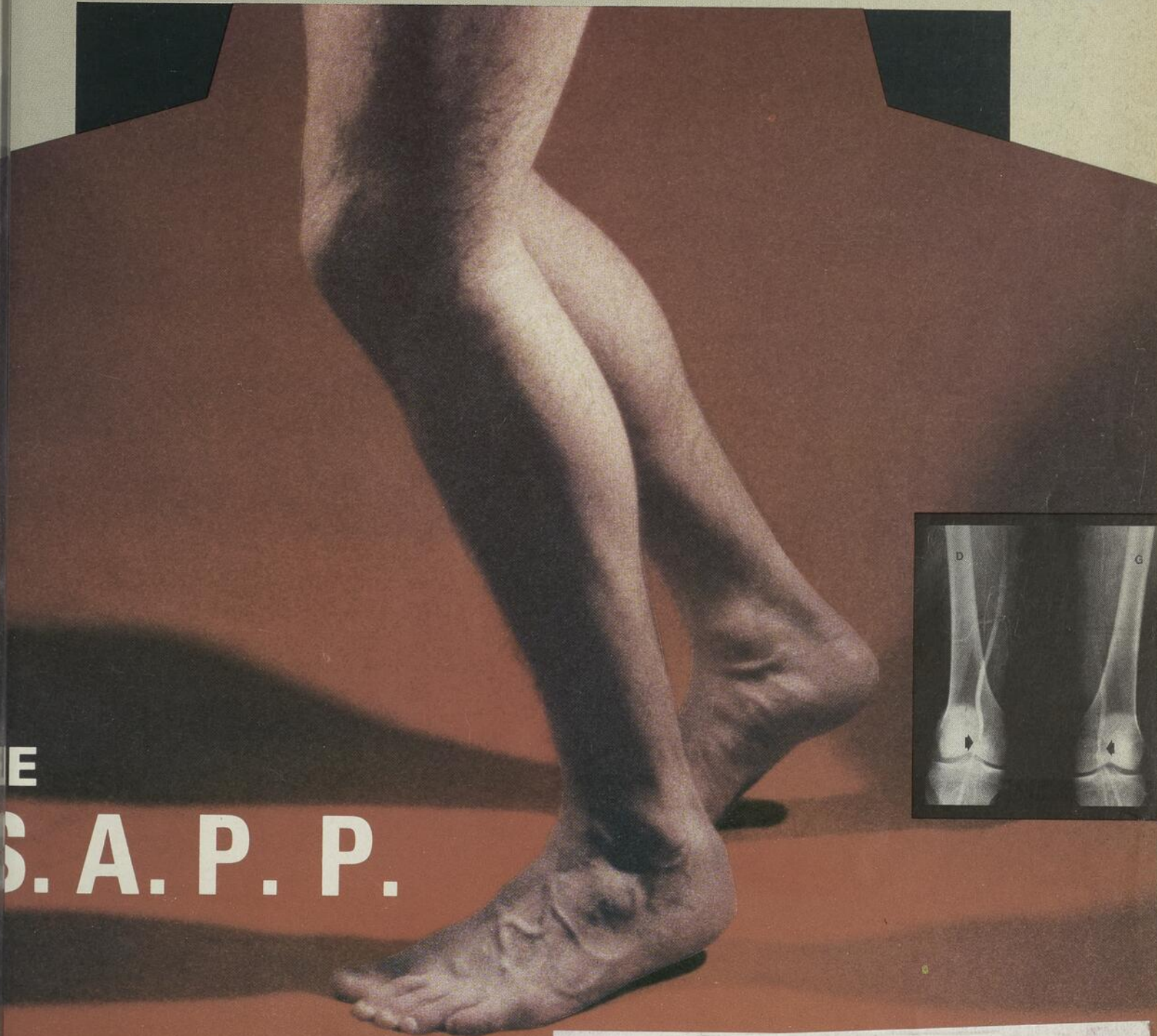


Publiée en 1872

Volume 114
Numéro 3
Mars 1985

L'Union Médicale du Canada

53



LE
S. A. P. P.

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

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

Des essais effectués dans le monde entier démontrent la compatibilité d'Ativan avec plus de trois cents médicaments

Ativan*

lorazépam

Cette compatibilité insurpassée complète le profil clinique remarquable de la marque de benzodiazépine la plus prescrite au Canada

**NOUVELLE
CONCENTRATION:
0.5 mg**

- le nouveau comprimé à 0.5 mg est utile pour les patients âgés ou débiles, ce qui diminue la possibilité de sédation excessive, et élimine le besoin de diviser le comprimé
- flexibilité thérapeutique maximale avec les comprimés à 0.5, 1 et 2 mg, plus les présentations posologiques sublinguale et injectable, pour l'anxiété excessive avant les interventions chirurgicales
- utile chez les patients souffrant de troubles de la fonction hépatique ou rénale
- compatible avec plus de 300 médicaments couramment prescrits, y compris la cimétidine, les contraceptifs oraux et l'Indéral†



Une benzodiazépine compatible et pratique

WYETH
100
1883-1983

Wyeth Ltée
Downsview, Ontario M3M 3A8

*Marque déposée †Marque déposée des Laboratoires Ayerst

Renseignements thérapeutiques page 198

PAAB
CCPP



fondée en 1872

L'Union Médicale du Canada

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

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

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

Une présence nationale et internationale

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

Des services sur mesure

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

**Volume 114
Numéro 3
Mars 1985**

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

François Lamoureux, *président*
Bernard Leduc, *vice-président*
Yves Morin, *secrétaire*
André Boyer, *trésorier*

Conseil de rédaction

Marcel Cadotte
Michel Copti
Michel Dupuis

Bernard Hazel
François Laramée
Bernard Leduc

Équipe de rédaction

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

Collaborateurs

Georges Bordage
Martial Bourassa
Claude Caron
Michel Chrétien
Francine Décary
Jacques-E. DesMarchais
Camille Dufault
Robert Duguay
J.-Mario Giroux
Jean-Gil Joly
René Lamontagne

François Lamoureux
Richard Leclair
Jacques Lorrain
Louise A. Monday
Daniel Myhal
Pierre Rivest
Léon Tétreault
Gérard Tremblay
Maurice Verdy
Pierre Viens
Jean Wilkins

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

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

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

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

membre du **CCAB** **AMM** **PAAB**
CCPP

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

ISSN 0041-6959

NOUVEAU!
LES COMPRIMÉS DE
Pronestyl-SR[®]
500 mg
(HCl de procainamide)

Tables
d'arythmies
cardiaques

Vous pourrez obtenir les Tables
d'arythmies cardiaques
en vous adressant
à votre représentant SQUIBB
ou en écrivant à:
Squibb Canada Inc.
2365, Côte-de-Liesse
Montréal (Québec) H4N 2M7

SQUIBB 

*Innovateurs
en médecine
cardiovasculaire*

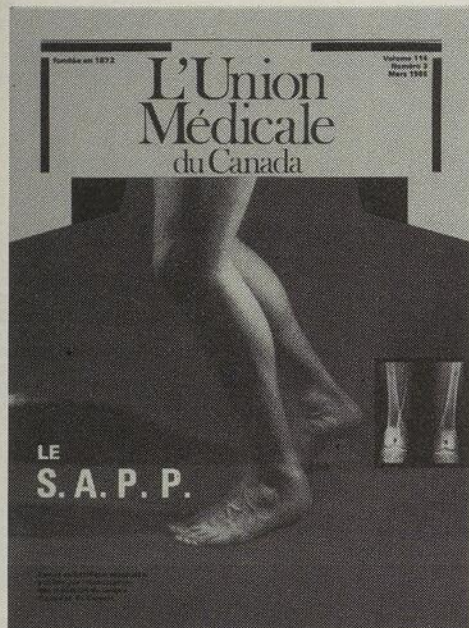
*Variation
sur un classique*

**NOUVELLE FORMULE DE
LIBÉRATION SOUTENUE**

Conçu de telle sorte que
l'administration d'une dose
d'entretien toutes les 6 heures
produise un effet antiarythmique
Plus commode pour vos malades

Pronestyl-SR[®]

*...Pour un rythme soutenu...
là où il a une
importance vitale*

Notre page couverture


Notre page couverture attire l'attention du lecteur sur un syndrome rare et peu connu, le syndrome de l'artère poplitée piégée (S.A.P.P.). Les auteurs de cet article en décrivent une nouvelle variété due à l'hypertrophie des muscles jumeaux.

Tribune éditoriale

Ce qui est écrit est écrit.....174
 Marcel Cadotte

Concepts nouveaux

Le burn-out ou syndrome d'épuisement professionnel.....176
 Jean-Charles Crombez, Louis Gascon,
 Louis Legault, Ivanka Pilic, Gilles Plante, Jean-Guy Fontaine

Évaluation des risques et traitement des complications cardiaques de la chirurgie non cardiaque.....182
 André Lapierre et Gilles Beauchamp

Épidémiologie de la maladie coronarienne: une revue de la littérature.....190
 Gilles B. Paradis, Renaldo N. Battista, Paulo S. Miranda, Walter O. Spitzer et Jacques Tremblay

Les "petites pompes" (aérosols-doseurs) : le comment et le pourquoi.....241
 André Cartier et Jean-Luc Malo

Articles spéciaux

Investigation radio-isotopique des shunts cardiaques gauches-droits : perspective actuelle199
 J.-P. Soucy, R. Taillefer,
 G. Dupras, M.C. Eybalin et R. Bonan

Prévention de l'hypokaliémie lors du traitement diurétique chez l'hypertendu.....207
 Louis Laplante

La diarrhée des voyageurs (Turista) chez les touristes québécois. Aspects cliniques et épidémiologiques.....215
 Sylvie Martin et Pierre Viens

L'évaluation préopératoire de la fonction pulmonaire222
 Gilles Beauchamp et Jacques Tremblay

BREFS RENSEIGNEMENTS D'ORDONNANCE



MODE D'ACTION

Le LOPID abaisse les concentrations élevées de lipides dans le sérum en diminuant les triglycérides sériques avec réduction variable du cholestérol sérique total. L'effet inhibiteur se marque sur les fractions de lipoprotéines à densité faible (LDL) et très faible (VLDL). De plus, le LOPID peut augmenter la fraction de cholestérol des lipoprotéines à forte densité (HDL). Le mécanisme par lequel agit le LOPID n'est pas encore définitivement établi. Chez l'homme, a été démontré que le LOPID provoquait l'inhibition de la lipolyse périphérique et la diminution de l'extraction hépatique des acides gras libres, réduisant ainsi la production de triglycérides hépatiques. Le LOPID inhibe également la synthèse des apoprotéines qui transportent les lipoprotéines à très faible densité (VLDL) résultant en une diminution des lipoprotéines à très faible densité (VLDL).

INDICATIONS

Le LOPID est indiqué comme adjuvant au régime alimentaire et aux autres mesures thérapeutiques dans le traitement des patients affectés d'hyperlipidémie de Type IV, et pour qui le risque de séquelles et de complications est très élevé. Le traitement initial de l'hyperlipidémie devrait inclure un régime spécifique, une réduction de poids et un programme d'exercices et, pour les patients diabétiques, un bon équilibre du diabète.

CONTRE-INDICATIONS

1. Dérèglement hépatique ou rénal, incluant la cirrhose biliaire primaire.
2. Maladie de la vésicule biliaire (voir Mises en garde).
3. Hypersensibilité au gemfibrozil.
4. Ne pas administrer aux femmes enceintes ou aux mères qui allaitent.

MISES EN GARDE

1. Anticoagulants concomitants. Faire preuve de prudence en administrant des anticoagulants en même temps que le LOPID. Réduire la dose d'anticoagulant afin de maintenir le temps de prothrombine au niveau désiré afin d'éviter les complications hémorragiques.
2. Des études à long terme sur le gemfibrozil ont été réalisées sur les rats et les souris avec des doses une à dix fois supérieures à celles administrées à l'homme. La fréquence de nodules bénins et de cancers du foie a augmenté de manière significative chez les rats mâles soumis à de fortes doses. La fréquence de cancers du foie a également augmenté chez les rats mâles soumis à de faibles doses, mais cette augmentation n'était pas statistiquement significative ($P > 0,05$). Aucune différence statistiquement significative n'a été observée chez les sujets témoins en ce qui concerne la fréquence de tumeurs du foie des rates ou des souris mâles et femelles. Le nombre de tumeurs hépatiques et testiculaires a augmenté chez les rats mâles et femelles. Le LOPID peut augmenter l'excrétion de cholestérol dans la bile, résultant en la formation de calculs biliaires. Si des calculs biliaires sont soupçonnés, un examen de vésicule biliaire est recommandé. Interrompre le traitement au LOPID en présence de calculs biliaires.
3. Puisque les effets du médicament sur la réduction de la mortalité due aux maladies coronaires n'ont pas été démontrés, n'administrer le LOPID qu'aux patients décrits dans la section "Indications". Si une réduction significative des lipides dans le sérum n'est pas obtenue dans les 3 premiers mois, arrêter le traitement au LOPID.
5. Sa sécurité et son efficacité n'ont pas encore été établis dans le cas des enfants.
6. Les femmes fertiles ont à prendre des mesures anticonceptionnelles strictes. Si une grossesse survient malgré ces précautions, arrêter le traitement au LOPID.
7. Les femmes qui envisagent d'avoir un enfant devraient interrompre l'usage du LOPID plusieurs mois avant la conception.

PRÉCAUTIONS

1. **Traitement initial.** Avant d'établir le traitement au LOPID, essayer de maîtriser les lipides sériques par des mesures diététiques appropriées, des exercices, une perte de poids chez les patients obèses et le contrôle de l'équilibre du diabète sucré.
2. **Traitement à long terme.** Comme l'administration à long terme du LOPID est recommandée, effectuer des études chimiques avant de commencer le traitement, afin de s'assurer que le patient est effectivement atteint d'un taux élevé de lipides sériques ou d'un niveau bas de cholestérol de lipoprotéines à forte densité (HDL). Déterminer le niveau des lipides sériques à intervalles réguliers au cours du traitement au LOPID.
3. **Affaiblissement de la fertilité.** L'administration pendant 10 semaines à des rats mâles de doses de trois à dix fois supérieures aux doses normales pour l'homme, a résulté en une diminution de la fertilité. Des études ultérieures ont montré que ces effets s'inversaient après une période de 8 semaines de suspension du traitement et n'étaient pas transmis à leur progéniture.
4. **Modifications de l'hémoglobine.** Une faible réduction de l'hémoglobine ou de l'hématocrite a été observée occasionnellement chez des patients au stade initial du traitement au LOPID. Les niveaux se stabilisent par la suite durant le traitement à long terme. De ce fait, une numération globulaire est recommandée tous les deux mois durant la première année du traitement au LOPID.
5. **Fonction hépatique.** Des résultats anormaux de tests sur la fonction hépatique ont été observés occasionnellement au cours du traitement au LOPID; ce sont notamment des augmentations des transaminases (SGOT, SGPT), des phosphatases alcalines et de LDH. Ces phénomènes sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement au LOPID. De ce fait, des examens périodiques du système hépatique sont recommandés et le traitement au LOPID devrait être interrompu si les anomalies persistent.
6. Administrer le LOPID avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'ictère ou de maladie hépatique.
7. **Arythmie cardiaque.** Bien qu'aucune anomalie cliniquement significative n'ait été rapportée qui puisse être attribuée au LOPID, cette possibilité pourrait toutefois exister.

EFFETS SECONDAIRES

Le gemfibrozil a été soigneusement mis à l'épreuve sur plus de 3 000 patients au cours d'études contrôlées en clinique. Les symptômes rapportés pendant la phase de contrôle de l'étude de 80 sujets, ont été jugés selon leur gravité. Les symptômes qui figurent dans la liste ont apparu chez au moins cinq patients; toutes les réactions cutanées ont été rapportées quelle que soit leur fréquence. Les principaux symptômes, dont la fréquence a été plus forte dans le cas d'indigestion de gemfibrozil comparée à celle de placebo, touchent l'appareil digestif. La nausée et le vomissement, les douleurs abdominales et épigastriques sont apparus plus fréquemment dans le groupe gemfibrozil que dans le groupe placebo. Toutefois, la fréquence était très faible: la nausée, 4,3% avec gemfibrozil comparé à 3,8% avec placebo; le vomissement, 2,3% comparé à 0,8%; les douleurs abdominales, 6,4% comparé à 4,2% et la douleur épigastrique, 3,4% comparé à 1,7%.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté; si le cas se présentait, des mesures de soutien devraient être prises en fonction des symptômes.

POSOLOGIE

La dose recommandée pour les adultes est de 1 200 mg et doit être administrée en deux doses fractionnées, une demi-heure avant les repas du matin et du soir. La dose maximale recommandée est de 1 500 mg.

PRÉSENTATION

La couleur des capsules de LOPID est blanche et marron. Chaque capsule contient 300 mg de gemfibrozil et est disponible en flacons de 100.

PARKE-DAVIS

Parke-Davis Canada Inc., Scarborough, Ontario



*M. Enr. de Parke, Davis & Company, Parke-Davis Canada Inc., usager aut.



Communications

Coexistence d'hyperbilirubinémie constitutionnelle et d'hypouricémie familiale d'origine rénale dans une famille québécoise227

Antoine Gattereau, Patrick Vinay et Alexandre Restellini

La technique immunoenzymatique dans le monitoring des plasmaphères au cours d'une immunisation foeto-maternelle.....231

C. Petitclerc, C. Chartier, Y. Hamel, M. Sirois et A. Bastide

Le syndrome de l'artère poplitée piégée (S.A.P.P.) : à propos de cinq cas234

Réal Lapointe, Antoine Rabbat, Jules Trudel, Jacques Trudel et Patrick D'Amico

Documents et réflexions

Arroser ou ne pas arroser, ce n'est pas la question.....252

Pierre Gosselin, Pierre L. Auger, Lucie Chénard, Marcel Sergerie, Michel Lachance et Robert Maguire

Feuille volante

La cause de cette lymphadénopathie bizarre ? ... on la retrouvait dans le journal le lendemain (patho).....247

Roger Gareau

Revue de livre

Loi de la protection du malade mental et aspects juridiques de la maladie mentale.....259

Richard Michaud

Conditions de publication

Les intéressés trouveront ces conditions dans la livraison du mois de février 1985 à la page 90

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

Our front cover

Our front cover attracts readers' attention on a rare and little-known syndrome, the popliteal artery entrapment syndrome. The authors of an article on this subject describe a new variety due to excessive hypertrophy of both lateral and medial gastrocnemius.



Editorial

What is written, is written174
Marcel Cadotte

New Concepts

The Burn-Out or The Professional Exhaustion Syndrome176
Jean-Charles Crombez, Louis Gascon, Louis Legault, Ivanka Pilic, Gilles Plante, Jean-Guy Fontaine

Evaluation of Cardiac Risk and Treatment of Cardiac Complications in Non Cardiac Surgery182
André Lapierre and Gilles Beauchamp

The Epidemiology of Coronary Heart Disease : A Literature Review190
Gilles B. Paradis, Renaldo N. Battista, Paulo S. Miranda, Walter O. Spitzer and Jacques Tremblay

Metered-dose Inhalers : The How and Why.....241
André Cartier and Jean-Luc Malo

Special Articles

Radionuclide Investigation of Left to Right Cardiac Shunts : Current Approach199
J.-P. Soucy, R. Taillefer, G. Dupras, M.C. Eybalin and R. Bonan

Prevention of Hypokalemia in the Hypertensive Patient Treated With Diuretics.....207
Louis Laplante

Travellers Diarrhea (Turista) in Quebecer Tourists. Clinical and Epidemiological Aspects.....215
Sylvie Martin and Pierre Viens

Preoperative Evaluation of Pulmonary Status for Thoracic and Upper Abdominal Surgery222
Gilles Beauchamp and Jacques Tremblay

Communications

Coexisting Familial Constitutional Hyperbilirubinemia and Renal Hypouricemia.....227
Antoine Gattereau, Patrick Vinay and Alexandre Restellini

Enzyme-Linked Immunosorbent Assay. ELISA in the Monitoring of Plasmapheresis for the Treatment of Rh Disease231
C. Petitclerc, C. Chartier, Y. Hamel, M. Sirois and A. Bastide

Popliteal Artery Entrapment Syndrome : A Report of 5 Cases234
Réal Lapointe, Antoine Rabbat, Jules Trudel, Jacques Trudel and Patrick D'Amico

Facts and Thoughts

To Spray or Not to Spray, That is Not the Question252
Pierre Gosselin, Pierre L. Auger, Lucie Chénard, Marcel Sergerie, Michel Lachance and Robert Maguire

Clip and Save

The Cause of That Lymph Node Lesion was Found in the Newspaper the Next Day (patho) 247
Roger Gareau

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

Marcel Cadotte

Ce qui est écrit est écrit

"Il y a une réalité extérieure et pourtant donnée immédiatement à notre esprit... Cette réalité est mobilité. Il n'existe pas de choses faites, mais seulement des choses qui se font."

Henri Bergson

"Et par là", dit Péguy en commentant Bergson, "je connus qu'il y a deux races d'hommes. Il y a les hommes qui savent par les livres; et il y a les hommes qui savent par la réalité."¹

Il y a donc des hommes qui ne connaissent l'objet que par les textes qui s'y rapportent et il y a les autres qui connaissent l'objet même. Les premiers s'ennuient qu'il y ait des réalités et vont parfois jusqu'à nier leur existence ou souhaiter leur disparition. Toute sphère de l'activité humaine et surtout la médecine, à cause de l'abondance de sa littérature, est propice à cette réflexion et propre à nous apprendre cette dualité d'acquisition des connaissances.

Le texte scientifique doit être abordé avec un esprit critique qui permet aux lecteurs de l'accepter et de l'assimiler ou bien de le rejeter et de l'oublier. Par manque d'esprit critique, certains lisent comme d'autres tricotent. Une maille à l'en-droit, une maille à l'envers, une conclusion par-ci, une conclusion par-là. Se demandent-ils où logent ces nouvelles données par rapport à la méthodologie expérimentale, quelle est leur pertinence devant la réalité connue, observée et observable; viennent-elles en contradiction avec cette réalité que plusieurs connaissent, subissent et de laquelle découle leur expérience durement acquise?

Il y a quelques années, des revues médicales parmi les plus prestigieuses furent dénoncées pour avoir publié des résultats scientifiques fondés sur des données non seulement fausses mais fallacieuses. Ces résultats falsifiés, répétés et cités par ceux qui ne connaissaient que par les livres, furent perçus et reprochés à ces revues médicales par des lecteurs qui connaissaient par la réalité. Ces derniers jouissaient du sens critique nécessaire à tout "lecteur intelligent" selon l'expression de Paul Valéry.

Aucun rédacteur, aucun éditeur responsable d'une revue scientifique quelle qu'elle soit ne peut garantir sans réserve l'authenticité des écrits ou l'honnêteté d'un résultat. Se fiant aux comités de lecture et au sens commun des arbitres, les rédacteurs ne peuvent que témoigner

de la révision des textes. Cette évaluation par des pairs ne confère d'ailleurs pas aux écrits une sacro-sainte valeur ni une pérennité absolue. Les arbitres aussi se départagent dans les deux clans, dans les deux races d'hommes de Péguy. Le sens critique des lecteurs demeure encore la meilleure arme contre les répétitions ou les citations d'erreurs écrites et leur diffusion. Trop souvent hélas! des données nouvelles, en contradiction avec des énoncés fixés et répétés dans la littérature médicale, ne peuvent y trouver place à cause d'abord de la pusillanimité de leurs auteurs qui n'osent pas contredire ces "vérités" ou bien à cause de la propension des arbitres à refuser d'accréditer un résultat scientifique, sous prétexte qu'il renverse ou fait vaciller une théorie considérée comme vraie. Ainsi, certaines données, quoique fondées sur la réalité, ne jouiront jamais de crédibilité auprès de ceux qui ne connaissent que par les livres... Le piège est grand!

Pour plusieurs scientifiques, médecins comme chercheurs, la vérité absolue et qu'ils croient immuable est celle de l'article le plus récent². Ils risquent ainsi, à leur insu, de nier la réalité et voie de conséquence, de proférer dans leurs conversations autant d'énormités qu'ils le veulent bien. Quant au lecteur intelligent, avant de considérer comme vrais ces derniers résultats et de les répéter, il analyse leur pertinence et leur nécessité dans le cadre de son expérience personnelle et à la lumière de la réalité quotidienne. À l'assurance et à l'absolutisme des premiers, il opposera la supériorité incontestable de son jugement.

Ce qui est écrit est écrit, mais malheureusement considéré comme figé et même fixé par ceux qui ne connaissent que par les livres. Ce qui est écrit est écrit, mais heureusement en mouvance continue par l'analyse personnelle et la réflexion de ceux qui ont la faculté de percevoir la réalité.

Bibliographie

1. Christophe L. : Le jeune homme Péguy. De la source au fleuve (1897-1905). Éd. La Renaissance du livre, Bruxelles, 1964 ; p. 167-168.
2. Wagner B.M.: The Written Word. Hum. Pathol., 1984 ; 15 (4) : 301.

la promesse de

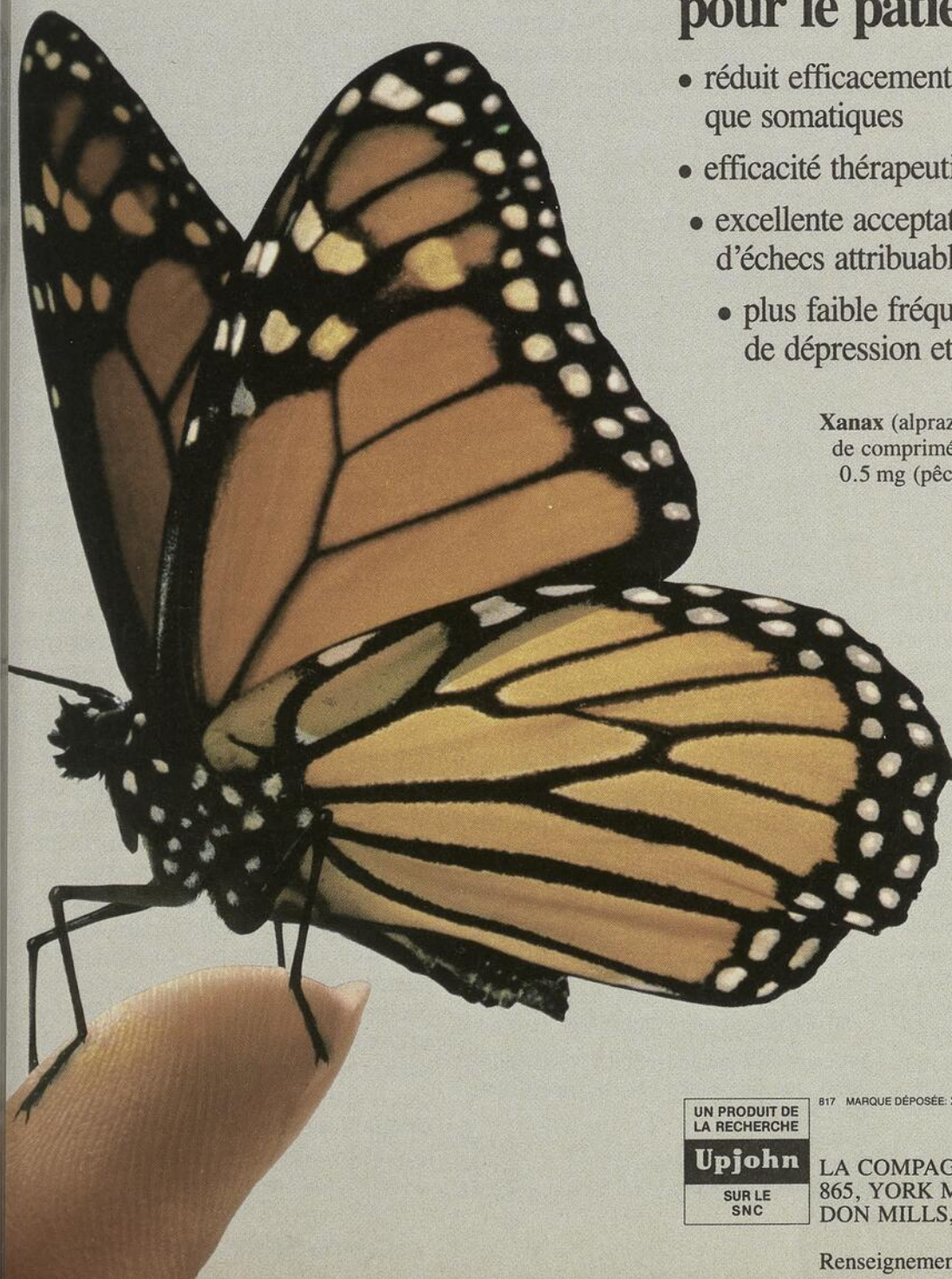
Xanax[®]
(alprazolam)

une différence mesurable

pour le patient anxieux

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

Xanax (alprazolam) est présenté sous forme de comprimé ovoïde sécable: 0.25 mg (blanc) et 0.5 mg (pêche), en flacons de 100 et de 1000.



UN PRODUIT DE
LA RECHERCHE

Upjohn

SUR LE
SNC

817 MARQUE DÉPOSÉE: XANAX CF 1756.2

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

MEMBRE

ACIM

PAAB
CCPP

Renseignements thérapeutiques à la page 246

Le burn-out ou syndrome d'épuisement professionnel*

Jean-Charles Crombez⁽¹⁾, Louis Gascon⁽²⁾,
Louis Legault⁽³⁾, Ivanka Pilic⁽⁴⁾, Gilles Plante⁽⁵⁾ et Jean-Guy Fontaine⁽⁶⁾

Résumé

Les auteurs ont pour but de décrire le burn-out ou syndrome d'épuisement professionnel afin qu'on ne le prenne pas pour d'autres conditions telle la dépression et qu'on le traite le plus adéquatement possible. Après un bref historique, ils se sont appliqués, selon le modèle médical, à souligner les facteurs étiologiques, la symptomatologie changeante et les différentes étapes. Ils établissent des critères diagnostiques et des distinctions par rapport à d'autres affections. Finalement ils mentionnent des solutions d'aide en les regroupant dans deux tableaux. Ils concluent en reconnaissant que le syndrome est une entité distincte qui nécessite une intervention.

Au sujet de la formation médicale continue, nous avons été sollicités à maintes reprises^{1,2} et nous nous sommes intéressés au bien-être du médecin. Notre dernière contribution a été celle apportée au Congrès des médecins de famille réunis à Compton les 6, 7 et 8 octobre 1983. Nous avons choisi de parler d'équilibre entre vie personnelle et vie professionnelle par le biais du syndrome d'épuisement professionnel. Cette approche "médicale" du sujet est sans doute une déformation professionnelle mais aussi un schème familier nous permettant d'analyser le fonctionnement du médecin qui montre des signes de mésadaptation et de déséquilibre dans l'entreprise de sa vie. Nous n'aborderons pas ici les problèmes d'hérédité ni l'analyse des personnalités, mais nous nous pencherons sur le phénomène assez répandu, non spécifique, qu'est le syndrome d'épuisement professionnel³, encore appelé par les Anglo-Saxons "burn-out"^{4,5}.

La première notion que nous ayons du burn-out nous vient du monde de la psychiatrie et l'expression est encore utilisée pour désigner un malade chronique qui n'est plus réhabilitable, qui a perdu ses moyens et qui va au gré de la vie un peu comme un bateau à la dérive. La maladie la plus susceptible de produire un tel ravage, c'est la schizophrénie. Par la suite, l'expression burn-out a été appliquée, non plus au patient, mais au personnel qui s'occupait de ces patients. Les premiers frappés étaient ceux qui avaient la charge de ces malades, comme les travailleurs sociaux ou encore des personnes qui se lançaient corps et âme dans l'aventure sans fin d'aider les plus démunis, souvent avec peu de formation et de ressources pour le faire.

* Exposé et discuté en ateliers lors de l'assemblée annuelle conjointe du Collège de famille du Canada (Québec) et des enseignants en médecine de famille (Québec), 7 octobre 1983, Domaine St-Laurent de Compton, Compton (Québec).

1) M.D., C.R.C.P. (C), professeur agrégé de clinique, département de psychiatrie, faculté de médecine, Université de Montréal, chef du service de consultation — liaison, hôpital Notre-Dame, Montréal.

2) M.D., C.R.C.P. (C), chargé de cours, département de psychiatrie, faculté de médecine, Université de Montréal, psychiatre, hôpital Notre-Dame, Montréal.

3) M.D., F.R.C.P. (C), pédopsychiatre, département de psychiatrie, hôpital Notre-Dame, Montréal.

4) M.D., C.S.P.Q., professeur adjoint de clinique, département de psychiatrie, faculté de médecine, Université de Montréal, pédopsychiatre, hôpital Notre-Dame, Montréal.

5) M.D., F.R.C.P. (C), F.A.P.A., professeur agrégé de clinique, département de psychiatrie, faculté de médecine, Université de Montréal, chef du service de pédopsychiatrie, hôpital Notre-Dame, Montréal.

6) M.D., F.R.C.P. (C), F.A.P.A., professeur adjoint de clinique, département de psychiatrie, faculté de médecine, Université de Montréal, chef du département de psychiatrie, hôpital Notre-Dame, Montréal.

Tirés à part :

D^r Jean-Guy Fontaine, hôpital Notre-Dame, 1560, rue Serbrooke Est, Montréal (Québec) H2L 4M1.

Article reçu le : 2.3.84

Avis du comité de lecture le : 4.4.84

Acceptation définitive le : 4.5.84

Ce phénomène frappe aussi ceux qui oeuvrent dans le public tels d'autres professionnels de la santé, des enseignants, des membres du clergé, des policiers, voire même des contrôleurs aériens. En 1981, le journaliste Lance Morrow élargissait le concept à quasi tout le monde le comparant à la lèpre⁶. Des définitions plus serrées ont ramené sa signification à un état d'épuisement ou d'échec résultant de demandes excessives d'énergie, de force et de ressources⁷. Syndrome à la fois physique et émotionnel, l'épuisement conduit au développement d'une image de soi inadéquate, d'attitudes négatives au travail avec perte d'intérêt et de sentiments pour les patients⁸.

Edelwich et Brodsky disent que tout individu est susceptible d'y passer. Le burn-out ne suit pas une évolution linéaire mais cyclique. Il est progressif et contagieux mais peut être enrayé. Il peut passer du patient au médecin et/ou du médecin au patient⁵. On ne connaît pas la prévalence de ce syndrome mais il semble en progression avec "l'acculturation".

Facteurs étiologiques

Le syndrome d'épuisement professionnel implique un processus qui repose sur l'interaction entre un milieu socioculturel et un individu avec sa personnalité propre. Ainsi, une personne aux prises avec un milieu de travail difficile mettra en branle des mécanismes d'adaptation généralement réussis lesquels lors d'échec amèneront une situation d'épuisement. Une abondante littérature s'est intéressée à décrire les effets d'une situation aiguë de stress, comme celle des soldats au combat, des prisonniers, des civils victimes ou témoins de catastrophes naturelles. Dans ces situations on a pu démontrer les limites de tolérance de chaque personne et dans certains cas, les modifications profondes et durables de la personnalité. Par ailleurs, on reconnaît l'importance d'un certain stress comme facteur de croissance et d'épanouissement de l'individu⁴. Devant une réaction aiguë à évolution négative, on trouve en général des conditions communes, soit une expérience affective intense, déplaisante et vécue sans possibilité de fuite, de défense ou de contrôle. Le syndrome d'épuisement professionnel, lui, appelle à une notion de durée dans le temps.

McCue,⁹ se référant aux médecins en particulier, souligne le fait que ces derniers sont constamment sol-

licités émotionnellement par les problèmes difficiles de douleur, de peur, de sexualité et de mort, problématiques qu'ils doivent affronter avec un savoir limité et incertain pour combler les attentes considérables de leurs patients. En plus, ils doivent ajuster leurs comportements selon des codes sociaux et éthiques rigoureux et exigeants. Les difficultés de la profession médicale ont été maintes fois décrites : qu'il nous suffise, en particulier au sujet des patients, de rappeler les demandes intenses que ceux-ci adressent à leur médecin¹⁰.

D'autre part, Mawardi¹¹ comparant des générations différentes de médecins rapporte qu'en plus de l'insatisfaction à cause de la pression du travail et de l'absence de loisir, certains facteurs anxiogènes se sont ajoutés. Il cite la violence de certains patients, l'angoisse devant le jugement des collègues, la crainte de poursuites judiciaires... Le médecin, qui autrefois réglait ses rapports avec son patient directement et sans interférence, doit maintenant accepter l'intrusion de plus en plus marquée de tiers, que ce soit au niveau des instances médicales, judiciaires ou étatiques. Autrefois idéalisé, le médecin d'aujourd'hui, tout en ayant encore un statut fort respectable, doit justifier davantage ses diagnostics et ses interventions auprès des patients. Il est, de plus, écartelé entre une science acquise au prix d'efforts pénibles qui se renouvelle constamment et une demande illimitée de soins. Or cette science est loin de toujours apporter les réponses souhaitées ! De plus, on demande au médecin d'étendre son champ de connaissances à des domaines sociaux et psychologiques difficiles à pondérer. Il y a lieu de souligner la position difficile de la femme médecin qui doit concilier son activité professionnelle avec des rôles plus traditionnels tout aussi exigeants tant au plan émotif que social. Enfin, divers facteurs peuvent se conjuguer à certains moments : demandes de soins dépassant la capacité de réponse, clientèle à problèmes multiples, absence de soutien des collègues, isolement, manque de reconnaissance sociale, alourdissement des structures de soins, tracasseries administratives et contingentes. Sur un plan plus personnel, il faudrait aussi mentionner les difficultés financières, conjugales ou autres.

La symptomatologie

Les symptômes d'épuisement surviennent d'une manière graduelle et peuvent prendre différentes formes^{3,8}.

