ET NEUROPHYSIOLOGIQUES DU COMPORTEMENT AGRESSIF

N. MOAMAI*

En 1965, Jacobs a émis l'hypothèse d'une relation directe entre l'agressivité d'un individu et le génotype XYY. Cette hypothèse a eu une forte résonance dans le milieu scientifique et a suscité une vive polémique entre les "environnementalistes" et les partisans d'une théorie innéiste. D'après les tenants de la première théorie l'agressivité est un comportement appris et acquis qui n'a aucun lien avec le génotype XYY. Pour les innéistes au contraire, l'agressivité est un besoin biologique fondamental émanant d'un déterminisme génétique. Le débat n'est donc pas neuf et la controverse persiste encore aujourd'hui.

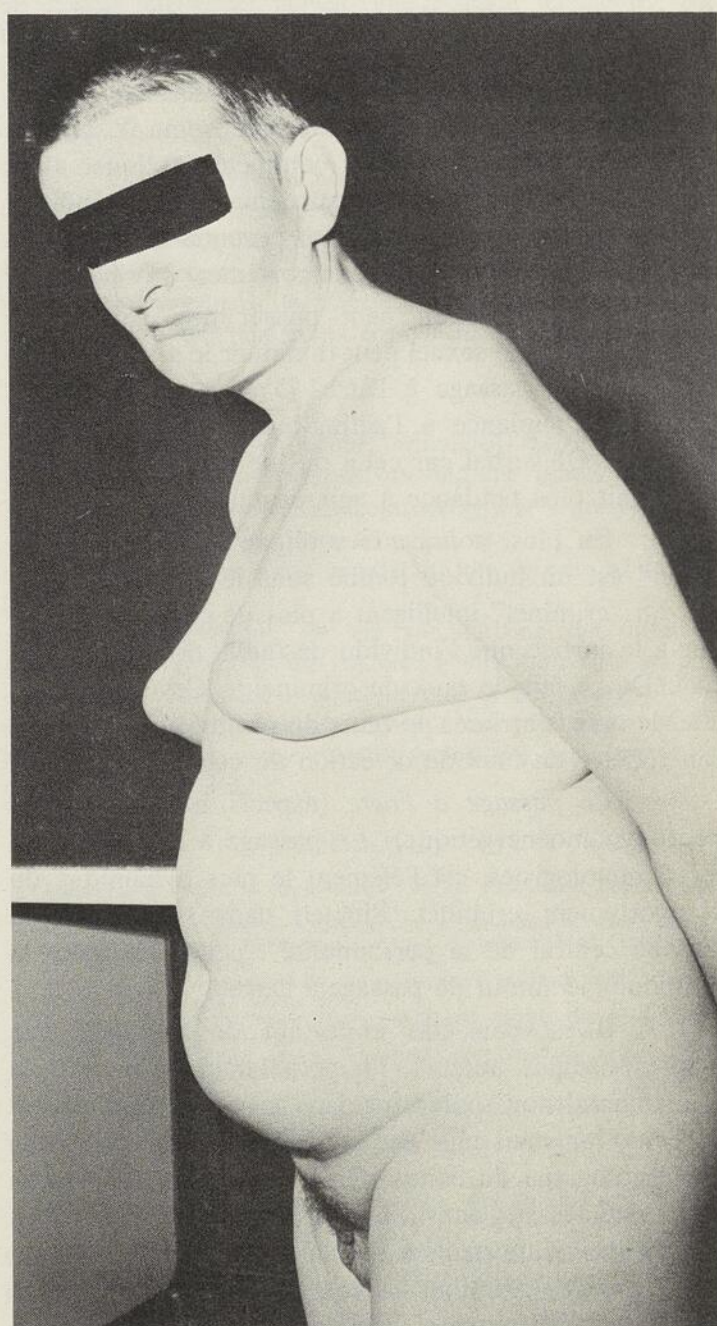
Ceci nous a amené à entreprendre dès 1967 une recherche en clinique psychiatrique en vue de vérifier le bien-fondé de l'hypothèse de Jacobs. Dans ce travail, nous résumerons brièvement les divers aspects de ce problème à partir d'une revue de la littérature pour ensuite définir notre propre point de vue résultant de nos années de recherche.

En 1964, Jacobs et coll. ont découvert sur 197 prisonniers sept individus porteurs du génotype XYY associé à une stature élevée et à une intelligence limitée. En 1965, Jacobs émet l'hypothèse d'une relation entre cette aberration chromosomique et le comportement agressif. D'autre part, Barre et coll. ont trouvé dans un service d'oligophrénie, sur une population de 1506 oligophrènes, 13 cas de syndrome Klinefelter type XXY et 2 cas du type XXXY. J. Albert, sur 103 déficients mentaux a trouvé 3 porteurs du génotype XXY et un cas du type XXXY.

De notre côté, nous avons entrepris une recherche sur une population d'oligophrènes hospitalisés dans un centre psychiatrique universitaire. Le but principal de notre étude était de vérifier la validité de l'hypothèse de Jacobs, à savoir 1) si l'agressivité était un indice du génotype XYY ou XXY, 2) s'il existait une différence significative entre l'individu porteur du génotype XYY et l'individu porteur du génotype XXY, 3) s'il existait une différence notable du comportement entre les porteurs du génotype anormal et le groupe témoin.

Notre travail porte sur 615 sujets oligophrènes du sexe masculin dont l'âge varie entre 18 et 38 ans,

la moyenne étant de 25 ans. Le QI se situe entre 25-75 avec une moyenne de 55. Nous avons effectué une analyse systématique du caryotype, la recherche de la chromatine sexuelle, la biopsie testiculaire (dans certains cas) et les tests psychologiques de l'intelligence



Gilles M.: Âgé de 33 ans, porteur du génotype XXY présente les signes suivants: faciès eunuchoïde, gynécomastie excessive, atrophie des organe génitaux, comportement agressif-explosif et niveau intellectuel modéré.

* Psychiatre, département de psychiatrie, Hôpital Louis-H. Lafontaine, Montréal. Pour tirés-à-part: 352, avenue Wood, Westmount, P.Q. H3Z 1Z2

et de la personnalité. Nous avons ainsi trouvé 3 cas du génotype XXY, 2 cas du génotype XYY et un cas du génotype XXXY (voir figs. 1, 2 et 3).

Le résultat de notre recherche nous conduit à formuler des réserves sérieuses quant au bien-fondé des hypothèses de Jacobs:

1. Nous n'avons pas observé une différence significative du comportement entre les porteurs du génotype anormal et le groupe témoin.

2. Le comportement agressif est aussi fréquent chez l'individu porteur du génotype XXY que chez le porteur du génotype XYY.

3. Chez les deux patients porteurs du génotype XYY, nous avons constaté des types de comportement différents: l'un présentait un taux élevé d'agressivité, alors que l'autre n'en avait pas.

Cela semble donc indiquer qu'un chromosome X ou un chromosome Y supplémentaire ne modifie pas de façon significative le comportement de l'individu. En plus, si l'on accepte l'hypothèse de certains auteurs selon laquelle la présence du chromosome Y prédispose l'individu à l'agressivité, comment expliquer alors l'agressivité chez les femmes en dépit de leur génotype XX. Nous savons aussi que les porteurs du génotype anormal peuvent avoir un comportement normal.

Cependant, on peut penser que l'aberration d'un chromosome sexuel peut diminuer le seuil de stress et faciliter le passage à l'acte. D'après une étude de Hunter, la tendance à l'acting-out augmente avec le déclin du QI verbal car celui qui ne peut bien verbaliser aurait plus tendance à agir brutalement.

En plus, comme le souligne Witken, un "criminel" est un individu tombé sous le coup de la loi. Or, un "criminel" intelligent a plus de chance d'échapper à la justice que l'individu de faible niveau intellectuel. De ce fait, le taux de criminalité élevé découvert chez les sujets arriérés porteurs du génotype XYY pourrait refléter un taux de détection du crime plus élevé.

Le passage à l'acte (aspects biogénétique et neurodynamoénergétique): Le passage à l'acte, d'après les criminologistes, est l'élément le plus dynamique du comportement criminel. Pinatel, dans sa théorie du "noyau central de la personnalité", centralise toute la criminologie autour du passage à l'acte.

Il est peut-être important de souligner que d'après certains auteurs, l'hypothalamus joue un rôle fondamental non seulement dans le mécanisme central de l'émotion mais plus encore dans la motivation neurophysiologique du comportement. Certains faits montrent qu'il existe dans l'hypothalamus postérieur des centres du comportement spécialisé dont la stimulation déclenche des réactions défensives ou offensives telles que la fuite, l'attaque et l'acting-out.

Par contre, pour McLeane, le mécanisme central du comportement dépend du système limbique avec ses innombrables circuits privilégiés et ses multiples connexions avec le thalamus, l'hypothalamus, la



René L.: Âgé de 34 ans, porteur du génotype XXXY présente une réaction hystérique avec théâtralisme, travestisme, exhibitionnisme, tendance aux vols et aux délits sexuels (pédophilie).

formation réticulée et le cortex. D'après McLeane, des lésions du système limbique (hippocampe, amygdale, septum) peuvent être à l'origine de psychoses, de désordres psychophysiologiques et d'un comportement agressif. Selon certaines hypothèses, le système limbique ajouterait aux informations circulaires une dimension cognitive et affective basée sur l'expérience globale de l'individu.

En outre, on admet aujourd'hui que le système limbique intervient dans l'enregistrement des succès et des échecs pour permettre l'anticipation. Ainsi un animal dont l'hippocampe est détruit ne peut pas tirer profit des erreurs cumulatives, même s'il est régulièrement puni. D'autre part, nous savons maintenant que les informations reçues du milieu environnant et les signaux biologiques internes s'acheminent vers le cortex à travers le complexe hypothalamoréticulo-limbique

(H.R.L.) Le cortex, quelle que soit sa complexité, a pour seule finalité de traiter les informations et les signaux, afin de régler le comportement. Ainsi, entre les stimuli reçus et les types du comportement déclenchés, il existe le complexe H.R.L. comme étant le système de modulation et d'autorégulation, et le cortex comme étant le système d'analyse, de synthèse et de commande.