Les changements de comportement. L'individu ressent une perte graduelle de satisfaction au travail. Il se réveille la mine maussade en pensant qu'il n'a tout simplement pas envie d'aller travailler ce jour-là : ses joies, ses sentiments de défis et son enthousiasme sont disparus. Il croit fermement que son épuisement est passager, travaille de plus en plus comme une machine qui tourne à vide, avec la sensation d'être à bout de force. Le rendement devient de moins en moins bon et le sentiment du travail accompli n'existe plus. Ainsi il prend du retard dans son travail, passe son temps à parler et hésite à accepter de nouvelles responsabilités. Le travail devient une corvée et toutes les excuses sont bonnes, d'où l'absentéisme fréquent et la tendance à l'instabilité et à l'isolement. Pour remédier à tout ceci, il aura recours à l'alcool, aux médicaments, aux drogues, comme seuls moyens pour diminuer le stress et oublier ses difficultés.

Les troubles émotionnels. Le manque de reconnaissance pour l'effort fourni entraîne chez lui de l'insatisfaction et de l'irritabilité. L'individu a tendance à blâmer ses collègues ou des membres de sa famille à propos de tout et de rien. Il a de plus en plus de difficultés à se contrôler et se laisse emporter par des colères irrationnelles. Sa difficulté à s'intéresser à l'entourage, sa tendance à douter de la valeur de ses activités, de ses amitiés, de la vie elle-même, le rend cynique et désemparé. Il sent que le plaisir est toujours "chez les autres", hors de sa portée et la réalité lui paraît en contradiction totale avec le message qu'on lui transmet. De plus en plus l'ennui et l'indifférence s'installent et la tendance à nier tout ce qui peut le toucher devient la règle.

En niant sa contribution à cette situation malheureuse, l'individu est porté à se replier sur lui-même et à afficher un certain détachement par rapport à son environnement. Il se sent délaissé, maltraité et devient de plus en plus méfiant et rigide. Il a tendance à chercher un coupable ; qui peut être un patron, un collègue, une épouse, un enfant...

Il craint de perdre sa place ou d'être ignoré : ses relations interpersonnelles se détériorent. Devant cette

situation l'inquiétude grandit et les problèmes émotionnels s'accroissent. L'individu se désintéresse de tout et éprouve une sensation de vide complet. Il passe de longs moments à fixer ou à dormir. L'apathie s'installe, la vie n'a plus de signification et l'idée de suicide occupe ses pensées.

Les troubles psychophysiologiques. Cette détérioration du rendement et de la productivité s'accompagne de nombreux troubles somatiques provoqués ou aggravés par le stress. L'individu préfère éviter de faire face à ces malaises et il en néglige les signes précurseurs. Graduellement il présente une grande fatigue, une tension vague, des troubles à l'endormissement, des maux de tête à répétition, des rhumes chroniques, des douleurs cervicales ou lombaires plus ou moins tolérables, des troubles gastro-intestinaux ou des malaises physiques plus ou moins définis.

Les troubles intellectuels. À mesure que son état s'aggrave, l'individu ne comprend plus très bien ce qui se passe autour de lui. Le travail intellectuel lui demande de plus en plus d'effort et donne de moins bons résultats. Les capacités d'attention, de concentration et de mémoire s'affaiblissent ; par exemple il oublie de décommander un rendez-vous ou ne se rappelle plus ce qu'il voulait dire. Il éprouve un vague sentiment de confusion, il a beaucoup de difficultés à prendre une décision et il n'est plus sûr de son jugement.

Les étapes du syndrome d'épuisement

Les auteurs, tout en décrivant le processus de l'épuisement de façon différente, sont d'accord pour dire que le burn-out est l'aboutissement d'un stress continu. Le processus comporte différentes phases de développement.

Selon Michael Lauderdales¹², il y aurait trois phases à savoir la confusion, la frustration et le désespoir. Michel Veninga et James Spradley¹³ décrivent cinq étapes dont la première serait l'enthousiasme et l'hyperactivité, la seconde l'étape où l'individu se plaint de la diminution d'énergie associée à de la fatigue et des troubles somatiques, la troisième une diminution nette du rendement et l'apparition de nombreux problèmes somatiques avec dépression, la quatrième l'état de crise avec un pessimisme profond et un manque de confiance en soi ; la dernière est "le mur" ou l'impasse.

Quant à Edelwich et Brodsky⁵, ils abordent le développement de ce syndrome en distinguant quatre phases : l'enthousiasme, la stagnation, la frustration et l'apathie. Première phase : l'enthousiasme sous forme de "lune de miel" s'exprime par un travail débordant et des projets ambitieux quasi irréalistes. Le travail semble tout combler comme une drogue. L'individu accomplit beaucoup et l'entourage trouve qu'il en fait trop. À la longue il se fatigue, devient moins efficace et tourne à vide. Deuxième phase : la stagnation où le travail n'est plus perçu comme aussi excitant et comme pouvant tout combler. L'individu accuse une baisse d'énergie mais il en dépense encore plus en prolongeant les heures de travail. Il se plaint de fatigue, de troubles de sommeil et tente d'y remédier en recourant à la boisson et aux médicaments. La satisfaction de ses propres besoins, l'augmentation de ses revenus et l'avancement professionnel deviennent prioritaires. Troisième phase : la frustration où la personne s'interroge sur son efficacité au travail, sur la pertinence et la valeur de celui-ci. L'individu stagne dans tout ce qu'il entreprend ; il devient irritable et commence à présenter des troubles somatiques et émotifs. Quatrième phase : l'apathie où l'individu totalement frustré, n'est plus capable d'accomplir son travail mais doit continuer pour survivre. Il cherche à en faire le moins possible. Il évite les défis et se protège de tout ce qui pourrait mettre en danger sa position et sa sécurité. Rien ne va, ni le travail, ni la vie personnelle ; c'est le "mur", le désespoir. La santé est ébranlée et l'issue possible est la maladie physique, la maladie mentale ou le suicide.

Diagnostic

Dans le syndrome d'épuisement, les troubles se manifestent dans les sphères suivantes. Au plan affectif, l'individu peut passer d'un sentiment de vide à un sentiment de tristesse ; il éprouve de l'anxiété, de la frustration, de la colère, de l'irritabilité et voire du dégoût. Sur le plan perceptuel, l'individu se perçoit de façon négative et il a l'impression d'être isolé, d'avoir perdu son charisme et sa créativité.

Du côté somatique, il peut ressentir de la fatigue, de l'épuisement, des céphalées, de la diarrhée, des troubles digestifs, des maux de dos et de l'insomnie. Dans ses attitudes, il

doute de ses capacités, perd ses illusions, devient apathique et cynique et dramatise. Sinon il externalise ses problèmes les projetant sur les autres. Il éprouve une peur qui se reflète dans l'organisation de son travail et dans ses prises de décision. Son énergie est mal canalisée et l'établissement de ses priorités ne se fait pas. Son jugement clinique est amoindri et il manifeste des sentiments de méfiance, d'hyperexcitabilité et une perte d'intérêt envers ses patients.

Quant aux manifestations objectives, on observe une apparence négligée, faciès triste et éploré, de l'inhibition verbale ou intellectuelle, des dossiers mal tenus et une accumulation de courrier et de revues. Ou bien l'épuisé peut devenir grégaire et prolixe mais cherche à éviter le contact des malades ; même si de l'extérieur il travaille autant, son efficacité est amoindrie ; les patients annulent ou lui-même décommande ses rendez-vous de façon inattendue.

Diagnostic différentiel

Qu'est-ce qui singularise cette entité. Ne s'agit-il pas simplement d'une dépression, de "neurasthénie" ou bien d'une réaction contretransférentielle ? Lorsque nous parlons de burn-out, il s'agit essentiellement d'une "maladie occupationnelle". Au contraire du déprimé chez qui la souffrance est continue, l'épuisé est soulagé pendant les congés et durant les vacances. Le déprimé a un sentiment de perte ; alors que l'épuisé ressent un manque ou un vide (tableau I). Une autre entité dont on parle moins est la réaction contretransférentielle (les effets des besoins et conflits inconscients du médecin sur son propre comportement vis-à-vis son malade.), ou la réaction du clinicien devant le patient. En effet les cliniciens dans leur travail sont souvent confrontés à leurs propres réactions émotionnelles. Dans ce cas la situation est ponctuelle et les sentiments du clinicien (colère, irritabilité, rejet etc.) sont directement évoqués par le patient.

Personnalités à risque

Être médecin représente-il un risque accru d'être affecté du syndrome d'épuisement ? Nous ne pourrions l'affirmer. Il n'y a pas d'études permettant de mettre en relation le syndrome d'épuisement avec un type particulier de personnalité. On retrouve chez les mé-

LORSQUE LE DIABÉTIQUE OBÈSE NE DONNE PAS DE CHANCES À SON RÉGIME

Le Glucophage aide à réduire la glycémie

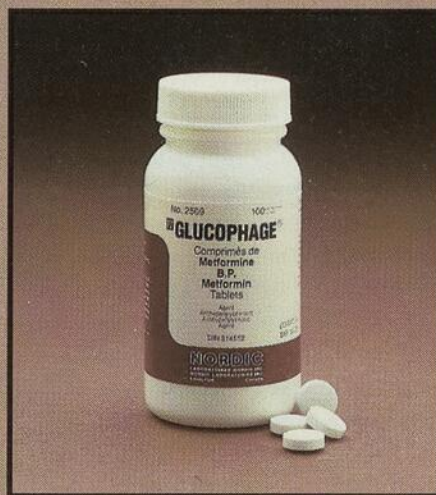
Dans une étude portant sur des diabétiques Type II¹, des patients traités au Glucophage présentèrent des glycémies réduites de 17% et des glycosuries réduites de 39% après une seule semaine de traitement. Au bout de 4 semaines, la glycémie avait baissé de 21% et la glycosurie, de 65%. Le Glucophage augmente le nombre de récepteurs insuliniq¹ afin d'améliorer la tolérance au glucose sans hyperinsulinisme ni hypoglycémie.

Le Glucophage peut aider à perdre du poids

Plusieurs études ont démontré que le Glucophage, contrairement aux sulfonylurées, entraîne rarement un gain de poids* et peut même aider le diabétique obèse à perdre du poids.^{2,3,4} Dans une étude chez 77 diabétiques obèses traités pendant un an², on a enregistré une perte pondérale moyenne de 2,7 lbs dans le groupe traité par le Glucophage, et un gain de poids de 11,6 lbs chez ceux qui prenaient du chlorpropamide.



régime, exercice et
glucophage[®]
metformine
pour contrôler le poids
tout en diminuant la glycémie



NORDIC
LABORATOIRES NORDIC INC.
2775 rue Bovet, C.P. 403
Chomedey, Laval, Qué. H7S 2A4

* Le Glucophage ne dispense pas du régime.

LABORATOIRES
ACIM CCPP

Renseignements thérapeutiques page 219

decins les personnalités de type "A" décrites par Freidman et Rosenman¹⁴, c'est-à-dire qu'ils sont prédisposés à l'infarctus et probablement vulnérables au syndrome d'épuisement. Rappelons que ces personnes ont un goût du travail, un sentiment de pression, d'urgence du temps et une attitude compétitive.

D'autres traits personnels méritent d'être cités comme pouvant prédisposer au syndrome d'épuisement ; ainsi le médecin incapable de mettre des limites auprès des patients et de frustrer leur dépendance. Une approche perfectionniste, un besoin de renflouer son estime de soi par un travail excessif puis un besoin d'être approuvé ou aimé par tous peuvent conduire à l'épuisement¹⁵.

Indépendamment du type de personnalité, devenir médecin comporte certains risques comme l'indiquent le taux de suicide, la toxicomanie, l'alcoolisme et les fréquentes consultations en psychiatrie, ceci en comparaison avec la population générale⁹. Dans la population médicale, les internes et les résidents se sont avérés être plus vulnérables.

La dynamique *

De nombreux facteurs, causes, conditions favorisant ont donc été décrits pour expliquer l'apparition du syndrome d'épuisement. Ils semblent d'origines fort diverses et parfois contradictoires. Ceci nous a amené à faire converger et à intégrer les causes de ce syndrome dans une conception structurelle et à le concevoir comme le résultat d'un bris d'équilibre de cette organisation.

Pour cela il nous faut d'abord envisager certains éléments inhérents au travail. Nous pouvons considérer le travail comme nécessitant pour son accomplissement des objectifs, des conditions et des besoins. Nous pensons qu'une personne commence et continue un travail si un équilibre existe entre ces trois facteurs et si les objectifs personnels rencontrent les objectifs du travail. Le médecin, par exemple, poursuit certains idéaux, travaille dans certaines conditions et répond aux besoins de soins émanant du milieu.

Les idéaux peuvent être variables¹⁵. Pour les uns ce sera seulement de gagner son pain, pour les autres de poursuivre une carrière. Il

Tableau I

Diagnostic différentiel

	Contre-transfert	Burn-out	Dépression
Mécanisme	La relation	Le travail	Perte
Symptômes	Irritabilité, colère, etc.	Accablement au travail	Tristesse

faut préciser que ce n'est pas de poursuivre des idéaux élevés qui pose des problèmes mais l'impossibilité de les réaliser.

En ce qui concerne les demandes de soins, elles peuvent venir du public tout aussi bien que de la famille, sous forme de pressions ou de soutien afin d'acquiescer un statut. Elles sont en rapport avec la "reconnaissance". Enfin, la réalisation d'un travail est permise selon certaines conditions particulières, par exemple la présence d'un laboratoire pour l'un, une zone de silence pour l'autre, une subvention pour un troisième ... Certains auteurs ont tendance à chercher la cause dans l'existence de ces trois éléments : le fait d'avoir des idéaux, certains besoins ou le désir d'être reconnu ; nous ne pensons pas que cela soit pathologique. Ce syndrome peut d'ailleurs survenir chez des gens qui ont des attentes tout à fait réalistes.

Alors pour avancer dans sa compréhension, il nous faut introduire maintenant une distinction entre imaginer un rôle (les objectifs, les idéaux) et la réalité de ce rôle. Si les idéaux de l'individu sont très forts ou si les conditions de travail sont très mauvaises, il apparaît un sentiment de frustration et des sensations de vide et de manque ; il y a alors un risque de burn-out. En d'autres termes le risque de burn-out est lié au fait d'une discordance entre ce qu'on espère et ce que l'on vit réellement.

Pourquoi parler seulement de risque ? Parce qu'il y a autre chose d'important pour entrer en burn-out : c'est l'impossibilité d'alternative, c'est le fait d'être coincé dans la situation. Cet emprisonnement peut avoir des raisons extérieures comme la pression sociale ou des raisons intérieures comme vouloir continuer à gagner de l'argent ou plus généralement vouloir survivre. Parmi les étudiants on reconnaît que l'indice le plus bas de drop-out se trouve chez les étudiants en médecine ; est-ce dû au fait qu'on a tellement travaillé pour réussir à entrer dans cette

faculté ou qu'on ne peut en sortir sans subir un jugement social ?

Ceci nous amène à la notion suivante : le travail étant réalisable à condition d'un certain équilibre, celui-ci peut être remis en cause à chaque changement. En effet on peut choisir au départ un métier pour certains objectifs, dans certaines conditions, à cause de certains besoins et ces trois éléments peuvent varier au fur et à mesure des années. Il peut y avoir une foule de changements dans l'environnement : le climat économique, les régimes de santé, l'ambiguïté des objectifs, la définition des rôles, les structures administratives, les possibilités de promotion, l'appréciation des services rendus, etc. Les changements peuvent être aussi du côté de l'individu. Ainsi on peut très bien se lancer dans une profession et plusieurs années plus tard, s'apercevoir que ses intérêts ont changé. On sait que les valeurs de l'individu changent suivant les stades de son existence¹⁶.

Les solutions

Quelles sont les stratégies pour sortir du syndrome d'épuisement ? La première stratégie, c'est de le reconnaître. La deuxième stratégie, c'est l'action ; car si l'on n'agit pas le syndrome tendra à s'aggraver. Pour les solutions nous pouvons d'abord nous référer au modèle de Pines et Maslach⁸ et à celui de Lauderdale¹².

Les premiers proposent un éventail de solutions que nous pouvons grouper dans un tableau (tableau II). Les solutions internes ou centrées sur l'individu consistent à sortir du travail, à s'adonner à des activités physiques, à se divertir, à entreprendre une psychothérapie ... Les solutions externes, elles, sont orientées vers l'environnement : réduire le nombre de patients, diminuer les heures de travail, travailler à temps partiel, s'imposer des arrêts temporaires, varier son travail, partager le volume des responsabilités ... Entre les deux, un autre groupe de solutions consiste à revaloriser les communications, les feedbacks, les relations

* Vidéo du Dr J.-C. Crombez, "Le burn-out", disponible à l'hôpital Notre-Dame.

Tableau II

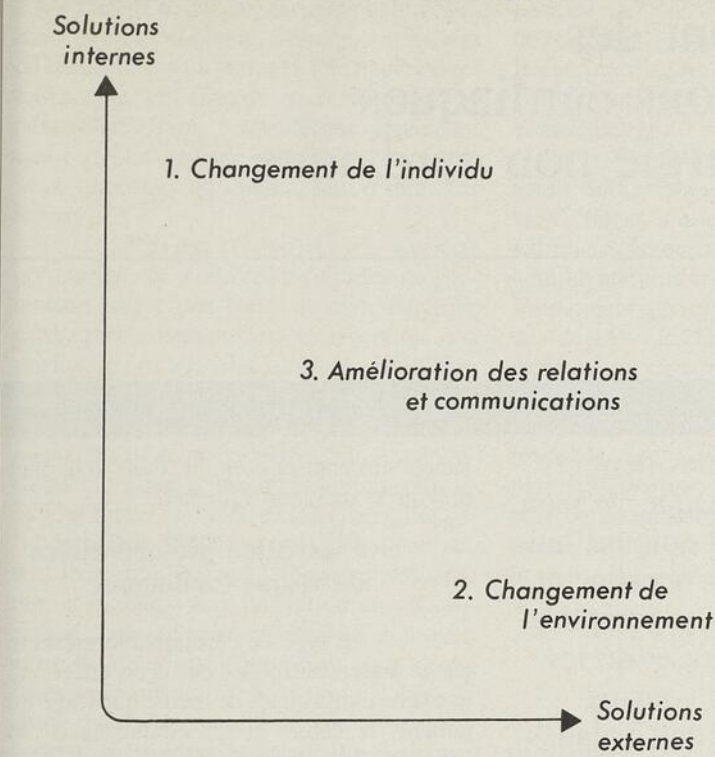
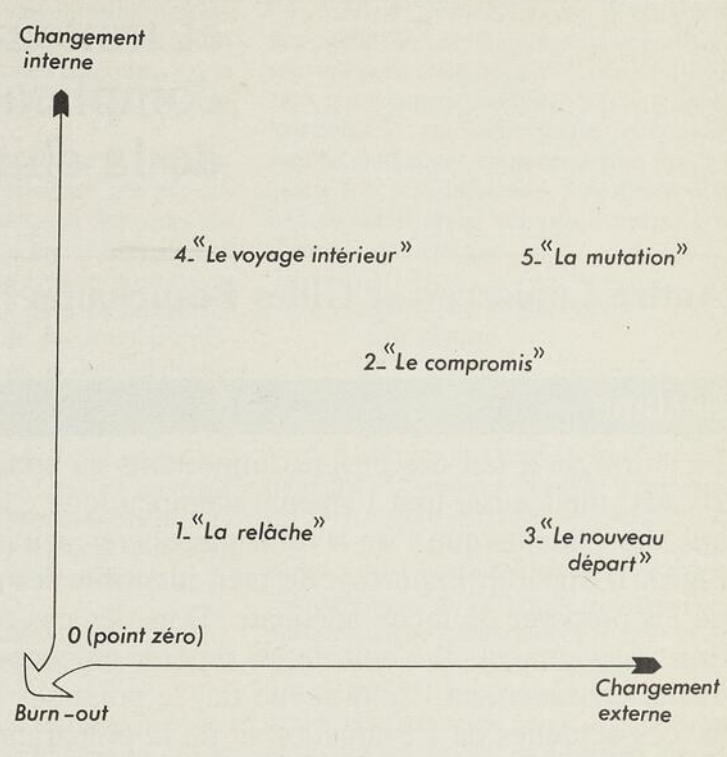
Éventail de solutions internes et externes. Modèle de Pines et Maslach¹⁰

Tableau III

Cinq types de solutions. Modèle de Michael Lauderdale¹⁴

interpersonnelles, par des réunions de personnel, par une discussion des problèmes, par la classification des buts, par des ateliers ...

Michael Lauderdale suggère cinq types de solution (tableau III). La première est "la relâche", comme changer de routine, de travail, prendre ses vacances, s'acheter une nouvelle voiture, aller au cinéma ... Elle est temporaire au sens où il n'y a pas beaucoup de modifications internes ou externes. C'est la moins risquée de toutes les réponses, de toutes les actions que l'on peut prendre et celle qui est la plus fréquemment utilisée. La deuxième solution est "le compromis", dans lequel on change un peu les attentes qu'on peut avoir et un peu les conditions de travail, tout en demeurant dans le même milieu de vie. La troisième solution est "le nouveau départ", la nouvelle tentative : on change d'hôpital, de conjoint. Il n'y a pas de changement intérieur, seules les conditions extérieures sont modifiées. Le risque, on le sait bien, c'est de répéter exactement ce que l'on a fait auparavant. La quatrième solution est "le voyage intérieur", par un changement de vie, par une démarche de psychothérapie. Au fond il s'agit de se changer soi-même plutôt que de changer l'environnement. La dernière solution est "la mutation". C'est un changement profond tant dans les conditions extérieures que dans les conditions intérieures. Plus dramatique

et plus risquée cette solution requiert un grand investissement d'énergie. Après cette expérience parfois pénible, l'individu apprend à travailler différemment et à vivre plus harmonieusement. Ce tableau montre qu'il n'y a pas qu'une seule solution au syndrome d'épuisement chacune ayant ses avantages et ses désavantages. On peut utiliser "la relâche" pour réfléchir un peu, souffler et ensuite passer à des "compris", etc. Ce qui est certain, c'est qu'il faut prendre action sinon on reste au point zéro (tableau III), là où le syndrome ne peut que s'intensifier.

Conclusion

Nous croyons que le syndrome d'épuisement est un phénomène qui mérite d'être reconnu et traité d'une façon particulière.

Summary

This article gives a precise description of what is the burn-out in order to help physicians to treat it adequately. The authors go back in the past and using the medical model, they discuss ethiological factors, the protean symptomatology, the stages of the syndrome, the diagnostic criterias and the differential diagnosis. Finally they mention solutions, grouping them in two diagrams. In conclusion they recognize that the burn-out syndrome is a distinct entity which requires an intervention.

Bibliographie

1. Fontaine J. G. : Le médecin, sa naissance, sa sexualité, sa mort. *Union méd. Can.*, 1980 ; 109 (11) : 1659-1664.
2. Fontaine J.G. : Les hauts et les bas de la vie psychique à quarante ans. *Congrès F.M.O.Q.*, Montréal, novembre 1978. *Sonomed* 1979.
3. Mac Bride A. : La dépression d'épuisement : phénomène possible ? probable ? inévitable ? *Santé mentale Can.*, mars 1983.
4. Freudenberger H.J. : *Burn-out. The high cost of high achievement.* Anchor Press, New York, 1980.
5. Edelwich J., Brodsky A. : *Burn-Out : stages of disillusionment in the Helping Professions.* Human Sciences Press, New York, 1980.
6. Morrow L. : The Burn-out of Almost Every one. *Time Newsmagazine*, 21 sept. 1981, p.96.
7. Daley M.R. : Burn-out : smoldering problems in protective services. *Soc. Casewk.*, sept. 1979 ; 375-379.
8. Pines A., Maslach C. : Characteristics of Staff Burn-out in Mental Health Settings. *Hospital & Community Psychiatry*, 4 avril 1978 ; 233-237.
9. McCue D. : The effect of stress on physicians and their medical practice. *New Eng. J. Med.*, 1982 ; 306 (8) : 458-463.
10. Maslach C. : The Client Role in Staff Burn-out. *J. Soc. Issues*, 1978 ; 34 (4).
11. Mawardi B.H. : Satisfaction, Dissatisfaction, and Causes of Stress in Medical Practice. *JAMA*, avril 1979 ; 241 : 1483-1489.
12. Lauderdale M. : *Strategies for Personal and Organizational Life. Speculations on Evolving Paradigms.* Learning Concepts, University Associates, Austin, Texas, 1982, p. 331.
13. Veninga M., Spradley J. : *The Work Stress Connection. How to Cope with Job Burn-out.* Little, Brown and Co., Boston 1981, p. 36-73.
14. Friedman M., Rosenman R. : *Type A behavior and your heart.* Alfred Knopf, New York, 1974.
15. Merville V.O. : The Physician's Own Well-Being. *Annals RCPSC*, juillet 1981 ; 14 (4) : 277-281.
16. Levinson D. : *The Seasons of Man's Life.* Alfred Knopf, New York, 1978.

Évaluation des risques et traitement des complications cardiaques de la chirurgie non cardiaque

André Lapierre⁽¹⁾ et Gilles Beauchamp⁽²⁾

Résumé

La chirurgie a fait des progrès importants au cours des derniers 20 ans, mais aussi tout l'arsenal thérapeutique cardiaque, si bien que des patients que l'on n'osait pas opérer peuvent aujourd'hui l'être. Il apparaît important de bien identifier les cas à risque et de les préparer de façon adéquate. Dans les cas où les complications surviennent, il s'agit de les repérer précocement et de les traiter efficacement. Cette revue fait le point sur les connaissances actuelles de l'évaluation et de la préparation des malades à subir une intervention chirurgicale non cardiaque.

nant la survenue de complications, il lui faut prévoir le meilleur traitement.

Évaluation pré-opératoire du risque cardiaque

Le type de cardiopathie présenté par le patient influence de façon différente le risque chirurgical, de même que l'âge du patient, la nature et les circonstances de l'intervention chirurgicale. Il semble bien qu'une analyse multivariée de l'importance relative de chacun de ces facteurs représente la meilleure approche.

La maladie coronarienne

Une histoire antérieure d'infarctus du myocarde augmente de façon importante le risque d'infarctus et de mortalité péri-opératoire. Dans l'étude de Tarhan³, sur 32 877 patients opérés en 1967 et 1968, 6,6% de ceux qui avaient une histoire antérieure d'infarctus développèrent un autre infarctus en période post-opératoire, comparativement à 0,13% des patients qui n'avaient pas d'antécédent de maladie coronarienne. De plus, la période de temps écoulé depuis cet infarctus joue un rôle primordial puisque le pourcentage d'infarctus péri-opératoire était de 37% en dedans de 3 mois, de 16% entre 3 et 6 mois et de 5% au-delà de 6 mois. Le risque n'est pas moins grand pour l'infarctus sous-endocardique par rapport à l'infarctus trans-mural¹. Cependant, des études très récentes suggèrent une diminution de ce risque présumé due à une meilleure évaluation et un meilleur traitement de ce type de patient. Wells et Kaplan⁴, par exemple, ne rapportent pas d'infarctus, mais un risque de 15% d'arythmie auriculaire et ventriculaire chez 48 patients opérés en dedans de 3 mois d'un infarctus, tandis que Rao⁵ rapporte un pourcentage d'infarctus de 8% en dedans de 3 mois et de seulement 3,5% entre 3 et 6 mois. Précisons, toutefois, que ces deux études ne mentionnent pas le type d'intervention et les autres facteurs de risque cardiaque.

La présence d'angine stable ne semble pas augmenter le risque chirurgical de façon générale⁶. Cependant, aucune étude n'a établi une corrélation précise entre

Le système cardio-vasculaire du patient anesthésié qui subit une intervention chirurgicale est soumis à de nombreux stress : dépression respiratoire et myocardique ; variation de la température corporelle, de la tension artérielle, du volume sanguin et de l'activité du système nerveux autonome entre autre. Ainsi, il n'est donc pas étonnant que la majorité de la mortalité péri-opératoire soit d'origine cardio-vasculaire. Chez le patient atteint d'une cardiopathie, les risques sont encore plus importants.

Plusieurs études ont tenté d'évaluer le risque du patient soumis à la chirurgie. La plupart des études connues sont rétrospectives. Toutefois, l'étude de Goldman¹ nous apparaît particulièrement importante en ce qu'elle a permis d'établir une base scientifique plus solide pour l'évaluation et le traitement de ces risques dont la prévalence est demeurée étrangement identique depuis 20 ans malgré des interventions de plus en plus ambitieuses.

L'évaluation pré-opératoire faite par l'interniste, ou le cardiologue, ou le chirurgien, devrait tenir compte de plusieurs aspects². Premièrement, à partir de l'histoire, de l'examen physique, de l'électrocardiogramme de repos et de la radiographie pulmonaire, il lui faut prédire d'une façon aussi précise que possible les risques de complications cardiaques. Deuxièmement, les risques étant connus, il lui revient de recommander un traitement particulier et un monitoring précis pour la période pré-opératoire ou post-opératoire. Enfin, adve-

1) M.D. Département de médecine, service de cardiologie, hôpital Maisonneuve-Rosemont, Université de Montréal

2) M.D. Département de chirurgie, service de chirurgie thoracique, hôpital Maisonneuve-Rosemont, Université de Montréal.

Tirés à part :

Docteur Gilles Beauchamp, département de chirurgie, hôpital Maisonneuve-Rosemont, 5415, boul. de l'Assomption, Montréal (Québec) HIT 2M4

Article reçu le : 16.11.83

Avis du comité de lecture le : 9.1.84

Acceptation définitive le : 25.1.84

la classe fonctionnelle de l'angineux et le risque opératoire. Goldman affirme que le patient ayant une angine de classe II, sans autre facteur de risque, présente habituellement peu de problème, alors que le patient de classe IV est un patient à très haut risque, sans que ce risque soit davantage caractérisé². Nous considérons cependant que l'angine instable représente un risque aussi important qu'une histoire d'infarctus récent³.

Après le pontage aorto-coronarien, de nombreuses études rapportent un risque peu élevé de complications cardiaques advenant une intervention non cardiaque. Ainsi, McCollom et Hall⁷ rapportent une évolution favorable chez 60 patients ayant subi une opération non cardiaque après une revascularisation du myocarde. Soixante-douze interventions chirurgicales furent complétées sans mortalité péri-opératoire. Vingt-trois des 60 patients eurent leur première opération non cardiaque durant la même hospitalisation que la chirurgie coronarienne. L'intervalle moyen entre les deux opérations était alors de 17 jours (variant de 12 à 23 jours). Les 27 autres patients eurent leur première intervention après plusieurs mois (8½ mois, variant de 2 à 24 mois).

Insuffisance cardiaque pré-opératoire

L'insuffisance cardiaque pré-opératoire représente une autre cause importante de complications post-opératoires. Une histoire d'oedème pulmonaire, une classe fonctionnelle IV/IV, un galop ventriculaire, la distension des jugulaires et les signes d'insuffisance cardiaque à l'examen déterminent une probabilité d'oedème pulmonaire post-opératoire variant entre 23 et 35%². Sur 36 patients avec oedème pulmonaire en période post-opératoire étudiés par Goldman, 14 sont décédés durant l'hospitalisation. Quinze de ces 36 patients avaient déjà présenté de l'insuffisance cardiaque et 19 des 21 autres patients avaient plus de 60 ans.

Il est donc très inhabituel pour un patient de moins de 60 ans de développer un oedème pulmonaire en période post-opératoire en l'absence d'histoire d'insuffisance cardiaque. Chez les plus de 60 ans, cette complication survient chez ceux qui ont un électrocardiogramme de repos anormal et qui subissent des interventions abdominales ou thoraciques majeures. Même en l'absence de chiffres précis, l'observation suggère que les patients dont l'insuffisance cardiaque est bien contrôlée en période pré-opératoire courent un risque beaucoup moins élevé que ceux dont l'insuffisance cardiaque n'est pas bien contrôlée. Une partie de la morbidité et de la mortalité post-opératoires chez ces patients est attribuable à l'incidence plus élevée de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire⁸. Les patients atteints d'une valvulopathie présentent un risque de complications car-

diaques plus élevé⁹, en partie secondaire à la dysfonction ventriculaire sous-jacente¹⁰. En période péri-opératoire, environ 20% des patients qui ont une valvulopathie importante aggraveront ou présenteront une insuffisance cardiaque, souvent précipitée par la survenue de tachyarythmie supra-ventriculaire¹¹.

Le risque opératoire des patients ayant une prothèse valvulaire n'a pas été bien étudié. Cependant, on sait que ces valves ne présentent pas les caractéristiques hémodynamiques d'une valve normale et les patients qui en sont porteurs présentent des degrés variables de dysfonction myocardique en rapport avec la durée d'évolution de leur valvulopathie et les effets parfois négatifs de la chirurgie cardiaque. Il est probable que l'évaluation pré-opératoire plus systématique de la fonction ventriculaire par ventriculographie isotopique nous permettra dans l'avenir de mieux quantifier le risque présenté par ces malades¹².

Les arythmies pré-opératoires

La présence d'extrasystoles ventriculaires ou d'autres arythmies sur l'électrocardiogramme de repos pré-opératoire augmente le risque de complications cardiaques péri-opératoires. Ainsi, Goldman a observé que les patients présentant plus de 5 extrasystoles ventriculaires sur n'importe quel tracé pré-opératoire avaient une mortalité opératoire cinq fois plus élevée¹. Cependant, ces patients mouraient de complications ischémiques et congestives et non pas nécessairement de complications arythmiques. Ceci corrobore ce que l'on retrouve chez les patients en général, à savoir que la présence d'arythmies ventriculaires chez le coronarien est le signe d'une coronaropathie et d'une dysfonction ventriculaire gauche grave^{13,14}. En l'absence de coronaropathie sous-jacente, la présence d'extrasystoles ventriculaires ne devrait pas augmenter le risque chirurgical¹⁵. De la même façon, la simple présence d'une fibrillation auriculaire, d'un flutter auriculaire et d'autres arythmies supra-ventriculaires chroniques en l'absence de cardiopathie sous-jacente n'augmente pas la mortalité opératoire¹⁶.

Âge et nature de l'intervention chirurgicale

S'il est vrai que l'âge augmente la probabilité des facteurs de risque déjà mentionnés, il ressort de nombreuses études que l'âge en soi est un déterminant très important de complications cardiaques¹⁷. Ainsi, le patient âgé de plus de 70 ans présenterait un risque environ dix fois plus élevé que le patient plus jeune⁶. La nature de l'intervention chirurgicale joue un rôle important, les complications étant plus probables après une intervention abdominale ou thoracique majeure ou une chirurgie aortique, alors qu'une prostatectomie, une herniorraphie ou une hystérectomie présentent moins de

complications⁵. Les interventions sur les yeux, les oreilles, le nez et la gorge entraînent une faible mortalité péri-opératoire¹⁸. En corollaire, les patients qui développent des problèmes cardiaques post-opératoires souvent présentent des problèmes chirurgicaux qui viennent précipiter ou compliquer leur condition cardiaque. Enfin, les complications cardiaques en général sont jusqu'à quatre fois plus fréquentes lors d'intervention en catastrophe, comparativement à la chirurgie dite élective¹.

Analyse multivariée du risque

Dans une étude de 1 001 patients âgés de plus de 40 ans ayant subi une intervention majeure non cardiaque et non neurologique, Goldman a identifié 9 variables pouvant prédire de façon indépendante la survenue de complications post-opératoires, à partir de l'histoire, de l'examen physique, de l'électro-cardiogramme, des analyses de laboratoire de routine et du type d'opération¹. Il a élaboré un système de pointage selon l'importance relative de chacun de ces facteurs de risque et qui permet de diviser ces patients en 4 grandes classes (tableau I). Ainsi, plus de la moitié de ces patients se retrouvent dans la classe 1 (0 à 5 points) ou 99% des patients ne présentent pas de complication ou seulement des complications cardiaques mineures, 0,7% sont affligés de complications cardiaques majeures (infarctus du myocarde, oedème pulmonaire, tachycardie ventriculaire) et 0,2% décèdent. Chez les patients de classe II (6 à 12 points), la probabilité d'une complication majeure, mais non fatale, est de 5% et la probabilité d'une mort cardiaque de 2%. Dans la classe III (13 à 25 points), la probabilité d'une complication majeure et non fatale est de 11%, le risque de mortalité cardiaque demeurant plutôt bas à 2%. Enfin, chez les patients de classe IV (26 points ou davantage), on retrouve une probabilité de complications cardiaques majeures non fatales de l'ordre de 22%. Quant à elle, la mortalité cardiaque est de 56%. En effet, dans cette série, 10 des 19 morts secondaires à des complications cardiaques se retrouvaient chez les 18 patients (sur 1 001 patients) de la classe IV. Il semble que l'utilité de cet index soit réelle puisqu'elle a été confirmée par d'autres études^{19,20}. Cet index serait plus précis que celui proposé par la Société américaine des anesthésistes qui est certainement moins détaillé que celui proposé par Goldman (tableau II). Ainsi, chez les patients ayant présenté un infarctus du myocarde dans les derniers 6 mois, l'index de Goldman permet de subdiviser ces patients en patients à haut risque et patients à risque moins élevé, selon que ces patients présentent ou ne présentent pas des problèmes d'insuffisance cardiaque et/ou d'arythmie. Ceci rejoint ce que l'on connaît de l'évolution naturelle de l'infarctus selon que celui-ci est compliqué ou non compliqué²¹.

Il importe de préciser qu'un certain nombre de facteurs ne jouent pas de rôle significatif, par exemple l'hypertension, l'hyperlipidémie ou le tabagisme, ou même l'angine stable sauf pour les patients de classe IV¹.

Modifications des risques

En se référant au tableau I, on se rend compte qu'on peut faire passer un patient d'une classe à une autre en s'attardant à traiter certains facteurs de risque modifiables. Ainsi, en est-il de l'insuffisance cardiaque et du temps écoulé depuis un récent infarctus. Nous allons discuter un à un ces différents facteurs après quelques considérations sur le monitoring opératoire.

Monitoring hémodynamique

Bien qu'il n'ait jamais été démontré avec chiffres à l'appui que le monitoring per-opératoire en diminue la mortalité, il se dégage de la littérature un certain nombre de recommandations quant à son utilisation. Le monitoring électrocardiographique est maintenant d'usage courant en salle d'opération. L'utilisation simultanée de D₂ et de V₅ est idéale. Si l'on dispose d'un seul canal, on peut soit passer alternativement de l'un à l'autre ou encore utiliser la dérivation DM5 qui consiste à placer une électrode positive sur la ligne axillaire antérieure gauche au niveau du 5^e espace intercostal et une électrode négative au centre du manubrium ou, à défaut, au niveau de l'épaule droite²². Dans le cas du chirurgie majeure, particulièrement chez les patients à haut risque, il est d'usage maintenant de compléter ce monitoring par l'emploi d'une canule intra-artérielle et la pose d'un cathéter de Swan Ganz au niveau de l'artère pulmonaire. Ainsi, tous les patients de classe IV de Goldman et ceux qui, dans la classe III, présentent une insuffisance cardiaque importante, une sténose aortique significative ou qui ont fait un infarctus il y a moins de 6 mois, devraient bénéficier de ce monitoring pendant la période opératoire et pendant 48 heures en post-opératoire². On connaît bien maintenant l'utilité de suivre les pressions de remplissage du ventricule gauche comme moyen de détecter très précocement les problèmes de surcharge ou d'hypovolémie ainsi que les problèmes d'ischémie et de dysfonction ventriculaire gauche.

Maladie coronarienne

Nous croyons qu'une épreuve d'effort faite de façon routinière comme évaluation pré-opératoire des patients qui ont une histoire d'angine ou d'infarctus peut nous aider à classer ces patients de façon plus objective, selon la classe fonctionnelle de la "New York Heart Association" ou de la "Canadian Cardiovascular Society"²³. Pour les patients qui sont de classe III ou IV,

Tableau I

Index de risque cardiaque*

Facteurs	
1. Histoire	Points
a) Âge > 70	5
b) Infarctus < 6 mois	10
2. Examen physique	
a) B3 ou distension jugulaire	11
b) Sténose aortique importante	3
3. Électrocardiogramme	
a) Rythme autre que sinusal	7
b) > 5 ESV/min	7
4. État général	
a) PO ₂ < 60	3
b) PCO ₂ > 50	
c) K ⁺ < 3	
d) BUN > 50	
e) Créatinine > 3	
f) SGOT anormaux, hépatopathie chronique, alitement prolongé	
5. Opération	
a) Urgente	4
b) Intra-thoracique, intra-abdominale ou aortique	3
Total	53

*adapté de Goldman^{1,2}

Tableau II

Classification de l'Association américaine d'anesthésie

1. Patient normal
2. Patient affecté d'une maladie systémique mineure
3. Patient affecté d'une maladie systémique sévère limitant les activités mais non invalidante
4. Patient affecté d'une maladie systémique invalidante et potentiellement fatale en n'importe quel moment
5. Patient moribond avec survie inférieure à 24 heures avec ou sans opération

Dans le cas d'une intervention urgente, on fait suivre le chiffre d'un E (Emergency)

qui présentent des modifications électriques et cliniques suggérant la probabilité d'une coronaropathie tritonculaire ou d'une sténose du tronc commun, il faut songer à soumettre ces patients à une coronarographie, en vue d'une revascularisation éventuelle si l'âge, la condition générale et la fonction myocardique le permettent. Chez certains patients qui ne peuvent subir de test d'effort en raison d'une limitation extracardiaque, une coronarographie d'emblée peut s'avérer nécessaire chez ceux qui semblent très symptomatiques. Le rôle de la médecine nucléaire, c'est-à-dire de l'utilisation de l'épreuve au thallium à l'effort ou de la ventriculographie isotopique à l'effort,

reste à déterminer, mais il semble que son pouvoir de détection de la maladie coronarienne grave soit supérieure à l'histoire seule ou combinée à l'électrocardiographie d'effort²⁴. Cette attitude nous paraît logique, mais ne s'appuie pas sur des chiffres précis puisque, encore une fois, la corrélation entre la classe fonctionnelle de l'angine, ou encore le nombre d'artères malades et le degré de dysfonction ventriculaire gauche d'une part, et le risque chirurgical d'une intervention non cardiaque d'autre part, n'a jamais été faite. On sait cependant que pour les patients ayant subi récemment un pontage aorto-coronarien, le risque d'une intervention non cardiaque semble plutôt bas.

Enfin, l'épreuve d'effort nous apparaît particulièrement nécessaire pour quantifier le seuil angineux par la détermination du double produit (fréquence cardiaque x pression artérielle). Fort de cette information, l'anesthésiste pourra éviter les complications d'origine ischémique en contrôlant les paramètres de façon à les maintenir constamment en deçà du seuil angineux.

L'hypertension

Chez les patients dont la pression est stabilisée et chez qui la pression diastolique est inférieure à 110 mmHg, l'hypertension en soi ne semble pas jouer de rôle majeur en l'absence de complications cardiaques, rénales ou cérébrales importantes²⁵. Pendant longtemps, la littérature a fait état d'une controverse sur le maintien ou le retrait des hypotenseurs en période pré-opératoire. Cette controverse semble s'être atténuée et l'on recommande maintenant de maintenir les hypotenseurs jusqu'à l'intervention, y compris le matin même de l'intervention. Ceci est particulièrement vrai pour les Bêta-bloqueurs dont l'arrêt est considéré comme étant plus dangereux qu'utile. Cependant, il faut veiller à prévenir l'hypovolémie qui se manifeste par l'hypotension orthostatique, la tachycardie et l'élévation du BUN, ainsi que l'hypokaliémie, surtout si le patient est digitalisé.

L'arythmie

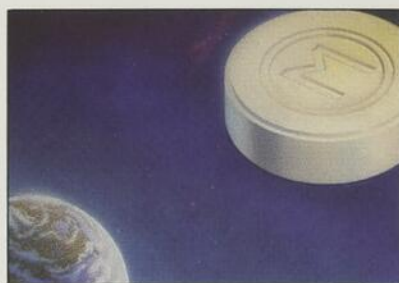
Les arythmies ventriculaires semblent associées à une mortalité péri-opératoire particulièrement élevée, parce que ces patients sont également ceux qui souffrent d'une maladie coronarienne grave avec une dysfonction ventriculaire gauche importante. Ils présentent donc une incidence péri-opératoire plus élevée d'infarctus et d'oedème aigu du poumon². Étant donné qu'une médication antiarythmique prophylactique n'influence pas la survenue de ce type de complications, bien au contraire, étant donné l'effet cardio-dépresseur de la plupart de ces médicaments, il est conseillé de limiter l'emploi prophylactique de la Xylocaïne aux patients qui ont une histoire d'arythmie ventriculaire symptomatique et traités les facteurs pré-

Seldane®

terfénadine



L'ANTIHISTAMINIQUE NON SÉDATIF
LE PLUS PRESCRIT
AU MONDE!



Seldane[®]

terfénadine

Soulagement sans sédation des allergies.†

Efficacité prouvée à travers le monde

Des essais cliniques menés dans 10 pays à travers le monde ont montré que: "...la terfénadine exerce une action thérapeutique égale et parfois supérieure à celle des antihistaminiques thérapeutiques classiques..."¹

Très efficace contre la rhinite allergique

La compilation de 12 importants essais cliniques à double insu regroupant 1486 patients confirme l'efficacité de Seldane contre la rhinite allergique.² Il a été démontré que Seldane était aussi efficace et même plus efficace que le traitement antihistaminique classique pour soulager les symptômes, les éternuements, l'irritation oculaire et l'écoulement nasal associés à la rhinite, sans provoquer plus de sédation que le placebo.^{2,3}

Très efficace contre les allergies cutanées

Les études à double insu menées avec Seldane ont montré de façon constante et concluante une baisse marquée de la démangeaison ainsi que du nombre et de la taille des papules associées aux réactions allergiques cutanées.^{4,5} Des doses de 60 mg de Seldane ont diminué de presque 90% les papules causées par l'histamine.⁶

Soulagement rapide des symptômes

Seldane entraîne un soulagement rapide significatif des symptômes. Les premiers signes de soulagement se manifestent 1 à 2 heures après l'administration de la dose et l'effet maximal est atteint en 4 à 6 heures. Cela lui confère un avantage marqué sur l'antihistaminique non sédatif à action prolongée qui exige un délai pouvant aller jusqu'à 5 jours avant que ne se manifeste un soulagement thérapeutique important.⁷⁻¹⁰

Demi-vie significativement plus courte

Une demi-vie d'élimination d'environ 20 heures seulement permet de procéder aux tests cutanés après quelques jours au lieu de devoir attendre plusieurs semaines comme c'est le cas avec les antihistaminiques non sédatifs à action prolongée.¹¹

Seldane[®]

Soulagement des allergies sans sédation†

comprimés terfénadine 60 mg
suspension terfénadine 6 mg/mL

Inhibiteur des récepteurs H₁ de l'histamine.

Renseignements posologiques

INDICATIONS: Soulagement des symptômes de la pollinose aiguë (rhinite saisonnière, rhume des foins, rhinoconjonctivite) et des allergies cutanées.

CONTRE-INDICATIONS: Hypersensibilité connue au médicament.

PRÉCAUTIONS: Bien que les études menées sur la reproduction animale n'aient révélé aucun effet délétère, la terfénadine, comme la plupart des autres médicaments, ne doit pas être utilisée pendant la grossesse ou l'allaitement à moins que, selon l'opinion du médecin, les avantages anticipés ne l'emportent sur les risques encourus. L'administration aux enfants pendant des périodes d'une semaine ou plus ou à des enfants de moins de trois ans, doit être faite sous surveillance médicale.

EFFETS SECONDAIRES: Des maux de tête et de légers troubles gastro-intestinaux ont parfois été signalés. Une somnolence a parfois été signalée chez les enfants.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE: Aucun surdosage n'a été signalé. Des doses quotidiennes de 600 mg ont été bien tolérées et n'ont suscité que des symptômes bénins. L'arrêt du médicament, le lavage gastrique et le traitement symptomatique sont recommandés si l'on soupçonne un surdosage.

POSOLOGIE: COMPRIMÉS: Adultes et enfants de plus de 12 ans: 1 comprimé matin et soir. SUSPENSION: Adultes et enfants de plus de 12 ans: 2 cuillerées à thé (60 mg) matin et soir. Enfants de 7 à 12 ans: 1 cuillerée à thé (30 mg) matin et soir. Enfants de 3 à 6 ans: ½ cuillerée à thé (15 mg) matin et soir. L'administration aux enfants doit être limitée à des périodes d'une semaine ou moins, sauf indication contraire du médecin.

PRÉSENTATION: Chaque comprimé blanc, plat, rond, contient 60 mg de terfénadine. Flacons de verre ambré de 100 et 500 comprimés. Chaque mL de suspension blanche contient 6 mg de terfénadine. Flacons de verre ambré de 100 mL.

RÉFÉRENCES:

1. Raimondo, N.H.: Evaluation of the efficacy of and tolerance to terfenadine

versus placebo and oxatomide in acute rhinites. *Sem Med.* **154**:394-407, 1984.

2. Woodward, J.K.: Terfenadine, a new non-sedating H₁ receptor antagonist. *Allergia.* **31**(1):49-50, 1984 (Abstr).

3. Backhouse, C.L. et coll.: Terfenadine in allergic rhinitis. A comparative trial of new antihistamine versus chlorpheniramine and placebo. *Practitioner.* **226**:347-349, 1982.

4. Cerio, R., Lessof, M.H.: Treatment of chronic idiopathic urticaria with terfenadine. *Clin Allergy.* **14**:139-141, 1984.

5. Krause, L.B., Shuster, S.: The effect of terfenadine on dermatographic wealing. *Brit J Dermatol.* **110**:73-79, 1984.

6. Hüther, K.J. et coll.: Inhibitory activity of terfenadine on histamine-induced skin wheals in man. *Europ J Clin Pharmacol.* **12**: 195-199, 1977.

7. Monographie, Comprimés et Suspension Seldane, Merrell Dow Pharmaceuticals (Canada) Inc., 7777 Keele Street, Concord, Ontario, 21 mars 1984.

8. Trzeciakowski, J.P., Levi, R.: Antihistamines. Dans: Middleton, E. et coll, eds. *Allergy Principles and Practice*, 2^e éd., pp. 579-582, 1983.

9. Richards, D.M. et coll.: Astemizole. A review of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy. *Drugs.* **28**:38-61, 1984.

10. Howarth, P.H. et coll.: Astemizole. A potent histamine H₁-receptor antagonist: effect in allergic rhinoconjunctivitis, on antigen and histamine induced skin weal responses and relationship to serum levels. *Brit J Clin Pharmacol.* **18**:1-8, 1984.

11. Woodward, J.K., Munro, N.L. Terfenadine, the first non-sedating antihistamine. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* **32** (II), 1982.

Monographie sur demande.

†Fréquence de sédation comparable à celle du placebo.

Merrell MERRELL, PRODUITS PHARMACEUTIQUES
Merrell Dow Pharmaceuticals (Canada) Inc.,
Concord, Ontario, L4K 1Y7



pitants, tels l'hypokaliémie, l'hypoxie, l'hypercapnie, l'acidose, l'alcalose, l'ischémie ou l'insuffisance cardiaque. La demi-vie de la Xylocaine peut être augmentée en présence d'une diminution du débit cardiaque secondaire à l'emploi de l'anesthésie; les effets secondaires de type neurologique peuvent être facilement masqués. Il est donc suggéré d'administrer des doses conservatrices, v.g. : une perfusion de 2 mg/min plutôt que 4 mg/min. Les médicaments antiarythmiques que le patient prenait déjà devraient être administrés le matin même de l'intervention et recommencés aussitôt que possible après chirurgie. Ainsi, on peut administrer la Quinidine en intramusculaire et la Procainamide en perfusion intra-veineuse. La détermination des niveaux sériques de la médication antiarythmique peut s'avérer parfois très utile.

La digitalisation prophylactique chez les patients qui ont une histoire d'arythmie supra-ventriculaire demeure controversée. Pour certains, cette digitalisation n'est pas toujours efficace d'une part, et d'autre part, elle est source de confusion s'il survient des arythmies ventriculaires post-opératoires¹². Pour d'autres, cependant, cette digitalisation est préférable chez les patients et très haut risque, soit les patients atteints de valvulopathie chez qui la survenue d'une arythmie s'avérerait catastrophique, ou encore ceux qui ont une histoire franche de tachycardie auriculaire paroxystique².

Valvulopathie et prothèse valvulaire

Les patients affligés d'une sténose aortique ou d'une sténose mitrale significative et symptomatique, entraînant une incapacité fonctionnelle de classe III ou IV/IV, devraient être évalués en vue d'une chirurgie valvulaire avant d'être soumis à d'autres interventions électives. L'échocardiographie nous apparaît particulièrement utile et aide à décider de l'utilité de pousser l'investigation jusqu'au cathétérisme. Si l'intervention non cardiaque s'avère urgente, un monitoring hémodynamique complet avec ligne intra-artérielle et Swan Ganz est indiqué. Il en est de même de l'insuffisance mitrale et aortique.

Les patients ayant une prothèse valvulaire ont souvent un certain degré de dysfonction valvulaire et de dysfonction myocardique résiduelles. Une bonne façon d'apprécier la fonction ventriculaire, chez ces patients de même que chez les valvulaires en général, est de recourir à une ventriculographie isotopique qui nous donne une bonne idée de la fraction d'éjection. Une fraction d'éjection inférieure à 40% devrait nous pousser à nous assurer de l'optimisation du traitement médical pré-opératoire et à utiliser un monitoring hémodynamique agressif, particulièrement chez ceux dont la fraction d'éjection est inférieure à 30%.

L'endocardite bactérienne est une complication éventuelle chez ce type de patients. "L'American Heart Association" a publié un certain nombre de recommandations à ce sujet^{26,27}. On recommande une prophylaxie anti-bactérienne chez les patients souffrant d'une valvulopathie ou ayant une prothèse valvulaire, s'il y a incision et drainage d'un site infecté, s'il y a chirurgie ou biopsie du tractus gastro-intestinal inférieur ou de la vésicule biliaire, ou encore lors d'intervention génito-urinaire en présence de bactériurie. Pour les patients atteints d'une valvulopathie, cette prophylaxie antibactérienne n'est pas nécessaire dans les accouchements par voie vaginale, pour une endoscopie du tractus gastro-intestinal supérieur sans biopsie, pour une biopsie per-cutanée du foie, une proctoscopie, une sigmoïdoscopie, un lavement baryté, un examen pelvien, une dilatation et curetage de l'utérus et la mise en place ou le retrait sans complication d'un appareil intra-utérin. Cependant, une telle prophylaxie est recommandée lorsque ces interventions se font chez des patients ayant une prothèse valvulaire. On conseille également une prophylaxie dans les cas de sténose aortique sous-valvulaire, de prolapsus mitral avec insuffisance et dans la plupart des cardiopathies congénitales.

Un autre problème, c'est celui de l'anticoagulation chez les patients ayant une prothèse. La recommandation la plus simple est d'arrêter ceux-ci 2 jours avant l'opération et de les recommencer un à 3 jours après, ce qui donne un taux de complications hémorragiques de 13% avec très peu de complications thrombo-emboliques²¹. Chez les patients ayant une prothèse à disque, surtout en position mitrale, on conseille plutôt d'arrêter les anticoagulants 3 jours avant l'opération, de prendre la relève avec l'Héparine ou la Calciparine jusqu'à 6 heures avant l'opération, et de recommencer l'anticoagulation à l'Héparine 12 à 24 heures après l'intervention. Cette dernière approche donne un taux de complications hémorragiques semblable à la première, tout en prévenant très efficacement les complications thrombo-emboliques plus fréquentes avec ce type de prothèse²⁹.

Médication péri-opératoire

De façon générale, la tendance actuelle est de maintenir la médication habituelle du patient jusqu'au moment de l'opération et de la remplacer par une administration parentérale pendant la période où le patient ne peut absorber sa médication par voie orale. Il y a quelques années, on recommandait la cessation des Bêta-bloqueurs au moins 24 à 48 heures avant l'intervention. On craignait principalement la survenue d'une défaillance cardiaque gauche ou d'une hypotension³⁰. On s'est rendu compte cependant que l'arrêt des Bêta-bloqueurs entraînait souvent un syndrome de retrait avec hypersensibilité aux catécholamines, entre 24 et 48 heures après

la cessation du Propranolol par exemple³¹. Des études plus récentes ont démontré qu'on pouvait effectuer une opération cardiaque sans hypotension, défaillance cardiaque ou augmentation de la mortalité, chez les patients recevant du Propranolol jusqu'au moment de la chirurgie³². On suppose que l'on obtiendrait les mêmes résultats chez des patients subissant une intervention non cardiaque¹². Les principaux signes de retrait sont souvent peu spécifiques, en l'occurrence la tachycardie et l'hypertension, puisqu'on les retrouve également dans la surcharge liquidienne, l'hypoxie ou la sédation insuffisante du patient. Une fois ces conditions exclues, on peut administrer du Propranolol par tube nasogastrique si possible, ou encore par voie intra-veineuse, soit sous forme de bolus de 1 mg suivi de 1 mg aux 5 minutes, pour un total de 10 mg ou jusqu'à ce que les signes ou symptômes s'améliorent, et par la suite, 1 mg aux 20 à 60 minutes. On peut également, de façon peut-être plus simple, faire suivre une dose d'attaque de 5 à 10 mg administrés durant la première heure, d'une perfusion de 0,3 à 0,8 µg/kg/min, soit pour un patient de 70 kg, 0,02 à 0,05 mg/min ou 3 mg à l'heure^{33,34}.

On a déjà souligné la controverse entourant l'administration de Digoxin pour les problèmes d'arythmie supra-ventriculaire. Il en est de même dans la prévention de l'insuffisance cardiaque. Deutsh et Dalen³⁵ avaient proposé une digitalisation prophylactique chez tous les patients susceptibles de développer, d'après eux, de l'insuffisance cardiaque ou une tachyarythmie, i.e. essentiellement tous les patients souffrant de maladie athérosclérotique et/ou présentant une cardiomégalie radiologique, ou une hypertrophie ventriculaire gauche à l'électrocardiogramme. On avançait comme motif que les agents anesthésiques dépriment le myocarde, que la digitale est très efficace pour prévenir ou contrôler une tachyarythmie et finalement que l'augmentation du métabolisme et du stress associés à la chirurgie sont susceptibles de faire décompenser un coeur dont la réserve est déjà limitée. En contrepartie, Selzer et Cohn³⁶ soulignaient les risques d'intoxication digitalique en période post-opératoire à cause des problèmes d'hypoxie et d'hypovolémie. D'autre part, il manque d'évidence scientifique que la digitalisation prophylactique diminue l'incidence de tachyarythmie post-opératoire. La digitalisation prophylactique, présentement, n'est pas recommandée en dehors des cas que nous avons déjà mentionnés pour les problèmes de tachyarythmie. Elle nous apparaît cependant souhaitable en présence d'une fraction d'éjection inférieure à 30% ou même 40%, bien que cela reste à prouver. Elle est également conseillée dans les cas d'angine nocturne, de valvulopathie modérée ou grave, chez le patient âgé devant subir une pneumonectomie même en l'absence de cardiopathie associée, ou une histoire d'insuffisance cardiaque

documentée². Pour les patients qui sont déjà digitalisés, on recommande de cesser la digitale 24 heures avant l'intervention et de recommencer celle-ci en administration parentérale en période post-opératoire jusqu'à ce que le patient puisse l'absorber. Il est possible de remplacer le Lanoxin en période post-opératoire par des agents inotropes positifs, comme la Dobutamine ou la Dopamine, plus puissants que le Lanoxin, d'administration plus facile et moins arythmogènes. Lorsque le patient présente une fibrillation auriculaire, l'administration de Digitale est plus facile puisqu'on peut se fier alors davantage à la fréquence cardiaque pour en optimiser la posologie. L'administration de bolus de Lanoxin aux 12 heures en post-opératoire, guidée par la fréquence cardiaque apicale qui devrait être maintenue entre 80 et 100/min, nous apparaît plus efficace que l'administration aux 24 heures¹². L'administration des diurétiques oraux peut être remplacée par l'administration parentérale de Furosémide. Les préparations de Nitrate sublinguales ou orales à longue action peuvent être remplacées par de la Nitroglycérine I.V. ou en onguent dont les effets hémodynamiques sont plus soutenus et qui peut être éliminée facilement en présence d'effets secondaires indésirables. Les agents antiarythmiques, tels la Quinidine, la Procainamide et la Disopyramide, peuvent être administrés par voie parentérale. Cependant, il est peut-être plus simple et moins dangereux de leur substituer de la Xylocaine en période post-opératoire. Chez les patients ayant un pacemaker permanent, il existe un risque d'endocardite ainsi que d'interférence électrique par l'emploi de l'électro-cautère. On suggère, à ce sujet, de placer la plaque indifférente le plus loin possible du pacemaker, d'utiliser l'électro-cautère pour des durées brèves d'une à 2 secondes et à plus de 12 pouces de distance. Une autre solution, c'est de convertir le pacemaker en mode de fonctionnement fixe par l'emploi d'un aimant positionné extérieurement sur le boîtier du pacemaker. C'est de cette façon d'ailleurs qu'on détermine son bon fonctionnement en pré-opératoire lorsque le rythme du patient est plus rapide que celui du pacemaker. Bien que "l'American Heart Association" ne recommande pas l'emploi systématique d'une antibiothérapie prophylactique, certains auteurs recommandent quand même leur utilisation dans les cas très infectés, comme le drainage d'un abcès¹².

Anesthésie

L'anesthésiste moderne, surtout s'il a eu et s'il a encore l'occasion d'endormir des patients qui ont à subir une intervention cardiaque, est certainement le mieux qualifié pour déterminer quels sont les agents anesthésiques de choix compte tenu de la condition cardiaque. On n'a pas non plus à lui rappeler qu'il faut éviter l'hypotension ou l'hypoxémie per-opératoire... On sait maintenant que le risque d'hypoten-

sion per-opératoire n'est pas différent que l'on utilise une anesthésie générale ou une anesthésie spinale³⁸; celle-ci ne permet pas toujours d'administrer une sédation de façon satisfaisante à certains patients chez qui l'on augmente ainsi les risques d'ischémie myocardique. Cependant, la littérature suggère que les risques d'aggravation d'une insuffisance cardiaque sont moindres avec ce genre d'anesthésie⁶.

Traitement des complications post-opératoires

Les principales complications post-opératoires sont les arythmies ventriculaires et supra-ventriculaires, l'hypertension, la défaillance cardiaque et l'infarctus du myocarde. Nous avons déjà parlé des arythmies ventriculaires. Nous insistons sur l'importance de corriger les facteurs précipitants, tels l'hypoxie, l'hypokaliémie, l'hypercapnie, l'acidose, l'alcalose, l'ischémie, la défaillance ventriculaire gauche et la surcharge liquidienne. Si l'arythmie ne cause pas d'angine, d'insuffisance gauche ou d'hypotension, il n'est pas toujours nécessaire de la traiter, à moins qu'elle ne soit maligne comme la tachycardie ventriculaire, le phénomène R/T, les extrasystoles en couplets ou multifocales. Les tachyarythmies supra-ventriculaires sont secondaires à des problèmes extra-cardiaques, tels l'infection, une médication arythmogène (v.g. : l'Aminophylline), les anomalies électrolytiques ou l'hypoxie dans plus de 70% des cas. Une fois ces facteurs déclenchants corrigés, si l'arythmie persiste, l'utilisation de Verapamil, Propranolol ou Lanoxin est habituellement satisfaisante. On préférera le Lanoxin lorsqu'il existe une dysfonction ventriculaire gauche significative. Une étude très récente, cependant, suggère que l'emploi du Verapamil, même chez les patients en défaillance ventriculaire gauche avec des fractions d'éjection variant entre 16 et 42%, soit possible à petites doses, soit un bolus de 0,1 mg/kg suivi d'une perfusion de 0,005 mg/kg/min pendant 20 minutes³⁹. Ce résultat demande confirmation cependant. Lorsque la fonction ventriculaire gauche du patient n'est pas connue, une étude échographique au lit du malade peut s'avérer parfois fort utile. La cardioversion électrique devient nécessaire en présence d'hypotension ou d'œdème pulmonaire. Près de la moitié des patients qui développent une tachycardie supra-ventriculaire post-opératoire décèdent à cause de la condition sous-jacente plutôt qu'en raison de l'arythmie elle-même⁴⁰. Chez les patients qui n'ont pas de cardiopathie significative et chez qui la tachyarythmie est survenue pour une première fois en post-opératoire, il est habituellement possible de cesser la médication antiarythmique quelques jours avant leur congé. Les problèmes d'hypertension post-opératoire surviennent en deux phases, une première phase immédiatement après la dis-

parition de l'effet anesthésique, et une seconde phase entre 24 et 48 heures après l'intervention lorsque le patient mobilise ses liquides. Cette complication est fréquente dans la période post-opératoire immédiate et survient chez 30 à 50% des patients qui ont subi une résection d'anévrisme abdominal, une endartérectomie ou une intervention vasculaire périphérique². Elle est habituellement secondaire à la douleur, l'inconfort causé par le tube endotrachéal, l'excitation, l'hypoxie, l'hypercapnie, l'hypotension et la surcharge liquidienne. Elle est contrôlée habituellement par l'administration d'une quantité adéquate d'O₂, de sédatifs ou d'analgésiques. En cas d'échec, l'emploi de Nitroprussiate est particulièrement efficace et facile d'utilisation. On peut également utiliser l'Hydralazine à petites doses, soit 2 mg I.V. à titre d'essai, suivis de 5 mg aux 15 à 20 minutes dans l'espoir d'obtenir une diminution graduelle de la tension artérielle sans causer d'effet réflexe sympathique indésirable se traduisant par de la tachycardie supra-ventriculaire ou de l'ischémie myocardique. L'Aldomet est également efficace en bolus I.V. avec cependant un début d'action nettement plus lent d'environ 4 heures. Le second pic d'hypertension étant relié à la mobilisation liquidienne, l'emploi d'un diurétique à ce moment semble approprié. Il est indiqué de recommencer la médication hypotensive que le patient prenait déjà antérieurement aussitôt qu'il est possible de recommencer la médication orale.

La survenue d'un infarctus post-opératoire est particulièrement catastrophique. Cinquante pourcent de ces patients décèdent⁴¹. Soixante pourcent de ces infarctus surviennent dans les 3 premiers jours et 40% entre le 4^e et le 6^e jour³. D'autres séries suggèrent même une incidence plus importante entre le 3^e et le 5^e jour. Ces infarctus surviennent donc au moment où le patient mobilise ses liquides, alors qu'il est sevré de sa médication analgésique et qu'il commence à se mobiliser. Cela suggère que la plupart de ces infarctus pourraient être évités lorsque le patient est suivi de près dans les 6 premiers jours post-opératoires. Le diagnostic d'infarctus post-opératoire n'est pas toujours facile. La douleur est souvent masquée par l'analgésie et les autres douleurs secondaires à l'opération elle-même. Les signes en sont souvent non spécifiques, tels une tachycardie sinusale, une hypotension inexplicée ou une arythmie ventriculaire. L'enregistrement d'électrocardiogrammes sériés et la détermination répétée des CPK s'avèrent alors particulièrement importants. Dans les cas plus risqués où l'on craint davantage cette complication, il peut être utile de faire un électrocardiogramme d'emblée les 1^{er}, 2^e et 5^e jours post-opératoires.

À l'instar des problèmes d'hypertension, l'insuffisance cardiaque présente deux sommets, le premier dans le post-opératoire immédiat et le second entre 24 et

48 heures après l'intervention. Dans près de 50% des cas, cette défaillance est secondaire à de l'ischémie myocardique ou à un infarctus, et dans l'autre 50%, à une surcharge liquidienne². L'emploi des diurétiques est donc essentiel d'une part, et d'autre part, la survenue d'un tel épisode ne signifie pas nécessairement que le patient ait besoin d'une médication digitalo-diurétique à long terme. L'évaluation de sa réserve myocardique s'avère alors particulièrement indiquée avant son congé.

Les thromboses veineuses et les embolies pulmonaires sont des complications bien connues de la période post-opératoire. L'élévation des jambes ; leur mobilisation précoce, passive et active dans le lit ; l'utilisation de bas élastiques et la levée précoce sont des moyens efficaces pour prévenir la formation de ces thrombi. L'emploi de l'Héparine à petites doses, c'est-à-dire 5 000 u. aux 12 heures, est également efficace. Les patients qui ont des antécédents thromboemboliques ou une histoire d'insuffisance cardiaque devraient bénéficier d'une mini héparino-thérapie prophylactique. Enfin, le choc hypovolémique et cardiogénique représente une autre complication majeure, mais son traitement dépasse un peu le cadre de cette discussion.

Conclusion

L'évaluation et le suivi bien fait du patient opéré ne sont pas toujours tâche facile. Il est essentiel que le cardiologue ou l'interniste reconnaisse l'importance de son rôle, sa responsabilité de faire une histoire et un examen complet et à interpréter adéquatement les données biologiques, radiologiques et électrocardiographiques du patient. Plus précisément, il lui revient de mettre en évidence une histoire de maladie cardiaque, d'angine ou d'infarctus ancien, une cardiomégalie, les symptômes et signes d'insuffisance cardiaque, les troubles du rythme, une histoire d'hypertension orthostatique, l'insuffisance cérébro-vasculaire et la syncope, la maladie pulmonaire obstructive chronique, l'histoire de phlébite récente ou ancienne, la médication hypotensive ou cardiaque ou l'emploi récent des stéroïdes, la mention des maladies rénales ou d'obstruction prostatique et les troubles électrolytiques ; plus précisément, il doit s'attarder aux facteurs considérés par Goldman comme étant les plus significatifs dans le développement des complications éventuelles. Il lui sera alors plus facile de prévoir ces complications et d'en planifier d'avance le traitement. La correction de certains facteurs devrait diminuer la morbidité et la mortalité chirurgicales. Cette correction peut nécessiter plusieurs jours, voire plusieurs mois (v.g. : attendre 6 mois après un infarctus).

En résumé, en période pré-opératoire, le consultant doit traiter l'insuffisance cardiaque en évitant l'hypovolémie et les désordres électrolytiques, corriger l'anémie ou la polycythémie, contrôler les

arythmies, vérifier ou installer un pacemaker, optimiser le traitement antihypertensif, corriger les troubles électrolytiques, ajuster les anticoagulants, optimiser la fonction pulmonaire et, en accord avec l'anesthésiste et le chirurgien, déterminer les variables à monitoriser. Il ne doit surtout pas oublier... de suivre son patient en période post-opératoire.

Remerciements

Remerciements à madame M. Turbide pour le travail de secrétariat.

Summary

Pre-operative evaluation of the cardiac function remains difficult. The factors affecting the risk are controversial. We are presenting a review of the literature. A therapeutic plan aiming to avoid cardiac complications in non cardiac surgery is presented.

Bibliographie

- Goldman L., Caldera D.L., Nussbaum S.R. et coll. : Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgical procedures. *N. Engl. J. Med.*, 1977 ; 297 : 845-850.
- Goldman L. : Cardiac risks and complications of noncardiac surgery. *Ann. Intern. Med.*, 1983 ; 93 : 504-513.
- Tarhan S., Moffitt E.A., Taylor W.F. : Myocardial infarction after general anesthesia. *J. Am. Med. Assoc.*, 1972 ; 220 : 1451.
- Wells P.H., Kaplan J.A. : Optimal management of patients with ischemic heart disease for noncardiac surgery by complementary anesthesiologist and cardiologist interaction. *Am. Heart J.*, 1981 ; 102 : 1029-1037.
- Rao T.L.K., El-ETR A.A. : Myocardial reinfarction following anesthesia in patients with recent infarction. (Abstract) *Anesth. Analg.*, 1981 ; 60 : 271-272.
- Goldman L., Caldera D.L., Sonthwick F.S. et coll. : Cardiac risk factors and complications in noncardiac surgery. *Medicine*, 1978 ; 57 : 357.
- McCollum C.H., Garcia-Rinaldi R., Graham J.M. et DeBakey M.L. : Myocardial revascularization prior to subsequent major surgery in patients with coronary artery disease. *Surgery*, 1977 ; 81 : 302.
- Mamby R.I. : Primary myocardial disease : a prospective clinical and hemodynamic evaluation in 100 patients. *Medicine*, 1970 ; 49 : 55.
- Elliott H.W. : Anesthesia for the cardiac patient. *Am. Heart J.*, 1974 ; 87 : 134.
- Roberts W.C. : Choosing a substitute cardiac value : type, size, surgeon. *Am. J. Cardiol.*, 1976 ; 38 : 633.
- Skinner J.F., Pearce M.L. : Surgical risk in the cardiac patient. *J. Chronic Dis.*, 1964 ; 17 : 57-72.
- Pritchett E.L.C., Organi E.S. : Evaluation and management of patients with heart disease who undergo noncardiac surgery. *The Heart*, 5th Edition, 1982.
- Calvert A., Lown B., Gorlin R. : Ventricular premature beats and anatomically defined coronary heart disease. *Am. J. Cardiol.*, 1977 ; 39 : 627.
- Califf R.M., Burks J.M., Belar V.S. et coll. : Relationships among ventricular arrhythmias, coronary artery disease and angiographic and electrocardiographic indicators of myocardial fibrosis. *Circulation*, 1978 ; 57 : 725.
- Fisher F.D., Tyroler H.A. : Relationship between ventricular premature contractions or routine electrocardiography and subsequent death from coronary heart disease. *Circulation*, 1973 ; 47 : 712-729.
- Gazes P.C. : Noncardiac surgery in cardiac patients. Preoperative evaluation. *Postgrad. Med.*, 1971 ; 49 : 170.
- Goldstein A. Jr, Keats A.S. : The risk of anesthesia. *Anesthesiology*, 1970 ; 33 : 130.
- Nachlos M.M., Abrams S.J., Goldberg M.M. : The influence of arterio-sclerotic heart disease on surgical risk. *Am. J. Surg.*, 1961 ; 101 : 447.
- Weathers L.W., Panie R. : The risk of surgery in cardiac patients. *Int. Med.*, 1981 ; 2 : 57-64.
- Kaplan J.A., Dunbar R.W. : Anesthesia for noncardiac surgery in patients with cardiac disease. Dans Kaplan, J.A., *Cardiac Anesthesia*, New York, Grune & Stratton Inc., 1979.
- Sanz G., Castamer A., Betrin A. et coll. : Determinants of prognosis in survivors of myocardial infarction : a prospective clinical angiographic study. *N. Engl. Med.*, 1982 ; 306 : 1065-1070.
- Paiement B., Boulanger M., Taillefer J., Maillé J.G. : Anesthésie et cardiopathie : évolution des concepts et perspectives. *Union Méd. Can.*, 1979 ; 108 : 1158-1166.
- Campeau L. : Grading on angina pectoris. *Circulation*, 1976 ; 54 : 522.
- Patterson R.E., Horowitz S.F., Gorlin R. et coll. : Can noninvasive exercise test criteria identify patients with left main or 3 vessel coronary disease after a first myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.*, 1983 ; 51 : 361-372.
- Prys-Roberts C. : Hypertension and anesthesia — fifty years on. *Anesthesiology*, 1979 ; 50 : 281-284.
- Kaplan E.L., Anthony B.F., Bisio A. et coll. : Prevention of bacterial endocarditis. *Circulation*, 1977 ; 56 : 139A-143A.
- The Medical Letter, September 1981.
- Tinker J.H., Tarhan S. : Discontinuing anticoagulant therapy in surgical patients with cardiac valve prostheses : observations in 180 operations. *JAMA*, 1978 ; 239 : 738-739.
- Katholi R.E., Nolan S.P., McGuire L.B. : The managements of anticoagulation during noncardiac operations in patients with prosthetic heart valves : a prospective study. *Am. Heart J.*, 1978 ; 96 : 163-165.
- Viljoen J.F., Estafanons F.G., Kelluer G.A. : Propranolol and cardiac surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1972 ; 64 : 826-830.
- Mattel S., Ranagno R.E., Van Loon G. : Mechanism of Propranolol withdrawal phenomena. *Circulation*, 1979 ; 59 : 1158-1164.
- Jones E.L., Kaplan J.A., Dorney E.R. et coll. : Propranolol therapy in patients undergoing myocardial revascularization. *Am. J. Cardiol.*, 1976 ; 38 : 696.
- Smulgan H., Weniberg S.E., Howanitz P.J. : Continuous Propranolol infusion following abdominal surgery. *JAMA*, 1982 ; 247 : 2539-2542.
- McAllister R.G. : Intravenous Propranolol administration : a method for rapidly achieving and sustaining desired plasma levels. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1976 ; 20 : 517.
- Deuth S., Dalen J.E. : Indications for prophylactic digitalization. *Anesthesiology*, 1969 ; 30 : 648.
- Selzer A., Cohn K.E. : Some thoughts concerning the prophylactic use of digitalis. *Am. J. Cardiol.*, 1970 ; 26 : 214.
- Pastore J.O., Yurchak P.M., Jamis K.M., Murphy J.D., Zir K.M. : The risk of advances heart block in surgical patients with right bundle branch block and left axis deviation. *Circulation*, 1978 ; 57 : 677-680.
- Arkins R., Smessaert A.A., Hicks R.G. : Mortality and morbidity in surgical patients with coronary artery disease. *JAMA*, 1964 ; 190 : 485-488.
- Ferlinz J., Citron P.D. : Hemodynamic and myocardial performance characteristics after Verapamil use in congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.*, 1983 ; 51 : 1339-1345.
- Goldman L. : Supraventricular tachyarrhythmias in hospitalized adults after surgery : clinical correlates in patients over 40 years of age after major noncardiac surgery. *Chest*, 1978 ; 73 : 450-454.
- Salem D.N., Howans D.C., Isner J.M. : Management of cardiac disease in the general surgical patient. *Curr. Probl. Cardiol.*, 1980 ; 5 : 1-41.