Ceci nous permet donc de déduire que dans le déterminisme du comportement agressif, en dehors des facteurs psychosociaux, les facteurs biodynamiques et neurophysiologiques sont beaucoup plus importants que les facteurs génétiques. À l'appui de cette hypothèse, nous pouvons souligner que la grande majorité des délinquants n'ont pas de chromosome surnuméraire X ou Y et que la majorité des individus ayant un double chromosome X ou Y ne sont pas des délinquants. Par contre, l'électroencéphalogramme chez les délinquants reflète très souvent des désordres bioélectriques.

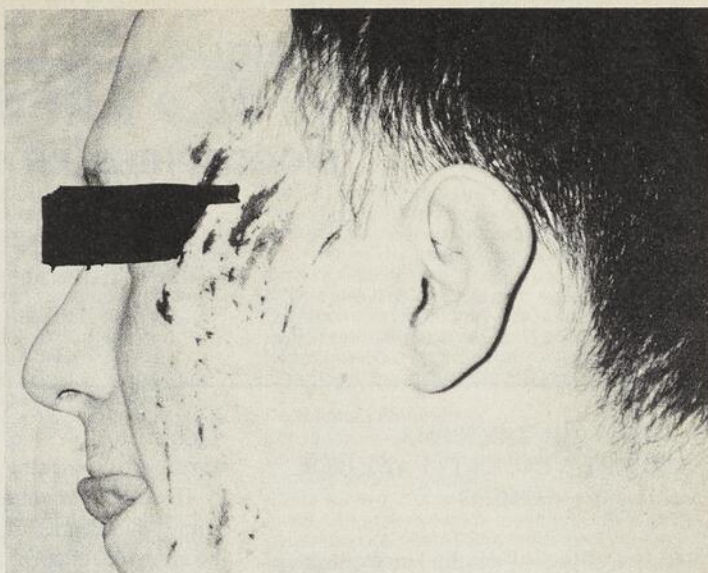
D'ailleurs, dans un travail sur le passage à l'acte, nous avons déjà montré que tout acte impulsif, explosif et imprévisible vise à neutraliser un état de tension cumulative qui déborde le S.N.C. et se décharge dans l'acting-out à court circuit du système musculaire. Cependant, cette décharge ne diminue qu'en apparence la tension et ne libère qu'une quantité minime d'énergie qui se reforme aussitôt dans l'organisme, d'où la répétition en série du passage à l'acte.

À notre avis, il s'agit ici d'un retour du contrôle dynamo-énergétique et cortical à l'automatisme bio-mécanique et souscortical. Il nous semble qu'un certain affaiblissement de la force de contrôle du système de freinage dans le cortex soit à l'origine de ce passage régressif du contrôle à l'automatisme. Sur le plan clinique, l'individu apparaît comme dans un état de rêve ou d'hypnose avec un minimum d'engagement. Il est donc important, au point de vue médico-légal, de définir l'état psychologique et le comportement observable de l'individu au moment du passage à l'acte.

Bien entendu, les troubles mentaux diminuent la responsabilité de l'individu et la présence d'une aberration d'un chromosome sexuel devient aussi un facteur d'atténuation de cette responsabilité. Mais la question qui se pose est de savoir si chez un individu porteur du génotype anormal qui ne présente pas de troubles psychiatriques, ce génotype "muet" joue un rôle dans le passage à l'acte criminel ou non. C'est sans doute pour pouvoir trouver une réponse scientifique convaincante à cette question que le juge demande la collaboration et l'avis du psychiatre expert.

Résumé

En 1965, P.A. Jacobs a émis l'hypothèse d'une relation directe entre l'agressivité et le génotype XYY. Cette hypothèse a suscité une vive polémique et la controverse persiste encore aujourd'hui. Ceci nous a amené à entreprendre dès 1967 un travail de recherche en clinique psychiatrique, en vue de vérifier le bien-fondé de l'hypothèse de Jacobs.



Pierre N.: Âgé de 22 ans, porteur du génotype XYY présente un niveau intellectuel moyen, une réaction paranoïde, une tendance à l'homosexualité. Il ne manifeste aucune agressivité envers autrui mais envers lui-même sous forme d'automutilation dont on observe les traces sur son visage.

Dans ce travail, nous résumons d'abord les divers aspects de ce problème pour ensuite exposer le résultat de notre propre recherche qui nous a permis de conclure que dans le déterminisme du comportement agressif, en dehors des facteurs psychosociaux, les facteurs biodynamiques et neurophysiologiques sont plus importants que les facteurs génétiques.

Summary

In 1965, P.A. Jacobs formulated the theory of a direct relation between aggressivity and the genotype XYY. This theory has given rise to a controversy that is not yet over. As early as 1967, this discussion led us to a research in clinical psychiatry, in order to establish the veracity of Jacobs hypothesis.

In this paper, we are summarizing the different aspects of the problem. We are then giving the results of our own findings which let us conclude that in the genesis of the aggressive behaviour — psychological factors set aside — the biodynamic and neurophysiological factors are more important than the genetic ones.

BIBLIOGRAPHIE

1. Abdullah, S., Extra Y Chromosome and its Psychiatric Implications. *Arch. of Gen. Psychiatr.*, 21: 497-501, 1969.
2. Becker, K.L., et Albert, A.: Klinefelter's Syndrome. Clinical, Laboratory Findings in 50 Patients. *Arch. of Intern. Med. Baltimore*, 314, 1966.
3. Benezech, M., Aberration du chromosome Y en pathologie médico-légale. Masson édit., Paris, 1975.
4. Brunand, G. et coll., Some psychological test characteristics of Klinefelter's syndrome. *Brit. J. Psychiatr.*, 113: 1091-1096, 1967.
5. Casey, M.D. et coll., Sex Chromosome Abnormalities in two State Hospitals for Patients Requiring Special Security. *Nature*, 209: 209-211, 1966.
6. Desportes, J.P., Le Chromosome de l'agressivité. Réouverture du dossier. *La Recherche*, 40: 1113-1114, (Déc.) 1973.
7. Desportes, J.P., Un mythe persistant. *La Recherche*, 72: 976-977, (Nov) 1976.
8. Devictor-Vuillet, M. et coll., Anomalie de structure et rôle du chromosome Y chez l'homme. *Path. Biol.*, 19: 231-249, 1971.
9. Forssman, H., The Mental Implications of Sex Chromosome Aberrations. *Brit. J. Psychiatr.*, 117: 353-363, 1970.
10. Jacobs, P. et coll., Aggressive Behaviour Mental Subnormality and the YY Male. *Nature*, 208: 1351-1352, 1965.
11. Moamai, N., EEG chez les délinquants, *Union Méd. Canada*, 4: 464-468 (avril) 1967.
12. Moamai, N., Sur le passage à l'acte, (aspects dynamiques et neurophysiologiques). *La Vie Méd. du Can. franç.*, 2: 812-814 (Sept) 1973.
13. Moor, L., Aberrations chromosomiques portant sur les gonosomes et comportement antisocial. Etat actuel de nos connaissances *Ann. Internat. de criminologie*, 8: 459-478, 1967.
14. Moor, L., Aspects psychopathologiques des polygonosomies masculines (Syndrome de Klinefelter et Caryotype YY). *Sém. Hôp. Paris*, 44: 797-801, 1969.

Supplément historique

BIOGRAPHIES DE MÉDECINS DU QUÉBEC

Édouard DESJARDINS

LE DOCTEUR PIERRE-VINCENT FAUCHER (1865-19...)

Né à Québec, il étudia au Petit Séminaire et à l'Université Laval, où il obtint en 1889, son doctorat en médecine.

Il commença l'exercice de sa profession la même année, fut attaché à l'Hôtel-Dieu de Québec, et il enseigna la matière médicale à la Faculté de médecine.

Il fut président de la Société Médicale et de l'Association Conservatrice. En 1923, il fut élu député de Québec Centre à la législature provinciale; il termina son mandat en 1926.

Il était le père du docteur Euclide Faucher, également médecin à Québec.

LE DOCTEUR CAMPBELL P. HOWARD (1877-19...)

Le docteur Campbell P. Howard est né à Montréal, en 1877; il était le fils du docteur R. Palmer Howard.

Il fit partie du personnel médical du Montreal General Hospital en 1901. En 1910, il quitta Montréal pour occuper la chaire de médecine de l'Université de Iowa, où il demeura jusqu'en 1924, avec une interruption de service pour prendre part aux activités militaires durant la première guerre mondiale.

En 1924, il revint au Montreal General Hospital et il fut nommé professeur de médecine à McGill.

LE DOCTEUR WILLIAM WILLOUGHBY FRANCIS (1878-1959)

Né à Montréal, le docteur Francis étudia au Trinity College School de Port Hope, en Ontario. Il suivit ensuite les cours de médecine à The Johns Hopkins

* Ces biographies sont la suite de celles publiées dans les numéros antérieurs depuis quelques années dans L'Union Médicale du Canada.

University, où il obtint en 1902 un doctorat en médecine.

Il consacra ensuite deux années à un stage d'internat au Royal Victoria Hospital, puis un an comme «fellow» d'anatomie pathologique à Baltimore. Il décida par la suite de se spécialiser en pédiatrie et, à cet effet, il se rendit à Londres, Vienne et Paris.

En 1906, il se décida à ouvrir un bureau de consultation; il compléta ses activités par l'assistance en pathologie à McGill, où le docteur Maude E. Abbott était titulaire.

De 1922 à 1929, il s'occupa de mettre sur pied la Bibliothèque William Osler, son cousin. Il dirigea avec intelligence et autorité la Bibliotheca Osleriana pendant trente ans.

LE DOCTEUR FRÉDÉRIC BERTRAND (1881-1940)

Né à l'Isle Verte, le docteur Frédéric Bertrand fit ses études au Collège de Lévis et sa médecine à l'Université Laval de Montréal, où il obtint son doctorat en 1905. Il eut la bonne fortune de loger à Montréal chez son oncle, le docteur Louis-Daniel Mignault, professeur d'anatomie à l'Université, secrétaire de la Faculté et médecin de l'Hôtel-Dieu.

À l'exemple du docteur Mignault, il apprit l'allemand et le yiddish. Il quitta Montréal en 1912 pour suivre des cours post-scolaires de chirurgie au New York Post Graduate Hospital, puis à Chicago, où il fut l'élève du docteur John B. Murphy de réputation internationale.

Il occupa le poste de chirurgien en chef de l'Hôpital Saint-Vincent de Paul de Sherbrooke de 1930 à 1940. Il était «fellow» de l'American College of Surgeons et du Collège Royal des Chirurgiens du Canada.