Épidémiologie de la maladie coronarienne : une revue de la littérature

Gilles B. Paradis⁽¹⁾, Renaldo N. Battista⁽²⁾, Paulo S. Miranda⁽¹⁾, Walter O. Spitzer⁽³⁾ et Jacques Tremblay⁽⁴⁾

Résumé

La maladie coronarienne est la cause la plus importante de mortalité dans les pays industrialisés. La mortalité par maladie coronarienne connaît actuellement un déclin important. Les auteurs discutent des causes possibles de ce déclin, identifient des priorités de recherche et suggèrent des stratégies d'intervention.

La maladie cardiovasculaire est la première cause de mortalité en Europe de l'Ouest, au Canada et aux États-Unis^{1,2}. Cette mortalité connaît un déclin important depuis la fin des années cinquante. Ainsi, aux États-Unis, elle diminue de 25 pour cent entre 1969 et 1979 (figure 1). La maladie coronarienne est, parmi les maladies cardiovasculaires, la plus importante cause de mortalité et de morbidité chez l'adulte². L'évolution de la mortalité par la maladie coronarienne est particulièrement intéressante à étudier. Alors qu'elle augmentait dans les années vingt et plafonnait durant les années soixante, elle diminue de façon constante depuis les années soixante-dix (figure 2).

Il existe une controverse concernant les causes possibles de ce déclin de la mortalité coronarienne³. Le progrès technologique en médecine et un meilleur contrôle des facteurs associés à la maladie coronarienne sont présentés comme autant d'explications plausibles.

Nous révisons dans cet article l'état des connaissances à ce sujet. Nous identifions des priorités de recherches et suggérons des stratégies d'intervention.

Progrès technologique

La technologie dans le domaine de la cardiologie a connu un essor considérable. Les services d'urgence spécialisés, les unités de soins coronariens, les interventions chirurgicales sophistiquées et les programmes

de réadaptation en témoignent. La contribution propre de ces soins médicaux spécialisés à la diminution de la mortalité coronarienne n'est cependant pas connue.

Les unités de soins coronariens ont connu une diffusion très rapide. Leur efficacité n'a cependant pas été établie clairement. En effet, le seul essai thérapeutique randomisé qui a exploré ce sujet n'a pas montré de différence de mortalité et de morbidité entre le traitement hospitalier et le traitement à domicile chez ces patients atteints d'infarctus du myocarde^{4,5}. Puisqu'une grande partie des malades présentant un accident coronarien aigu meurt avant d'atteindre l'hôpital, Rose pense que les unités de soins coronariens ne seraient responsables que de 4 ou 5 pour cent du déclin de la mortalité coronarienne⁶.

Le rôle d'autres innovations technologiques n'est guère plus évident. Les pontages aorto-coronariens, malgré l'augmentation considérable de leur nombre depuis vingt ans, n'expliquent qu'une fraction du déclin de la mortalité coronarienne⁷. Enfin, de meilleurs programmes de réadaptation destinés aux patients coronariens ne semblent réduire la mortalité qu'à court terme¹.

Contrôle des facteurs de risque

Notre progrès technologique ne suffit donc pas à expliquer une diminution de 25 pour cent de la mortalité coronarienne. Plusieurs auteurs ont noté que ce déclin coïncidait avec des changements d'habitudes de vie de la population^{1,3,8}. Des habitudes de vie fautives peuvent être reliées à un ensemble de caractéristiques individuelles, qu'elles amèneraient progressivement. Ainsi, une alimentation dé-

1) M.D., Fellow de recherche, Centre Kellogg, Hôpital général de Montréal.

2) M.D., Sc. D., F.R.C.P. (C). Professeur adjoint, département d'épidémiologie et département de médecine familiale, Université McGill.

3) M.D., M.P.H., F.R.C.P. (C). Directeur, département d'épidémiologie, Université McGill.

4) M.D., M.Sc., unité d'épidémiologie clinique, Hôpital général de Montréal.

Article reçu le : 30.11.83
Avis du comité de lecture le : 19.12.83
Acceptation définitive le : 27.1.84

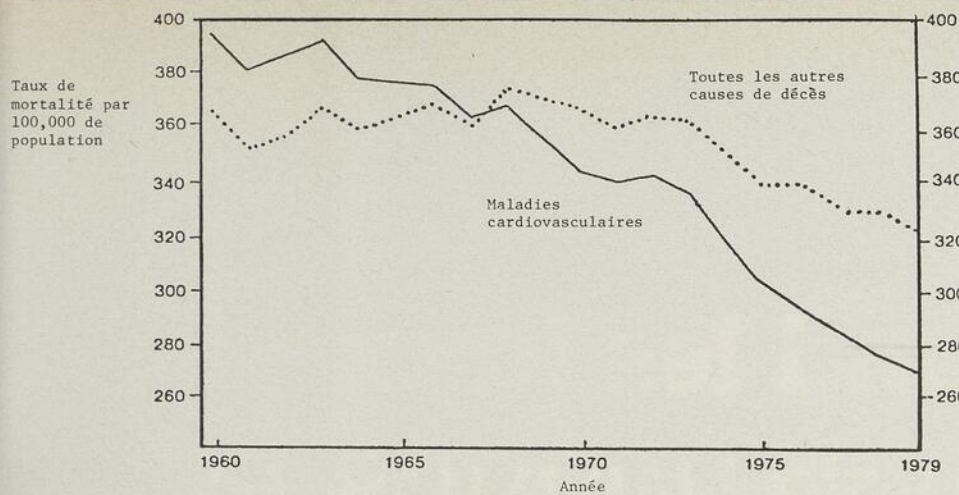


Figure 1 — Taux de mortalité ajusté pour l'âge par 100 000 de population pour les maladies cardiovasculaires et pour les autres causes de mortalité aux États-Unis 1960-1979. (Préparé par le National Heart, Lung and Blood Institute à partir de données du National Center for Health Statistics, États-Unis) (référence 1).

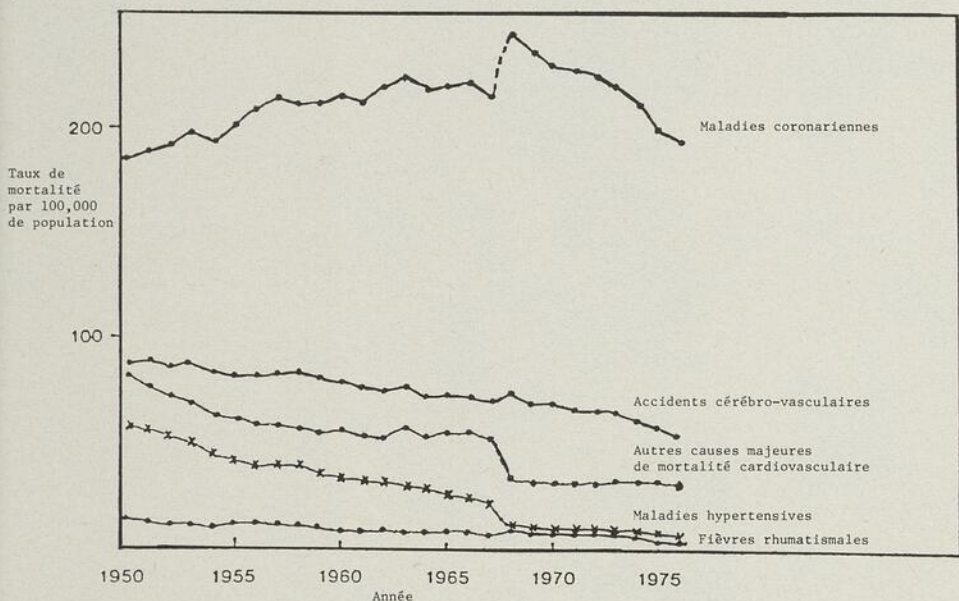


Figure 2 — Taux de mortalité ajusté pour l'âge par 100 000 de population pour les différentes maladies cardiovasculaires, États-Unis 1950-1976. (Source National Center for Health Statistics, (août 1978) (référence 1).

séquilibrée, trop abondante, entraînera l'excès de poids corporel, sinon le diabète. Lorsque ces caractéristiques individuelles se rencontrent systématiquement parmi les sous-populations qui connaissent une incidence ou une mortalité coronarienne significativement plus élevée, on nomme alors ces caractéristiques facteurs de risque de la maladie coronarienne.

La contribution du contrôle des principaux facteurs de risque à la diminution de l'incidence et de la gravité de la maladie, n'est cependant pas encore parfaitement établie. Pour déterminer la contribution de chaque facteur de risque au déclin de la maladie coronarienne, nous évaluerons l'état actuel des connaissances épidémiologiques en ce qui concerne l'usage du ta-

bac, l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie, l'obésité, le diabète et le recours à l'activité physique.

Usage de la cigarette

L'association entre l'usage de la cigarette et l'incidence de la maladie coronarienne a été suggérée par plusieurs chercheurs^{9,10}. Dans l'étude de Framingham, le risque de développer une maladie coronarienne était plus grand chez les fumeurs que chez les non-fumeurs. L'effet de l'usage de la cigarette sur le risque diminuait avec l'âge ;¹⁰ ceci pourrait être le reflet de l'importance grandissante que prendraient d'autres facteurs de risque (hypertension, diabète, etc.) lors du vieillissement. Les effets de la cigarette sont

plus importants chez l'homme que chez la femme et sont surtout reliés à la mort subite¹⁰. De plus, les cigarettes à faible teneur en nicotine et en monoxyde de carbone ne semblent pas associées à un risque moindre de maladie coronarienne chez leurs usagers¹¹.

La relation entre la cigarette et la maladie coronarienne n'est pas complètement expliquée. L'étude de Keys, menée dans sept pays, est particulièrement intéressante¹². Elle démontra que l'usage de la cigarette augmentait la mortalité par maladie coronarienne, surtout dans les populations où il y avait un haut niveau d'artériosclérose et de maladie coronarienne.

Il est intéressant de noter que la diminution de mortalité par maladie coronarienne chez la femme, depuis les années soixante-dix, ne s'accompagne pas d'une baisse aussi importante de la consommation du tabac que chez l'homme. La diminution de l'effet de la cigarette sur le risque de maladie coronarienne chez les sujets d'âge avancé est également une question de recherche qui mériterait d'être examinée¹³. Enfin, il semblerait que le risque de maladie coronarienne s'accroît avec l'intensité de la consommation quotidienne¹³ (figure 3).

Hypertension artérielle

L'hypertension artérielle est un facteur de risque important dans tout type de maladie artériosclérotique (accident cérébro-vasculaire, thrombose, etc.). De nombreuses études suggèrent l'existence d'une forte association entre l'hypertension artérielle (tension supérieure à 150/90 mm de mercure) et la maladie coronarienne¹⁰. Les données de l'étude de Framingham semblent indiquer qu'une élévation de la tension artérielle pourrait non seulement accélérer le processus artériosclérotique mais aussi précipiter un accident clinique.

Depuis quelques années, la proportion d'hypertendus sous traitement a augmenté. Aux États-Unis, Kannell estime que le quart de la réduction de la mortalité cardio-vasculaire s'expliquerait par un usage plus approprié de la médication antihypertensive, particulièrement dans la population noire¹.

Des études cliniques importantes visant à préciser la valeur préventive du traitement antihypertensif, sous forme d'essais cliniques randomisés, sont en cours ou ont été complé-

**Quand les taux
lipidiques anormaux
signalent un risque...**



Lopid*

(gemfibrozil)

Le régulateur lipidique offrant l'avantage des HDL réduit ce risque

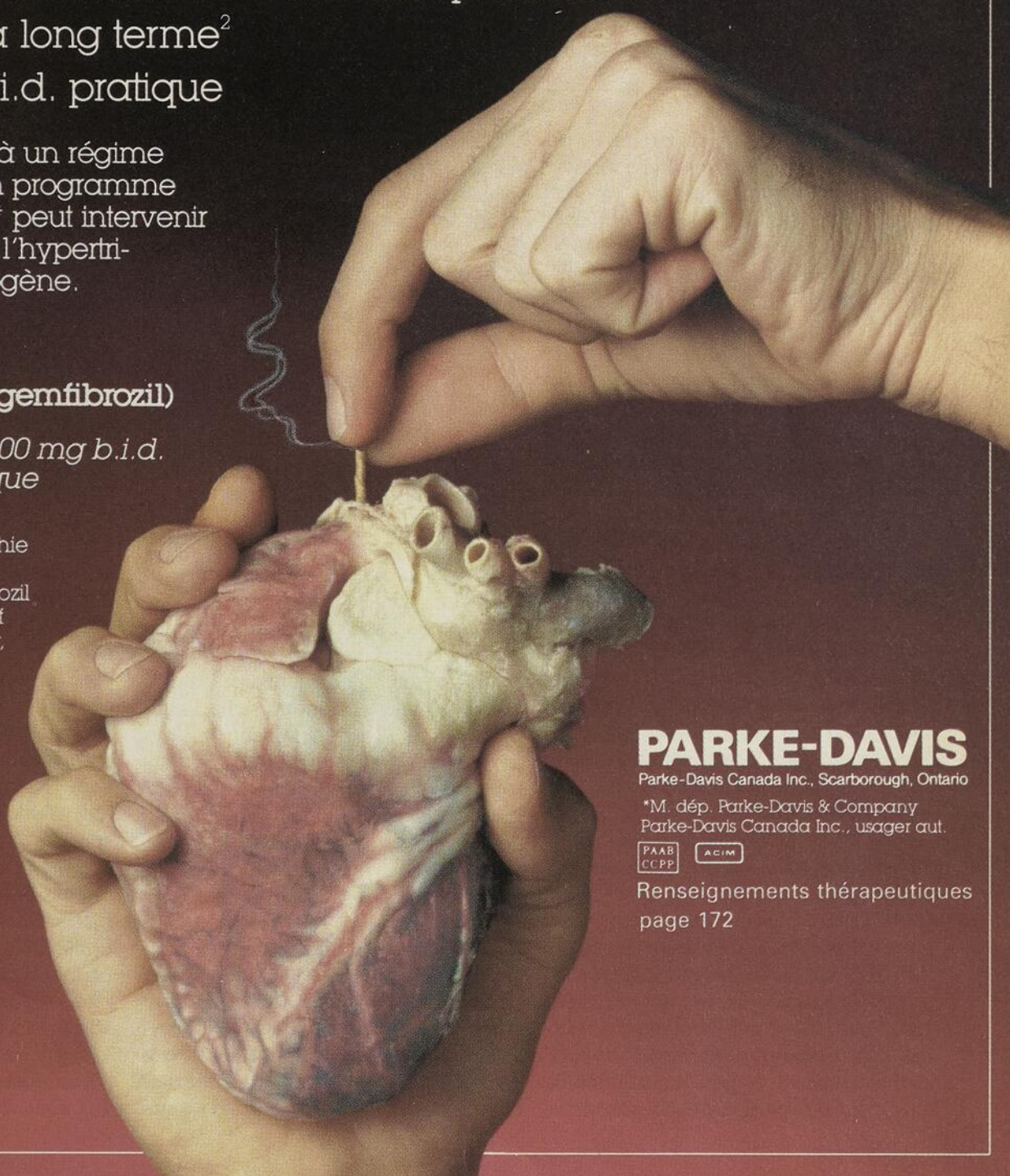
- abaisse les triglycérides, les VLDL et les LDL¹
- hausse le cholestérol-HDL à des taux protecteurs¹
- bien toléré à long terme²
- posologie b.i.d. pratique

Comme adjuvant à un régime alimentaire et à un programme d'exercices, Lopid* peut intervenir efficacement dans l'hypertriglycéridémie endogène.

Lopid* (gemfibrozil)

Deux capsules à 300 mg b.i.d. pour réduire le risque

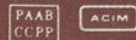
Références: 1. Monographie de Lopid. 2. Lewis, J.E., Long-term use of gemfibrozil (Lopid) in the treatment of dyslipidemia, *Angiology*, 1982



PARKE-DAVIS

Parke-Davis Canada Inc., Scarborough, Ontario

*M. dép. Parke-Davis & Company Parke-Davis Canada Inc., usager aut.



Renseignements thérapeutiques page 172

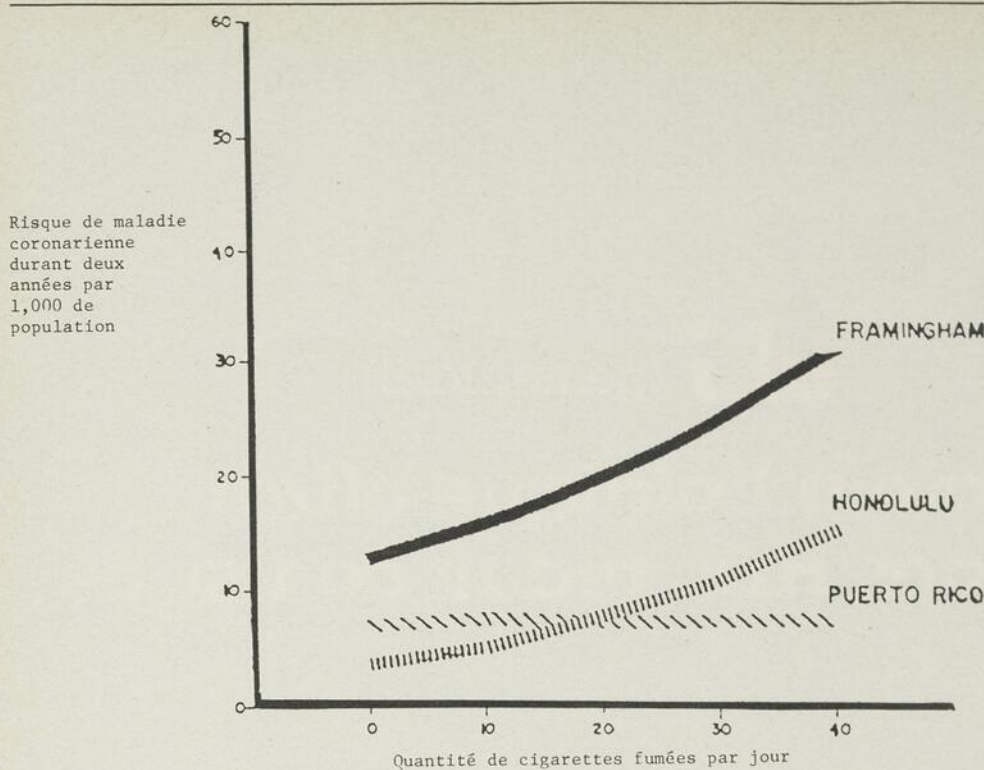


Figure 3 — Risque de maladie coronarienne durant deux années chez des hommes de 55 ans selon la quantité de cigarettes fumées par jour (référence 13).

tées récemment. À titre d'exemple, le "Hypertension Detection and Follow-up Program" a étudié quelques 11 000 sujets hypertendus répartis en deux groupes¹⁴. Un premier groupe, expérimental, se voyait offrir un programme thérapeutique antihypertenseur standardisé. L'accent y était mis sur la fidélité au régime thérapeutique. Le second groupe, témoin, était constitué de patients adressés à leur médecin habituel. Après cinq années de suivi, le groupe expérimental avait une mortalité globale de 17 pour cent inférieure au groupe témoin.

Le "MRC Working Party on Mild to Moderate Hypertension" ne rapporte pas les mêmes résultats¹⁵. Cette étude, qui n'est pas encore complétée, n'a pas encore trouvé de différence significative du taux de mortalité, parmi quatre groupes de patients souffrant d'une hypertension artérielle diastolique (entre 90 et 109 mm de mercure) et d'une hypertension systolique (inférieure à 200 mm de mercure). Un groupe reçoit un diurétique, un autre un bêta-bloqueur et les deux autres des placebos.

Le "Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group" (MRFIT) a publié récemment des résultats pour le moins décevants¹⁶. Près de 13 000 hommes de 35 à 57 ans, à haut risque de maladie coronarienne (hypertendus, fumeurs, hypercholestérolémiques), étaient soit adressés à leur source

habituelle de soins de première ligne, soit assignés à un groupe d'intervention spéciale. Les sujets de ce groupe recevaient un traitement antihypertenseur (le plus souvent, un diurétique), des conseils sur l'usage du tabac et l'alimentation. Les résultats montrèrent une mortalité globale d'un pour cent supérieure dans le groupe expérimental. L'hypothèse d'un effet adverse iatrogénique a été soulevée.

Des interrogations majeures demeurent donc, en ce qui concerne le rôle de l'hypertension artérielle¹⁷: Pourquoi son traitement pharmacologique n'a-t-il pas d'effet préventif plus clair dans la maladie coronarienne et pourquoi peut-il, dans certaines circonstances, s'accompagner de complications? Quel est le rapport risque/avantages du traitement pharmacologique de l'hypertension artérielle limite (borderline)¹⁸? Le traitement de l'hypertension systolique chez les personnes âgées est-il efficace? Quel est le potentiel thérapeutique du contrôle de l'ingestion de sodium et de potassium, ainsi que du contrôle de l'obésité dans la prévention de l'hypertension?

Hypercholestérolémie

Les données de plusieurs études suggèrent que le taux de cholestérol sanguin est un facteur déterminant dans le développement des manifestations majeures des maladies

coronariennes^{10,19,20}. De hauts taux de cholestérol se retrouvent surtout dans les pays industrialisés. Comme le fait remarquer Ball²¹, les études épidémiologiques réalisées dans des pays en voie de développement indiquent la rareté de la maladie coronarienne, à moins que les taux de cholestérol ne soient élevés à des niveaux comparables aux pays industrialisés, et ceci, même en présence d'hypertension et de tabagisme. L'étude de Kato et coll. fut à ce sujet très révélatrice²². Elle compara trois groupes de patients japonais vivant, l'un au Japon, l'autre aux États-Unis et le troisième à Hawaï. Kato montra que le taux de cholestérol était un bon reflet de la mortalité coronarienne (basse au Japon, élevée aux États-Unis et intermédiaire à Hawaï). Notons aussi que les études expérimentales n'ont jamais réussi à produire chez les animaux des lésions ressemblant aux plaques athéromateuses humaines, si ce n'est en élevant leur taux sérique de cholestérol à l'aide de diètes riches en cette substance²³.

Le rôle des protéines de transport du cholestérol a été mis en lumière au cours des dernières années²⁴. Ces protéines ont un potentiel athérogène variable. À titre d'exemple, les LDL (lipoprotéines de basse densité) seraient reliées au risque de maladie coronarienne, tandis que les HDL (lipoprotéines de haute densité) pourraient avoir un rôle protecteur. Ceci est cependant controversé²⁴.

Les changements d'habitudes alimentaires et le traitement pharmacologique sont les deux moyens préconisés pour abaisser les taux de cholestérol sanguin. Pour établir la valeur préventive des moyens pharmacologiques, citons l'exemple du clofibrate dans la maladie coronarienne. Une étude de l'Organisation mondiale de la santé répartit, en 1970, 30 000 volontaires en deux groupes: l'un, expérimental, recevant le clofibrate et l'autre, témoin, recevant un placebo^{25,26}. Même s'il provoqua une baisse de cholestérol sérique, l'usage du clofibrate s'accompagna d'une augmentation de 25 pour cent des décès de toutes causes, lorsque comparé au groupe témoin²⁶. Il est donc impossible de dissocier les effets néfastes potentiels du clofibrate et donc d'établir le rôle isolé de la baisse de la cholestérolémie.

La diète est un moyen controversé comme contrôle de l'hypercholestérolémie. L'American Heart Association la recommande²⁷. On a noté, aux États-Unis, parallèlement à la di-

minution de la mortalité par maladie coronarienne, une diminution de la consommation de beurre, de lait et d'oeufs qui sont les sources principales du cholestérol alimentaire.

L'étude d'Oslo, telle que rapportée par Hjermann et coll., portait sur 1232 hommes normotensifs de 40 à 49 ans à haut risque de développer la maladie coronarienne (hypercholestérolémiques et fumeurs). Ces sujets furent répartis en un groupe témoin et un groupe expérimental²⁸. Les résultats montrèrent une diminution importante de la mortalité par maladie coronarienne à la suite d'une intervention fournissant des conseils anti-tabagiques et alimentaires. Les auteurs attribuent cette baisse de mortalité à ce que le groupe expérimental aurait maintenu des taux de cholestérol sanguin de 13 pour cent inférieurs au groupe témoin, durant les cinq années de l'étude.

D'autres études n'obtiennent pas de tels résultats²⁹, ce qui porte plusieurs auteurs^{23,30} à douter de la pertinence de l'effet à long terme de l'alimentation sur la fréquence de la maladie, et à remettre en question la valeur préventive de changements alimentaires dans la population en général. La faiblesse majeure de telles études réside dans ce qu'elles visent souvent un seul facteur de risque d'une maladie dont l'étiologie est plurifactorielle. De plus, ces interventions ont cours chez des personnes d'âge mûr et affectent une maladie qui se développe en 20 ou 30 années. Ces deux problèmes limitent la validité de ces études, en diminuant leur potentiel de généralisation.

Obésité

La relation entre l'obésité et la maladie coronarienne est controversée. Dans l'étude de Framingham, les hommes pesant 20 pour cent de plus, ou davantage, par rapport au poids médian du groupe, avaient deux fois plus de risque de développer la maladie coronarienne que les personnes sous ce poids. Chez les gens maigres, soit 80 pour cent sous le poids médian, il y avait un risque encore moindre¹⁰.

La présence de facteurs confondants, tels que l'inactivité, l'hypertension artérielle et le diabète, fréquemment associés à l'excès de poids, masquent la contribution propre de l'obésité à la maladie coronarienne. Notons, de plus, l'augmentation du poids moyen des Américains depuis 20 ans, alors que la mortalité par maladie coronarienne décroît.

Diabète

La maladie coronarienne est plus fréquente chez les diabétiques³¹ : une personne sur trois mourra de maladie artériosclérotique, par opposition à trois diabétiques sur quatre³². Le diabète et l'intolérance au glucose seraient des facteurs de risque plus importants chez la femme³³. La perte de la réponse d'insuline à une charge de glucose pourrait avoir plus de conséquences chez la femme, puisque normalement cette réponse d'insuline y est plus élevée. Plusieurs auteurs croient que l'association positive du diabète aux manifestations des principales maladies artériosclérotiques suggère une contribution du diabète à l'accélération du processus artériosclérotique³². De plus, les hypoglycémiantes oraux ne sont pas supérieurs à la diète comme prévention des complications vasculaires du diabète chez l'adulte³⁴.

Recours à l'activité physique

Les données épidémiologiques, sans être concluantes, suggèrent un effet protecteur de l'activité physique régulière. À titre d'exemple, Morris rapporte, dans une étude non-randomisée de 18 000 hommes, une incidence moindre de la maladie coronarienne chez ceux qui pratiquent un sport ou une activité physique de façon régulière³⁵. Paffenburger, dans son étude des débardeurs en Californie, conclut que ceux qui avaient le plus haut niveau d'activité physique présentaient une diminution de la mortalité par maladie coronarienne³⁶. Par contre, l'effet protecteur de l'activité physique pouvait être annulé en présence d'autres facteurs de risque, tels que les habitudes alimentaires inappropriées et l'usage de la cigarette.

L'activité physique a-t-elle été un facteur prédominant dans le déclin des maladies coronariennes ? Cela semble peu probable. Qu'il suffise de noter ici qu'un engouement de l'activité physique aux États-Unis a vu le jour bien après le début de la diminution de la mortalité par maladie coronarienne.

Autres facteurs de risque

Plusieurs autres facteurs de risque ont été identifiés : l'âge, le sexe, l'usage des contraceptifs oraux, le type de personnalité, la classe sociale et une histoire familiale de maladie coronarienne. Parmi ceux-ci, l'âge et le sexe

sont les plus importants. Il existe une forte association entre l'incidence de la maladie coronarienne et l'âge. L'âge moyen du début de la maladie est significativement moindre chez l'homme que chez la femme³⁷. Le risque accru de maladie coronarienne chez l'homme de race blanche est établi dans les sociétés post-industrielles. Cette différence entre les sexes est beaucoup moins marquée dans les autres races ainsi que dans les régions du globe où l'incidence de la maladie est faible. Cette susceptibilité particulière de l'homme a été attribuée au rôle protecteur qu'auraient les HDL chez les femmes avant la ménopause³⁷.

Le risque accru de maladies thromboemboliques, incluant les maladies coronariennes, est bien établi chez la femme de plus de 35 ans, qui utilise les contraceptifs oraux et qui fume^{38,39}. Nous ne savons pas si ce même risque existe chez les femmes soumises au remplacement oestrogénique après la ménopause. Plusieurs auteurs ont postulé que l'effet des progestatifs contenus dans les contraceptifs oraux serait aussi sinon plus important que celui des oestrogènes⁴⁰. Néanmoins, malgré l'usage répandu de la cigarette et des contraceptifs oraux, on note une diminution importante de la mortalité par maladie coronarienne chez les femmes, et ce, dans tous les groupes d'âges.

L'examen scientifique des autres facteurs de risque, outre l'âge et le sexe, est peu avancé. Peu d'études se sont attardées à l'influence des facteurs socio-culturels et de l'environnement sur la genèse des maladies coronariennes, ainsi que leurs relations avec les mécanismes inhérents de régulation du métabolisme, et en particulier du processus d'athérogénèse⁴¹. Une histoire familiale de maladie coronarienne survenant tôt dans la vie est un indicateur du risque de développer cette maladie². Néanmoins, aucune étude génétique n'a réussi à élucider cette relation présumée entre l'héréditaire et l'acquis. Les études qui ont jusqu'ici relié le type de personnalité à la maladie coronarienne sont peu concluantes. Une excellente revue récente de la littérature sur ce sujet indique les directions futures et potentielles de la recherche⁴¹. Le rôle de l'usage de certaines substances reste encore à élucider. Certaines données semblent indiquer une mortalité moindre par maladie coronarienne chez l'homme faisant un usage modéré d'alcool. Ceci serait relié à une augmentation des HDL⁴². En ce qui

concerne d'autres substances potentielles, telles que l'eau lourde, certains oligoéléments, l'hémoglobine, le café, les protéines, et le taux sanguin d'acide urique, les données épidémiologiques ne montrent pas d'association avec la maladie coronarienne^{23,43}.

Peut-on expliquer ce déclin de la mortalité coronarienne ?

Pour postuler une relation causale entre le contrôle d'un facteur de risque et la réduction de la mortalité coronarienne, ce facteur devrait avoir connu un déclin simultané ou antérieur à celui de la mortalité. Cette diminution devrait atteindre autant les hommes que les femmes, les Noirs que les Blancs, ainsi que tous les groupes d'âges. Enfin, cette baisse devrait avoir débuté quelques dix années plus tôt en Californie. Aucun facteur de risque, considéré individuellement, ne répond à ce critère. L'examen des modifications de plusieurs facteurs de risque rend plus plausible, mais non moins litigieuse, l'explication du déclin de la mortalité coronarienne.

Nous avons soulevé dans cet article plusieurs faiblesses et incertitudes au sujet des associations entre les différents facteurs de risque et la maladie coronarienne. Nous assistons néanmoins à un changement important des habitudes de vie de la société nord-américaine depuis vingt ans : diminution de la consommation de cigarettes, modification des habitudes alimentaires, meilleur contrôle de la tension artérielle et accroissement de l'activité physique^{1,3,8}. La réduction, même modérée, de plusieurs facteurs de risque peut entraîner une baisse importante de la probabilité de mortalité coronarienne¹. Un modèle unifactoriel, sous-jacent à la notion de facteur de risque, semble donc inapproprié, pour expliquer l'évolution de la mortalité coronarienne. La maladie coronarienne nous apparaît, plutôt, comme le résultat d'interactions entre plusieurs agents ou attributs. Un ensemble de ceux-ci nous est connu, mais nous ignorons encore les mécanismes de leurs interactions. Il est donc utile de se pencher sur ces interventions qui ont cherché à modifier plus d'un facteur de risque et à examiner les changements subséquents de mortalité coronarienne.

Intervention sur plusieurs facteurs

Henry Blackburn, tel que cité par Walker, affirme qu'il existe deux tendances au sein de la profession médicale, devant le problème de la mortalité coronarienne⁸. La tendance dite "académique" soutient que les efforts de modification des habitudes de vie sont futiles et qu'il serait plus profitable d'orienter la recherche vers des solutions bio-médicales à ce problème. L'approche dite "pragmatique" souligne plutôt que l'artériosclérose est le résultat des habitudes de vie des sociétés d'abondance, et que la modification de celles-ci est la seule façon rationnelle de tenter de prévenir la maladie coronarienne.

La pratique de la santé publique semble s'orienter davantage vers cette approche pragmatique, ayant recours aux interventions qui produiraient des modifications durables des comportements reliés aux facteurs de risques. Ces comportements sont déterminés en grande partie par des facteurs culturels, et les moyens précis permettant d'induire des changements comportementaux sont par ailleurs peu ou pas connus⁴⁴. Cependant, un examen des efforts en ce sens s'impose.

Plusieurs études ont tenté de mesurer l'efficacité de programmes d'intervention, pour prévenir l'apparition de la maladie coronarienne ou pour en diminuer la gravité. Le "Stanford Heart Disease Prevention Study"⁴⁵ en Californie utilisait, soit une campagne publicitaire dans les médias d'information, soit une campagne publicitaire et des entrevues individuelles, chez des patients à haut risque dans deux de trois communautés étudiées du point de vue de la tension artérielle, de l'abus de la cigarette, du poids, du cholestérol sanguin et de l'alimentation. La troisième communauté servait de groupe témoin. Les résultats montrèrent une diminution des facteurs de risques dans les deux communautés où il y eut intervention, alors que la communauté-témoin connut une augmentation des facteurs de risque. Les interventions individuelles et communautaires furent plus efficaces que les interventions communautaires seules. Le "Belgian Heart Study"⁴⁶, le "Paris Heart Study"²⁹ et l'étude de Rose et coll.⁴⁷ montrèrent des modifications favorables des facteurs de risque dans leurs populations respectives par des interventions individuelles et communautaires combinées. Dans le groupe de Rose, par contre, ces modifi-

cations furent de courte durée, ne persistant pas au-delà de la durée de l'intervention.

Ces études suggèrent deux conclusions majeures. En premier lieu, l'approche individuelle semble potentialiser l'intervention communautaire. Pratiquement, ceci implique que les médecins devraient être associés de très près aux campagnes de prévention, afin de potentialiser et de systématiser leurs efforts de prévention primaire. Deuxièmement, la durée, la nature et l'ampleur de ces programmes doivent être tels que les changements d'habitudes de vie provoqués persistent. Il est clair qu'il faudra établir comment augmenter la durée des effets de ces interventions communautaires.

Le "North Karelia Project" illustre l'importance de la conduite de ces programmes, avant que les habitudes de vie ne soient ancrées chez les gens^{48,49}. Cette étude a montré qu'une intervention individuelle à l'intérieur des écoles, superposée à une intervention communautaire, empêchaient l'augmentation de la consommation de cigarettes et de gras animal chez des adolescents de 13 à 15 ans, lorsque comparés à des groupes-témoins sans intervention.

La modification de plusieurs facteurs de risque conduit-elle à une réduction de l'incidence et de la gravité de la maladie coronarienne ? L'étude du groupe d'Oslo offre une réponse positive à cette question^{28,50}. Leur intervention portait sur la consommation de cigarettes et sur la diète. Elle entraîna une chute appréciable (47 pour cent) de l'incidence des événements coronariens. Le "Hypertension Detection and Follow-up Program"¹⁴ montra une diminution de mortalité de 20 pour cent chez des hypertendus sous traitement. Par contre, deux études plus récentes, le "MRC Working Party on Mild to Moderate Hypertension" (rapport intérimaire)¹⁵ et le "MRFIT"¹⁶ ne notaient aucune différence de mortalité entre ces groupes, avec ou sans intervention.

Cette disparité de résultats a été attribuée à une différence dans les valeurs moyennes de cholestérol chez des groupes étudiés. On a aussi signalé que, même si les sujets du groupe témoin du MRFIT étaient choisis de façon aléatoire, ils n'en provenaient pas moins d'un groupe de volontaires. Ils étaient de toute évidence fort préoccupés par leur santé cardiaque et, les nombreux examens au cours de l'étude aidant, ils ont probablement compris la

nécessité du changement de certaines habitudes de vie⁵¹.

Il est important de remarquer que, contrairement au "Stanford Heart Disease Prevention Study", les travaux du "MRFIT" ne comportaient pas d'intervention communautaire. Il semble peu probable que l'information et la persuasion seules puissent amener des individus à se différencier du reste de leur communauté, particulièrement en ce qui a trait à des habitudes de vies si fortement déterminées par le domaine socio-culturel.