En 1938 il était nommé vice-président de l'A.M.L.F.C.

«Le souvenir du docteur Frédéric Bertrand demeurera longtemps à l'Hôpital Saint-Vincent-de-Paul. Pendant plus de trente ans, il fit la besogne de chirurgien honnête et conscient de la valeur humaine, mais labeur harassant, si l'on en juge

par les... 12363 cas (qu'il fit) de 1909 à 1938 avec une mortalité de 2.6%. Il sut faire face à toutes les variétés d'opérations. C'était un vrai type de chirurgien».¹

Le docteur Bertrand était le père des docteurs Guy, chirurgien en chef de l'Hôtel-Dieu de Sherbrooke pendant 27 ans, et Claude, fondateur du service de neurochirurgie de l'Hôpital Notre-Dame et le grand-père du docteur Pierre Bertrand, chef d'urologie à l'Hôpital Maisonneuve et d'Hélène Bertrand-Cantlie, interniste au Royal Victoria Hospital.

LE DOCTEUR EUGÈNE VALIN (1882-1964)

Le docteur Eugène Valin est né et il a vécu à Ottawa toute sa vie. Il a fait ses études secondaires à l'Université d'Ottawa, mais exception à la règle, il a obtenu, en 1905, son doctorat en médecine à l'Université McGill de Montréal. De cette époque, date son contact avec le Québec, puisqu'il a été le second directeur général de l'A.M.L.F.C.

Dès le début de sa carrière professionnelle, il décida de s'orienter vers la chirurgie générale. Admis à l'Hôpital Général d'Ottawa, il fit surtout du service dans la discipline qu'il avait choisie.

«Cette spécialité s'acquerrait alors souvent par apprentissage particulier et le docteur Valin travailla plusieurs années aux côtés de ses aînés. Il acquit auprès d'eux un art pratique, simple, humain, mais ce qu'il retira de ce compagnonnage, sa vive intelligence le modifia, le perfectionna et l'adopta à sa convenance et aux besoins de ses malades».¹

Le docteur Eugène Valin fut chirurgien-chef de l'Hôpital Général d'Ottawa pendant plus de trente ans.

Dès la fondation du Collège Royal des Médecins et Chirurgiens du Canada, le docteur Valin fut trésorier honoraire de l'institution, soit de 1932 à 1949.

En 1948, à l'inauguration de la Faculté de Médecine de l'Université d'Ottawa, le

¹Donatien Marion: Union médicale du Canada, mars 1940.

docteur Valin a été nommé directeur et professeur de chirurgie.

Il accepta, en 1934, de présider le premier congrès de l'A.M.L.F.C. qui se tint à Ottawa. Et il fut, avec le docteur Albert Lesage, l'agent de la fusion, en 1938, du Bulletin de l'Association avec l'Union Médicale du Canada.

Le docteur Valin contribua à la formation de nombreux chirurgiens et certains de ses élèves oeuvrent au Québec.

LE DOCTEUR RUPERT DEROME (1882-1939)

Frère du docteur William-James Derome, chirurgien de l'Hôtel-Dieu, le docteur Rupert fit ses études au Collège de Montréal et sa médecine à l'Université McGill, où il fut de la promotion de 1912.

Il consacra plusieurs années à sa préparation en chirurgie orthopédique, d'abord comme interne au Montreal General Hospital et par des stages à l'étranger.

En 1932, il fut choisi pour occuper le poste de chef du service d'orthopédie de l'Hôpital Saint-Luc et de consultant à l'Hôpital Chinois.

«Comme médecin c'était un bourreau de travail et un maître dans sa spécialité. Comme chef de famille, il était exemplaire. Sobre de ses paroles, il exprimait une joie profonde dans un demi-sourire».¹

LE DOCTEUR EDGAR LEMIEUX (1885-1970)

Le docteur Edgar Lemieux, fils de Sir F. X. Lemieux, juge en chef de la Province et lieutenant gouverneur, fit ses études au Séminaire de Québec et à l'Université Laval.

Il fit ses études post-universitaires à Paris durant les années 1923-1925 où il se recycla en urologie, la spécialité qu'il avait choisie, après avoir fait une longue carrière en chirurgie générale à l'Hôtel-Dieu d'abord, puis à l'Hôpital du Saint-Sacrement.

LE DOCTEUR ADRIEN LAROSE (1885-1937)

Le docteur Adrien Larose est né à Verchères; il fit ses études classiques au Collège de l'Assomption, puis au Séminaire de philosophie de Montréal. Il fut reçu médecin en 1910 à l'Université Laval de Montréal, où il eut l'honneur d'obtenir le Prix Hingston.

¹C. T. Mathieu — Union Médicale du Canada: 69, 112, 1940.

Guide thérapeutique concis

PR Anafranil®

Antidépresseur

Indications et utilisation clinique

L'Anafranil (chlorhydrate de clomipramine) est indiqué dans le traitement médicamenteux de la maladie dépressive, y compris la phase dépressive de la psychose maniaco-dépressive et la mélancolie d'involution. L'Anafranil semble doué d'un léger effet sédatif qui peut être utile dans le soulagement de la composante anxieuse souvent présente dans la dépression. Il semble que l'Anafranil ait également quelque utilité comme traitement d'appoint des manifestations de la dépression agitée qui exacerbe parfois la névrose obsessionnelle.

Contre-indications

On ne doit pas administrer l'Anafranil en même temps que, ou moins de quatorze jours après l'administration d'un inhibiteur de la monoamine oxydase sans s'exposer à l'apparition de crises d'hypertension sévère avec, parfois, issue fatale. L'Anafranil est contre-indiqué chez les patients atteints de troubles hépatiques; ne pas l'administrer lorsque l'anamnèse révèle des dyscrasies sanguines.

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

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

Utilisation durant la grossesse:

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

Mises en garde

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

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

L'étude d'électrocardiogrammes suggère que l'Anafranil ne doit pas être utilisé en présence d'insuffisance cardiaque ou circulatoire prononcée, ni après un infarctus myocardique de date récente ou une cardiopathie ischémique.

L'Anafranil possède aussi une action hypotensive qui peut être nuisible dans ces cas; la prudence s'impose donc chez les patients susceptibles d'avoir des accès d'hypotension.

Les agents tricycliques peuvent produire une rétention urinaire; les utiliser avec circonspection chez les patients atteints de troubles urinaires, surtout en présence d'hypertrophie prostatique. Les antidépresseurs tricycliques peuvent provoquer un iléus paralytique, surtout chez les patients âgés ou hospitalisés. Il faut donc prendre des mesures appropriées si la constipation survient. Tenir l'Anafranil dans un endroit sûr, hors de la portée des enfants.

Précautions à observer

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

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

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

Se souvenir que l'Anafranil peut bloquer les effets pharmacologiques des hypotenseurs comme la guanéthidine et autres agents semblables. La prudence s'impose lorsqu'on prescrit l'Anafranil en présence d'hypertension ou à des patients qui prennent conjointement une médi-

cation thyroïdienne. Bien que rarement, l'administration concomitante de composés tricycliques et d'une médication thyroïdienne a été suivie d'arythmies cardiaques transitoires.

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

Réactions indésirables

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

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

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

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

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

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

Posologie et mode d'emploi

Patients âgés et adolescents exceptés:

25 mg 3 fois par jour au début; augmenter jusqu'à 150 mg ou plus par jour, selon le besoin. On ne recommande pas habituellement une posologie excédant 200 mg par jour en traitement ambulatoire. Des doses allant jusqu'à 300 mg par jour peuvent parfois être nécessaires chez des patients plus gravement malades et hospitalisés.

Patients âgés et adolescents:

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

Présentation

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

Références:

1. Rimpel, H.: The Treatment of Depression, Med. Proc. 73, 631, (1967)
2. Clarke, F.C.: The Treatment of Depression in General Practice. S. Afr. Med. J. 43, 23, (1969)
3. Lasić, A.J.: Clinical Evaluation of a New Anti-Depressant (Anafranil), Med. Proc. 74, 312 (1968)

Geigy
Dorval, Qué. H9S 1B1

PAAB
CCPP

G-7004-R-1

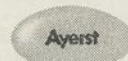
PRÉMARINE* nouvelle concentration



0,9 mg



2,5 mg



1,25 mg



0,625 mg



0,3 mg

La mise sur le marché de la nouvelle concentration des comprimés PRÉMARINE, soit 0,9 mg, permet dorénavant au médecin d'individualiser la posologie de PRÉMARINE et de choisir plus exactement la concentration qui convient pour chaque sujet. Ainsi, les ajustements de posologie sont désormais réalisés avec une grande souplesse.

PRÉMARINE (comprimés d'œstrogènes conjugués C.S.D.) est de loin le composé d'œstrogènes le plus souvent prescrit. Il contient des œstrogènes obtenus exclusivement de sources naturelles.

Il n'y a pas de substitut
pour la qualité

Ayerst

LABORATOIRES AYERST

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



*déposée

Pour données supplémentaires sur le produit,
se reporter à la page 935

Après un court séjour d'interne à l'Hôtel-Dieu de Montréal, il accepta l'offre du docteur Charles Larocque de devenir son assistant en anesthésiologie.

En 1915, il s'enrôla pour le service outre-mer dans le Corps expéditionnaire médical; il fut versé à l'Hôpital Canadien Laval no 6, où il remplit les fonctions d'anesthésiste.

Il revint à Montréal en 1919 et occupa la place d'assistant en anesthésiologie qu'il avait laissée en 1915.

Le docteur Larose fut, en 1932, appelé à prendre la succession du docteur Charles Larocque qui mourut prématurément. Devenu chef de service, le docteur Larose ne put remplir les nouvelles fonctions, malgré tout son zèle.

«Il souffrit d'une maladie qui faisait de constants progrès... Il tenait à venir à l'hôpital à tous les jours; quelquefois il avait peine à se tenir debout. Il restait fidèle à son poste, comme il l'avait fait durant la guerre. Il se disait que le jour où il cesserait ses visites régulières, serait l'annonce d'une non lointaine mort.

«Le courage dont il a fait preuve dans les ultimes semaines de sa vie a été remarquable. Souffrant de tout son être, connaissant mieux que quiconque, étudiant les symptômes qui se surajoutaient de jour en jour, il nous prédisait presque l'heure de son mal. Mais jamais une plainte; seul son oeil inquisiteur semblait scruter le plus profond de votre être, cherchant à deviner les sentiments ou l'impression intimes de ceux qui lui rendaient visite».¹

Il mourut le 3 mars 1937.

LE DOCTEUR SCLATER LEWIS

Le docteur Sclater Lewis a été l'historiographe du Montreal Royal Victoria Hospital.

Né à Montréal, il fit ses études secondaires au Montreal High School et sa médecine à l'Université McGill, où il obtint en 1912 son doctorat.

Dès 1912, il entra à l'internat du Royal Victoria Hospital; ses stages à cet endroit furent interrompus par un court séjour aux États-Unis et par une longue participation outre-mer, de 1916 à 1919, lors de la Première Guerre Mondiale.

À son retour à Montréal, le docteur Lewis fut admis dans le service de médecine, où il franchit tous les échelons jusqu'au sommet de médecin-chef intérimaire, jusqu'à sa nomination en 1950, comme médecin honoraire, toujours au Royal Victoria Hospital.

Le docteur Lewis occupa la chaire de titulaire en matière médicale et de pro-

¹Roméo Rochette — Le docteur Adrien Larose, Journal de l'Hôtel-Dieu, janvier-février-mars 1937.

fesseur de clinique médicale à l'Université McGill. Il eut l'honneur d'être choisi comme président du Royal College of Physicians and Surgeons du Canada, poste qu'il occupa de 1949 à 1951. À sa mort, il était encore l'archiviste honoraire et le bibliothécaire honoraire du Collège Royal des Médecins et Chirurgiens du Canada au siège social: 74, avenue Sterling, Ottawa.

Le docteur Lewis a été également président de la Montreal Medico-surgical Society, de la Canadian Medical Association et vice-président de l'American College of Physicians. Il a écrit l'histoire du Royal Victoria Hospital de Montréal et celle du Collège Royal des Médecins et Chirurgiens du Canada.

LE DOCTEUR HENRI LALIBERTÉ (1887-1976)

Le docteur Henri Laliberté, né à Deschaillons, comté de Lotbinière, fit ses études secondaires au Collège Sainte-Anne de la Pocatière et il obtint sa formation médicale à l'Université Laval qui lui accorda le doctorat en 1919.

Le docteur Henri Laliberté voulut poursuivre ses études en France et il s'incrusta à la Sorbonne de Paris où il suivit les cliniques des grands services de cardiologie français; il compléta ses recherches par un stage à Boston.

En 1952, il obtint un certificat de spécialiste en médecine interne et en cardiologie du Collège des Médecins et Chirurgiens de la Province de Québec. Il occupa la chaire de clinique médicale à l'Université Laval qui le nomma, en 1963, professeur émérite.

D'abord assistant du professeur Arthur Rousseau, le docteur Henri Laliberté fut un des pionniers de la médecine interne à l'Hôpital de l'Enfant-Jésus dont il dirigea le service pendant plus de trente ans.

LE DOCTEUR ALFRED-ROSARIO POTVIN (1891-1972)

Le professeur Alfred-Rosario Potvin, médecin radiologiste, a enseigné l'histologie et l'embryologie à des générations de médecins.

Né à Deschaillons, le premier février 1891, le docteur Potvin fit ses études secondaires au Collège Sainte-Anne de la Pocatière. Bachelier ès-arts en 1909, il passa deux ans chez les Jésuites avant d'étudier la médecine à Laval de 1912 à 1917. Le docteur Potvin pratiqua la médecine pendant deux ans à Québec, ce qui lui permit d'acquérir une solide base clinique. (Que d'anecdotes ne nous a-t-il pas racontées de l'épidémie de «grippe espagnole» qui sévissait alors).

En 1919, l'Université Laval envoya le docteur Potvin étudier la radiologie à Paris et la biologie et l'histologie à Strasbourg en 1923, 1924 et 1925.

Nommé chef de service de Radiologie de l'Hôtel-Dieu de Québec, il y remplit ces fonctions jusqu'en 1955, année de sa démission.

Professeur agrégé de l'Université Laval en 1923, titulaire en 1926, il occupa la chaire de biologie, d'histologie et d'embryologie jusqu'en 1960. En 1961, l'Université Laval lui accorda le titre de professeur émérite.

Avec le docteur Potvin, disparaît la lignée des professeurs qui ont marqué les générations de médecine des années 1920-1950, tels les Rousseau, Vallée, Simard, Dagneau, Vézina et Guérard.

Un des pionniers de la radiologie à Québec, le docteur Potvin a vécu ce qu'il appelait «l'Âge héroïque de la radiologie»... Avec des appareils «à fils découverts», sans technicien, avec l'aide de quelque bonne soeur et de quelque boniche, en dépit des moqueries et des incertitudes des médecins et chirurgiens, il a réussi à maintenir le département de radiologie de l'Hôtel-Dieu de Québec, faisant lui-même office de technicien, de radiologiste et de secrétaire et cela au moins pendant dix ans.

En 1929, l'Hôtel-Dieu lui accorda un assistant en la personne du docteur Payeur et, en 1939, les docteurs Bouchard, Vallée et Robert Lessard devinrent successivement ses assistants. À partir de ce moment la radiologie prit un essor plus grand dans le diagnostic des maladies et ce fut la fin de l'âge héroïque.

«Je garde un excellent souvenir du docteur Potvin qui m'a inculqué les premières notions de la technique et de l'interprétation radiologique, toujours en regard de la clinique qu'il considérait comme primordiale. J'ai profité énormément de son expérience clinico-radiologique et de la culture gréco-latine qui le caractérisait».

Radiologiste le matin, le docteur Potvin était l'après-midi, professeur d'histologie et d'embryologie. Plusieurs médecins se rappellent les cours magistraux qu'il donnait simplement et clairement. En sortant du cours, nous savions déjà les notions d'histologie et d'embryologie qu'il nous avait mastiquées et nous n'avions qu'à repasser rapidement des notes avant l'examen combien redoutable...

Bon clinicien, bon radiologiste, excellent professeur, le docteur Potvin était en plus un humaniste et un homme de science. Victor Hugo était son poète préféré et il nous en citait de longues tirades. Il avait inscrit au-dessus de l'huis de son camp de pêche ce vers d'Horace qui lui plaisait infiniment: «Hoc erat in votis». Ami de la nature, le docteur Pot-

vin ne pouvait être qu'un pêcheur enthousiaste et il avait même fabriqué une mouche spéciale pour prendre les plus grosses truites, mouche qu'il baptisa «elastica Lavallensis». Durant la belle saison, il faisait de fréquentes «saucettes» au Lac Trompeur du Club Jacques-Cartier. Inutile de raconter les histoires de pêche que nous avons maintes fois entendues au département. Le docteur Potvin, amant de la nature, nous a fait profiter bien souvent de ses vastes connaissances en histoire naturelle.¹

¹Robert Lessard: Union Médicale du Canada: 1200, Vol. II, juin 1972.

LE DOCTEUR GUSTAVE LACASSE (1890-1953)

Médecin, journaliste et homme politique, le docteur Gustave Lacasse est né à Sainte-Élisabeth de Joliette.

Gustave Lacasse étudia au Collège de Montréal et à la faculté de médecine de la succursale de Laval à Montréal, où il reçut son doctorat en 1913.

Après un bref stage d'internat à Montréal, il quitta cette ville en novembre 1913, pour Windsor, Ontario, à la demande du docteur Damien Saint-Pierre.

À Windsor, il fit son internat à l'Hôtel-Dieu, le premier médecin interne de cet hôpital récent.

Le docteur Lacasse s'installa ensuite à Tégumseh, où il remplaça le docteur Paul Poisson, enrôlé dans le corps médical, lors de la première guerre mondiale.

Dès 1926, le docteur Lacasse prononça des discours politiques. Le 10 janvier 1928, il fut nommé au Sénat, sans avoir jamais été député. Il fut présenté à son entrée officielle au Sénat, le 26 janvier 1928, par le Sénateur Napoléon Belcourt, d'Ottawa. On l'appela, vers cette époque, «Le lion de la Péninsule».

En 1931, il aida à la fondation de la «La Feuille d'Érable» et durant 21 ans, comme rédacteur-en-chef, il rédigea de 1931 à 1952, près de 1100 numéros du journal.

En 1946, il fut maître-d'oeuvre du monument Jeanne Mance érigé à l'entrée de l'Hôtel-Dieu de Windsor.

LE DOCTEUR PAUL QUINTAL DUBÉ (1895-1926)

Étudiant en médecine, fils du docteur Joseph-Edmond Dubé et de madame, née Quintal, il naquit à Montréal, où il fit ses études de médecine et il mourut aux États-Unis.

On publia une oeuvre posthume: «L'éducation poétique, dix hors-textes», de ses écrits, chez Déom, Montréal, 1930.

NOUVELLES

«Nos confrères dans la cité»

ROGER BOUCHER, ÉLU MEMBRE DE LA SOCIÉTÉ ROYALE DU CANADA

Le docteur Roger Boucher, directeur du laboratoire de biochimie de l'hypertension de l'Institut de recherches cliniques de Montréal, vient d'être élu «fellow» de la Société Royale du Canada. Cet honneur couronne les contributions capitales faites par le docteur Boucher dans le domaine de la méthodologie du système rénine-angiotensine et sa découverte de la nouvelle enzyme tonine.

PAUL DAVID AU VII^e CONGRÈS DE CARDIOLOGIE DE LANGUE FRANÇAISE

C'est à titre de membre du Comité international de direction des Entretiens de Cardiologie et président de l'A.M.L.F.C. que Paul David s'est adressé aux confrères francophones.

«À la dimension scientifique, il me paraît tout aussi important de signaler la valeur humaine et culturelle de ces congrès. Ceci est particulièrement évident pour nous francophones du Canada qui vivons dans un immense continent anglophone. Pour tous, ces congrès permettent de maintenir un réseau actif de communications avec leurs confrères. La langue française devient ainsi une expression «du coeur» qui cimenterait des amitiés internationales», de dire le conférencier.

JEAN GAGNON, ÉLU «FELLOW» DE L'AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY

Le docteur Jean Gagnon de Montréal a été élu «fellow» de l'American College of Radiology. Assistant professeur à l'Université McGill, il est radiologiste en chef à l'Hôpital Chinois de Montréal et membre sénior au Royal Victoria Hospital.

JACQUES GENEST À PARIS

Le docteur Jacques Genest, directeur de l'Institut de recherches cliniques de Montréal, était conférencier invité à un symposium international sur l'hypertension tenu à Paris, dimanche le 11 juin 1978.