Perspectives d'avenir

L'ensemble des données nous suggère que la majeure portion du déclin de la mortalité par maladie coronarienne pourrait résulter de l'amélioration spontanée de la consommation de cigarettes, de l'alimentation en gras animal et en cholestérol, du traitement de l'hypertension artérielle et de la forme physique. On peut, dès lors, s'interroger sur le bien-fondé d'intervenir dans le cas d'une maladie dont le profil s'améliore spontanément. Peut-on, de plus, soumettre une population à des méthodes d'interventions dont les risques sont inconnus et dont l'efficacité est incertaine ? La réponse à ces questions ne ferait pas de doute, si nous considérions une maladie de moindre importance. Par contre, la maladie coronarienne est encore, malgré son déclin, le problème de santé publique numéro un dans les pays industrialisés. Il nous faut donc aller plus avant.

Il apparaît important de procéder à des essais randomisés, afin de préciser l'efficacité de différents programmes d'intervention. Ceux-ci devraient porter sur l'ensemble de la population, et non sur une sous-population à plus haut risque. De plus, ces essais devraient utiliser les ressources médicales déjà en place. Des cliniques spéciales, telles que dans l'étude MRFIT, sont irréalisables dans la communauté en raison de leurs coûts.

Même si certaines interrogations demeurent quant aux relations entre les facteurs de risque, quant aux liens qu'ils entretiennent avec la maladie coronarienne et les méthodes d'intervention, l'état actuel de nos connaissances nous permet d'établir des priorités d'action. Celles-ci devraient porter à trois niveaux : l'approche individuelle, les programmes d'intervention communautaire et les mesures législatives.

La participation active des médecins à la prévention, par l'approche individuelle, est très importante, plus particulièrement en ce qui a trait à la détection de cas d'hypertension artérielle. Tout patient devrait faire mesurer sa tension artérielle, quelle que soit la raison de la consultation.

En tant qu'approche individuelle, par contre, le counselling semble peu efficace s'il n'est pas utilisé parallèlement à des programmes d'intervention communautaire. Le counselling devient alors un renforcement des services préventifs et de l'organisation communautaire, ainsi que de l'information ou de l'entraînement que peut donner un programme communautaire. Ces programmes devraient s'étaler sur d'assez longues périodes de temps, et avoir l'ampleur et la nature appropriées, afin d'entraîner une modification durable des comportements. À cette fin, ils devraient s'orienter vers les parties de la communauté qui ont le plus d'influence sur les individus qui la composent, tels que les groupes de pairs, compagnons de travail ou d'école. La jeunesse devrait être une cible privilégiée de ces interventions, afin de prévenir l'apparition d'habitudes de vie malsaines dans un contexte plus global.

Au niveau législatif, il est possible de favoriser les habitudes de vie saines, en fournissant certains incitatifs financiers ou sociaux. Ainsi, l'augmentation des taxes sur le tabac peut être positive. De la même façon, l'interdiction du tabac dans les lieux publics diminuera l'inhalation passive par les non-fumeurs et créera un climat social moins favorable au tabagisme.

D'autres mesures législatives pourraient être envisagées. Dans le contexte de la rémunération à l'acte, au Québec, l'introduction d'un tarif de prévention, visant à rémunérer spécifiquement ces activités, telles que le counselling ou le dépistage, pourrait faciliter la tâche aux professionnels de la santé. Comment peut-on autrement imaginer le praticien général en cabinet, se livrant à une foule d'activités préventives à long terme, mais économiquement irréalisables à court-terme, parce que sans rémunération ? Il est donc important d'ancrer les interventions législatives dans le contexte de la pratique médicale courante.

La nécessité de l'émergence concertée des approches individuelle, communautaire et législative apparaît donc clairement. Il semble qu'il faille

maintenant repenser notre système de soins en ce sens, s'il faut réduire ou tenter d'alléger le fardeau de la maladie coronarienne.

Conclusion

La maladie coronarienne est la principale cause de décès au sein des sociétés post-industrielles. Cette mortalité décroît depuis une dizaine d'années. Un examen des facteurs de risque ne nous révèle pas d'explication unique à cette réduction. L'étude des interventions plurifactorielles non plus. Une amélioration générale de certaines habitudes de vie, liées au tabagisme et à l'alimentation en général, et au traitement pharmacologique de l'hypertension artérielle en particulier, semble accompagner la réduction récente de la mortalité coronarienne. Devant l'importance et la complexité du problème que nous pose la maladie coronarienne, il est proposé de s'orienter vers des approches concertées à trois niveaux : individuel, communautaire et législatif. Les interventions devront faire l'objet d'une étude scientifiquement valable, de façon à ce que l'on puisse mieux connaître la façon de modifier les habitudes de vie d'une façon durable, et ainsi contribuer à réduire davantage le fardeau de la maladie coronarienne.

Remerciements

Les auteurs remercient mesdames Diane Telmosse et Odile Bourbigot de la dactylographie de ce texte.

Summary

Coronary heart disease is the major cause of death in the industrialized countries. Coronary heart disease mortality has been steadily declining in recent years. The authors outline possible causes for this decline. Research priorities are identified and intervention strategies suggested.

Bibliographie

1. **Kannel W.B.** : Meaning of downward trend in cardiovascular mortality. *JAMA*, 1982 ; 247(6) : 877-880.
2. **Jenicek M., Cléroux R.** : Épidémiologie, Principes, Techniques, Applications, Edisem, St-Hyacinthe 1982.
3. **Stallones R.A.** : The Rise and Fall of Ischemic Heart Disease. *Sci. Am.*, 1980 ; 243(5) : 53-59.
4. **Mather H.G. et coll.** : Acute myocardial infarction : Home and hospital treatment. *Br. Med. J.*, 1971 ; 3 : 334-338.
5. **Mather H.G. et coll.** : Myocardial infarction : A comparison between home and hospital care for patients. *Br. Med. J.*, 1976 ; 1 : 925-929.

Ativan*
(lorazépam)

Une benzodiazépine compatible

PRÉSENTATION: Ativan—comprimés oraux: Blancs, ronds et plats, renfermant 0.5mg de lorazépam. Blancs, oblongs, sécables, renfermant 1mg de lorazépam. Blancs, ovales, sécables, renfermant 2mg de lorazépam. Ativan—Comprimés sublinguaux: Blancs, ronds et plats (marqués W sur une face et 1 sur l'autre), renfermant 1mg de lorazépam. Bleus, ronds et plats (marqués W sur une face et 2 sur l'autre), renfermant 2mg de lorazépam. Ativan injectable: Ativan injectable est présenté en ampoules de 1mL renfermant 4mg par mL. Les ampoules doivent être réfrigérées et protégées de la lumière. Ne pas utiliser si la solution est décolorée ou contient un précipité.

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 débiles ou bien ceux souffrant de syndrome organique cérébral sont sujets à la dépression du SNC même lorsque les benzodiazépines sont prescrites à de faibles posologies. Par conséquent, on devrait administrer au début de très faibles doses en ne les augmentant que progressivement d'après la réaction du malade afin d'éviter les risques d'excès de sédation ou de troubles neurologiques.

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

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

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

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

Renseignements complets sur demande



Wyeth Ltée, Downsview, Ontario M3M 3A8



6. **Rose G.** : The contribution of intensive coronary care. *Br. J. Prev. Soc. Med.*, 1975 ; 29 : 147-150.

7. **Stern M.P.** : The recent decline in ischemic heart disease mortality. *Ann. Intern. Med.*, 1979 ; 91 : 630-640.

8. **Walker W.J.** : Changing U.S. Life Style and declining vascular mortality. A retrospective. *N. Eng. J. Med.*, 1983 ; 308 (11) : 649-651.

9. **Doll R., Peto R.** : Mortality in relation to smoking : 20 year observations on male British doctors. *Br. Med. J.*, 1976 ; 2 : 1525-1536.

10. **Dawber T.R.** : The Framingham Study, the epidemiology of atherosclerotic disease, Cambridge, Harvard U. Press, 1980.

11. **Kaufman D.W. et coll.** : Nicotine and Carbon Monoxide content of cigarette smoke and the risk of myocardial infarction in young man. *N. Eng. J. Med.*, 1983 ; 308(8) : 409-413.

12. **Keys A.** : Coronary heart disease in seven countries. Monograph no. 29, N.Y., The American Heart Association Inc, 1970.

13. **Kannel W.B.** : Update on the role of cigarette smoking in coronary artery disease. *Am. Heart J.*, 1981 ; 101 : 319-328.

14. **HDFP Cooperation Group** : Five-year findings of the hypertension detection and follow-up program. *JAMA*, 1979 ; 242 : 2562-2577.

15. **M.R.C. Working Party on Mild to Moderate Hypertension** : Adverse reactions to bendrofluorize and propranolol used in the treatment of mild hypertension. *Lancet*, 1981 ; 2 : 539-543.

16. **MRFIT Research Group** : Multiple Risk Factor Intervention Trial, Risk Factor changes and mortality results. *JAMA*, 1982 ; 248 : 1465-1477.

17. **Levy R.I.** : The National Heart and Lung and Blood Institute. Overview 1980. The directors report to the NHLBI Advisory Council, *Circulation*, 1982 ; 65(2) : 217-225.

18. **Freis E.D.** : Should mild hypertension be treated ? *N. Engl. J. Med.*, 1982 ; 307 : 306-309.

19. **Rosenman R.H. et coll.** : Multivariate prediction of coronary heart disease during 8.5 year follow-up in the Western Collaborative Group Study. *Am. J. Cardiol.*, 1976 ; 37 : 903-910.

20. **Glynn R.J., Rosner B., Silbert J.E.** : Changes in cholesterol and triglyceride as predictors of ischemic heart disease in men. *Circulation*, 1982 ; 66(4) : 724-731.

21. **Ball K.P.** : Is diet an essential risk factor for coronary heart disease ? *Postgrad. Med. J.*, 1980 ; 56 (658) : 585-592.

22. **Kato H. et coll.** : Epidemiological study of CHD and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California. *Am. J. Epidemiol.*, 1973 ; 97 : 372.

23. **Blackburn H., Gillum R.F.** : Heart Disease. Dans: Last J.M., éd. : *Maxcy-Rosenau Public Health and Preventive Medicine*, 11e éd., Appleton Century Crofts, N.Y. 1980, 1168.

24. **Eder H.A., Gidez L.J.** : The clinical significance of the plasma high density lipoproteins. *Med. Clin. North Am.*, 1982 ; 66(2) : 431-441.

25. **Report from the committee of principal investigators** : A cooperative trial in the primary prevention of ischemic heart disease using clofibrate. *Br. Heart J.*, 1978 ; 40 : 1069-1118.

26. **Report of the committee of principal investigators** : W.H.O. cooperative trial on primary prevention of ischemic heart disease using clofibrate to lower serum cholesterol : mortality follow-up. *Lancet*, 1980 ; 2 : 379-385.

27. **Rationale of the diet heart statement of the American Heart Association.** Report of the AHA nutrition committee. *Atherosclerosis*, 1982 ; 2(2) : 177-191.

28. **Hjermann I. et coll.** : Effect of diet and smoking intervention on the incidence of C.H.D. Report from the Oslo Study Group of a randomized trial in healthy men. *Lancet*, 1981 ; 2(8259) : 1303-1310.

29. **Cambien F.** : The Paris cardiovascular disease Risk Factor Prevention Trial : effect of 2 years of intervention in a population of young men. *J. Epidemiol. Community Health*, 1981 ; 35 (2) : 91-97.

30. **Vessby B. et coll.** : Will serum lipid lowering treatment reduce the incidence of CHD ? *Artery*, 1981 ; 9(5) : 372-381.

31. **Jarrett R.J. et coll.** : The Bedford survey : 10-year mortality rates in newly diagnosed diabetics, borderline diabetics and normoglycemic controls and risk indices for CHD in borderline diabetics. *Diabetologia*, 1982 ; 22(2) : 79-84.

32. **Steiner G.** : Diabetes and atherosclerosis : an overview. *Diabetes*, 1981 ; 30 (Supp 2) : 1-7.

33. **Orchard T.J.** : Age and sex variables in glucose tolerance and insulin responses : parallels with cardiovascular risk. *J. Chronic. Dis.*, 1982 ; 35(2) : 123-132.

34. **University Group Diabetes Program** : A study of the effects of Hypoglycemic agents on Vascular complication in patients with Adult Onset Diabetes. *Diabetes*, 1970 ; 19(Supp II) : 747.

35. **Morris J.N.** : Vigorous exercise in leisure time, protection against CHD. *Lancet*, 1980 ; 2(8206) : 1207-1210.

36. **Paffenburger R.S., Hale W.V.** : Work activity and coronary heart mortality. *N. Engl. J. Med.*, 1975 ; 292 : 545-550.

37. **Heller R.F., Jacobs H.S.** : CHD in relation to age, sex and the menopause. *Br. Med. J.*, 1978 ; i : 472-474.

38. **Stadell B.V.** : Oral contraceptives and cardiovascular disease (1st of 2 parts). *N. Engl. J. Med.*, 1981 ; 305(11) : 612-618.

39. **Standell B.V.** : Oral contraceptives and cardiovascular disease (part 2). *N. Engl. J. Med.*, 1981 ; 305(12) : 672-677.

40. **Mann J.I.** : Progestogens in cardiovascular diseases : an introduction to the epidemiological data. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1982 ; 142(6 pt 2) : 752-757.

41. **The review panel on coronary-prone behavior and CHD** : Coronary-prone behavior and CHD : a critical review. *Circulation*, 1981 ; 63(6) : 1199-1215.

42. **Schmidt W. et coll.** : Alcohol consumption and ischemic heart disease, some evidence from population studies. *Br. J. Addict.*, 1981 ; 76(4) : 407-417.

43. **Harlan W.R.** : Report of the American Heart Association Task Force on the impact of the environment on C.V. disease. *Circulation*, 1981 ; 63(1) : 243A-246A.

44. **Eleventh Bethesda Conference** : Prevention of coronary heart disease. Sept 27, 28, 1980. Bethesda, Maryland. *Am. J. Cardiol.*, 1981 ; 47(3) : 717-776.

45. **Farquhar J.W. et coll.** : Community education for Cardiovascular Health. *Lancet*, 1977 ; 312 : 1192-1195.

46. **Kornitzer M. et coll.** : The Belgian heart disease prevention project. Modification of the risk profile in an industrial population. *Circulation*, 1980 ; 61 : 18-25.

47. **Rose et coll.** : Heart disease prevention project, a randomized control trial in industry. *Br. Med. J.*, 1980 ; 280 : 747-751.

48. **Puska P. et coll.** : Changes in coronary risk factors during comprehensive five year community program to control C.V. disease. *Br. Med. J.*, 1979 ; ii : 1173-1178.

49. **Puska P. et coll.** : The North Karelia Youth Project: Evaluation of two years of intervention on health behavior and CVD risk factors among 13 to 15-year old children. *Prev. Med.*, 1982 ; 11(5) : 550-570.

50. **Leren P. et coll.** : MRFIT and the Oslo Study. *JAMA*, 1983 ; 249(7) : 849-894.

51. **Trials of Coronary Heart Disease Prevention.** (éditorial). *Lancet*, 1982 ; 2(8302) : 803-804.

Investigation radio-isotopique des shunts cardiaques gauches-droits : *perspective actuelle*

J.-P. Soucy⁽¹⁾, R. Taillefer⁽¹⁾,
G. Dupras⁽¹⁾, M.C. Eybalin⁽¹⁾ et R. Bonan⁽²⁾

Résumé

Une comparaison de 3 des principales techniques diagnostiques des shunts cardiaques G-D pratiquées sur 27 sujets, soumis à un total de 28 séries de mesures, permet de montrer que l'oxymétrie, les études dilutionnelles colorimétriques et les études radio-isotopiques ont une fiabilité comparable. Leur capacité de quantifier un shunt est également identique. Compte tenu de l'attitude actuelle vis-à-vis de telles lésions, la scintigraphie, méthode d'examen non traumatisante et efficace, permet de prendre des décisions thérapeutiques majeures.

Le diagnostic non opératoire d'une communication anormale entre les diverses cavités cardiaques ou les gros vaisseaux est posé depuis plusieurs années à l'aide du cathétérisme cardiaque, durant lequel on réalise des études oxymétriques, angiographiques et colorimétriques. Les informations qu'apportent ces techniques ont été historiquement les premières à permettre un diagnostic direct autrement que par une opération. Les renseignements qu'elles fournissent du point de vue de l'anatomie dans les cas de malformation complexe sont extrêmement utiles. Cependant elles sont relativement agressives et comportent des risques non négligeables de lésion traumatique vasculaire, de réaction à la substance de contraste employée, etc. La médecine nucléaire, non traumatisante et bien adaptée à l'étude de phénomènes dynamiques, est employée de façon routinière pour la détection de shunts intracardiaques, tant gauches-droits que droits-gauches. Plusieurs approches différentes sont possibles. Une de ces techniques¹ permet la mise en évidence d'un shunt G-D, mais la quantification exige l'établissement d'une table de corrélation avec les valeurs obtenues au cathétérisme cardiaque. D'autres, comme celles d'Anderson² et de Maltz et Treves³ ont la capacité de mesurer l'importance du shunt en quan-

tifiant le rapport entre les débits de la circulation pulmonaire et de la circulation systémique (QP/QS), d'où l'on peut connaître le % du débit pulmonaire subissant une recirculation. La technique de Maltz et Treves est celle que nous employons dans notre institution, surtout chez des enfants, dans les études de shunt intracardiaque (ou entre différents vaisseaux afférents ou efférents par rapport au cœur).

Notre étude a pour but d'évaluer la place de cette méthode de recherche des shunts par rapport aux tests agressifs que sont l'oxymétrie et les études de dilution, la présence ou l'absence d'une communication intracardiaque ou inter-vasculaire anormale étant établie à l'opération dans la majorité des cas.

Matériel et méthode

Pour ce faire, nous avons revu les dossiers des malades qui, entre les mois d'octobre 1977 et octobre 1980, ont eu une étude radioisotopique d'un shunt et un cathétérisme cardiaque avec courbes de dilution et oxymétrie étagée à l'Institut de cardiologie de Montréal. Ceci représente 27 patients, (17 hommes et 10 femmes) âgés de 4 à 65 ans (moyenne : 26,5 années). Le temps écoulé entre l'étude radioisotopique et l'étude de cathétérisme fut inférieur à 10 jours chez 19 malades, et de 2 semaines à 5 mois chez les 8 autres (n° 4, 6, 8, 9, 13, 14, 16 et 22). Aucun changement clinique significatif ne fut signalé chez ces sujets entre les différentes études, même chez ceux pour lesquels cet intervalle fut relativement important. Bien que tous les patients aient été soumis aux trois types de mesure, 2 (n° 6 et 8) n'ont pas de résultats d'oxymétrie, celle-ci ayant été jugée inadéquante. Un malade fut soumis à une première série d'études (n° 19),

1) M.D. Service de médecine nucléaire, Institut de cardiologie de Montréal.
2) M.D., service de radiodiagnostic, Institut de cardiologie de Montréal.

Tirés à part :

J.P. Soucy, M.D., service de médecine nucléaire, hôpital Notre-Dame, 1560, Sherbrooke Est, Montréal (Qué.) Canada. H2L 4K8

Article reçu le : 3.11.83
Avis du comité de lecture le : 16.12.83
Acceptation définitive le : 26.1.84

puis opéré avec correction de son anomalie circulatoire, avant d'être soumis de nouveau (n° 27) aux études de cathétérisme et radioisotopique. Nous avons donc en tout 28 séries d'observations obtenues chez 27 patients.

L'étude hémodynamique est réalisée chez un patient à jeun depuis la veille, sous une légère sédation (Diazépam), et comporte un cathétérisme droit et gauche par voie percutanée, une oxymétrie étagée, des courbes de dilutions et des angiographies.

L'oxymétrie étagée (cooxymétrie I.L. 182) nécessite des prélèvements quasi simultanés aux différents niveaux soit : artère pulmonaire (droite, gauche et tronc), ventricule droit (chambre de chasse et chambre de remplissage), oreillette droite moyenne, veine cave supérieure (haute et basse) et veine cave inférieure, ces prélèvements étant faits avant ou à distance des courbes de dilution. La sensibilité diagnostique est de 0,5 à 1 vol. % pour l'artère pulmonaire et le ventricule droit, de 2 vol. % pour l'oreillette droite et les veines caves. Le calcul de shunt repose sur la méthode de Fick.

Les courbes de dilution de colorants et plus spécifiquement de "Cardiogreen" (5 mg injecté dans un volume de 2 cc) peuvent être de 3 types selon les sites d'injection et de recueil du colorant : veino-artérielle, veino-veineuse et artério-veineuse (la limite de sensibilité de la première est de l'ordre de 20% tandis que celles des deux dernières est de 5%). Le calcul du shunt est obtenu par la formule de Carter. Enfin, l'angiographie permet dans certains cas d'établir le diagnostic anatomique mais permet difficilement une quantification.

Pour l'étude isotopique, nous employons, ainsi que mentionné plus haut, la technique décrite par Maltz et Treves³. Brièvement, ceci consiste à injecter à l'aide d'un cathéter de plastique court, inséré dans une jugulaire externe, un bolus compact de ^{99m}TcO₄. Les doses employées chez l'adulte sont de l'ordre de 1,5GB_q ; chez l'enfant, la dose est calculée à partir de la masse en Kg du sujet (22MB_q/kg, 600 uCi/kg).

L'enregistrement des données est réalisé à l'aide d'une caméra unicristal en position antérieure de façon à bien visualiser le coeur et la plus grande surface pulmonaire possible. L'acquisition est réalisée sur un système informatisé à une fréquence de 2 cadres/sec. Une fois ceci terminé, l'examen est visualisé dans son entité, des zones d'in-

térêts sont définies au niveau de la veine cave supérieure et d'une plage pulmonaire et les courbes temps/activité générées par l'ordinateur pour ces diverses régions d'intérêt. La courbe de la veine cave supérieure est étudiée afin de s'assurer que le bolus obtenu est adéquat, c'est-à-dire aussi compact que possible.

L'étude de la courbe pulmonaire est basée sur les travaux concernant les techniques de dilution colorimétriques⁴ et sur la démonstration que de telles courbes, comparables à la courbe temps/activité pulmonaire, sont adéquatement décrites par une équation du type $C(t_i) = k \cdot t_i \cdot a \cdot e^{-k \cdot t_i \cdot b}$ où $C(t_i)$

= concentration (dans notre cas, activité) au temps "ti" et a, b et k sont des paramètres dépendant de plusieurs facteurs (lit vasculaire examiné, ...). Ceci décrit en fait une courbe ayant une phase d'ascension rapide suivie d'une décroissance exponentielle (fig. 1). L'hypothèse permettant la recherche d'un shunt gauche-droit est qu'une telle anomalie viendra introduire une augmentation précoce, anormale, de l'activité mesurée sur la partie descendante de la courbe "normale" attendue chez un sujet sans shunt, mais que la partie initiale (montée et descente précoce) de la courbe ne sera pas affectée. À partir de cette partie initiale, on re-

Tableau I

Diagnostic final : malades ayant un shunt

N°s	Âge	Diagnostic chirurgical	Mesures colorimétriques	Mesures oxymétriques	Mesures radioisotopiques
1	39	CIA	81%	72%	61%
2	6	CIV + CIA	71,8%	72%	56%
3	6	CIA	50%	55%	50%
4	29	CIA	59%	78%	60%
5	29	CIV	24%	40%	42%
6	44	Fistule coronaro pulmonaire	5%	inadéquate	3%
7	22	CA	38%	42,1%	32%
8	19	CIA	60%	inadéquate	65%
9	36	non opéré	90%	70%	> 66%
10	6	CIA	64%	72%	59%
11	8	non opéré	20%	11%	20%
12	4	non opéré	36%	56%	16%
13	18	Veines pulmonaires D. VCS	57%	31,1%	50%
14	49	non opéré	26%	0%	28%
15	6	CIA	45%	45%	31%
16	42	non opéré	62%	62%	46%
17	8	CIV	35%	14%	45%
18	51	CIV	50%	43%	70%
19	8	CIA	40%	50%	50%
20	54	CIA	38,8%	48%	68%
21	65	CIA	62%	62%	70%
22	35	CIA	64%	61%	34%
Résultats			22 + / 0 -	19 + / 3 -	22 + / 0 -

CIV : Communication inter-ventriculaire
CIA : Communication inter-auriculaire
CA : Canal artériel persistant
VCS : Veine cave supérieure

construit la courbe "normale" que le patient devrait présenter en se servant du type d'équation décrit plus haut. Puis, on soustrait cette courbe reconstruite de la courbe observée. S'il n'y a pas de shunt, ceci a pour effet de pratiquement annuler point par point la courbe observée ; par contre, s'il y a un shunt et donc recirculation précoce, les parties descendantes de la courbe observée et de la courbe calculée seront décalées, la soustraction faisant clairement apparaître le pic dû à la recirculation d'une partie du flot pulmonaire.

La quantification peut alors être faite de façon simple ; la surface sous la première courbe calculée est mesurée et appelée A ; la soustraction est accomplie, et une deuxième courbe est ajustée, selon le même principe (puisque le bolus recirculé se comporte au niveau pulmonaire de la même façon que le bolus initial) à la partie précoce de la courbe résultante. La surface sous cette deuxième courbe ajustée est alors mesurée et appelée B. On voit d'emblée que la surface A est représentative de tout le débit pulmonaire, alors que le débit recirculé est représenté par la surface B ; ce débit recirculé ne rejoignant pas la circulation générale, le flot systémique est donc représenté par A-B. Le rapport débit pulmonaire/débit systémique (Q_p/Q_s) est ainsi calculé comme étant : $Q_p/Q_s = A/A-B$

De là, le pourcentage du débit pulmonaire qui est recirculé est aisément calculé. Divers exemples sont suggérés (fig. 2, 3).

Résultats

Nous avons reçu la confirmation chirurgicale d'une communication intracardiaque ou inter-vasculaire expliquant un shunt G-D pour 17 de nos 28 séries de mesure. Chez 5 malades (nos 9, 11, 12, 13 et 16), aucune intervention ne fut pratiquée, mais le diagnostic clinique de shunt G-D est considéré à toute fin pratique certain (tableau I). Pour les 6 autres séries de mesure, les sujets furent considérés exempts de shunt (tableau II) ; chez 2 patients (nos 24, 26), l'évolution soutient totalement cette conclusion, et chez les 3 autres (nos 25, 27 et 28) des opérations antérieures de reconstruction ont prouvé qu'une fois le défaut corrigé, il n'y avait plus de communication anormale. Finalement, une CIA a été trouvée chez un des malades (n° 23) mais aucun shunt significatif n'a pu être décelé à ce niveau (probablement à la suite de l'appa-

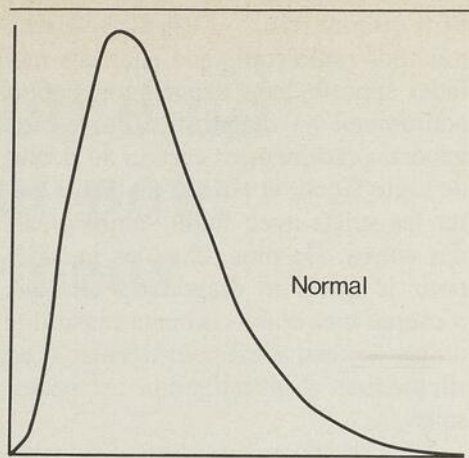


Figure 1 — Examen normal : décroissance exponentielle de l'activité du lit vasculaire pulmonaire, sans irrégularité suggérant une recirculation précoce. L'exemple fourni ici est en fait idéalisé : normalement, la courbe ne revient pas à 0, à cause de la recirculation normale de la radioactivité.

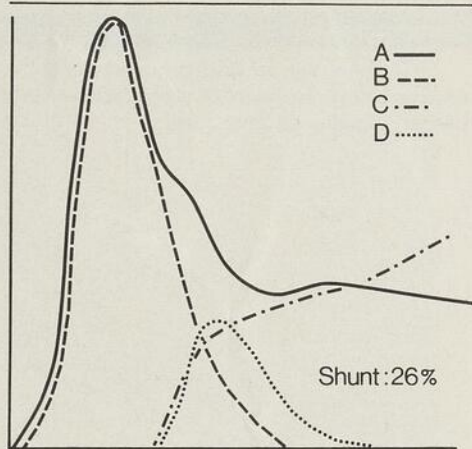


Figure 2 — Shunt présent, non chirurgical (<30%). A ♦ courbe enregistrée au niveau pulmonaire. B ♦ courbe de type γ adaptée aux données recueillies. C ♦ A - B. D ♦ courbe de type γ adaptée à la courbe de recirculation, et représentant le débit shunté.

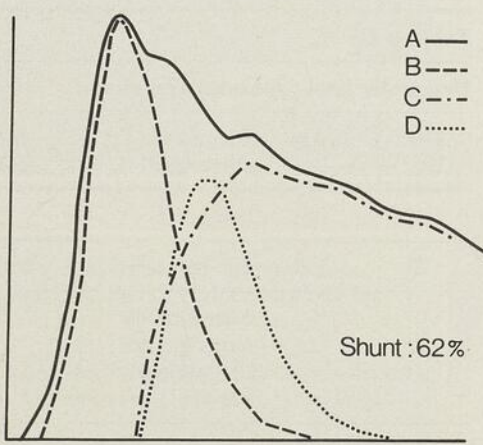


Figure 3 — Shunt présent, chirurgical (>30%). Légende : Fig. 2.

rition d'une résistance pulmonaire anormale).

Les résultats des études hémodynamiques de dilution, des études oxymétriques et radioisotopiques sont exposés dans le tableau I. Les mesures colorimétriques se sont avérées positives chez chacun des 22 malades ayant un shunt, pour une sensibilité de 100%, et correctement négatives 5 fois sur 6 pour une spécificité de 83%. Pour l'oxymétrie, les résultats sont respectivement de 19 / 22 (sensibilité : 86%) et de 6 / 6 (spécificité : 100%) alors que les études radioisotopiques ont été positives dans tous les cas de shunt (sensibilité : 100%) et négative 4 fois sur 6 en l'absence de shunt (spécificité : 67%). La fiabilité de l'étude par courbes de dilution est donc, dans notre étude, de 96% ; elle s'élève à 89% pour l'oxymétrie et à 93% pour la méthode radioisotopique décrite.

Discussion

Avantages des méthodes radioisotopiques

Ainsi que déjà mentionné lors de l'introduction, les techniques de cathétérisme cardiaque sont souvent très utiles en permettant l'évaluation préopératoire des sujets atteints d'une communication anormale entre la circulation systémique et la circulation pulmonaire. Cependant, elles présentent plusieurs inconvénients : les doses de radiation relativement élevées qu'elles nécessitent⁵, les risques de réaction adverse à la substance de contraste employée lors de l'angiocardigraphie, et les risques de traumatisme vasculaire, ne permettent pas leur application générale. Les méthodes radioisotopiques de mesure de shunts montrent cependant, particulièrement là où les autres techniques s'avèrent plus ou moins adéquates, des caractéristiques très intéressantes. Ainsi, "l'agression" ne se limite qu'à une ponction veineuse. Les risques de réactions adverses à la substance employée ($^{99m}\text{TcO}_4$) sont à toute fin pratique inexistantes : sur 1 392 000 injections I.V. de $^{99m}\text{TcO}_4$ aux U.S.A. en 1978, aucun effet secondaire n'a été rapporté⁶. Les doses de radiation reçues par les patients en cours d'examen sont bien en dessous des maxima acceptables : de 1,1 à 1,8 mGy de dose pancorporelle et de 13 à 21 mGy de doses au colon, qui est l'organe cible, pour des quantités de radioactivité de 7,4

Mbg/Kg⁷. Finalement le coût global de l'examen est relativement peu important.

Comme par ailleurs notre étude a montré une sensibilité parfaite et une spécificité satisfaisante pour la détection des shunts par la méthode radioisotopique, le seul point qu'il nous reste à étudier pour s'assurer de son utilité est sa précision quantitative.

Valeur de la méthode radioisotopique dans la quantification des shunts gauches-droits

Un des cas étudiés a présenté un shunt dont l'amplitude semble avoir été très faible (n° 7), montrant des valeurs de 5% par méthode dilutionnelle, et de 3% par technique radioisotopique (ce qui correspond à un rapport Qp/Qs de 1,03). Ce résultat s'est avéré être un vrai positif, et l'étude dilutionnelle a confirmé l'ordre de grandeur du shunt. Cependant, il y aura souvent des difficultés importantes dans la mesure de shunts aussi faibles : en effet, l'activité "parasite" de la paroi thoracique vient souvent empêcher une quantification précise d'une recirculation de faible amplitude.

Un autre de nos malades (n° 11) illustre le problème opposé : quand le shunt est trop important, la recirculation est tellement massive que le programme employé ne peut définir correctement, et ainsi mesurer adéquatement, les courbes de perfusion pulmonaire et de reperfusion et les surfaces qu'elles définissent. La présence d'un shunt est cependant facilement détectée. Cela se produit pour des shunts de plus de 66% (QP/QS > 3).

Une comparaison par test de variance simultanée a été appliquée à nos trois séries de résultats et nous montre qu'aucune différence significative n'existe entre ces différentes techniques (Rapport F = 0,493).

Conclusion

L'approche diagnostique et thérapeutique des shunts intra-cardiaques gauches-droits s'est précisée au cours des dernières années⁸. Présentement, on tend à éviter de soumettre à un cathétérisme cardiaque les malades présentant un tableau clinique typique de shunt simple, car les renseignements d'ordre anatomique qui sont fournis ne sont pas indispensables dans ces cas. Également, on ne corrige pas généralement les shunts de moins de 30%, ceux-ci ayant de toute façon un

bon pronostic. L'emploi d'une méthode radioisotopique chez ces malades apporte, sans danger, un support additionnel au diagnostic (qui est en général pratiquement certain au départ de toute façon) et permet de bien séparer les sujets avec shunt "chirurgical" des autres. De plus, chez les malades pour lesquels le diagnostic clinique n'est pas bien établi, la haute sensibilité du test le rend idéal pour décider si un supplément d'investigation est nécessaire.

Il apparaît donc justifié de dire qu'une approche combinant dans ce contexte cathétérisme et angiographie radioisotopique permet de minimiser les dangers et les coûts associés au diagnostic d'une communication vasculaire ou cardiaque anormale avec shunt gauche-droit.

Remerciements

Les auteurs désirent remercier le docteur Jean Lette pour ses commentaires sur l'aspect clinique de cette étude.

Summary

A comparison of the results obtained with 3 different approaches in 27 patients submitted to a series of 28 measurements shows that oxymetry, colorimetric dilution studies and isotopic studies give comparable results for the detection of intra cardiac-L-R shunts. The 3 methods give a good quantitative assessment of the severity of the shunt. Taking into account the actual trend in the treatment of those lesions, Nuclear Medicine helps the clinician to take important therapeutic decisions in a non invasive and efficient way.

Bibliographie

1. Alazraki N.P., Ashburn W.L., Hagan A. et coll. : Detection of left-to-right cardiac shunts with the scintillation camera pulmonary dilution curve. *J. Nucl. Med.*, 1972 ; 13 : 142.
2. Anderson P.A., Jones R.H., Sabiston D.C. : Quantitation of left-to-right cardiac shunts with radionuclide angiography. *Circulation*, 1974 ; 49 : 512.
3. Maltz D.L., Treves S. : Quantitative radionuclide angiography : Determination of Qp/Qs in children. *Circulation*, 1973 ; 47 : 1049.
4. Thompson H.K., Starmer F., Whalen R. et coll. : Indicator transit time considered as a gamma variate. *Circ. Res.*, 1964 ; 14 : 502.
5. Gough J.H., Davis R., Stacey A.J. : Radiation doses delivered to the skin, bone marrow and gonads of patients during catheterisation and angiography. *Br. J. Radiol.*, 1968 ; 41 : 508.
6. Rhodes B.A., Cordoza M.A. : Adverse reactions to radiopharmaceuticals : incidence in 1978 and associated symptoms. *J. Nucl. Med.*, 1980 ; 21 : 1107.
7. Treves S., Fogle R., Lang P. : Radionuclide angiography in congenital heart disease. *Am. J. Cardiol.*, 1980 ; 46 : 1247.
8. J. Willis Hurst. : Section A : Congenital heart disease ; *The Heart*. 6^e éd., 1982.

Tableau II

Diagnostic final : malades sans shunt

N°s	Âge	Diagnostic chirurgical	Mesures colorimétriques	Mesures oxymétriques	Mesures radioisotopiques
23	40	non opéré	0%	0%	0%
24	6	non opéré	> 0% (très léger)	0%	0%
25	12	correction de tétralogie de Fallot 2 ans pré test	0%	0%	0%
26	19	—	0%	0%	17%
27	8	CIA opérée et corrigée	0%	0%	0%
28	53	CIA opérée plusieurs années pré test	0%	0%	18%
Résultats		—	5 - / 1 +	6 - / 0 +	4 - / 2 +

CARDIZEM^{*}

rend facile le choix d'un
bloqueur calcique pour
vos patients angineux.

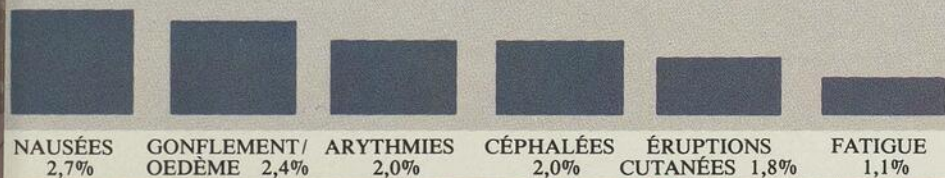
« L'absence d'effets secondaires sérieux du diltiazem correspond à un taux élevé d'acceptation du médicament de la part des malades et l'innocuité du traitement à court ou à long terme »¹. CARDIZEM assure un effet thérapeutique très bénéfique – forte vasodilatation coronarienne et faible fréquence d'effets indésirables.



Pourcentage des malades ayant expérimentés des effets secondaires.

Pourcentages des malades ayant expérimenté des effets secondaires.