Le docteur Genest a été de plus invité à présider l'une des séances de la Société internationale d'hypertension à son congrès biennal à Paris et, par la suite, à prononcer des conférences sur la néphrologie et l'hypertension à Lyon et à Marseille où il prit part aux entretiens de cardiologie de langue française.

Ludiomil® Chlorhydrate de maprotiline

Guide de prescription. Indications Dépressions endogènes, y compris la phase dépressive de la psychose maniaco-dépressive (dépression bipolaire) et la mélancolie d'involution. Également, certains cas de dépression névrotique grave. **Contre-indications** On doit éviter d'utiliser le Ludiomil (maprotiline) conjointement avec les inhibiteurs de la monoamine-oxydase et ménager un intervalle d'au moins deux semaines entre l'interruption du traitement avec l'une ou l'autre de ces catégories d'agents avant de les intervertir. Le Ludiomil est contre-indiqué également dans les cas suivants: atteinte hépatique ou rénale grave, antécédents de dyscrasies sanguines graves, glaucome à angle étroit, troubles convulsifs, ainsi que durant la phase de rétablissement immédiatement consécutive à un infarctus du myocarde. L'emploi du médicament n'est pas recommandé chez l'enfant. **Emploi dans la grossesse** On n'a pas établi l'innocuité du Ludiomil durant la grossesse et l'allaitement. Par conséquent, il ne sera prescrit chez la femme susceptible de procréer ou chez la femme qui allaite que si ses avantages l'emportent nettement sur les risques éventuels. **Mises en garde** Une extrême prudence s'impose lors de la prescription du Ludiomil (maprotiline) aux malades souffrant d'affections cardio-vasculaires, ainsi qu'à ceux ayant des antécédents d'infarctus du myocarde, d'arythmies et/ou d'ischémie cardiaque. On doit également user de précautions chez les hyperthyroïdiens et chez les patients traités aux agents thyroïdiens, de même que chez ceux ayant un passé de rétention urinaire, surtout s'ils présentent une hypertrophie prostatique. Une surveillance étroite du patient et un ajustement minutieux des doses s'imposent également lors du traitement conjoint avec les agents anticholinergiques ou sympathomimétiques. Chez les hypertendus ou une thérapie antihypertensive concomitante s'avérera nécessaire, on évitera de prescrire des hypotenseurs appartenant à la catégorie des agents de blocage adrénergique tels que la guanéthidine. On a observé une activation des symptômes psychotiques chez certains schizophrènes, de même que des épisodes hypomaniaques ou maniaques chez des patients atteints de troubles cycliques et traités avec les antidépresseurs tricycliques. Si lors du traitement au Ludiomil, on notait des manifestations de ce genre, l'emploi d'un agent antipsychotique serait alors recommandé. **Précautions d'emploi** Les cas de dépression grave doivent être surveillés de près en raison du risque suicidaire qu'ils présentent. On avertira également les patients que le médicament est susceptible d'accroître les effets des boissons alcooliques ou d'autres antidépresseurs du SNC. On les mettra de plus en garde contre les risques de diminution de la vigilance et de la coordination des mouvements, ce qui pourrait rendre certaines tâches dangereuses. Lors du traitement prolongé, on recommande de procéder périodiquement à des numérations globulaires et à des tests de la fonction hépatique. On interrompra le traitement au Ludiomil aussi longtemps que possible avant une intervention chirurgicale, selon ce que permettra l'état clinique du patient. **Réactions indésirables** On a observé les réactions indésirables ci-dessous lors du traitement au Ludiomil ou aux antidépresseurs tricycliques: **Réactions neurologiques:** engourdissement, picotements, paresthésie des extrémités, incoordination, ataxie, tremblements, neuropathie périphérique, symptômes extrapyramidaux, crises convulsives, altérations des tracés EEG, tintements d'oreilles. **Réactions comportementales:** états confusionnels (notamment chez les patients âgés), se caractérisant par des symptômes tels que: hallucinations, désorientation, délusions, anxiété, nervosité, agitation, insomnie et cauchemars, hypomanie, manie, exacerbation des symptômes psychotiques, affaiblissement de la mémoire, sentiment d'irréel, faiblesse et asthénie, som-

nolence, étourdissements, pollakiurie. **Réactions du SNA:** sécheresse buccale, accompagnée dans de rares cas d'adénite sublinguale; vue brouillée, troubles de l'accommodation oculaire, mydriase; constipation; iléus paralytique; rétention urinaire, dysurie, ectasie des voies urinaires, transpiration, rougeurs congestives. **Réactions cardio-vasculaires:** hypotension, hypertension, insuffisance cardiaque congestive, tachycardie, palpitations, infarctus myocardique, arythmies, bloc cardiaque, ictus apoplectique et syncope. **Réactions hématologiques:** une hypoplasie médullaire se manifestant par de l'agranulocytose, de l'éosinophilie, du purpura et une thrombocytopenie peut se produire dans certains cas de susceptibilité particulière au médicament. Des numérations globulaires avec formule leucocytaire devront être pratiquées chez les patients accusant de la fièvre et des maux de gorge en cours de traitement; si, dans ces cas, l'analyse sanguine révèle une dépression pathologique des polynucléaires neutrophiles, on interrompra le traitement. **Réactions gastro-intestinales:** nausées ou vomissements, anorexie, malaises épigastriques, diarrhée, goût d'amertume dans la bouche, stomatite, crampes abdominales, langue noire villosité, dysphagie, hypersialie, troubles de la fonction hépatique. **Réactions endocriniennes:** gynécomastie chez l'homme, hypertrophie mammaire et galactorrhée chez la femme, augmentation ou diminution de la libido, impuissance, engorgement des testicules, hypoglycémie, gain ou perte pondérale. **Réactions allergiques ou toxiques:** éruptions cutanées, pétéchies, urticaire, prurit, photosensibilisation (éviter l'exposition prolongée au soleil) oedème (généralisé ou glosso-facial), fièvre médicamenteuse, ictère par obstruction, congestion nasale. **Posologie** Adultes **Patients externes:** 25 mg t.i.d. au début; on pourra ensuite augmenter la posologie par paliers de 25 à 50 mg jusqu'à une dose maximale de 50 mg q.i.d. **Patients hospitalisés:** 50 mg b.i.d. ou t.i.d. au début; on pourra ensuite augmenter la dose d'attaque par paliers de 25 à 50 mg jusqu'à une dose maximale de 300 mg par jour. **Gériatrie:** en général, on prescrit 25 mg t.i.d. ou q.i.d. **Traitement d'entretien:** La posologie pourra être réduite à 75 mg par jour ou moins. En raison de sa longue demi-vie, le Ludiomil peut être prescrit à raison d'une seule dose quotidienne, de 75 mg à 150 mg, à prendre au coucher; ce régime thérapeutique assure une meilleure observance de la part du patient et peut aussi éviter d'avoir à donner des hypnotiques. **Présentations:** comprimés de chlorhydrate de maprotiline, laqués, légèrement biconvexes, de trois dosages: à 25 mg, couleur orange clair, monogrammés CIBA sur une face et DP sur l'autre; à 50 mg, couleur orange, monogrammés CIBA sur une face et ER sur l'autre; à 75 mg, couleur corail, monogrammés CIBA sur une face et FS sur l'autre. Flacons de 50 et 500. Monographie fournie sur demande. **Bibliographie** 1. *Trick, K.L.K.:* Double-Blind Comparison of Maprotiline (Ludiomil®) with Amitriptyline in the Treatment of Depressive Illness. *J. Int. Med. Research*, Vol. 3, Suppl. 2, 1975. Edited by J.E. Murphy, Cambridge Medical Publications Ltd., England, pp. 67-70. 2. *Mathur, G.N.:* A Double-Blind Comparative Clinical Trial of Maprotiline (Ludiomil®) and Amitriptyline. *J. Int. Med. Research* Vol. 3, Suppl. 2, 1975. Edited by J.E. Murphy, Cambridge Medical Publications Ltd., England, pp. 71-74. 3. *Singh, A.N., Saxena, B.:* Maprotiline (Ludiomil® CIBA 34,276-BA) and Imipramine in Depressed Outpatients: A Double-Blind Clinical Study. *Current Therapeutic Research*, Vol. 19, No. 4, April, 1976. 4. *Monographie—Ludiomil®*

NOUVELLES

"Nos confrères dans la cité"

PAVEL HAMET HONORÉ

Le docteur Pavel Hamet, directeur du laboratoire de physiopathologie de l'action hormonale de l'Institut de recherches cliniques de Montréal, vient d'être nommé membre du prestigieux Council for High Blood Pressure.

Cette nomination lui a été accordée à cause de l'ensemble de ses travaux sur l'expérimentation humaine et animale.

JULES HARDY, INVITÉ EN AFRIQUE DU SUD

Le docteur Jules Hardy, neurochirurgien de l'Hôpital Notre-Dame et professeur titulaire à l'Université de Montréal, a été invité à prononcer une série de conférences à l'Université de Capetown, Afrique du Sud, à l'occasion du Cinquième Congrès national de neurochirurgie. Le thème principal du congrès traitera de la chirurgie des tumeurs hypophysaires.

OTTO KUCHEL À L'UNIVERSITÉ LOUIS PASTEUR

Le docteur Otto Kuchel a été invité à présenter ses travaux sur la conjugaison des catécholamines lors d'un symposium parallèle au cours du 7ième Congrès international de pharmacologie sur "les mécanismes dopaminergiques périphériques", à l'Université Louis Pasteur de Strasbourg, France, les 24 et 25 juillet derniers.

PAUL LETONDAL À LA SOCIÉTÉ CANADIENNE D'HISTOIRE DE LA MÉDECINE

Le docteur Paul Letondal, docteur en médecine de l'Université de Paris, Président-Fondateur de l'Association des pédiatres du Québec, membre honoraire et ancien Président de *L'Union Médicale du Canada*, était l'un des conférenciers, lors de la réunion annuelle de la Société Canadienne d'Histoire de la Médecine, le premier juin dernier. A cette occasion, il a fait l'éloge de son maître, le professeur Raoul Masson rendant hommage à ce pionnier de la pédiatrie au Canada français, dont on célèbre cette année le cinquantième anniversaire de la mort. Raoul Masson (1875-1928) a été le premier médecin-chef de l'Hôpital Sainte-Justine et le premier professeur de clinique infantile à l'Université de Montréal. C'était un incomparable médecin d'enfants, qui a laissé un impérissable souvenir.

Résumé des Communications libres

51^e Congrès de l'A.M.L.F.C. du 11 au 14 octobre 1978.

Programme scientifique, page 91†
Formule d'inscription, page 912

ANDERMANN, Eva, ANDERMANN, Frederick,
BERGERON, Denis, NAGY, Richard,
MELANCON, Denis, BERGERON, Jean.

Agénésie du corps calleux avec neuro-
nopathie sensorielle et motrice; un
syndrome récessif fréquent dans le
comté de Charlevoix et la région de
Saguenay et du Lac St-Jean.

Le syndrome combine la coexistence
d'une malformation majeure du système
nerveux central avec une polynévrite
intéressant surtout les grandes fibres
myélinisées, et une atteinte du neuro-
ne moteur inférieur. Le diagnostic
peut être soupçonné dans la première
enfance et confirmé par des études
radiologiques et électromyographiques.
L'arriération mentale semble stable
tandis que le syndrome neuromusculaire
périphérique est progressif. Cette
maladie héréditaire est due à un gène
autosomique récessif. Au delà de cent
cas ont été identifiés dans la région,
dont plus de la moitié ont été étudiés
par notre groupe. Il est impossible à
date d'identifier les porteurs ou de
faire un diagnostic prénatal. Cette
maladie, inconnue dans d'autres pays,
présente un problème de santé publi-
que de premier ordre dans la région.
Les patients peuvent être retracés à
un couple d'ancêtres communs qui se
sont mariés en 1657.

BOULANGER, Jean-Baptiste

Implantation des sciences du compor-
tement dans l'enseignement médical

L'auteur rend compte de l'introduc-
tion, en 1969, des sciences du compor-
tement au programme d'études médicales
(1^e année) de l'U. de M., de la re-
fonte de 1974 et de l'évolution de
cet enseignement qu'il dirigea
jusqu'en 1977, dans la perspective
d'une approche globale et humanisée
de la médecine, pour le futur prati-
cien exerçant son art sur la totalité

et l'unité de la personne humaine.
S'inspirant à la fois des 'behaviorial
sciences in medicine' aux USA et de
la 'psychologie médicale' francophone,
cet enseignement intégré et pluridis-
ciplinaire a pour objectifs: l'étude
des aspects biopsychosociaux du com-
portement de l'homme dans son dévelop-
pement et dans son interaction avec
le milieu; une sensibilisation aux
facteurs socioculturels et psychody-
namiques affectant le malade et sa
maladie et aux aspects interpersonnels
de l'exercice médical, à l'intérieur
de six modules d'apprentissage visant
l'acquisition d'attitudes et de compé-
tences spécifiques dans des stages
pratiques par équipes dirigées (axées
sur la 'demande' du malade, 1^o: dans
son contexte socio-culturel, 2^o: dans
son milieu familial, 3^o: dans sa commu-
nication, puis sur l'aide, 4^o: par
l'identification, 5^o: et l'examen de
la demande, 6^o: enfin sa réponse dans
la relation thérapeutique). Au niveau
des connaissances, deux blocs d'infor-
mation réunissent en 'écologie humaine'
des notions de psychologie sociale,
d'anthropologie sociale et culturelle;
en 'développement humain', des éléments
de neurobiologie, de psychologie géné-
tique et dynamique; s'y ajoutent des
conférences et séminaires thématiques.
On décrit les modalités pédagogiques;
on compare ce cours à d'autres expé-
riences; on discute l'accueil des étu-
diants et professeurs. Bibliographie.

BOURBEAU, Robert, LABERGE-NADEAU,
Claire

Cinquante ans d'accidents de la route
au Québec (1926-1976)

Le but de ce travail est de décrire
l'évolution du phénomène des accidents
de la route au Québec depuis cinquante
ans à l'aide des publications statis-
tiques disponibles durant cette pério-
de. Il est intéressant de suivre
l'évolution des définitions relatives
aux accidents de la route et de mettre
en parallèle l'évolution des accidents
de la route et l'évolution socio-éco-
nomique de la population du Québec:
la motorisation, l'urbanisation et
la croissance de la population ont eu
des effets appréciables sur les acci-
dents de la route. Quelques indica-
teurs démo-économiques traduisent

bien l'importance démographique des accidents de la route comme cause de décès: réduction de l'espérance de vie due aux accidents de la route, années de vie perdues, années de vie active perdues, déficit de naissances, surmortalité masculine. Il s'agit donc de tirer parti des données publiées et de traduire sous forme de risques les effets des accidents de la route; l'accent sera mis sur l'apport de la démographie à une meilleure connaissance des effets des accidents de la route. La période plus récente (1960-1976) retiendra davantage notre attention.

DIONNE, Louis

Diagnostic précoce des cancers du sein.

Nous voulons présenter notre expérience avec le diagnostic précoce des cancers du sein utilisant l'examen médical périodique, la mammographie et l'auto-examen des seins. A l'aide de documents audio-visuels, incluant diapositives et un film, nous aimerions présenter les points pratiques pour réaliser un diagnostic clinique précoce "les cancers du sein". La prévention du cancer du sein n'existe pas encore aujourd'hui; cependant nous avons tous les moyens pour faire un diagnostic précoce. Il n'est malheureusement pas encore fait dans tous les cas et nous croyons que la méthodologie employée n'est pas pratiquée comme elle devrait l'être. Le but de cette présentation serait de montrer d'une part aux médecins les signes précoces d'un cancer du sein et la technique à utiliser pour enseigner à la patiente l'auto-examen des seins.

DOMARADZKI, Maria, ROBERT, André
LAVERDIERE, Michel

Identification d'une nouvelle source de contamination pour l'homme à partir de son environnement.

L'isolement de mycobactéries atypiques à partir d'échantillons cliniques est habituellement l'expression d'un état morbide chez les patients. Une augmentation de plus de cinq fois dans le taux d'isolement de mycobactéries atypiques provenant des échantillons cliniques des malades de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont pendant l'année

1975, comparativement aux taux des années précédentes, incita les auteurs à en rechercher les explications. La recherche systématique de mycobactéries atypiques dans quarante échantillons d'eau potable obtenus dans divers endroits situés dans quatre édifices différents s'avéra positive dans 60% des cas. Aucune relation significative en fonction de l'origine de l'échantillon n'a pu être établie. Les auteurs signalent donc la présence de mycobactéries atypiques dans le milieu hydrotellurique et rejoignent ainsi l'opinion exprimée dans plusieurs travaux attirant l'attention sur cette nouvelle source de contamination, surtout à la lumière des récentes publications rapportant des cas d'infection humaine à mycobactéries atypiques, tenues jusque là pour non pathogène.

FORTIN, Jean-Noël

Essai en écologie humaine-Adaptation au changement social rapide provoqué par un projet technologique important.

L'implantation d'un aéroport sur un vaste territoire a entraîné des changements sociaux rapides pour une population semi-rurale (15,000 hab.). Un échantillon représentatif (135 sujets) a servi à cette étude et permet d'en généraliser les conclusions. Les questionnaires TST de Langner et le BAC de Burns ont été employés pour mesurer l'adaptation au changement. Les résultats indiquent que 1^o: Les réactions de somatisation et de symptômes subjectifs devant le danger imminent se sont manifestées à un degré moindre que prévu; 2^o: Le coefficient d'adaptation communautaire est à la limite de la basse moyenne. Sur l'échelle d'adaptation l'individu réagit d'abord au niveau du comportement, puis au niveau cognitif et enfin au niveau affectif. La dévalorisation du travail personnel et de la communauté sociale atteint un indice de mésadaptation tandis que l'accroissement de la dépendance sur la famille immédiate n'est pas à ce point significatif. La décharge préférentielle dans le comportement plutôt qu'au niveau cognitif explique l'incapacité de cette population menacée à concerner ses efforts dans un groupe de pression valable auprès des autorités responsables pour modifier une poli-

tique ou apporter les correctifs à une meilleure santé mentale.

GAGNE, J.M., NUGYEN, B.M., BERGERON, M.G.

Efficacité comparative de différents antibiotiques contre l'haemophilus influenza résistant à l'ampicilline.

La concentration minimale inhibitrice (CMI) et la concentration minimale bactéricide (CMB) de dix antibiotiques contre 29 souches d'Haemophilus influenza dont 18 étaient résistantes à l'Ampicilline, furent déterminées en milieu liquide. Parmi les 18 souches résistantes, 17 étaient productrices de bêta-lactamase.

	CMI (ug/ml)		CMB(ug/ml)	
	*R	*S	R	S
Ampicilline:	128	.25	128	.5
Carbénicilline:	128	2	128	2
Céfamandole:	8	.25	64	1
Céphalothine:	8	1	64	8
Chloramphénicol:	1	1	2	4
Clindamycine:	2	1	32	16
Erythromycine:	1	1	4	4
Tétracycline:	.25	.25	1	1
Kanamycine:	2	2	4	4
Gentamicine:	1	1	2	4

*R: Souches résistantes à l'Ampicilline

*S: Souches sensibles à l'Ampicilline

Les résultats de cette étude nous démontrent que la Tétracycline, la Clindamycine et l'Erythromycine pourraient peut-être s'avérer des alternatives intéressantes au Chloramphénicol qui est potentiellement toxique.

LABERGE-NADEAU, Claire, BOURBEAU, Robert

Les blessés de la route au Québec en 1974: morbidité et coût des soins

A l'aide d'un échantillon de 1008 personnes, ayant reçu des soins mé-

dicaux au cabinet du médecin, à la clinique externe ou à l'hôpital suite à des blessures subies dans un accident de la route en 1974, nous avons exploré la qualité des statistiques publiées, classifié les victimes selon la nature et la gravité de leurs blessures et examiné leur consommation en services médicaux et hospitaliers. Nous avons comparé les rapports de police avec les rapports d'hôpitaux et de médecins sur ces victimes car ces informations sont réunies dans le dossier de la tierce responsabilité de la Régie de l'assurance-maladie. Tous les cas décédés avaient été rapportés par la police, mais seulement sept des vingt-deux tués avaient été rapportés comme décédés. Pour les victimes hospitalisées, 72.6% furent rapportées correctement et 3.4% ne furent pas rapportées. Pour les malades externes, 53% sont rapportés et 24% omis. Utilisant ces résultats, nous estimons qu'en 1974 le nombre de victimes de la route se situe entre 70,000 et 79,000 par rapport aux 55,961 victimes enregistrées officiellement. Deux études, l'une en Angleterre, l'autre en Suède soulignent des sous-estimations supérieures à celles que nous avons trouvées. Nous avons établi un profil des blessures selon leur nature et leur gravité pour chacune des catégories d'usagers. En utilisant l'indice de gravité ISS (Injury Severity Score), nous avons trouvé que les victimes hospitalisées étaient blessées trois fois plus gravement que les victimes non-hospitalisées. Les piétons représentent la catégorie d'usagers la plus blessée selon l'indice ISS. Nous avons observé une corrélation positive forte entre l'indice de gravité ISS et la période de traitement ainsi que la durée du séjour à l'hôpital: ceci confirme la pertinence de l'indice. Le coût moyen des soins par victime hospitalisée s'élève à \$2,379.00.