Les effets secondaires les plus souvent signalés avec CARDIZEM^{*} étaient :



CARDIZEM^{*}

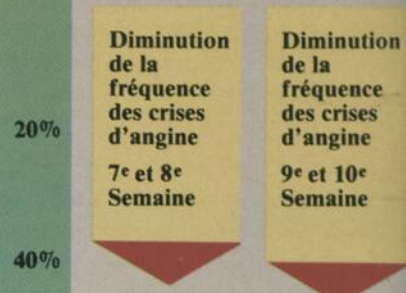
(chlorhydrate de diltiazem)

Le blocage des canaux calciques – comme il se doit efficace, avec une faible incidence d'effets secondaires.

CARDIZEM contribue souvent à une nette amélioration de la qualité de vie des patients angineux.

Dans la plupart des cas, la vie des angineux devient plus agréable lorsque CARDIZEM fait partie de leur régime thérapeutique. Ils peuvent être plus actifs et profiter davantage de chaque instant – souvent sans être constamment menacés par la douleur ou par les effets secondaires du médicament.

CARDIZEM réduit la fréquence et la gravité des crises d'angine de 42 à 46 p. 100:² et prolonge de façon significative la tolérance à l'effort.^{3,4}



Modification du pourcentage à partir des niveaux pré-traitement. Adaptation d'après Strauss et coll.²



**Posologie quotidienne
habituelle:**

Traitement initial -
120 mg, en doses divisées.

Traitement d'entretien -
180 - 240 mg (60 mg, trois à
quatre fois par jour)

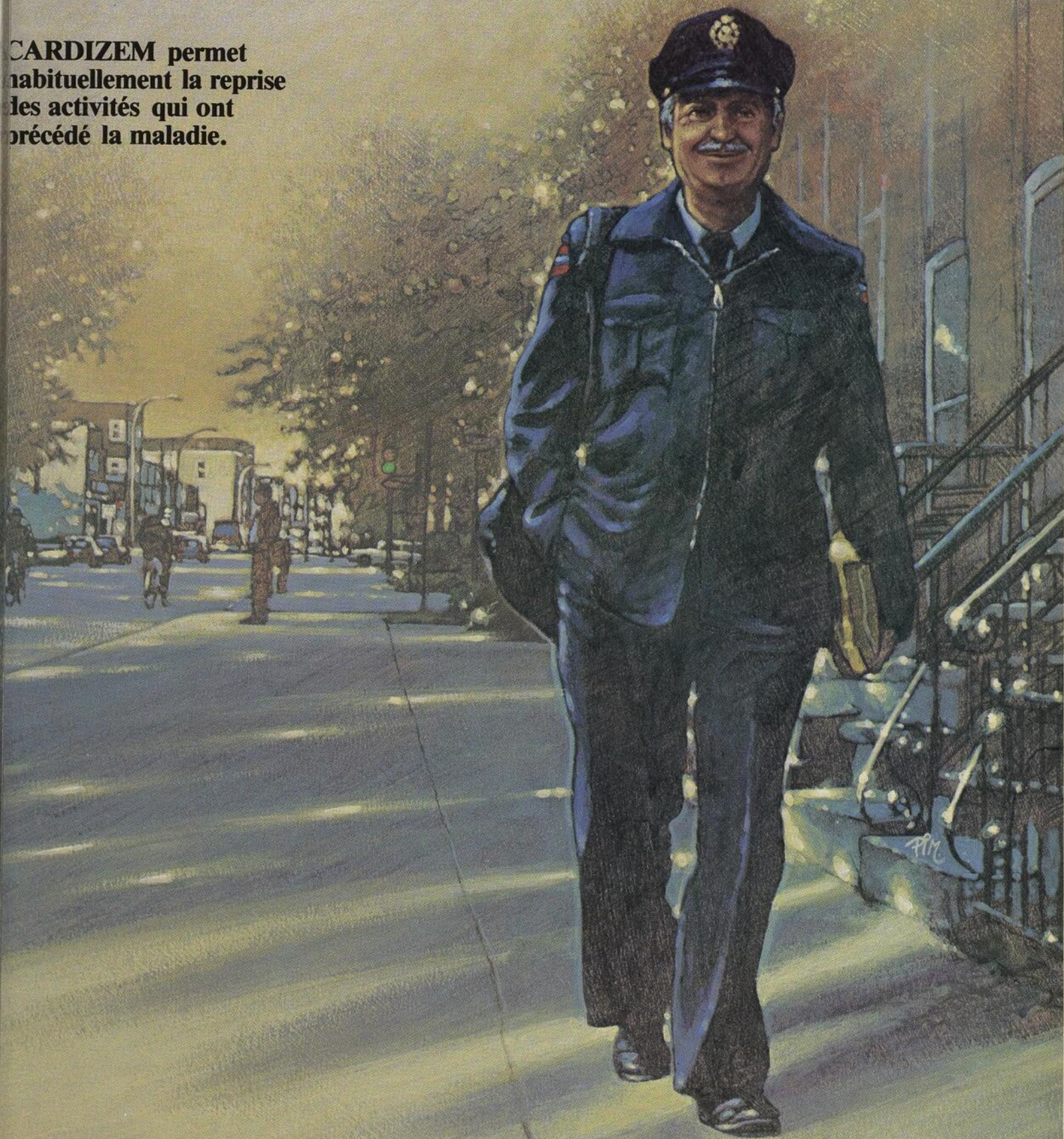
Dose maximale -
360 mg, en doses divisées.

**CARDIZEM permet
habituellement la reprise
des activités qui ont
précédé la maladie.**



(chlorhydrate de diltiazem)

CARDIZEM*





(chlorhydrate de diltiazem)
CARDIZEM*
COMPRIMÉS DE 30 & 60 mg

ANTI-ANGINEUX ANTAGONISTE DES IONS CALCIUM

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Cardizem (chlorhydrate de diltiazem) est un inhibiteur du flux des ions calciques (agent bloqueur de l'entrée du calcium ou antagoniste des ions calcium). Il semble que l'effet anti-angineux de ce groupe de médicaments soit relié à leur activité cellulaire spécifique d'inhibition du flux transmembranaire des ions calcium dans le muscle cardiaque et le muscle lisse vasculaire. La contractilité de ces tissus dépend de l'entrée du calcium extracellulaire dans les cellules par l'entremise de canaux ionophères spécifiques. Cardizem bloque le flux transmembranaire du calcium à travers le canal lent sans affecter de façon significative le flux transmembranaire du sodium à travers le canal rapide. Cela résulte en une réduction de la disponibilité des ions de calcium libres à l'intérieur des cellules de ces tissus. Cardizem ne modifie pas la quantité totale du calcium sérique.

Bien que le mode d'action précis par lequel Cardizem soulage l'angine n'ait pas été complètement élucidé on pense qu'il soit dû à son effet vasodilatateur.

Dans l'angor dû à un spasme coronarien, Cardizem augmente l'apport d'oxygène au myocarde en dilatant les artères coronariennes de gros et de petits calibres et en inhibant le spasme coronarien à des concentrations plasmatiques n'entraînant que peu d'effet inotrope négatif. L'augmentation du débit coronarien qui en résulte s'accompagne d'une diminution, proportionnelle à la dose, de la tension artérielle systémique et de la résistance périphérique.

Dans l'angor d'effort, il semble que l'effet de Cardizem soit relié à la diminution des besoins en oxygène du myocarde. Cet effet est probablement obtenu par une diminution de la pression artérielle résultant d'une diminution de la résistance périphérique et de la fréquence cardiaque.

Des études, effectuées surtout chez des patients dotés d'une bonne fonction ventriculaire, démontrent que le débit cardiaque, la fraction d'éjection et la pression télédiastolique ventriculaire gauche ne sont pas modifiés. La fréquence cardiaque au repos est habituellement légèrement diminuée par le diltiazem. Chez l'homme l'administration intraveineuse de 20 mg de diltiazem prolonge d'environ 20% le temps de conduction A-H ainsi que les périodes réfractaires fonctionnelles et effectives du noeud A-V. Chez les patients atteints de maladie du sinus, le diltiazem prolonge le cycle sinusal de façon significative (jusqu'à 50% dans certains cas). L'administration orale prolongée de Cardizem à des doses allant jusqu'à 360 mg par jour a provoqué une légère prolongation de l'intervalle PR. Cardizem est bien absorbé par voie orale. Le médicament peut être décelé dans le plasma 30 à 60 minutes après l'administration de doses uniques de 30 à 120 mg. La concentration plasmatique maximale est atteinte 2 à 3 heures après l'administration orale.

Les taux sanguins thérapeutiques semblent se situer entre 50-200 ng/ml et la demi-vie d'élimination plasmatique (phase bêta), suite à l'administration unique ou multiple du produit, est d'environ de 3 à 6 heures. Des études *in vitro* sur plasma humain démontrent que 70 à 80% du diltiazem est lié aux protéines plasmatiques. Cardizem est métabolisé de façon importante au cours de son premier passage au foie résultant en une biodisponibilité absolue d'environ 40%. A la suite de ce métabolisme hépatique important, on retrouve dans l'urine seulement 2 à 4% du médicament sous forme inchangée ainsi que 6 à 7% sous forme de métabolites. Le principal métabolite, le désacétyldiltiazem, est présent dans le plasma à des concentrations équivalent à 10-20% de la substance mère. Le pouvoir vasodilatateur coronarien de ce composé équivaut à 25-50% de celui du diltiazem.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

1. Cardizem (chlorhydrate de diltiazem) peut être utilisé pour le traitement de l'angine de poitrine causée par un spasme coronarien.

2. Cardizem est indiqué pour le traitement de l'angine stable chronique (angor relié à l'effort) sans évidence de spasme coronarien chez les malades qui demeurent symptomatiques en dépit de l'administration de doses appropriées de bêta-bloquants et/ou de nitrates organiques, ou chez ceux qui ne peuvent tolérer ces agents.

3. Cardizem peut être utile dans l'angine instable lorsqu'un spasme des vaisseaux coronariens est définitivement un facteur étiologique (e.g. élévation du segment S-T). S'il n'y a aucun signe évident de spasme, alors les nitrates ou les nitrates associés aux agents bêta-bloquants constituent à l'heure actuelle le traitement de choix. L'addition du Cardizem à ce traitement pourrait être considérée si le cardiologue est d'avis que cette addition est nécessaire et sûre. Règle générale, le patient devrait être hospitalisé et le traitement devrait être administré sous la surveillance d'un cardiologue.

Cardizem peut être utilisé en concomitance avec les bêta-bloquants chez les angineux chroniques stables avec fonction ventriculaire normale. Les renseignements actuels ne permettent pas de prédire avec assurance les effets d'une telle association et les patients ainsi traités doivent être surveillés étroitement (Voir AVERTISSEMENTS).

CONTRE-INDICATIONS

Cardizem (chlorhydrate de diltiazem) est contre-indiqué chez les malades qui présentent:

1. une maladie du sinus, sauf en présence d'un stimulateur (pacemaker) ventriculaire opérationnel;
2. un bloc A-V de deuxième ou de troisième degré;
3. une hypersensibilité à Cardizem;
4. une hypotension grave (pression systolique inférieure à 90mm Hg);
5. Cardizem est également contre-indiqué pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer. Des malformations fœtales et des effets adverses sur la grossesse ont été signalés chez l'animal. Les études portant sur

des doses répétées ont révélé une fréquence élevée de malformations de la colonne vertébrale chez les rejetons des souris ayant reçu des doses orales de plus de 50 mg/kg de diltiazem. On a observé une fréquence significativement plus élevée de divisions du voile du palais et de malformations des membres chez les rejetons des souris ayant reçu une dose unique de 50-100 mg/kg de diltiazem par voie orale au jour 12 de la gestation. Un taux significativement élevé de mort fœtale a été noté chez les rejetons des rates qui avaient reçu des doses de 200 et de 400 mg/kg de diltiazem par voie orale. Lors d'études avec des doses uniques chez la rate, on a observé une incidence élevée de malformations squelettiques chez un groupe de rejetons dont les mères avaient reçu une dose de 400 mg/kg de diltiazem par voie orale au jour 11 de la gestation. Toutes les lapines gravides ayant reçu par voie orale 70 mg/kg du jour 6 au jour 18 de la gestation ont avorté. On a observé une augmentation significative de malformations squelettiques chez les petits dont les mères avaient reçu 35 mg/kg.

MISE EN GARDE

Conduction cardiaque. Cardizem (chlorhydrate de diltiazem) prolonge les périodes réfractaires du noeud A-V sans toutefois augmenter de façon significative le temps de récupération du noeud sinusal, sauf chez les malades souffrant d'une maladie du sinus. Rarement, cet effet peut provoquer l'apparition d'une fréquence cardiaque anormalement lente (particulièrement chez les patients atteints de la maladie du sinus) ou d'un bloc A-V de deuxième ou de troisième degré (6 des 1208 patients ou 0.5%). L'administration concomitante de diltiazem et de bêta-bloquants ou de dérivés digitaliques peut avoir un effet additif sur la conduction cardiaque.

Insuffisance cardiaque. A cause de l'effet inotrope négatif du diltiazem et de son effet sur la conduction cardiaque, le médicament devrait être employé avec prudence et sous étroite surveillance chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque.

Utilisation avec bêta-bloquants. L'expérience relative à l'emploi simultané de bêta-bloquants et de Cardizem est limitée. Une telle association devrait être utilisée avec prudence et sous étroite surveillance puisque l'effet dépresseur de chacun des deux médicaments peut être augmenté.

Règle générale, on ne devrait pas administrer du diltiazem à des patients dont la fonction ventriculaire gauche est compromise alors qu'ils reçoivent déjà des bêta-bloquants. Cependant, une telle association devrait être initiée de façon graduelle en milieu hospitalier dans les cas exceptionnels où, de l'avis du médecin, une telle association est considérée essentielle.

Cardizem n'offre aucune protection contre les dangers d'un arrêt soudain du traitement avec bêta-bloquants et un tel arrêt devrait s'effectuer en réduisant graduellement la posologie du bêta-bloquant.

Hypotension. La chute de tension artérielle associée à Cardizem peut parfois entraîner une hypotension symptomatique.

PRECAUTIONS

Atteinte de la fonction hépatique ou rénale: Parce que Cardizem (chlorhydrate de diltiazem) est métabolisé principalement par le foie et qu'il est excrété par le rein et dans la bile, il est recommandé de surveiller étroitement les épreuves de laboratoire et d'ajuster la posologie en conséquence chez les patients qui ont une atteinte de la fonction hépatique ou rénale. (Voir EFFETS SECONDAIRES).

Usage en pédiatrie: L'innocuité du diltiazem chez l'enfant n'a pas encore été démontrée.

En période d'allaitement: On ignore encore si le diltiazem est excrété dans le lait maternel. Etant donné que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel, il ne faudrait administrer le diltiazem aux mères qui allaitent que si les avantages sont supérieurs aux risques pour le nourrisson.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES:

Dérivés digitaliques. Cardizem (chlorhydrate de diltiazem) et les dérivés digitaliques peuvent avoir des effets additifs et prolonger le temps de conduction A-V.

Bêta-bloquants. L'emploi simultané de Cardizem et des agents bêta-bloquants doit se faire avec prudence et sous surveillance étroite. Une telle association peut avoir un effet synergique sur la fréquence cardiaque ou sur la conduction A-V. (Voir MISE EN GARDE).

Nitrates à action brève ou prolongée. Cardizem peut être administré simultanément et avec sécurité avec les nitrates mais à date aucune étude contrôlée n'a été réalisée pour évaluer l'efficacité anti-angineuse d'une telle association.

Antihypertenseurs: Chez les malades traités avec des agents antihypertenseurs il faut tenir compte de l'effet antihypertenseur additionnel du diltiazem et ajuster la posologie en conséquence.

Autres inhibiteurs du calcium. Dans certaines affections très graves qui ne répondent pas de façon satisfaisante au verapamil ou à la nifédipine, une expérience clinique limitée porte à croire que l'adjonction du diltiazem à l'un ou l'autre de ces médicaments peut s'avérer bénéfique.

EFFETS SECONDAIRES

Une évaluation nord-américaine de la sûreté d'emploi a été effectuée auprès de 1208 malades dont certains étaient gravement atteints et recevaient de nombreux autres médicaments en concomitance. Des effets secondaires furent rapportés chez 19.6% des patients et nécessitèrent l'arrêt du traitement chez 7.2%.

Les effets secondaires les plus souvent notés et leur fréquence sont les suivants: nausées (2.7%), oedème (2.4%), arythmies (2.0%), (bloc A-V, bradycardie, tachycardie et arrêt sinusal), céphalées (2.0%), rash (1.8%) et fatigue (1.1%).

De plus, les effets suivants furent rapportés dans moins de 1% des cas. Leur ordre de présentation correspond pour chaque sous-titre à leur fréquence relative décroissante d'apparition.

Système cardio-vasculaire: Bouffées de chaleur, insuffisance cardiaque, bradycardie, hypotension, syncope, sensation du coeur battant très fort.

Des épisodes passagers d'asthose asymptomatique se sont manifestés environ 5 heures après l'administration d'une seule dose de 60 mg de Cardizem chez un malade atteint d'angor de Prinzmetal et souffrant au moment de l'administration d'épisodes d'angine secondaire à un spasme coronarien.

Système nerveux central: Somnolence, étourdissements, vertiges, nervosité, dépression, faiblesse, insomnie, confusion mentale, hallucinations.

Système gastro-intestinal: Pyrosis, constipation, diarrhée, vomissements, indigestion.

Réactions cutanées: Prurit, pétéchies, urticaire.

Autres: Photosensibilité, hypnurie, soif, paresthésie, polyurie, douleur ostéo-articulaire.

Un seul épisode d'élévation importante des enzymes hépatiques accompagné de douleur épigastrique, de nausées, de décoloration des selles et d'urine foncée, fut signalé chez un patient prenant 360 mg de diltiazem par jour pendant 4 jours. Les valeurs enzymatiques revinrent à la normale en deçà d'une semaine de l'arrêt du traitement.

Tests de laboratoire: Au cours d'un traitement avec Cardizem, on a signalé quelques rares cas d'augmentation passagère, légère ou modérée, des enzymes suivantes: phosphatase alcaline, SGOT, SGPT, LDH et CPK.

SYMPTOMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage ou diltiazem par voie orale n'a été rapporté. Cependant, compte tenu des propriétés du médicament, on pourrait s'attendre aux effets suivants: prolongement de l'intervalle PR, dysfonctionnement du noeud S-A, hypotension et insuffisance cardiaque.

Dans le cas d'un surdosage ou de réponse exagérée au médicament, il y aurait lieu de faire une vidange gastrique et d'instituer les mesures d'appoint appropriées suivantes:

Bradycardie: Administrer de l'atropine. Si l'inhibition vagale n'est pas adéquate, procéder à l'administration d'isoprotérénol avec prudence.

Bloc A-V sévère: Employer le même traitement que pour la bradycardie. Un bloc A-V grave persistant devrait être traité par stimulation électrique cardiaque.

Insuffisance cardiaque: Administrer un agent inotrope positif (isoprotérénol, dopamine ou dobutamine) ainsi que des diurétiques.

Hypotension: Employer des agents vasopresseurs (e.g. dopamine ou bitartrate de lévotérénol).

Le traitement et les posologies dépendent de la gravité du cas.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Angine de poitrine stable chronique ou angine vasospastique: Ajuster la posologie selon les besoins du malade. La dose initiale recommandée est de 30 mg quatre fois par jour, administrée avant les repas et au coucher. Elle peut être graduellement augmentée à un ou deux jours d'intervalle jusqu'à 240 mg par jour (administrés en trois ou quatre doses également réparties) jusqu'à l'obtention d'une réponse optimale. Dans les rares cas de résistance, une expérience clinique limitée suggère la possibilité d'administrer, sous étroite surveillance, des doses totales de l'ordre de 360 mg/jour en trois ou quatre doses également réparties.

Chez les malades souffrant d'angine secondaire à un spasme des artères coronaires (angine vasospastique) la dernière dose de la journée devrait être administrée de préférence au coucher pour tenter de minimiser les douleurs angineuses qui surviennent souvent tôt le matin chez ce type de patient.

Angine de poitrine instable: On devrait augmenter avec prudence, dans une unité de soins intensifs, la posologie de Cardizem jusqu'à 360 mg/jour en trois ou quatre doses également réparties. Cette augmentation devrait être faite aussi rapidement que possible en tenant compte de la thérapie concomitante. (Voir INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES).

Emploi chez les patients âgés: Le profil pharmacocinétique du diltiazem chez le patient âgé n'est pas tout à fait connu. Des résultats préliminaires chez trois patients âgés (plus de 65 ans) suggèrent qu'il pourrait être nécessaire de réduire la posologie chez ces patients.

Il n'existe aucune information sur la posologie à administrer aux patients souffrant d'atteinte rénale ou hépatique. (Voir PRECAUTIONS).

PRESENTATION

Comprimés de Cardizem 30 mg sécables disponibles en flacons de 100 comprimés. Chaque comprimé vert porte le monogramme Nordic sur un côté et le chiffre 30 sur l'autre.

Comprimés de Cardizem 60 mg sécables disponibles en flacons de 100 comprimés. Chaque comprimé jaune porte le monogramme Nordic sur un côté et le chiffre 60 sur l'autre.

Monographie disponible sur demande.

Références :

1. Schroeder JS, Lamb SH, Ginsburg R, et coll.: Diltiazem for Long-term Therapy of Coronary Arterial Spasm. *Am J Cardiol* 49:533-537, 1982.
2. Strauss WE, McIntyre KM, Parisi AF, et coll.: Safety and efficacy of diltiazem hydrochloride for the treatment of stable angina pectoris: Report of a cooperative clinical trial. *Am J Cardiol* 49:560-566, 1982.
3. Pool PE, Seagren SC, Bonanno JA, et coll.: The treatment of exercise-induced chronic stable angina with diltiazem: Effect on treadmill exercise. *Chest* 78 (July suppl):234-238, 1980.
4. Pool PE, Seagren SC, Bonanno JA, et coll.: Long-term efficacy of diltiazem in chronic stable angina associated with atherosclerosis: Effect on treadmill exercise. *Am J Cardiol* 49:573-577, 1982.

NORDIC
LABORATOIRES NORDIC INC
Laval (Québec) H7S 2A4

*CARDIZEM® est une marque déposée.

PAAB
CCPP

Prévention de l'hypokaliémie lors du traitement diurétique chez l'hypertendu

Louis Laplante ⁽¹⁾

Résumé

Lors d'une étude d'une durée de 6 mois et portant sur l'efficacité d'une association pindolol-hydrochlorothiazide à contrôler la pression artérielle chez 66 patients atteints d'une hypertension légère ou modérée, l'auteur remarqua une stabilité inhabituelle du potassium sérique chez ces malades prenant un diurétique. Les divers moyens de prévenir l'hypokaliémie chez l'hypertendu traité au moyen de diurétiques sont passés en revue. Les mécanismes d'action invoqués pour expliquer l'effet du pindolol sur la prévention de cette complication sont aussi révisés. L'action de ce bêta-bloquant sur le métabolisme de la rénine pourrait être l'explication.

La connaissance de cet effet préventif du pindolol sur l'hypokaliémie engendrée par les diurétiques, chez l'hypertendu, même si elle mérite des études supplémentaires de confirmation, représente une avenue intéressante quant au traitement de l'hypertendu artériel léger ou modéré.

La diminution du potassium sérique est une complication fréquente du traitement diurétique et survient particulièrement chez l'hypertendu. En effet, le traitement de l'insuffisance cardiaque ou des états oedémateux semble se compliquer moins souvent d'hypokaliémie. Les opinions diffèrent quant à la signification clinique et quant au danger que peut représenter cette complication. Les opinions, en outre, varient quant à la définition de l'hypokaliémie. C'est ainsi que l'on parle de "diminution" du potassium sérique lorsqu'on atteint des valeurs inférieures à 3,6 mEq/L, d'hypokaliémie significative à des valeurs inférieures à 3,0 mEq/L et d'hypokaliémie grave lorsqu'on atteint des valeurs inférieures à 2,5 mEq/L¹.

Le but de cet article est de réviser les moyens à notre disposition pour corriger et prévenir l'hypokaliémie lors de la prise d'un diurétique. Nous tenterons également de définir les mérites respectifs de chaque moyen, et

finalement, nous nous interrogerons sur la question plus fondamentale du principe même de la prévention de l'hypokaliémie. Nous avons été amenés à cette réflexion en participant à une étude pan-canadienne sur l'association pindolol-hydrochlorothiazide. Un des buts de cette étude était de documenter le sort du potassium sérique lors de ce type de thérapie chez l'hypertendu essentiel léger ou modéré.

Matériel et méthode

Dans le cadre d'une étude évaluant l'efficacité d'une association en un seul comprimé d'hydrochlorothiazide et de pindolol (Viskazide : la compagnie Sandoz du Canada Inc.), sur la maîtrise de l'hypertension artérielle essentielle légère ou modérée, nous avons retenu 66 patients qui prenaient pour leur hypertension de l'hydrochlorothiazide et du pindolol, mais en préparations pharmaceutiques séparées. Tous les patients, 26 hommes et 40 femmes, font partie d'une étude d'une durée d'une année. Nous présentons des résultats préliminaires portant sur une période de 6 mois.

Lors d'une visite initiale, chaque malade remplit un questionnaire et subit un examen physique complet. Le médicament est arrêté et remplacé immédiatement par du Viskazide à une posologie équivalente à celle qu'il recevait précédemment en pindolol et en hydrochlorothiazide (tableau I). Chaque patient est revu après les 30, 90 et 180 jours qui suivent le début de l'étude.

Le tableau II résume les données générales du groupe et les figures 1 à 4 illustrent le devenir de la maîtrise de la tension artérielle, du potassium sérique et du pouls tout au long de l'étude. Ces données démontrent l'efficacité du médicament (Viskazide) à maî-

1) M.D. néphrologue, service de néphrologie, hôpital Maisonneuve-Rosemont, département de médecine, Université de Montréal.

Article reçu le : 24.10.84
Avis du comité de lecture le : 28.11.84
Acceptation définitive le : 9.1.85

Tableau I

Posologie du pindolol/hydrochlorothiazide (P./H.) au jour 0 de l'étude

P./H. (mg)	Nombre de patients	%
5/25	4	6,06
5/50	3	4,54
10/25	17	25,76
10/50	29	43,94
10/75	1	1,52
15/50	2	3,03
20/50	5	7,57
20/100	3	4,54
30/50	1	1,52
30/100	1	1,52

Tableau II

Données générales

Sexe	26	Hommes
	40	Femmes
Histoire familiale d'hypertension	39	Oui
	24	Non
	3	Indéterminé
Âge	Moyen	54 - 78 ans
	Écart-type	13 - 32 ans
	Écart	1 à 289 mois
Provenance régionale		%
Ontario	17	25,76
Colombie-Britannique	3	4,55
Manitoba	11	16,67
Québec	26	39,39
Nouveau-Brunswick	3	4,55
Île-du-Prince-Édouard	1	1,52
Nouvelle-Écosse	4	6,06
Saskatchewan	1	1,52
	66	100

triser et à maintenir le pouls. Cette caractéristique est en accord avec l'activité sympathomimétique intrinsèque (A.S.I.) du pindolol. Quant au potassium, il n'as pas varié de façon significative durant toute l'étude. Une diminution de potassium aurait dû survenir lors de la prise d'hydrochlorothiazide seul. L'association pindolol-hydrochlorothiazine semble prévenir cette diminution.

Discussion

L'hypokaliémie

Le traitement ou la prévention de l'hypokaliémie engendrée par les diurétiques reste un sujet fort controversé. Les opinions sur cette question peuvent être diamétralement opposées. Certains considèrent la diminution du potassium chez le malade recevant un diurétique comme un simple marqueur de la fidélité au traitement, sans conséquence pour le bien-être du patient. À

l'autre extrémité, certains croient à la nécessité, en clinique, de prévenir la moindre diminution du potassium en raison des conséquences cardiovasculaires de l'hypokaliémie^{2,3}. À la suite de ce large éventail d'opinions, quelle doit être en pratique notre attitude ?

L'hypokaliémie se définit comme une diminution du potassium à des valeurs inférieures à 3,6 mEq/L. Toutefois les complications usuelles de l'hypokaliémie ne surviennent généralement que sous des valeurs sériques de 2,5 mEq/L. Ces complications sont : la

survenue d'arythmies, un problème de concentration urinaire et une faiblesse musculaire. La diminution du potassium lors d'utilisation de diurétiques est généralement faible, et il est extrêmement rare d'observer des valeurs de potassium sérique inférieures à 3 mEq/L. En outre, cette chute varie avec le diurétique employé. Elle est deux fois plus importante avec les thiazides qu'avec le furosémide, et trois fois plus fréquente. L'on peut observer une hypokaliémie chez autant que 48 % des hypertendus traités avec un thiazide, alors que chez ces mêmes patients, l'existence d'une hypokaliémie inférieure à 3 mEq/L n'est que de 7 %.

Une fois ces quelques généralités énoncées, voyons maintenant les facteurs qui peuvent jouer sur la signification clinique d'une hypokaliémie, et nous amener à reconsidérer sous un nouvel angle la question du traitement et de la prévention de cette complication.

Le sexe et l'âge⁴ peuvent influencer sur la survenue de l'hypokaliémie. En effet, cette complication est plus fréquente chez la femme que chez l'homme et survient aussi plus souvent chez le malade âgé. Ces populations doivent donc faire l'objet d'un effort de prévention plus concerté, surtout si elles prennent des thiazides qui donnent plus de baisse du potassium que le furosémide. En effet, il faut se souvenir que la prévention est plus facile que la correction de l'hypokaliémie, car cette anomalie entraîne elle-même une modification de la manipulation rénale du potassium. Le potassium sérique varie également chez le même individu de façon quotidienne. Cette remarque vaut pour le sujet normal, mais surtout pour le malade atteint d'une insuffisance cardiaque dont le potassium sérique peut varier jusqu'à 1 mEq/L à deux moments de la même journée. La détermination du taux de potassium, à un moment précis chez ce type de malade, peut donc ne pas refléter la situation réelle du patient au cours d'une journée.

Le stress, soit physique, soit mental peut aussi intervenir lors d'une diminution du potassium due aux diurétiques. Une décharge de catécholamines survenant lors d'un stress peut, en effet, causer des arythmies cardiaques potentiellement fatales chez un malade dont l'hypokaliémie le prédispose à l'action irritative de ces hormones sur le myocarde⁵. Cet effet est encore augmenté chez le malade souffrant d'une athéromatose coronarienne et peut être la cause d'un infarctus myocardique. Certains auteurs rapportent également une association significative entre certaines arythmies et la prise de diurétiques thiazidiques, sans que la chute de potassium ne paraisse liée à ces arythmies⁶. Ces arguments sont à notre avis assez importants en clinique pour faire de la prévention de l'hypokaliémie, chez le patient prenant des diurétiques, une pratique courante surtout chez la femme, chez la personne âgée et chez la personne soumise régulièrement au stress.

Il existe à la disposition du clinicien diverses façons de prévenir l'hypokaliémie engendrée par les diurétiques lors du traitement de l'hypertension. Mentionnons : utilisation de suppléments naturels de potassium, de suppléments potassiques en préparations pharmaceutiques, de diurétiques épargnant le potassium et utilisation de combinaisons thérapeutiques associant

un bêta-bloquant à un diurétique. Il convient également de discuter des préparations où s'allient un diurétique et un agent épargnant le potassium, de même que de celles associant un diurétique et une certaine quantité de potassium.

L'utilisation de suppléments naturels de potassium

Le régime alimentaire nord-américain peut nous fournir des aliments dont la teneur en potassium est très riche. Une liste de tels aliments est détaillée dans le tableau III. Ces types d'aliments représentent probablement la meilleure source de suppléments potassiques. Toutefois, la prescription de tels aliments présente de nombreux problèmes. En effet, elle est toujours subordonnée au goût du patient et l'on ne peut, à cet égard, s'assurer de façon adéquate de la fidélité au traitement. En outre, la consommation de certains aliments pour leur valeur potassique peut venir en conflit direct avec d'autres aspects diététiques. Ainsi, on ne pourra donner de la mélasse à un patient hypertendu et diabétique. Finalement, et c'est là un argument souvent présent, le coût des aliments contenant beaucoup de potassium et pris de façon quotidienne en quantité suffisante peut devenir prohibitif pour le patient hypertendu. Souvenons-nous en effet qu'un adulte normal nécessite de 80 à 100 mEq de potassium quotidiennement et s'il prend un diurétique thiazidique, par exemple, les besoins s'accroissent de 40 à 60 mEq par jour.

L'utilisation de suppléments potassiques en préparations pharmaceutiques

Le tableau IV donne un aperçu des préparations pharmaceutiques de suppléments potassiques les plus couramment utilisés dans notre milieu.

Chacune de ces préparations possède ses propres caractéristiques d'administration, de posologie et d'absorption. À dose égale, elles ont la même valeur. Toutefois, de façon générale, les comprimés peuvent causer des réactions au niveau du tube digestif et occasionner des spoliations sanguines.

En outre, les comprimés, exception faite des comprimés effervescents, ont le désavantage de contenir peu de potassium, ce qui oblige le mé-

Tableau III

Liste partielle d'aliments riches en potassium

Produits laitiers :	Lait, cacao, déjeuner instantané, lait au chocolat, lait fouetté, lait malté, crème, fromage cottage, lait condensé, lait évaporé.
Viandes :	Foie, veau, agneau, boeuf.
Poissons :	Flétan, morue, pétoncles, sardines en conserve, saumon.
Légumineuses :	Tournesol (graines), haricots blancs et rouges.
Noix (graines) :	Lentilles, amandes, noix du Brésil, pacanes, pois cassés et pois chiches.
Légumes :	Aubergine, betterave, brocoli, carotte, céleri, champignon, courge, citrouille, épinard, rutabaga, panais, pomme de terre.
Fruits :	Tomate, abricot, avocat, banane, cantaloup, citron, datte, pastèque, nectarine, orange, pamplemousse, pêche, pruneaux, raisins secs.
Divers :	Sauce barbecue, sauce béchamel.

Tiré de : Valeur nutritive de quelques aliments usuels.

Publication de : Santé et Bien-être social Canada.

Tableau IV

Suppléments potassiques (préparations pharmaceutiques)

Nom commercial	Dénomination commune	Teneur en K	Présentation
K-Long (Adria)	chlorure de K	6,7 mEq	comprimé à libération progressive
K-Lor (Abbott)	chlorure de K	20 mEq/par sachet	sachets à dissoudre dans l'eau
K-Lyte (Bristol)	bicarbonate de K	25 mEq/par sachet	sachets à dissoudre dans l'eau
Kalium Durules (Astra)	chlorure de K	10 mEq	comprimés à libération progressive
Kaochlor (Adria)	chlorure de K	20 mEq/15 cc	solution
Kayciel (Pentagone)	chlorure de K	20 mEq/15 cc	elixir
Micro-K Extencaps (Robins)	chlorure de K	8 mEq	comprimés à action lente
Potassium-Sandoz (Sandoz)	chlorure de K bicarbonate de K	12 mEq 8 mEq	comprimés effervescents à dissoudre dans l'eau
Slow-K (Ciba)	chlorure de K	8 mEq	comprimés à libération lente

decin à donner beaucoup de comprimés pour satisfaire aux besoins de maintien et de remplacement en potassium d'un patient. Quant aux élixirs et aux solutions, les patients se plaignent de façon générale de leur mauvais goût, de sorte que la fidélité à ce médicament est difficile. Il faut aussi se rappeler que la prise régulière d'un médicament liquide rencontre plus de résistance chez le malade qu'un médicament administré sous forme de comprimés. Les préparations de potassium en sachets et en comprimés à dissoudre ont comme effet de causer fréquemment des ballonnements

abdominaux lorsqu'ils sont pris de façon régulière. Leur prise est aussi plus difficile due au fait qu'ils doivent être dissous, ce qui en fait, à toute fin pratique, des solutions.

L'utilisation de diurétiques épargnant le potassium

Il existe actuellement à notre disposition trois agents diurétiques épargnant le potassium : le triamté-rène, la spironolactone et l'amiloride. Ces substances ont en soit une activité

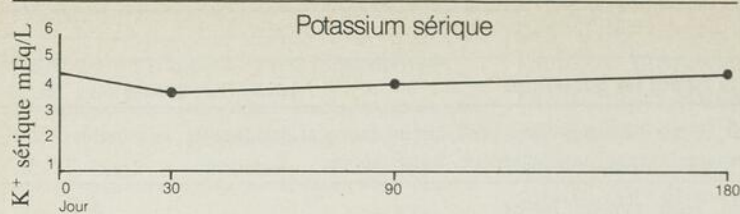


Figure 1

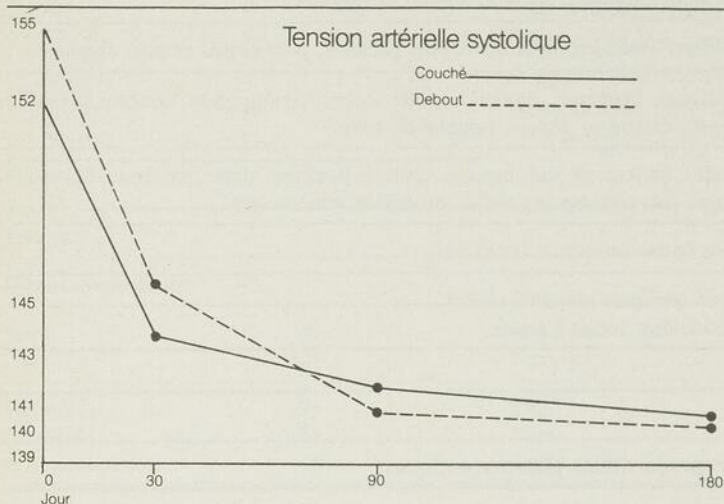


Figure 2

diurétique et natriurétique faible. Cette activité devient cependant plus importante lorsqu'on les associe à d'autres diurétiques thiazidiques ou agissant au niveau de l'anse de Henlé. De façon générale, l'action de ces substances s'oppose à celle de l'aldostérone au niveau du tubule distal, site de l'échange $\text{Na}^+ - \text{K}^+$. La spironolactone est un antagoniste compétitif de l'aldostérone alors que le triamtérène et l'amiloride interfèrent de façon directe avec l'échange $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ au niveau du tubule distal. Cette action est indépendante de la présence ou de l'absence de l'aldostérone.

Malgré leur action différente, les propriétés pharmacologiques de ces agents sont similaires : diurèse hydrique provoquée, diminution de l'excrétion urinaire de K^+ et de H^+ , urines alcalines, absence d'action sur l'excrétion de Ca^{++} , Mg^{++} et l'acide urique.

L'effet de la spironolactone et du triamtérène est lent à obtenir, soit entre 8 et 24 heures, et l'effet maximal s'obtient après 2 jours d'utilisation. Quant à l'amiloride, son action apparaît à la 2^e heure d'administration et devient maximale entre la sixième et la dixième heure. La durée totale d'action est de 24 heures. L'effet secondaire majeur de ces diurétiques est l'hyperkaliémie, d'où leur utilisation dangereuse chez le malade atteint d'une insuffisance rénale et chez les patients recevant des suppléments potassiques. La spirono-

lactone peut causer des irrégularités menstruelles et de la gynécomastie à cause de sa structure stéroïdienne. Il peut, en outre, causer des vertiges, de la confusion mentale et des problèmes digestifs. Le triamtérène peut occasionner des nausées, des vomissements, de la diarrhée, de même que des céphalées et de la fatigue. Quant à l'amiloride, son administration peut s'accompagner d'irritation digestive, de fatigue, de crampes musculaires. On peut aussi rencontrer des éruptions cutanées et du prurit. Pour notre part, nous utilisons le triamtérène de préférence, à cause de la bénignité de ses effets secondaires.

Associations de diurétiques et de diurétiques épargnant le potassium

Les agents diurétiques épargnant le potassium sont souvent associés à d'autres diurétiques surtout les thiazides pour éviter la supplémentation potassique (tableau V). L'attitude face à ces préparations peut être double. Il faut remarquer que ces préparations n'ont pas un pouvoir diurétique renforcé, parce que, généralement, chaque diurétique de la combinaison est faible et que l'agent épargnant le potassium n'a pas une action diurétique marquée. Les effets secondaires de ces

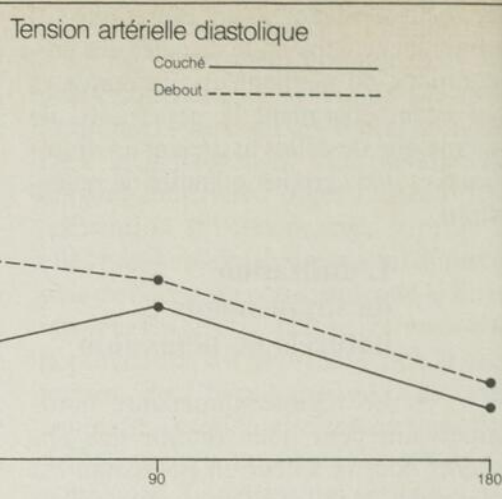


Figure 3

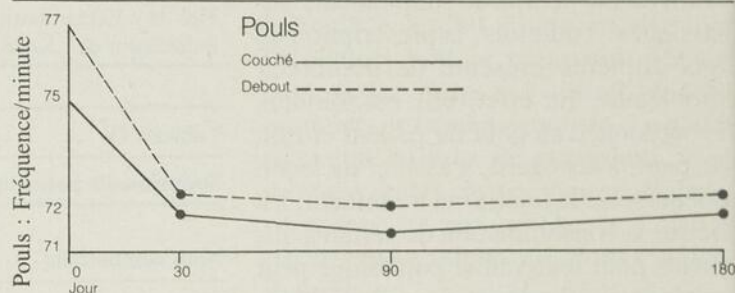


Figure 4

préparations seront doubles. De plus ces combinaisons ne protègent pas nécessairement de l'hypokaliémie, surtout lors de leur utilisation prolongée et lors de leur utilisation dans des circonstances favorisant l'hypokaliémie (âge avancé, diarrhées, vomissements, régime alimentaire hyposodé, prise de stéroïdes, administration conjointe de laxatifs).

Cependant, l'aspect pratique de ces combinaisons reste à notre avis important. Elles permettent une meilleure fidélité au traitement et rendent la prévention de l'hypokaliémie encore moins aléatoire, que de se fier à des suppléments naturels ou pharmaceutiques du potassium. Le Dyazide nous paraît, à l'utilisation, la préparation la plus efficace, la mieux tolérée malgré les remarques précédentes et celle qui provoque le moins d'effets secondaires.

Association de diurétique et de potassium

Il existe sur le marché des préparations diurétiques contenant du potassium (tableau VI). De façon générale, ces préparations donnent à notre avis une fausse sécurité quant à la prévention de l'hypokaliémie. En effet, les quantités de potassium qu'elles

Tableau V

Préparations pharmaceutiques associant un diurétique et un agent épargnant le potassium

Aldactazide 25	spironolactone 25 mg	hydrochlorothiazide 25 mg
Aldactazide 50	spironolactone 50 mg	hydrochlorothiazide 50 mg
Dyazide	triamtérène 50	hydrochlorothiazide 25 mg
Moduret	amiloride 5 mg	hydrochlorothiazide 50 mg

Tableau VI

Préparations pharmaceutiques associant un diurétique et du potassium

Naturetin K	bendrofluméthiazide 5 mg	chlorure de K 500 mg
Ratractyl	a) bendrofluméthiazide 2 mg rauwolfia serpentina 50 mg	chlorure de K 400 mg
	b) bendrofluméthiazide 4 mg rauwolfia serpentina 50 mg	chlorure de K 400 mg

Tableau VII

Préparations pharmaceutiques associant un bêta-bloquant et un diurétique

Indéride	propranolol 40 mg	hydrochlorothiazide 25 mg
	propranolol 80 mg	hydrochlorothiazide 25 mg
Timolide	timolol 10 mg	hydrochlorothiazide 25 mg
Viskazide	pindolol 10 mg	hydrochlorothiazide 25 mg
	pindolol 10 mg	hydrochlorothiazide 50 mg

contiennent sont insuffisantes comparées au besoin de l'organisme.

L'utilisation d'une association bêta-bloquant/diurétique

Un des mécanismes antihypertenseurs du bêta-bloquant réside en son activité anti-rénine. En effet, la libération de la rénine est sous la dépendance partielle du système nerveux sympathique par l'intermédiaire de l'innervation au moyen d'une fibre bêta de l'appareil juxtaglomérulaire. Le bloqueur bêta par son action empêcherait la libération de la rénine. Cette action est variable selon le bêta-bloqueur, et varie également avec la longueur du temps d'administration d'un bêta-bloquant particulier. Quoiqu'il en soit, si l'on se place sur un plan théorique, l'administration d'un bêta-bloquant peut donc se répercuter sur le mécanisme d'excrétion du potassium.

L'administration d'un bêta-bloquant peut, par conséquent, prévenir une hypokaliémie. Cette propriété devient intéressante lors de l'administration conjointe d'un bêta-bloquant et d'un diurétique thiazidique (tableau VII). En effet, cette combinaison thérapeutique est utilisée de façon courante dans la première séquence de la thérapie par étape de l'hypertension artérielle essentielle.

Cette action est reconnue et on a souvent noté l'inutilité⁸ de donner des suppléments potassiques aux malades prenant une association diurétique thiazidique et bêta-bloquant ou thiazide et captopril. Le mécanisme d'action de ce dernier agent peut aussi prévenir l'hypokaliémie. L'association pindolol-hydrochlorothiazide a été particulièrement étudiée⁹. Elle causerait peu d'hypokaliémie et l'activité sympathomimétique intrinsèque (A.S.I.) du pindolol serait un facteur prédominant dans cette action. Le même effet a été noté avec l'association de l'hydrochlorothiazide avec d'autres bêta-bloquants comme le sotalol¹⁰. Kaplan et Garrett, dans une étude chez l'homme, démontrent que l'administration du pindolol préviendrait l'élévation de l'aldostérone et la baisse du potassium total engendré par l'administration de l'hydrochlorothiazide¹¹. Notre étude, bien qu'imparfaite, montre une absence d'hypokaliémie et même une absence de baisse de potassium comparativement à sa valeur initiale. Ce travail semble donc confirmer en clinique courante les données fondamentales de Kaplan et Garrett. Cette constatation entraîne des conséquences intéressantes dans le traitement de l'hypertendu essentiel léger ou modéré.

Summary

In revising a study on the effect of a combination of pindolol and hydrochlorothiazide on the control of blood pressure in 66 patients with light to moderate hypertension treated for 6 months, the author noticed the surprising stability of the serum potassium levels in these patients taking a diuretic. The different means and their validity in preventing hypokalemia secondary to the use of diuretics in the hypertensive patient are revised. Pindolol might prevent hypokalemia associated with diuretics through its action on the renin metabolism. Even if this effect needs to be confirmed by further clinical studies, it represents an interesting fact to be considered when one treats light to moderate hypertensive patients.

Bibliographie

1. Morgan D.B. : Hypokalemia and diuretics. Arrhythmias and Myocardial Infarction, The Role of Potassium. The Royal Society of Medicine. International Congress and Symposium Series. 1981 ; no 44 : 3-8.
2. Poole - Wilson P.A. : The Myocardial Cell Membrane : The Effect of Diuretics. Arrhythmias and Myocardial Infarction, The Role of Potassium. The Royal Society of Medicine. International Congress and Symposium Series. 1981 ; no 44 : 9-16.
3. Perez - Stable E., Caralis P.V. : Thiazide-Induced Disturbances in Carbohydrate, Lipid and Potassium Metabolism. Am. Heart J., 1983 ; 106 : 245-251.
4. Diuretic therapy and hypokalaemia in geriatric outpatients. Dan. Med. Bull., 1978 ; 25 : 126-129.
5. Struthers A.D., Whitesmith R., Reid J.L. : Prior Thiazide Diuretic treatment increases adrenaline induced Hypokalaemia. The Lancet, 18 juin 1983 ; pages 1358-1361.
6. Ventricular Extrasystoles during thiazide treatment : Substudy of MRC Mild Hypertension Trial. Medical Research Council Working party on mild to moderate Hypertension. Brit. Med. J., 1983 ; 287 : 1249-1253.
7. Fischer R.G. : Hypokalemia not always due to Thiazide. J. Family Practice, 1983 ; 14 : 1029.
8. Maclean D., Tudhope G.R. : Modern Diuretic Treatment. 1983 ; 286 : 1419-1422.
9. Ram C.U.S., Carnegie A., Kaplan N.M. : Pindolol and Hydrochlorothiazide Therapy in Hypertension : Effects on blood pressure and Potassium. Clin. Res., 1981 ; 29 : 360A.
10. Basson W., Myburgh D.P. : Synergism of a Beta Blocker and a Diuretic in a once-a-day treatment of Essential Hypertension. J. Clin. Pharmacol., 1979 ; 19 : 571-578.
11. Garret B.N. et coll. : Effects of Pindolol on Potassium Homeostasis in Patients with Essential Hypertension. Clinical Therapeutics, 1984 ; 6 : 524-535.



Le bonzaï. Un symbole d'harmonie, de dignité et de paix intérieure.

HARMONIE

DES PROFILS D'EFFICACITÉ ET DE TOLÉRANCE

L'équilibre entre l'efficacité des anti-inflammatoires non stéroïdiens et la tolérance est fragile. Avec Feldene[®], cependant, les deux forment une harmonie relative.

L'efficacité de Feldene[®] a été établie au cours d'essais cliniques qui ont révélé une amélioration de tous les principaux paramètres - douleur, tuméfaction, inflammation et mobilité - tant dans la polyarthrite rhumatoïde que dans l'arthrose^{1 à 10}.

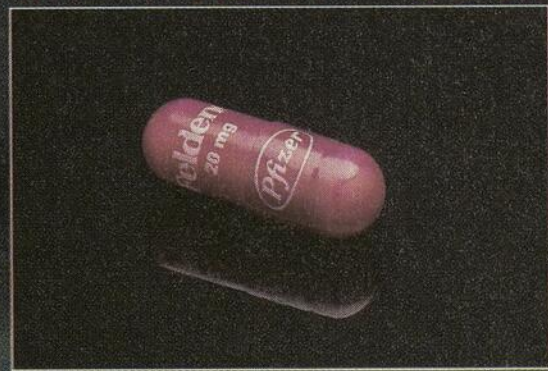
Le profil de la tolérance à Feldene[®] a été vérifié à la fois par les essais cliniques et les études de surveillance après la mise en marché.

Au cours de ces dernières, menées auprès de 73 000 patients, le taux d'abandons dus aux effets indésirables est de 5 p. 100. L'interruption due à des effets indésirables gastro-intestinaux représente une fréquence de 4 p. 100^{†11}.

Feldene[®]: l'efficacité et la tolérance en harmonie.

Feldene^{*}
piroxicam/pfizer

UNE FOIS PAR JOUR



[†]Cette donnée correspond au taux d'abandons de 3,9 p. 100 dus aux effets indésirables gastro-intestinaux, établi dans les études monographiques préalables à la mise en marché.



H A R M O N I E DES PROFILS D'EFFICACITÉ ET DE TOLÉRANCE

CLASSIFICATION PHARMACOLOGIQUE

Anti-inflammatoire doté de propriétés analgésiques.

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

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

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

INDICATIONS

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

CONTRE-INDICATIONS

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

MISE EN GARDE

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

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

Usage chez les enfants

Le FELDENE (piroxicam) n'est pas recommandé

chez les enfants de moins de 16 ans parce que la posologie et les indications n'ont pas été établies.

PRÉCAUTIONS

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

Interactions médicamenteuses

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

EFFETS SECONDAIRES

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

Gastro-intestinaux

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

Système nerveux central

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

Dermatologiques

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

Géniito-urinaires

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

Oto-rhino-laryngologiques et ophtalmiques

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

Divers (tous inférieurs à 1,0%)

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

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

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

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

PRÉSENTATION

Les capsules de FELDENE (piroxicam) sont présentées en flacons de 100 et de 500: 10 mg, capsules n° 2 de gélatine dure et opaque de couleur marron et bleu; 20 mg, capsules n° 2 de gélatine dure et opaque de couleur marron.

Monographie du produit fournie sur demande.

RÉFÉRENCES:

1. Balogh, S. et coll., *A crossover clinical trial of piroxicam, indomethacin and ibuprofen in rheumatoid arthritis*. *Curr Med Res Opin*, n° 6 (1979), pp. 148 à 153.
2. Dessain, P., Estabrooks, T.F., Gordon, A.J., *Piroxicam in the treatment of osteoarthritis: a multicentre study in general practice involving 1218 patients*. *J Int Med Res*, n° 7 (1979), pp. 335 à 343.
3. *Piroxicam - Rheumatology in the 80's, an advance in therapy: symposium*, Dessain, P., éd., Malaga, (18 et 19 avril 1980) New York, *Excerpta Medica*, 1980.
4. *Piroxicam, a new non-steroidal anti-inflammatory agent: symposium*, Wiesbaden (4 sept. 1979). New York, *Academy Professional Information Services*, 1980.
5. *Piroxicam: symposium*, O'Brien, W.M., Wiseman, E.H., éd., San Francisco, (30 juin 1977). London, *Royal Society of Medicine*, (1978). (*Royal Society of Medicine International Congress and Symposium Series 1*).
6. Radi, I. et coll., *Safety and efficacy of piroxicam in the treatment of ankylosing spondylitis*. *Eur J Rheumatol Inflam*, n° 1, (1978), pp. 349 à 351.
7. Steigerwald, J.C., *Piroxicam and rheumatoid arthritis: A double-blind 16-week study comparing piroxicam and indomethacin*. *Eur J Rheumatol Inflam*, n° 1 (1978), pp. 360 à 364.
8. Telhag, H., *Safety and efficacy of piroxicam in the treatment of osteoarthritis*. *Eur J Rheumatol Inflam*, n° 1 (1978), pp. 352 à 355.
9. Wiseman, E.H., Boyle, J.A., *Piroxicam (FELDENE)*. *Clin Rheum Dis*, n° 6 (1980), pp. 585 à 613.
10. Wiseman, E.H. et coll., *Piroxicam, a novel anti-inflammatory agent*. *Arzneimittelforsch*, n° 26 (1976), pp. 1300 à 1303.
11. Sachs, Roger, *Piroxicam Safety Profile, IM for the IM Specialists Special Issue*, (1984).



Pfizer Canada Inc.
Kirkland (Québec)
H9J 2M5

*Préparé par Pfizer Canada Inc. (U.I.)
Pfizer Inc., propriétaire de la
marque de commerce
©PFIZER CANADA INC. 1985



Feldene*

piroxicam/pfizer

La diarrhée des voyageurs (Turista) chez les touristes québécois

Aspects cliniques et épidémiologiques

Sylvie Martin⁽¹⁾ et Pierre Viens⁽²⁾

Résumé

La diarrhée des voyageurs atteignit 56% d'un groupe de 298 touristes québécois à l'hiver de 1981. L'entérotoxine LT fut identifiée parmi 30,9% des voyageurs (33,5% des malades et 26% des non-malades). Les symptômes d'accompagnement furent identiques entre les groupes LT⁺ et LT⁻; seule la durée de la diarrhée fut significativement plus faible dans le premier groupe (3,4 jours et 7,3 jours, respectivement) ($P < 0,01$). L'étude a montré également que les voyages antécédents et la fragilité intestinale influençaient l'incidence ainsi que l'aspect de la diarrhée. *E. coli* fut responsable de 78,1% des cas LT⁺. Certains caractères biochimiques des souches *E. Coli* LT⁺ diffèrent significativement de ceux des souches LT⁻. 66% des voyageurs porteurs de LT au retour du Mexique le demeurèrent de 4 à 9 mois.

assez fidèlement les conclusions d'autres études⁶⁻⁸.

Il demeure donc qu'environ 70% des diarrhées des voyageurs seraient non bactériennes, dues vraisemblablement à des facteurs d'acclimatation gastronomiques et autres, de stress, etc. Cette hypothèse est importante en termes d'attitude préventive et curative. Nous avons donc cherché à préciser les caractéristiques cliniques des voyageurs souffrant de diarrhée et porteurs ou non de toxine LT, et nous avons voulu vérifier si leur histoire de voyages antérieurs modifiait leur degré de résistance intestinale. Nous avons identifié les espèces bactériennes sécrétrices de toxine LT et nous avons déterminé la durée de persistance des ETEC dans les selles de voyageurs malades de retour au Québec.

Matériel et méthodes

Échantillonnage québécois

Un groupe de 298 voyageurs québécois en partance pour le Mexique a accepté volontairement de nous faire parvenir (par la poste) des échantillons de leurs selles avant leur départ, au moment où ils seraient malades au Mexique et à leur retour. (Nous remercions la Clinique des voyageurs des hôpitaux St-Luc, Maisonneuve-Rosemont (Montréal), Charles-Lemoyne (Longueuil) et DeLanaudière (Joliette), pour leur collaboration). Avant le départ, ils devaient compléter un questionnaire portant sur leur état de santé intestinal, leur destination, les voyages antécédents et les problèmes de santé à ce moment; au retour du Mexique, ils nous renseignaient sur les caractéristiques d'une éventuelle diarrhée et les circonstances l'ayant entourée. Ils étaient également munis de trois tubes de prélèvement avec écouvillon

Le concept de diarrhée des voyageurs regroupe un ensemble de perturbations de la fonction intestinale aux causes multiples. Les causes bactériennes classiques : *Salmonella sp.* et *Shigella sp.* ne forment qu'une proportion infime de l'ordre de 1% de ces diarrhées. *Campylobacter* et *Yersinia* demandent des techniques spéciales non disponibles en routine dans plusieurs hôpitaux.

La majorité des diarrhées des voyageurs répond à la description du syndrome de type "Turista": peu ou pas de fièvre, 4 à 5 selles liquides par jour accompagnées de crampes, de gaz, et à l'occasion de nausées. La Turista vraie, causée par l'entérotoxine thermolabile (LT) de souches d'*Escherichia coli* (ETEC) porteuses de plasmides, ne constitue que 30% des cas environ tel que démontré lors d'une étude portant sur 298 touristes québécois se rendant au Mexique². Comme la détection de la toxine LT exige une technologie particulière³⁻⁵ non courante dans les laboratoires d'hôpitaux, ces résultats ne peuvent être immédiatement extrapolés même s'ils recourent

1) Assistante en recherche, INRSS, hôpital Louis-Hippolyte Lafontaine, Montréal.

2) M.D., M. Sc., Ph. D. Service de microbiologie et des maladies infectieuses, Hôtel-Dieu de Montréal, faculté de médecine, Université de Montréal.

Subventionné par le ministère de la Santé et du Bien-être social, Canada.

Tirés à part :

P. Viens, département de microbiologie et immunologie, local T639, faculté de médecine, Université de Montréal, C.P. 6180, Succ. "A", Montréal (Québec) H3C 3J7.

Article reçu le : 15.5.84

Avis du comité de lecture le : 20.6.84

Acceptation définitive le : 23.7.84

stérile contenant un milieu de transport modifié d'AMIES (Precision Dynamics Corporation, Burbank, Ca.).

Vérification du milieu AMIES

Le milieu AMIES a été ensémen-cé avec des selles contenant une ou plusieurs souches connues pour produire l'entérotoxine LT (7 souches LT⁺ et deux LT⁻). Les tubes furent mainte-nus à la température d'une pièce chaude afin d'imiter les conditions du voyage au Mexique. La détection de LT fut effectuée à tous les deux jours ; au bout de quatorze jours, aucune perte d'acti-vité ne fut observée.

Réception des spécimens de selles

Les selles étaient ensemen-cées sur géloses S-S (pour identifier les *Salmonella sp.* et les *Shigella sp.* sui-vant la méthode courante) et MacCon-key. Sur ce dernier milieu, 5 à 8 colo-nies lactose-positives étaient prélevées et mises en culture en mélange dans un milieu "Trypticase Soy Broth" avec 0,6% d'extrait de levure (TSB-YE) à pH 8,5⁹⁻¹⁰. Après incubation à 37°C pendant 18 heures sur agitateur rotatif, les surnageants obtenus à la suite d'une centrifugation à 10 000 r.p.m. pendant 10 min à 4°C étaient filtrés sur filtre Millipore ou Gelman 0,22 µm et conservés à -70°C en aliquots.

Détection de LT par la technique des cellules surrénales Y-1 de souris

Cette technique a été décrite en détails par Donta et coll.³ et exécutée en microméthode. Les lignées cellu-laires furent gracieusement fournies par le Dr D.A. Sack, Baltimore, N.J.

Détection de LT par la technique Gm1-ELISA

Cette technique a été décrite en détails² précédemment. En bref, les surnageants du culture bactérienne étaient incubés pendant 2 h à 37°C dans des microplaques en polystyrène préa-blement traitées par le ganglioside Gm1 (Supelco Inc., Bellefonte, Ca.). Après un lavage par un tampon (pH 7,2) phosphate salin additionné de tween 20 (PBS-Tween 20), un sérum de lapin anti-toxine de choléra, suivi d'un conjugué anti-IgG de lapin couplé à la peroxydase (Miles Lab., Elkhart, In-

diana) en concentrations optimales étaient incubés 90 min à 40°C et T⁰ de la pièce respectivement. Un révélateur d'enzyme (acide 5-aminosalicylique et peroxyde) était ajouté après un autre lavage. L'apparition d'une teinte brune, facilement décelable visuelle-ment, signifiait une réponse positive.

Identification des souches productrices de LT

Les mélanges de souches LT⁺ furent repiqués de nouveau sur gélose MacConkey. Suivant la même méthode que pour produire l'entérotoxine, 5 colo-nies furent ensemencées individuel-lement dans des tubes de culture TSB-YE et chacune fut vérifiée pour sa capa-cité à produire LT. Les souches pures LT⁺ furent identifiées par le système API 20E (API Produits de laboratoire Ltée, St-Laurent, Qué.).

Étude de la persistance des souches LT

Parmi les voyageurs identifiés comme porteurs LT⁺ au retour du Mexique, 32 personnes ont été choisies au hasard et on les pria de nous envoyer un autre prélèvement de selles. À ce moment, il s'était écoulé de 4 à 9 mois, selon le cas, depuis leur retour du Mexique.

Étude statistique

La compilation des différentes données recueillies était effectuée et analysée par comparaison des pourcen-tages et du t de Student¹¹.

Résultats

Des 298 touristes, 167 (56%) présentèrent une diarrhée mais seule-ment 56 (33,5%) étaient porteurs de souches productrices de LT. Les 131 voyageurs non malades révélèrent la présence de LT dans 34 cas (26%). Les 2/3 de ces gens avaient déjà voyagé et la majorité (85,3%, contre 68% chez les LT⁻) jouissait d'une fonction intesti-nale normale. La durée de la diarrhée

fut significativement plus courte (3,4 jours) chez les porteurs (LT⁻) (7,3 jours) (P≤0,01) ; par contre, la fré-quence quotidienne des selles se comparait entre les deux groupes (4,4/jr chez les LT⁺, 4,2/jr chez les LT⁻).

Les voyages antérieurs au Mexique semblent réduire considéra-blement l'apparition de la diarrhée chez les voyageurs (tableau I) puisque 43% des ex-voyageurs au Mexique seule-ment furent malades de nouveau, comparativement à ceux qui allèrent pour la première fois au Mexique (à leur premier voyage en zone tropicale) où 67% furent atteints du syndrome (P≤0,01)¹². Les voyages en zone tropi-cale autre que le Mexique ne semblent pas influencer la maladie, ce qui indi-querait que l'immunisation par exposi-tion répétée doit se faire au Mexique seulement et non avec n'importe quelle région tropicale.

La présence de LT, détectée parmi les voyageurs regroupés suivant leurs antécédents de voyage, fut la même sauf pour le groupe des malades en 1981 étant déjà allé au Mexique où la proportion relative est sensiblement supérieure (40%) à la moyenne des 5 autres groupes (29%). Analysé de plus près, ce groupe révèle que 85,8% de ceux qui portent l'entérotoxine LT ont été malades au cours de leur voyage antécédant au Mexique. Il semble donc y avoir une relation entre la présence de l'entérotoxine et le fait d'avoir été ma-lade avant 1981 et au cours du voyage de 1981 (P≤0,01).

La présence ou non de LT ne correspond pas à un aspect particulier de diarrhée i.e. selles liquides, molles ou autres. Chez les malades avec selles liquides (99 sur 167), 72 sur 99 (73%) avouèrent posséder un intestin "résis-tant" alors que ce pourcentage passe à 87% chez ceux qui présentèrent des selles molles ou déchiquetées : la fragi-lité de la fonction intestinale semble donc prédisposer aux diarrhées li-quides. Les autres symptômes notés chez les malades furent : crampes ab-

Tableau I

En 1981, Pourcentage (%)	Antécédents de voyages au :		
	Mexique	Autres pays tropicaux	Aucun
Malades % (LT ⁺)	43% (40)	50% (35)	67% (32)
Non malades % (LT ⁺)	57% (25)	50% (25)	33% (28)
Total des voyageurs	82	87	108

dominales (70%), nausées (32%), gaz (50%), seuls ou en association ; ces symptômes furent observés en proportion identique chez les LT⁺ et les LT⁻.

L'identification bactérienne des souches productrices d'entérotoxine LT effectuée à partir des échantillons de selles identifiées LT⁺ montre que 78,1% (50 sur 64) des bactéries productrices étaient des *E. coli*. Le reste se partage entre : 1 *Serratia marcescens*, 4 *Salmonella arizonae*, 4 *Citrobacter freundii*, 1 *Klebsiella pneumoniae*, 1 *Klebsiella ozoenae*, 1 *Pseudomonas aeruginosa*, 1 *Enterobacter agglomerans* et 1 *Kluvera* sp.

Chez *E. coli*, certains caractères biochimiques étaient significativement moins actifs chez les souches LT⁺ par rapport aux souches normales non productrices (tableau III).

Des 32 cas LT⁺ détectés au retour du Mexique et qui furent revérifiés quelques mois plus tard, 34,5% seulement avaient perdu la capacité de produire LT alors que 65,5% l'avait conservée (tableau II) tout en étant asymptomatiques.

Discussion

L'incidence de la diarrhée des voyageurs (56%) telle que révélée par notre étude se compare aux résultats d'autres études chez des voyageurs américains au Mexique : 29%⁶ ; 49%⁸ ; 82%¹² ; 49%¹³ ; et 61%¹⁴.

Le pourcentage des patients malades LT⁺ (33,5%) est légèrement inférieur aux résultats de Brown et coll. : 42%⁷ et surtout Gorbach et coll. : 75%⁶ où ils détectaient l'entérotoxine produit par ETEC seulement. La sensibilité de notre technique n'est pas en cause². Dans la plupart des cas cités plus haut les études concurrentes ont été réalisées avec des nombres plus restreints de voyageurs et appuyées par des infrastructures techniques plus sophistiquées. Pour l'échantillonnage, nous avons dû nous fier à la bonne volonté et à la compétence des voyageurs d'une part, et tenir compte de conditions d'entreposage et de délais d'expédition (postale) des échantillons d'autre part. Même si le milieu AMIES est reconnu pour sa fiabilité que nous avons aussi vérifiée préalablement, on ne peut exclure une baisse de viabilité d'une certaine proportion des souches LT⁺. Cette incidence de 33,5% représente donc une donnée minimale.

Plus problématique, cependant, se révèle être l'incidence des porteurs LT chez les voyageurs malades

Tableau II

Persistance des souches productrices de LT chez les voyageurs de retour du Mexique

Temps écoulé depuis le retour (mois)	nombre de voyageurs	encore LT ⁺ (%)	Perte de LT (%)
4	1	100	
5	3	66,7	33,3
6	4	75	25
7	17	64,7	35,3
8	6	50	50
9	1	100	
Total	32	65,5	34,5

(33,5%) et non malades (26%) (15% rapportée par Gorbach et coll. 1975⁶). Il ne saurait s'agir d'un manque de spécificité technique puisque 95% des selles examinées avant le départ pour le Mexique ne contenaient pas de souches LT⁺. 27,4% (82 sur 298) de nos volontaires avaient déjà voyagé au Mexique, et plusieurs d'entre eux avaient certainement été exposés à la toxine LT antérieurement et étaient donc partiellement immunisés (Dupont et coll., 1976)¹⁵. On sait également que la toxine LT agit plus efficacement sur un intestin fragilisé. De toutes façons, la réponse à la toxine LT est fonction, entre autres, de la quantité de toxine libérée et de plusieurs autres facteurs, dont sa fixation aux cellules épithéliales de l'intestin, qui n'ont pas été mesurés dans notre étude.

Nos résultats ont également confirmé les affirmations de nombreux auteurs à savoir que d'autres souches que *E. coli* peuvent synthétiser une toxine semblable ou identique à LT¹. Par contre, les caractères biochimiques relevés concernant ETEC spécifiquement ne sont pas mentionnés dans d'autres travaux, seule l'absence d'utilisation du sucrose dans 83,3% et 81% des cas mentionnés par Agbonlahor et coll. en 1982¹⁶ et Evans et coll. en 1973¹⁷ n'était pas statistiquement différent de la souche normale dans notre étude (72%).

Une conclusion pratique primordiale se dégage de nos résultats, à savoir que la minorité seulement des syndromes de diarrhée des voyageurs, semblent d'origine infectieuse ou toxigène. Il suffit d'observer le comportement du touriste vacancier pour comprendre facilement que le stress, la multiplicité incontrôlée des expériences gastronomiques et les licences de toutes sortes ne peuvent que résulter en explosions intestinales. Cliniquement, la Turista vraie i.e. causée par ETEC produisant LT ne se distingue en rien des autres types mineurs de diar-

Tableau III

Caractères biochimiques des souches *E. coli*

	LT ⁺	LT ⁻
Décarboxylation de l'ornithine (ODC)	52%	75,7%
Sorbitol (SOR)	80%	94,4%
Rahmrose (RHA)	66%	87,9%

Les pourcentages sont calculés par rapport au nombre de souches étudiées LT⁺ et LT⁻ respectivement. Les différences Lt⁺/Lt⁻ sont toutes significatives (P<0,01).

rhée des voyageurs. Sa prévention relève donc principalement d'une attitude de bon sens, d'acclimatation progressive aux conditions locales d'alimentation plutôt que d'une chimioprophylaxie qui risque d'être plus une illusion de sécurité. Son traitement réside d'abord dans un repos intestinal judicieux.

Ceci devient d'autant plus important qu'étant donné la persistance prolongée des souches LT⁺ dans l'intestin du porteur asymptomatique représente un danger épidémiologique. Cette prolongation mise en évidence dans notre recherche est beaucoup plus importante que celle mentionnée par Gorbach et coll. en 1975⁶ et qui était de 8 à 15 jours seulement parmi un groupe d'étudiants américains au Mexique.

En conclusion

1. La diarrhée des voyageurs affecte plus de 50% des touristes se dirigeant au Mexique ;
2. La toxine LT semble être la cause de diarrhée de 33,5% des cas seulement ;
3. Le fait de voyager souvent au Mexique et de posséder une fonction intestinale déjà correcte, tend à diminuer la fréquence de la diarrhée des voyageurs ainsi que la Turista (sans nécessairement influencer la présence de la toxine LT) ;
4. De nombreux symptômes (bénins) peuvent accompagner ce type de diarrhée, qu'elle soit causée par la toxine LT ou non.
5. L'incidence des pathogènes majeurs

Lectopam® (bromazépam)

Renseignements posologiques

Indications :

Traitement de brève durée des manifestations d'anxiété excessive chez les malades atteints de névrose d'angoisse.

Contre-indications :

Hypersensibilité connue aux benzodiazépines ou myasthénie grave.

Mise en garde :

Déconseillé pour les troubles dépressifs, psychose ou chez les sujets de moins de 18 ans. Aviser les malades d'éviter la prise d'alcool et d'autres médicaments dépressifs du SNC. Inciter les malades à s'abstenir de conduire un véhicule, d'utiliser des machines dangereuses ou de s'engager dans des activités exigeant une parfaite acuité mentale et de la coordination physique. Déconseillé chez la femme enceinte ou la nourrice. Aviser la patiente susceptible de concevoir de consulter son médecin si elle désire devenir enceinte ou croit l'être.

Précautions :

En gériatrie, amorcer le traitement avec la plus faible dose possible et l'augmenter graduellement afin d'éviter l'hyper-sédation ou une atteinte neurologique. Ne devrait pas être administré aux sujets enclins à l'abus des médicaments ; la prudence s'impose chez les sujets prédisposés à la dépendance psychologique. Retirer graduellement si administré à fortes doses pendant une période prolongée ou si l'on soupçonne de la dépendance chez le malade. Ne pas administrer aux malades psychotiques sur pied, vu la possibilité de réactions paradoxales. En présence de dysfonction hépatique ou rénale, amorcer le traitement par une dose très faible et augmenter la posologie en tenant compte du degré d'atteinte de ces organes. Surveiller étroitement le malade et effectuer périodiquement des épreuves de laboratoire. Si l'on doit répéter le traitement, effectuer périodiquement des numérations globulaires et des épreuves de la fonction hépatique.

Réactions indésirables :

Les plus fréquentes sont la somnolence, l'ataxie et des étourdissements. L'emploi des benzodiazépines peut donner lieu à des réactions paradoxales. Moins fréquemment, on retrouve : troubles visuels, céphalée, convulsions, troubles de l'élocution, confusion mentale, troubles de l'humeur, nervosité, troubles du sommeil, léthargie, stupeur, xérostomie, nausées, vomissements, troubles gastro-intestinaux non spécifiques, spasmes ou faiblesses musculaires, hypotension, tachycardie, prurit, rash, incontinence, modification de la libido, variations des paramètres hématologiques et des tests de la fonction hépatique.

Posologie et administration

Adapter la posologie à chaque cas pour prévenir la dépression excessive du SNC. La cure initiale ne doit pas dépasser une semaine sans une réévaluation de l'état du malade pour justifier une courte prolongation. Au besoin, on peut ajuster la posologie après une semaine.

Posologie habituelle pour adultes :

Au début, 6 à 18 mg par jour en doses fractionnées égales, selon la gravité des symptômes et la réaction du malade. Amorcer le traitement par des doses faibles et ajuster la posologie par la suite, au besoin. La posologie optimale varie entre 6 et 30 mg par jour, en doses fractionnées. Dans des cas exceptionnels, on peut utiliser des doses allant jusqu'à 60 mg par jour.

Sujets âgés et affaiblis :

La dose initiale ne devrait pas dépasser 3 mg par jour en doses fractionnées. Ajuster soigneusement cette posologie en fonction de la tolérance et de la réaction du malade.

Présentation :

Comprimé rose, cylindrique et biplan, dosé à 3 mg de bromazépam.

Comprimé vert, cylindrique et biplan, dosé à 6 mg de bromazépam. Flacons de 100 et 500.

Monographie disponible sur demande.

Références :

1. Fontaine R, Chouinard G et coll. Efficacy and Withdrawal of Two Potent Benzodiazepines: Bromazepam and Lorazepam. *Psychopharmacol Bull.* Vol. 21, No. 1, 1985, p. 91-92, sous presse.
2. Heinze G, Bromazepam and Lorazepam in Anxiety Neurosis. 6^e Congrès mondial de psychiatrie, Honolulu, 1977.

© Copyright 1985 Hoffmann-La Roche Limitée

® Marque déposée

5017

CCPP
PAAB



Hoffmann-La Roche Limitée
Etoibicoke, Ontario
M9C 5J4

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

(*Salmonella* sp., *Shigella* sp.) chez les touristes est faible ;

6. La prévention médicamenteuse de la diarrhée des voyageurs serait donc d'autant plus relative que les 2/3 des cas ne relèvent pas d'étiologie microbienne. Seul un minimum de discipline alimentaire peut espérer en réduire l'incidence et le repos intestinal demeure la meilleure attitude curative ;
7. *E. coli* n'est pas la seule bactérie capable de produire une entérotoxine semblable ou identique à LT ;
8. Un voyageur porteur de souches LT⁺ au retour du Mexique peut conserver son état de porteur jusqu'à au moins 9 mois.