LAPLANTE, Louis, BEAUDRY, C.
Intoxication au Salicylate de Méthyl (SM). Revue de 7 cas.

L'intoxication au SM - thé des bois, oil of wintergreen - est une intoxication rare mais sérieuse. De 1967 à 1978 nous avons traité 7 intoxications volontaires au SM chez 4 femmes et 3

hommes. Cinq malades avaient plus de 40 ans et 4 plus de 55 ans. Les quantités de SM ingérées variaient de 30 à 90cc. Tous les malades se présentèrent avec un état clinique très perturbé, i.e. coma, tinnitus, hyperventilation avec acidose métabolique sévère. Les taux de salicylémie dosés lors de l'entrée des malades variaient de 42 à 90mg%. Un seul malade est décédé. En effet une hémodialyse faite en situation de désespoir s'avéra inefficace en 1965 chez le premier malade. Trois malades par la suite furent traités par diurèse alcaline forcée et 3 malades par dialyse péritonéale. Etant donné la gravité de cette intoxication, du déséquilibre acide-base qu'elle entraîne et de l'âge habituellement avancé de ces malades, nous croyons qu'il faille toutefois traiter cette entité par dialyse péritonéale. L'intoxication au SM est donc rare, se rencontre chez le patient âgé où le SM est employé comme agent de friction musculocutanée traditionnel et où le traitement de choix et le plus rapide est la dialyse péritonéale.

LAPLANTE, Louis, BEAUDRY, C.
Intoxications pures à l'acide acétylsalicylique (AAS)

De 1965 à 1975 nous avons traité en milieu hospitalier 116 intoxications (INTOX) pures à l'AAS. Cela représente pour les 5 dernières années de notre étude 33 INTOX sur 436. Toutefois l'incidence des INTOX où est impliqué l'AAS est de beaucoup supérieure, i.e. 95/436. L'on constate que le nombre d'INTOX pures à l'AAS décroît avec les années mais que la proportion d'INTOX où l'AAS est impliqué avec un autre médicament reste stable. Ceci implique 2 faits: l'importance de l'AAS comme facteur compliquant une autre INTOX et l'efficacité des mesures protectrices pour rendre plus difficile l'accès de l'AAS surtout chez l'enfant. En effet l'AAS est une INTOX de l'enfant (74/116) et secondairement de l'adulte (29 femmes, 13 hommes). De 1970 à 1975 il nous a été possible de séparer nos INTOX en aiguës (39) et chroniques (16). L'INTOX aiguë se présente par une hyperventilation (30 cas) et par une somnolence (9). L'INTOX chro-

nique se manifeste par une hémorragie digestive (13) et par des problèmes neuropsychiatriques (3). Nous n'avons eu qu'un seul décès et cela remonte à 1967. Nous avons traité 115 malades par diurèse alcaline forcée qui est le moyen privilégié de traitement, et un seul par hémoperfusion au charbon de bois.

LAROCHE, B., STANLEY, P., CHARTRAND, C.
Protection myocardique de l'homogreffe:évaluation du sac de refroidissement.

Vu l'insuffisance cardiaque grave immédiatement après transplantation orthotopique, ces expériences ont eu pour but d'évaluer si un sac de refroidissement protégeait l'homogreffe durant la période ischémique et améliorerait la performance cardiaque. Méthode: Dans le Gr I, 7 coeurs de chien furent excisés, refroidis immédiatement dans du salin à 5°C et homogreffés orthotopiquement. Gr II: chez 6 sujets le greffon fut en plus isolé dans un sac de refroidissement jusqu'à la fin de l'implantation. La fonction cardiaque de tous les animaux au repos fut évaluée 3, 24 et 48h post-op. Les paramètres indexés et analysés étaient: débit cardiaque (DC), volume d'éjection systolique (VES), débit moyen d'éjection systolique (DMES), débit systolique maximal (DSM), vitesse systolique maximale (SM), accélération (ACC), puissance (PGV) et travail ventriculaire gauche (TVG). Résultats: Dans le Gr I, la température myocardique abaissée à 13°C par submersion, s'éleva à 23°C 15 min. après le début de l'implantation. Dans le Gr II, l'hypothermie cardiaque fut maintenue à 13°C grâce au sac. Trois heures post-op la performance cardiaque du Gr II était supérieure à celle du Gr I tel que démontré par l'augmentation des DC (39%), VES (44%), DMES (25%), DSM (27%), VSM (26%), ACC (20%), PVG (32%), TGV (47%). Par la suite la fonction cardiaque s'améliora dans les 2 Gr pour devenir comparable dans les 48h post-op. Conclusion: Ces résultats démontrent que le sac de refroidissement protège davantage l'allogreffe cardiaque durant la période ischémique de transplantation.

ROBILLARD, Jean

La culture organotypique de la muqueuse jéjunale.

Dans un premier temps l'auteur passe en revue les différentes méthodes de culture tissulaire appliquées à l'étude de la muqueuse jéjunale. Grâce à la culture organotypique, une meilleure compréhension de la maladie coeliaque est rendue possible. Les phénomènes biologiques, synthèse des protéines, sécrétion d'immunoglobulines dans le milieu de culture sont exposés, de même que les effets de l'addition de la gliadine dans le milieu. Un concept physiopathologique de la maladie coeliaque est proposé. Dans un deuxième temps, les applications futures de la culture organotypique sont énumérées.

ST-LAURENT, Claude

Discours du temps, temps du discours.

Les axiomes de la vie sociale, économique et politique peuvent constituer un discours conventionnel propre au sujet psychosomatique, surtout dans sa variété coronarienne. Cette maladie, qui tue chaque année 13,000 Québécois entre 35 et 64 ans, est choisie comme modèle parce qu'elle a été étudiée davantage au point de vue physiologique et épidémiologique. L'observation récente de l'homme contemporain révèle essentiellement trois choses: 1. La primauté de l'activisme; 2. le conditionnement de l'amour-propre par la consommation; 3. une standardisation de plus en plus minutieuse des unités de temps pour concilier la croissance de l'action-consommation et le temps disponible. Des études épidémiologiques concernant les maladies de la modernité pointent vers l'existence d'une personnalité dite psychosomatique dont un dérivé particulièrement pathogène est le comportement type A. Ce dernier est un facteur important dans la pathogénie de la maladie coronarienne. Il se caractérise par les traits suivants: Agressivité, impatience, ambition (AIA). Son fonctionnement psychique correspond à la "pensée opératoire" et un style hautement adaptatif mais non affectif et non imaginaire d'être-au-monde. L'absence d'éléments ludiques et névrotiques

permettent au coronarien de se vouer coeur et artères aux exigences du temps. Le locuteur coronarien coupe court aux adjectifs, adverbes et autres formes qui retardent l'efficacité de son énoncé. Il parle haut et court. Son idéal grammatical est le discours ordinateur ponctué par la tension musculaire des extrémités.

VOBECKY, J., DEVROEDE, G.

Exposition occupationnelle dans l'étiologie du cancer colorectal.

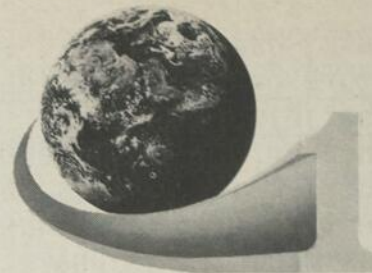
Nous avons observé en l'espace de 1 an et demi une série inhabituelle de 5 malades porteurs de cancer du gros intestin. Ils avaient plusieurs caractéristiques communes, telles que travail dans la même usine de tapis, sexe et âge. Afin d'examiner si cette agglomération était due au hasard ou à l'exposition occupationnelle nous avons entrepris une étude rétrospective de l'histoire occupationnelle, des habitudes intestinales, du type histopathologique et de l'histoire familiale des cas de cancer colorectal diagnostiqués pendant les dix dernières années dans la région d'Estrie. Après revision de quelques 1000 dossiers nous avons identifié 30 personnes avec une histoire occupationnelle dans l'industrie de tapis. En se limitant aux cas diagnostiqués durant leur emploi dans cette industrie, nous avons trouvé que l'âge moyen était de 52 ans et la durée du travail de 25 ans. Le risque relatif du cancer colorectal dans le même groupe est 10.3 fois plus élevé que dans le groupe contrôle. Cette différence est significative (P .001). Cette incidence s'est accrue depuis quelques années en particulier depuis 1974. Or, la mortalité due au cancer colorectal dans la région concernée reste dans les limites habituelles. L'occupation peut nous servir comme un indice de l'exposition à certains risques et ceci peut générer des informations valables pour connaître l'étiologie des cancers.

TABLE DES ANNONCEURS

Association des Médecins de langue française du Canada	911-912
Ayerst Laboratoires	
(Prémarine)	935-936-937-938-986
(Indéral)	917-918-919
(Atromide-S)	961-962-963
Banque Canadienne Nationale	933
Boehringer, Ingelheim (Canada) Ltée	
(Berotec)	994 et 3e page de la couv.
(Persantine)	897-898-899-900
Bureau Canadien des Produits du Lait	885
Burroughs Wellcome Ltd.	
(Sudafed)	906-907
Ciba	
(Ludiomil)	882-988
Collège Royal des Médecins et Chirurgiens du Canada	
(Avis concernant les examens)	980
Dow Chemical (Canada) Ltée	
(Anadol-C)	931
Fisons Corporation Ltée	
(Somophyllin)	908-909
Geigy, Produits Pharmaceutiques	
(Anturan)	946-947-948
(Anafranil)	985 et 4e page de la couv.
Glaxo	
(Eltroxin)	927
Hoffmann-La Roche Ltée	
(Librax)	966-967
Hôpital Général Chaleur	905
Laboratoire Cooper Ltée	
(Elixophyllin)	942
Nordic Pharmaceutiques Ltée	
(Glucophage)	888-916
(Maxeran)	910-913
Purdue Frederick	
(Senokot/S)	956
Sandoz Canada Ltée	
(Visken)	970-971-972
Syntex Ltée	
(Lidex)	886-887
(Synalar)	954
Upjohn, Compagnie du Canada	
(Motrin)	884 et 2e page de la couv.
Wyeth Limitée	
(Activan)	922-923-934
(Serax)	914-915

Berotec®

(bromhydrate de fénotérol)



GUIDE THÉRAPEUTIQUE

INDICATIONS ET USAGES CLINIQUES

Berotec est indiqué pour le traitement symptomatique de l'asthme bronchique et de diverses affections pulmonaires dans lesquelles un bronchospasme réversible constitue une complication, telle que dans la bronchite chronique ou dans l'emphysème pulmonaire.

CONTRE-INDICATIONS

Comme toutes les amines sympathicomimétiques, Berotec est contre-indiqué aux malades souffrant de tachycardie ou aux sujets accusant une sensibilité connue aux amines sympathicomimétiques.

Les agents bêta-bloqueurs, comme par exemple le propranolol, entravent l'activité de Berotec; l'emploi concomitant de ces deux substances est donc contre-indiqué.

MISE EN GARDE

Il faut administrer le produit avec prudence et sous surveillance étroite aux malades souffrant de thyrotoxicose, d'arythmies cardiaques et de sténose aortique hypertrophique sous-valvulaire idiopathique, lorsqu'une augmentation éventuelle du gradient de pression entre le ventricule gauche et l'aorte pourrait résulter en une surcharge accrue au ventricule gauche.

Administration au cours de la grossesse

Nous ne possédons pas de renseignements nous permettant de déterminer les effets ou l'innocuité du fénotérol chez les femmes enceintes.

Usage pédiatrique

À ce jour, nous possédons très peu de données permettant d'établir l'innocuité et l'efficacité de Berotec chez les enfants.

PRÉCAUTIONS À PRENDRE

Berotec devrait être administré avec prudence aux malades souffrant d'asthme ou d'emphysème, atteints également d'hypertension systémique, de troubles coronariens, d'insuffisance cardiaque congestive aiguë et récidivante, de diabète sucré, de glaucome ou d'hyperthyroïdie.

Berotec doit également être administré avec précaution lorsqu'il est associé avec d'autres amines sympathicomimétiques ou des inhibiteurs de la MAO.

Comme pour tous les autres médicaments sympathicomimétiques administrés en aérosol, lorsqu'une dose auparavant efficace s'avère insuffisante, il s'agit généralement d'une détérioration dans la condition de l'asthmatique. Le cas échéant, il faut avertir le malade de consulter immédiatement son médecin et de ne pas excéder en aucun cas les doses recommandées d'aérosol. Une résistance paradoxale grave des voies aériennes a parfois été rapportée par quelques malades après inhalations répétées et excessives de préparations sympathicomimétiques. Des décès ont été rapportés à la suite de l'abus de médicaments contenant des amines sympathicomimétiques administrés en aérosol; cependant, la cause exacte de ces décès n'est pas connue.

EFFETS SECONDAIRES

Aux doses thérapeutiques (1 à 2 bouffées), on a parfois signalé les effets nuisibles suivants: tremblements, surexcitation, palpitations, étourdissements, céphalées, nausées, vertiges et faiblesse. Parmi les autres rares effets médicamenteux indésirables, il faut citer des vomissements, des malaises épigastriques, de la sudation, de la nervosité, un goût désagréable, de la fatigue, des sensations de fourmillement et de picotement dans les membres et de l'agitation.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT D'UN SURDOSAGE

Les symptômes de surdosage, énumérés au paragraphe "Effets secondaires" sont ceux provoqués par une stimulation excessive des récepteurs β adrénergiques. En présence d'une intoxication, l'emploi d'un agent β bloqueur pourrait être envisagé.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Berotec® Inhalateur

Une dose unique, d'une ou deux inhalations (0,2 à 0,4 mg) supprime habituellement le bronchospasme. Cette posologie d'une ou deux inhalations peut être répétée au besoin jusqu'à 4 fois par jour au maximum. Si le médicament est administré en doses fractionnées, il devrait y avoir un intervalle d'au moins 4 heures entre chaque dose. En règle générale, les malades ne devraient pas dépasser la dose de 8 inhalations par jour (voir: Précautions à prendre).


PRÉSENTATION

Berotec® Inhalateur

Chaque abaissement de la cartouche libère 0,2 mg de Berotec sous forme d'une poudre micronisée. Chaque flacon aérosol-doseur renferme 200 doses de 0,2 mg de Berotec.

BIBLIOGRAPHIE 1. Emirgil, C., et coll., Ann. Allergy 39, 1977. 2. Chervinsky, P., Ann. Allergy 39, 1977. 3. Steen, S., et coll., Chest 72:6, 1977. 4. Riedel-Dibbern, E., et coll., Int. J. Clin. Pharmacol., 4, 1972. 5. Anderson, S., et coll., Aust. N.Z. J. Med., 5, 1975. 6. Wettengel, R., et coll., Int. J. Clin. Pharmacol., 4, 1972. 7. Leifer, K., et coll., Ann. Allergy 35 (2), 1975. 8. Heel, R., et coll., Drugs, 15, 1978.

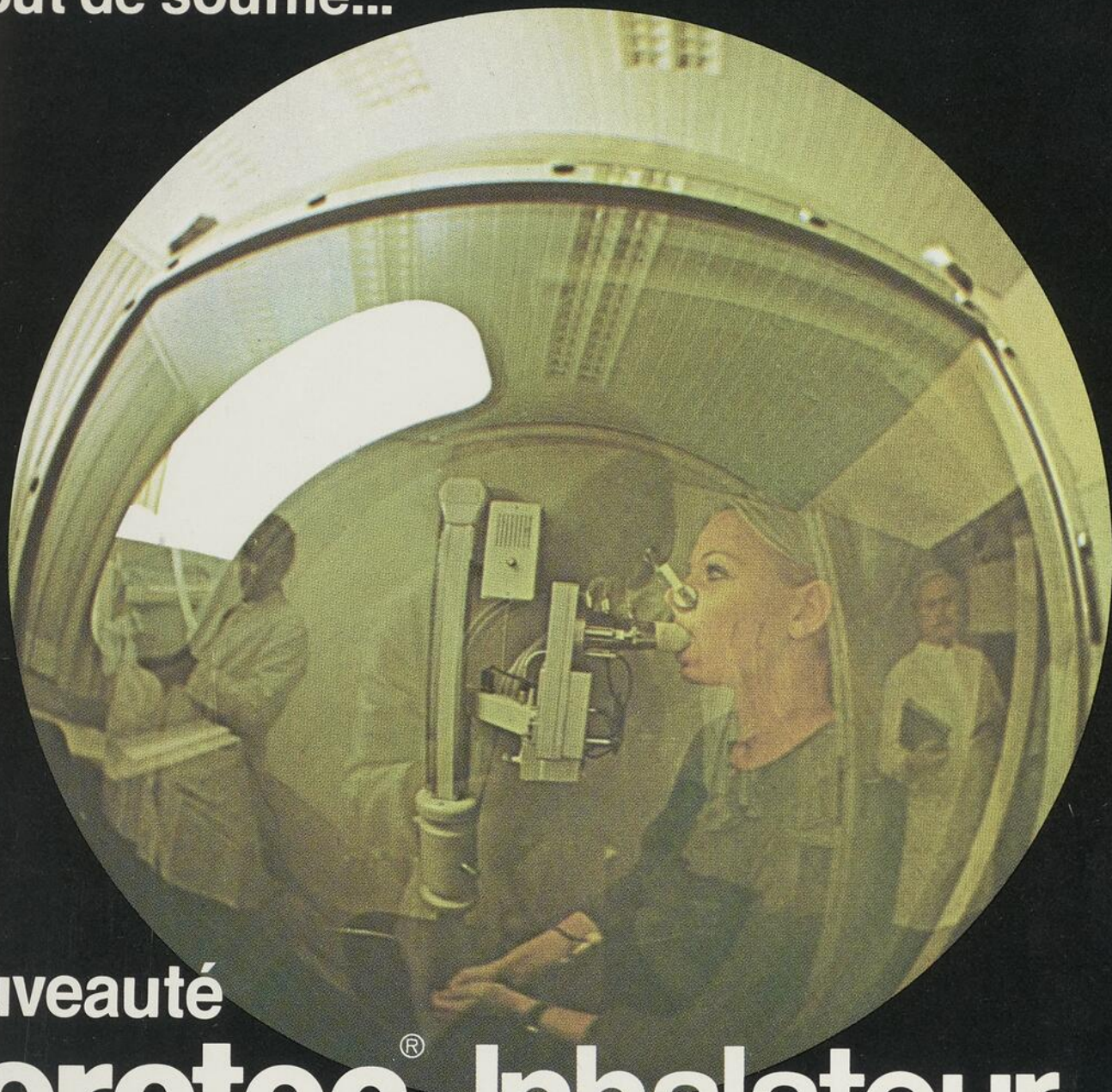
Pour de plus amples renseignements, veuillez consulter la monographie Berotec ou le délégué médical Boehringer Ingelheim.

	Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée 3049A, rue Deacon Dollard des Ormeaux, Québec H9B 2M5	PAAB CCPP
---	---	----------------------------

à bout de souffle...



Boehringer Ingelheim
(Canada) Ltée



nouveau
Berotec[®] Inhalateur

Action rapide pour un soulagement rapide

Action bronchodilatatrice puissante

**Action d'une durée exceptionnelle-
ment longue**

**Effet minime sur le système
cardio-vasculaire**

**Protège contre le bronchospasme
provoqué par l'exercice physique**





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

Anafranil procure au patient:

- 1 une amélioration de l'humeur (souvent en 3 à 5 jours)¹
- 2 un soulagement des symptômes somatiques²
- 3 un apaisement de l'anxiété liée à la dépression³

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



Anafranil

Geigy

Dorval, Qué.
H9S 1B1

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

G-7004-R