Summary

56% of 298 Quebecker tourists suffered from traveller's diarrhea in the winter of 1981. Enterotoxin LT was identified in 30,9% of the travellers (33,5% were sick and 26% non-sick). Accompanying symptoms were identical in LT⁺ and LT⁻ patients ; length of the diarrheal episode was significantly reduced in the former group (3,4 and 7,3 days respectively) (P<0,01). The study showed that a history of previous travelling and intestinal fragility modified both the incidence and nature of diarrhea. *E. coli* was involved in 78,1% of LT⁺ cases. Some biochemical characteristics of *E. coli* LT⁺ strains differed significantly from those of LT⁻ strains. 66% of travellers showing LT upon returning from Mexico were still positive after 4 to 9 months after return.

Bibliographie

1. Hornick R.B. : Bacterial infections of the intestine. Dans *Seminars in infectious diseases*. L. Weinstein and B.N. Fields (eds) : Stratton Intercontinental Medical Book Corporation, N.Y. 1978 : 68-96.
2. Martin S., Viens P. : Diarrhée des voyageurs (Turista) chez les touristes québécois. I. Diagnostic par la technique Gm1-ELISA et résultats épidémiologiques. *Union méd. Can.*, 1983 ; 112 : 189-192.
3. Donta S.T., Moon H.W. : Detection of heat-labile *Escherichia coli* enterotoxin with the use of adrenal cells in tissue culture. *Science*, 1974 ; 183 : 334-336.
4. Greenberg H.B., Sack D.A., Rodriguez W., Sack R.B., Wyatt R.G., Kalica R.L., Horswood R.L., Chanock R.M., Kapikian A.L. : Microtiter solid-phase radioimmunoassay for detection of *Escherichia coli* heat-labile enterotoxin. *Infect. Immun.*, 1977 ; 17 (3) : 541-545.
5. Guerrant R.L., Brunton L.L., Schnaitman I.C., Rebhun L.I., Gilman A.G. : Cyclic adenosine monophosphate and alteration of the Chinese hamster ovary cell morphology : A rapid screening, sensitive *in vitro* assay for enterotoxins of *Vibrio cholerae* and *Escherichia coli*. *Infect. Immun.*, 1974 ; 10 (2) : 320-327.
6. Gorbach S.L., Kean B.H., Evans D.G., Evans D.J.Jr, Bessudo D. : Travellers' diarrhea and toxigenic *Escherichia coli*. *New Engl. J. Med.*, 1975 ; 292 (18) : 933-936.
7. Brown M.R., Dupont H.L., Sullivan P.S. : Effect of duration of exposure on diarrhea due to enterotoxigenic *Escherichia coli* in travellers from United States to Mexico. *J. Inf. Dis.*, 1982 ; 145 (4) : 582.
8. Donta S.T. : Editorial. Gastroenterologist in the move : the nature of travellers' diarrhea. *N. Engl. J. Med.*, 1976 ; 294 (24) : 1340-1341.
9. Mundell D.H., Anselmo C.R., Wishnow R.M. : Factors influencing heat-labile *Escherichia coli* enterotoxin activity. *Inf. Immun.*, 1976 ; 14 (2) : 383-388.
10. Sack D.A., Huda S., Neogi P.K.B., Daniel R.R., Spira W.M. : Microtiter ganglioside enzyme-linked immunosorbent assay for *Vibrio* and *Escherichia coli* heat-labile enterotoxin and antitoxin. *J. Clin. Microbiol.*, 1980 ; 11 (1) : 35-40.
11. Gellu S. : Abrégé de Statistiques. Masson et Cie, Paris, 2^e édition, (1975), 222 p.
12. Chang T.W. : Traveller's diarrhea (letter). *Ann. Intern. Med.*, 1978 ; 3 : 428-429.
13. Merson M.H., Morris G.K., Sack D.A., Wells J.G., Feeley J.C., Sack R.B., Creech W.B., Kapikian A.Z., Gongarosa E.J. : Travellers' diarrhea in Mexico. *New Engl. J. Med.*, 1976 ; 294 (24) : 1299-1305.
14. Annexion M. : New remedy for traveller's diarrhea (news). *JAMA*, 1978 ; 240 (19) : 2036.
15. DuPont H.L., Olarte J., Evans D.G., Pickering L.K., Galindo E., Evans D.J.Jr : Comparative susceptibility of Latin American and United States students to enteric pathogens. *N. Engl. J. Med.*, 1976 ; 295 (27) : 520-521.
16. Agbonlahor D.E., Odugbemi T.O. : Enteropathogenic, enterotoxigenic and enteroinvasive *Escherichia coli* isolated from center gastroenteritis patients in Lagos, Nigeria. *Trans. Royal Soc. Trop. Med. Hyg.* : 1982 ; 76 (2) : 265-267.
17. Evans D.J.Jr, Evans D.G. : Three characteristics associated with enterotoxigenic *Escherichia coli* isolated from man. *Inf. Immun.* : 1973 ; 8 (3) : 322-328.

régime, exercice et

metformine glucophage®

pour contrôler le poids tout en diminuant la glycémie

Indications

Contrôle de l'hyperglycémie chez les patients dont le diabète répond au traitement avec le Glucophage (metformine). 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 ou lorsque l'emploi de l'insuline n'est pas recommandé. Le Glucophage (metformine) peut être utile pour le traitement des patients diabétiques obèses.

Contre-indications

- Diabète instable et/ou insulinoprive, histoire de céto-acidose avec ou sans coma.
- En présence de maladie hépatique grave. En présence de pathologie rénale ou lorsque l'état de la fonction rénale n'est pas connu et aussi chez les patients dont le taux de créatinine sérique dépasse la limite supérieure normale.
- Dans l'alcoolisme chronique avec lésion hépatique.
- Chez des patients subissant des examens médicaux ou de diagnostic tels que la pyélographie endoveineuse ou l'angiographie pouvant provoquer une oligurie fonctionnelle temporaire. (voir AVERTISSEMENTS).
- Dans les cas de collapsus cardio-vasculaire ou états pathologiques reliés à l'hypoxémie tels que l'insuffisance cardiorespiratoire, lesquels accompagnent souvent un état d'hyperlactacidémie.
- Chez les patients souffrant de déshydratation prononcée.
- Durant certaines périodes de stress telles qu'infections graves, traumatisme, opérations chirurgicales et phase de récupération subséquente.
- Sensibilité connue ou allergie à ce médicament.
- Chez les patients avec un passé d'acidose lactique quels qu'aient été les facteurs déclenchants.
- Durant la grossesse.

Avertissements

L'emploi du Glucophage (metformine) ne peut prévenir le développement des complications particulières au diabète. L'emploi du Glucophage (metformine) doit être envisagé comme traitement additionnel à la diète et non comme substitut à celle-ci. Il faut s'assurer que le Glucophage (metformine) ne soit pas utilisé en présence d'une contre-indication. En cas d'acidose, le traitement avec le Glucophage devrait être arrêté immédiatement. Le risque d'acidose lactique augmente avec le degré de 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 absorber le Glucophage (metformine). La metformine devrait être discontinuée si une des maladies aiguës suivantes survient: trouble hépatique cliniquement important, collapsus cardio-vasculaire, insuffisance cardiaque, infarctus aigu du myocarde ou autres conditions compliquées par l'hypoxémie. Discontinuer le traitement avec le Glucophage (metformine) 2 jours avant une pyélographie endoveineuse ou une angiographie et reprendre, si nécessaire, le traitement après vérification de la fonction rénale. Discontinuer le traitement 2 jours avant les opérations chirurgicales. Reprendre le traitement à la suite de l'opération après que la fonction rénale a été ré-évaluée. Les patients devraient être avertis de ne pas faire une consommation excessive d'alcool.

L'alcool peut produire, chez un patient diabétique, une élévation de la lactacidémie.

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. Renseigner le patient sur les réactions hypoglycémiques et leur contrôle lorsque le Glucophage (metformine) est associé à une sulfonylurée. Des examens de contrôle périodiques sont nécessaires. (voir AVERTISSEMENTS).

Si des vomissements surviennent, exclure la possibilité d'acidose lactique et reprendre le traitement avec prudence. (voir EFFETS SECONDAIRES).

Il faut porter une attention particulière aux complications à court et à long terme qui sont particulières au diabète. Les examens périodiques de la fonction cardiovasculaire, oculaire, hématopoiétique, hépatique ou rénale sont recommandés. (voir AVERTISSEMENTS).

Vérifier à tous les six mois de traitement avec le Glucophage (metformine) si la fonction rénale est en deçà des normes.

Interactions médicamenteuses avec la metformine:

Certains médicaments peuvent potentialiser les effets du Glucophage (metformine), en particulier, les médicaments du type sulfonylurée utilisés dans le traitement du diabète. L'administration concurrente de ces deux types de médicaments peut provoquer une réaction d'hypoglycémie, surtout s'ils sont donnés à des patients recevant au préalable d'autres médicaments lesquels, en soi, peuvent potentialiser les effets des sulfonylurées. Ces médicaments sont, entre autres: sulfamides à action prolongée, tuberculostatiques, phénylbutazone, clofibrate, inhibiteurs de la monoamine oxydase, salicylates, probénécide et propranolol.

D'autres médicaments ont tendance à produire de l'hyperglycémie et peuvent induire à une perte de contrôle de la glycémie. Ceux-ci incluent: diurétiques (thiazides, furosémide), les corticostéroïdes, les contraceptifs oraux (oestrogène et progestérone) et l'acide nicotinique utilisé en doses pharmacologiques.

On a rapporté une augmentation de 20% du taux d'excrétion d'un anticoagulant, le phenprocoumon, lorsqu'utilisé conjointement avec la metformine. Les patients recevant le phenprocoumon ou d'autres anticoagulants devraient être surveillés attentivement lorsque ces deux types de médicaments sont utilisés avec d'autres de façon concurrente. Dans de tels cas, une augmentation importante du temps de prothrombine peut survenir lors de l'arrêt du traitement avec Glucophage (metformine) avec un risque accru d'hémorragie.

Note

Aucun cas d'acidose lactique n'a été signalé au Canada lorsqu'utilisé selon le mode d'emploi. On estime à 600,000 le nombre de patients qui utilisent présentement le médicament à l'échelle mondiale. Vingt-huit cas d'acidose lactique ont été rapportés à ce jour et dans chaque cas il y avait contre-indication d'emploi. Le traitement avec Glucophage (metformine) devrait être arrêté immédiatement en cas d'acidose lactique. L'acidose lactique est une complication métabolique sérieuse et souvent fatale survenant entre autres chez des patients diabétiques. Elle est caractérisée par l'acidose (baisse du pH sanguin); déséquilibre électrolytique avec augmentation des valeurs du trou anionique et du taux de lactacidémie ajouté à une modification du rapport

lactate/pyruvate; une azotémie peut aussi survenir. Les médecins devraient indiquer à leurs patients les symptômes pouvant signaler le début d'une acidose lactique.

Effets secondaires

Les effets secondaires les plus souvent rapportés sont: goût métallique, douleur épigastrique, nausées et vomissements; 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.

Surdosage: symptômes et traitement

Il y a très peu de renseignements disponibles se rapportant au traitement du surdosage de Glucophage (metformine). On devrait s'attendre à ce que les réactions secondaires soient d'une intensité plus grande que celle normalement observée soit: gêne épigastrique, nausées et vomissements accompagnés de diarrhée, somnolence, faiblesse musculaire, étourdissements, malaises et maux de tête. Au cas où la présence de ces symptômes persisterait, il faudrait alors exclure la présence d'acidose lactique. Le médicament devrait être discontinué et un traitement de soutien approprié devrait être institué.

Posologie et administration

On devrait, chez le patient diabétique, déterminer sur une base individuelle la dose minimale qui devrait abaisser la glycémie adéquatement. Le traitement devrait être discontinué chez les patients qui ne répondent pas, au départ, à la dose maximale recommandée. Une détérioration de l'état du patient peut survenir durant le traitement du diabète. Il est recommandable de vérifier la contribution du médicament au contrôle de la glycémie en discontinuant le traitement sur une base semi-annuelle ou du moins annuellement en surveillant attentivement le patient. Si le besoin du médicament n'est pas évident, le traitement devrait être discontinué. Chez certains patients diabétiques, l'administration à court terme du médicament peut être suffisante durant des périodes transitoires de perte de contrôle de la glycémie.

La dose habituelle d'attaque est un comprimé (0,5 g) trois fois par jour. La dose maximale quotidienne ne devrait pas dépasser 2,5 g (5 comprimés). Afin de minimiser l'intolérance gastrique telle que nausées et vomissements, on devrait administrer le Glucophage (metformine) de préférence avec les repas.

Présentation

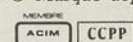
Comprimé (500 g) blanc, rond, convexe, identifié NORDIC.

Flacons de 100 et de 500 comprimés.

Références:

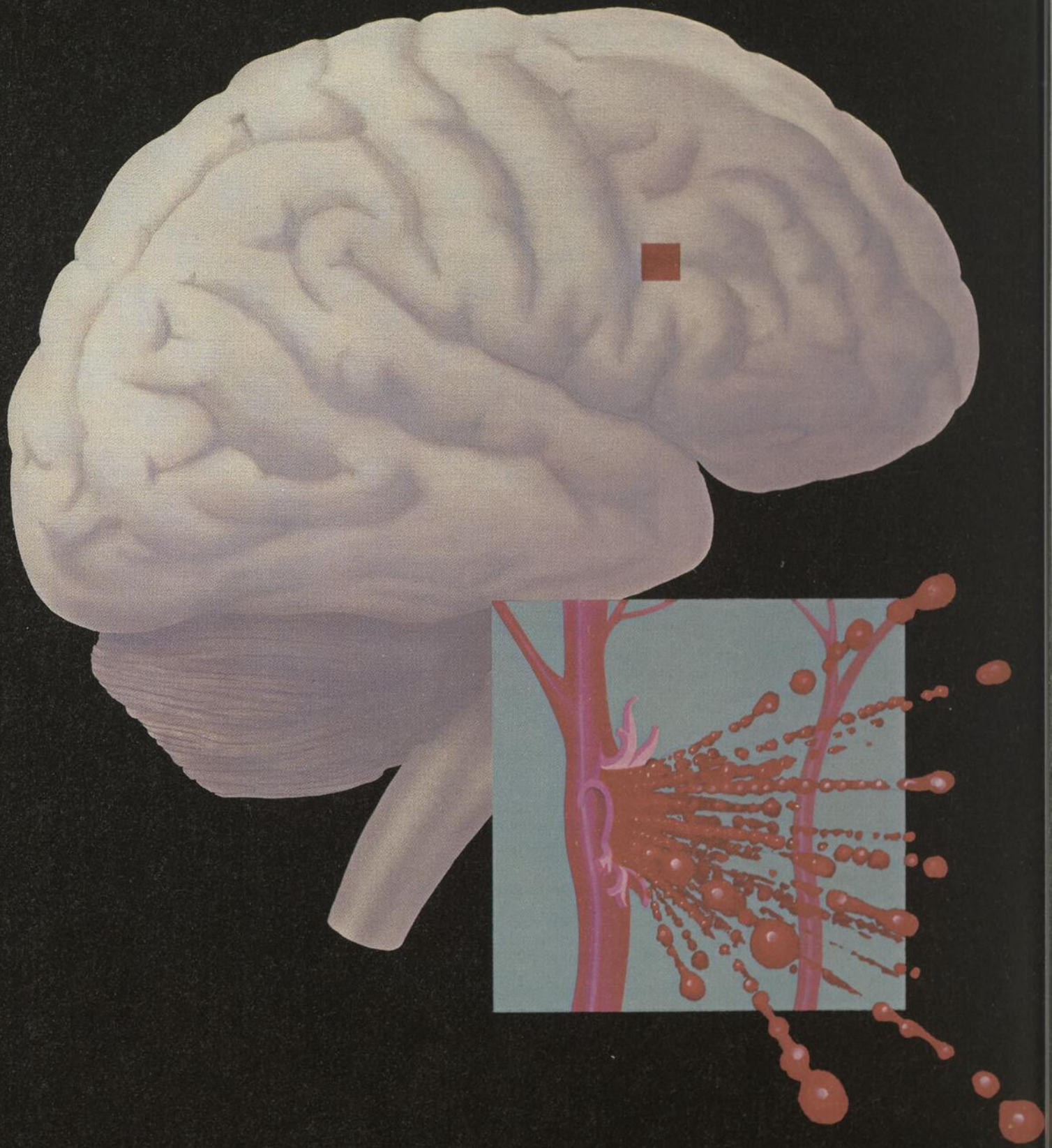
1. Lord JM et al. *Brit Med J* 1983; 286:830-831
2. Clarke BF, Duncan LJP. *Lancet* 1968; 20 jan:123-126
3. Aboulker JP. *Gaz Med Fr* 1973; 80(5):673-678
4. Skipper EW et al. *Practitioner* 1968; 200:868-873

© Marque déposée



N NORDIC
LABORATOIRES NORDIC INC.
2775 rue Bovet, C.P. 403
Chomedey, Laval, Qué H7S 2A4

*L'accident vasculaire cérébral:
une séquelle de
l'hypertension*



Réduire le risque

Minipress permet de corriger l'anomalie hémodynamique fondamentale de l'hypertension essentielle – la résistance périphérique totale.*

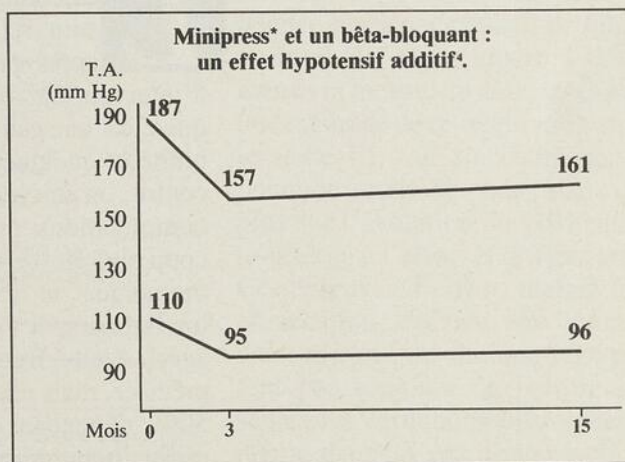
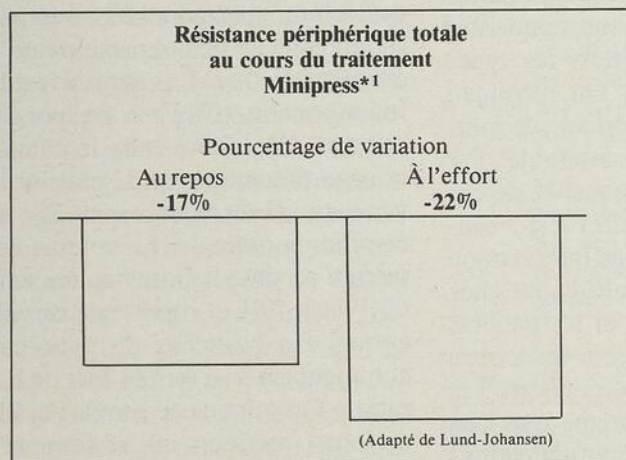
Seul, Minipress* abaisse la tension artérielle par une réduction de la résistance périphérique totale en agissant comme inhibiteur sélectif des récepteurs α_1 . Minipress* ne cause pas une diminution du débit et de la fréquence cardiaques, ni de la capacité à l'effort. Le traitement n'empêche pas le patient hypertendu de poursuivre ses activités normales.

Au cours du traitement à long terme, la plupart des bêta-bloquants ne réduisent pas la résistance périphérique totale au-dessous des valeurs observées avant le

traitement². Minipress*, associé à un bêta-bloquant, offre un meilleur profil hémodynamique d'ensemble.

«L'association de la prazosine (Minipress*) et d'un bêta-bloquant permet d'éviter la diminution marquée du débit cardiaque provoquée par les bêta-bloquants employés seuls³.»

Minipress* ajouté à un bêta-bloquant a entraîné une réduction de la pression artérielle de 30/15 mm Hg en 12 semaines (posologie moyenne de Minipress* : 5,7 mg/jour).



(chlorhydrate de prazosine/pfizer)
Minipress*
et un bêta-bloquant
Partenaires inséparables



L'évaluation préopératoire de la fonction pulmonaire

Gilles Beauchamp⁽¹⁾ et Jacques Tremblay⁽²⁾

Résumé

L'évaluation de la fonction pulmonaire est devenue essentielle dans le cadre de toute intervention chirurgicale à haut risque. Cette évaluation permet d'en mieux doser le risque. Il existe plusieurs modèles d'évaluation allant du plus simple au plus complexe, selon le type de maladie sous-jacente, l'état général du patient, son âge et le résultat des gaz sanguins artériels. Il faut décider s'il y a lieu de faire des tests de fonction respiratoire et de calculer des paramètres plus complexes affectant les échanges gazeux. Dans certains cas, une évaluation combinée coeur-poumon, au repos et à l'effort, s'avérera utile. Dans les cas de résection pulmonaire, il faudra mesurer la quantité de poumon fonctionnel à enlever. Une compréhension de la démarche permettra une meilleure utilisation de tous ces tests.

Les complications pulmonaires sont relativement fréquentes après presque tous les types d'intervention majeure. On reconnaît que c'est une cause importante de morbidité et quelquefois de mortalité. Par contre, on sait que la fréquence de ces complications pulmonaires est beaucoup plus élevée après une intervention thoracique ou abdominale haute chez les fumeurs, les obèses et les patients âgés¹. Cette fréquence est difficile à préciser, mais elle peut varier entre 3 et 50%, dépendant des critères que l'on utilise pour définir les complications pulmonaires². Une bonne préparation, tant pulmonaire que générale, à la chirurgie est sûrement un bon moyen de limiter les complications³. Dans la période post-opératoire, c'est souvent le poumon qui fait défaut et qui entraîne l'hypoxémie, la fatigue et l'insuffisance respiratoire qui sont reflétées par des altérations de volume et capacité pulmonaires (tableau I). La connaissance de la condition pulmonaire préopératoire permettra de prédire les complications avant l'intervention et probablement permettra d'éviter l'insuffisance respiratoire fatale. Voyons

comment nous pouvons évaluer la fonction pulmonaire. Il y a d'abord les tests les plus simples et les plus utiles en période pré-opératoire qui demeurent l'étude des volumes pulmonaires et les débits expiratoires forcés.

Les volumes pulmonaires

La capacité pulmonaire totale (CPT) est le volume atteint après une inspiration maximale, le volume résiduel (VR) est le volume atteint après une expiration maximale et la capacité vitale (CV) est la différence entre ces deux volumes et représente un des paramètres les plus importants de l'analyse des volumes pulmonaires car sa mesure est directe et très reproductible d'un examen à l'autre. La capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) correspond à la position d'équilibre entre le poumon et la cage thoracique et représente le niveau auquel un sujet respire lors d'une respiration normale. Le volume de fermeture se situe habituellement entre la CRF et le VR et représente le volume auquel les bronches de petit calibre commencent à se fermer lors de l'expiration. On sait que ce sont les bronches de lobes inférieurs qui se ferment à ce moment⁴.

Débits expiratoires forcés

Le VEMS (volume expiré de façon maximale durant la première seconde) (FeV_1 des anglophones) et le rapport VEMS/CVF (capacité vitale forcée) demeurent les tests les plus simples, mais également les plus importants lors de l'étude des débits expiratoires forcés. Ils nous permettent de diagnostiquer un syndrome obstructif, d'en déterminer l'importance et d'en suivre l'évolution.

1) M.D. Département de chirurgie, service de chirurgie thoracique, hôpital Maisonneuve-Rosemont. Université de Montréal.

2) M.D. Département de médecine, service de pneumologie, hôpital Maisonneuve-Rosemont. Université de Montréal.

Tirés à part :

Docteur Gilles Beauchamp, département de chirurgie, hôpital Maisonneuve-Rosemont, 5415, boul. de l'Assomption, Montréal (Québec) Canada H1T 2M4.

Article reçu le : 22.12.83

Avis du comité de lecture le : 30.1.84

Acceptation définitive le : 23.2.84

Le VEMS est fonction de deux variables : l'élasticité pulmonaire qui est le moteur de l'expiration et la résistance des voies aériennes qui en est le facteur limitant. Le VEMS sera donc abaissé s'il y a diminution de l'élasticité pulmonaire (ex. : emphysème) ou encore augmentation des résistances des voies aériennes (bronchite chronique, asthme).

De plus, la mesure du VEMS, après bronchodilatateurs, nous permet d'établir la présence d'une composante asthmatique. Bien d'autres tests ont été mis sur pied pour déterminer les débits expiratoires forcés (courbe V/volume ; V max. 75, 50, 25 ; volume iso-débit) ; ces tests aident à diagnostiquer de façon précoce une obstruction de type périphérique (comme chez les fumeurs), mais sont peu utiles en période pré-opératoire. Les tests plus sophistiqués sont utiles lors de l'évaluation clinique pré-opératoire des patients qui ont des anomalies du VEMS et/ou qui doivent subir une résection pulmonaire.

Les tests mentionnés plus haut (VEMS et VEMS/CVF) permettent de mesurer de façon dynamique la fonction pulmonaire globale⁵. L'idéal serait de pouvoir évaluer chaque poumon et chaque lobe avant une résection pulmonaire. Les méthodes de bronchospirmétrie avec tube à double lumière qui ont déjà été utilisées dans le passé sont maintenant abandonnées. Ces études difficiles à réaliser sont actuellement remplacées par des méthodes moins encombrantes comme les radioisotopes qui permettent de déterminer, en calculant la valeur pré-opératoire du VEMS et le pourcentage de perfusion du poumon restant, la valeur prédite du VEMS post-résection⁵. Ainsi, un VEMS post-opératoire prédit de 800 ml, selon la formule : $VEMS \text{ post-résection} = VEMS \text{ pré-résection} \times \% \text{ de perfusion du poumon restant}$ permet d'offrir une résection pulmonaire que le patient pourra supporter⁶.

Les autres tests pulmonaires

Les volumes et les débits expiratoires demeurent les éléments essentiels d'un bilan fonctionnel respiratoire. Toutefois, d'autres tests (capacité de diffusion du CO, échanges gazeux au repos, courbe pression/volume...) peuvent aider à catégoriser une maladie pulmonaire sous-jacente et permettent de mieux évaluer la fonction d'échange du poumon. Ces tests ne

Tableau I

Physiopathologie du post-opératoire

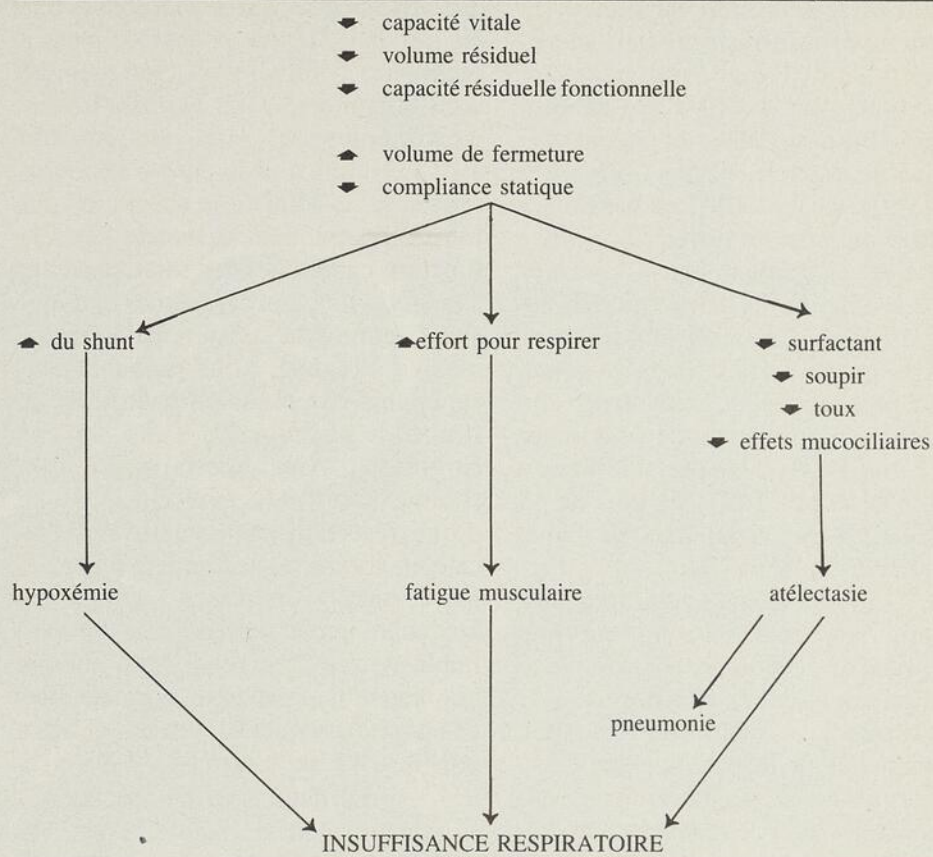


Tableau II

Candidats à une évaluation de la fonction respiratoire

- Chirurgie thoracique avec résection pulmonaire sans résection pulmonaire
- Chirurgie abdominale haute si facteurs de risque :
 - Histoire de tabagisme
 - Maladie pulmonaire
 - Obésité
 - Âgé de plus de 65 ans
 - Atteinte de la fonction cardiaque
 - Dénutrition

Tableau III

Indications d'un risque opératoire important

- VEMS/CVF < 50%
- VEMS < 1,5 litre
- CV < 2 litres
- PaO₂ < 55 mmHg
- PaCO₂ > 45 mmHg
- VEMS prédit (méthode isotopique) < 800-1 000 cc
- Atteinte de la fonction cardiaque
 - insuffisance
 - arythmies ventriculaires
 - HTA
 - infarctus < 6 mois

sont indiqués que dans les cas de maladies à haut risque (tableau II).

Les épreuves d'effort nous permettent d'avoir une vision plus globale de la fonction cardio-respiratoire.

Ces épreuves nous aident à déterminer le degré de consommation d'O₂ maximal que le patient peut atteindre en fonction de sa ventilation et de sa fréquence cardiaque (stade I de Jones). Le stade II de Jones ajoute à ces paramètres la mesure du débit cardiaque par une méthode de ré-inspiration et, enfin, le stade III, qui s'accompagne d'une ponction artérielle, nous renseigne de plus sur l'évolution du gradient alvéolo-artériel à l'effort et des gaz artériels. Ces épreuves d'effort, malgré leur sophistication, doivent être interprétées dans un contexte clinique et ne permettent pas toujours de prédire à elles seules les évolutions post-opératoires, même dans les cas d'intervention chirurgicale thoracique⁷.

Évaluation pré-opératoire de la fonction pulmonaire

On s'entend actuellement pour recommander les tests de fonction pulmonaire chez les patients à haut risque : soit ceux qui doivent subir une intervention abdominale haute ; les patients qui ont une histoire de consommation de cigarettes importante, une maladie pulmonaire, une certaine obésité et les patients âgés de 65 à 70 ans qui doivent subir une opération majeure.

Au cours de la période préopératoire, des tests de dépistage devraient être utilisés pour identifier les patients à risque de complications et de mortalité par insuffisance respiratoire. Les tests de dépistage pourraient être les suivants, soit le VEMS et l'analyse des gaz artériels. Ainsi, un patient présentant un rapport VEMS/CVF inférieur à 50% ou un VEMS en bas de 1,5 à 2 litres présente un risque augmenté ; un patient présentant une CVF inférieure à 50% de la valeur prédite est aussi à risque. Ces tests sont relativement simples à faire et ont une bonne valeur pronostique. L'analyse des gaz artériels au repos permet de déterminer la PO₂ et la PCO₂. Une PO₂ inférieure à 60 mmHg et une PCO₂ de plus de 45 mmHg représentent sûrement un risque à étudier^{1,8,9} (tableau III).

Évidemment, la chirurgie pulmonaire représente un risque beaucoup plus grand de développer des complications pulmonaires. En plus des effets de la chirurgie, la résection enlève du tissu qui peut laisser le patient handicapé. Une évaluation de la ventilation-perfusion à l'aide de méthodes isotopiques s'impose chez ces patients afin de prédire leur réserve pulmonaire après résection pulmonaire.

Du point de vue strictement pulmonaire, les patients peuvent être catégorisés selon le risque encouru lors de l'intervention. On peut établir trois catégories de risque, soit celle à faible risque avec une PO₂ normale, une PCO₂ normale et un VEMS à plus de 70% de sa valeur prédite. Un second groupe comprendrait les patients ayant une PO₂ entre 50 et 60 mmHg, une PCO₂ normale <45 mmHg et un VEMS de 35 à 70% de la valeur prédite. Le dernier groupe inclut les patients à très haut risque avec une PaCO₂ supérieure à 45 mmHg, une hypoxémie, une PaO₂ inférieure à 60 mmHg et un VEMS inférieur à 35% de la valeur prédite¹⁰. Seuls devraient être considérés pour une intervention dite élective ceux des groupes I et II. Le VEMS préopératoire devrait être supérieur à 50% de la valeur prédite dans les cas de pneumonectomie et le VEMS prédit en post-pneumonectomie devrait aussi être supérieur à 800 ml⁹.

L'utilisation de critères précis dans la sélection des malades permettra de diminuer la mortalité opératoire¹¹. Il convient donc que le chirurgien ou le médecin traitant sache reconnaître les candidats à la chirurgie qui ont besoin d'une évaluation pulmonaire pré-

opératoire et qu'il sache quels tests demander et comment les interpréter. Il faut se rappeler que l'évaluation clinique reste le critère le plus fiable et que les tests sont là que pour nous aider à confirmer l'impression clinique. De bons tests n'abolissent pas tous les risques pulmonaires, non plus que des tests à la limite n'excluent pas nécessairement un candidat à la chirurgie¹². La fonction pulmonaire étant très liée à la fonction cardiaque, des tests mesurant à la fois la fonction cardiaque et pulmonaire, comme la consommation maximale d'oxygène, sont probablement supérieurs aux tests spirométriques de fonction pulmonaire dans les cas litigieux¹³. Ainsi, certains auteurs, comme Khalil Ali, évaluent le risque d'une résection pulmonaire chirurgicale en combinant l'évaluation cardiaque et pulmonaire afin d'arriver à une appréciation plus réaliste¹⁰. Le groupe à faible risque comprend ceux qui ont une fonction cardiaque normale, des gaz artériels normaux avec un VEMS à plus de 70% de la valeur prédite.

Le deuxième groupe dont le risque est modéré inclut les patients ayant une maladie coronarienne, mais dont l'infarctus remonte à plus de 2 ans. Ces patients peuvent aussi présenter des arythmies, de l'hypertension ou une maladie valvulaire. Au point de vue pulmonaire, il peut y avoir une certaine hypoxémie, mais la PaCO₂ est normale. Pour ce qui est du VEMS, il peut se situer entre 35 et 70% de la valeur prédite.

Enfin, il y a le dernier groupe pour qui toute résection pulmonaire comporte un risque prohibitif. Ce sont ceux qui présentent de l'insuffisance cardiaque, des arythmies ventriculaires, une hypertension maligne ou un infarctus récent. Du côté pulmonaire, le VEMS est inférieur à 35% de la valeur prédite et la PaCO₂ est supérieure à 45 mmHg.

En résumé, les outils de l'évaluation de la fonction pulmonaire sont l'évaluation clinique, la radiographie pulmonaire et les gaz artériels. Ces simples tests permettent d'arriver à une bonne évaluation dans la plupart des cas. Toutefois, quand des anomalies aux précédents tests sont signalées, alors des tests de fonction pulmonaire allant du simple VEMS aux tests de fonction pulmonaire complets, incluant les débits après broncho-dilatateurs et les épreuves d'effort, s'avèrent nécessaires. Dans les cas de résection pulmonaire, les tests isotopiques de ventila-

Tableau IV

Test lors d'intervention pulmonaire sans résection, abdominale haute ou en présence de facteurs de risque

Pour tous:

Gaz artériels
RX poumon
Évaluation état nutritionnel et cardiaque
VEMS/CV

- 1) Si VEMS >1,5 à 2 litres ou 70% de la valeur prédite et gaz normaux, pas d'autres examens
- 2) Si VEMS anormal, tests de fonction pulmonaire complets
- 3) Si anomalies cardiaques :
tests à l'effort
VO₂ max.

Tableau V

Candidats à la chirurgie pulmonaire avec résection

- 1) Tests de fonction pulmonaire complets
- 2) Si anomalies ou si risque cardiaque :
- tests à l'effort
- VO₂ max.
- 3) Carto V/Q et cet calcul théorique du VEMS post-opératoire (doit être > 800 ml).

tion-perfusion s'imposent chez les sujets ayant des tests de fonction respiratoire limites. La méthode isotopique permettra de calculer la quantité de parenchyme qui pourra être résecuée. L'évaluation de la fonction pulmonaire ne peut être dissociée de la fonction cardiaque et devrait être évaluée conjointement avec des tests de consommation maximale d'oxygène (tableau IV et V).

Summary

Patients undergoing major abdominal or thoracic surgery should have their pulmonary function evaluated properly before surgery. Not all patients should sustain a complete battery of pulmonary tests. Candidates for surgery should first undergo a chest X-ray, blood gas analysis and a general and cardiac evaluation. If any of these parameters are abnormal, then the surgeon should evaluate the mechanical lung function with the FeV₁. In the case of a lung disease, then the complete battery of tests should be ordered. In the particular cases where a cardiac anomaly is found, then pulmonary function tests under exercise should be done. When a pulmonary resection is contemplated, then the complete pulmonary and cardiac function tests should be done at rest and under stress. One should also add the calculation of ventilation lost with the use of radioisotope.

visken®

(pindolol)



**Pour une
diminution de la
résistance
vasculaire périphérique.**

Visken existe en comprimés sécables dosés à 5 mg, 10 mg et 15 mg.
Monographie à la disposition des médecins et des pharmaciens sur demande.

CCPP

ACIM

SANDOZ®

Sandoz Canada Inc.
Dorval, Québec

Bibliographie

1. Tisi G.M. : Preoperative evaluation of pulmonary function. Validity, indications and benefits. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 1979 ; 119 : 293-310.
2. Wight Man J.A.V. : A prospective survey of the incidence of post-operative pulmonary complications. *Br. J. Surg.*, 1976 ; 55 : 85-91.
3. Bartlett R.H., Brennan M.L., Gazzaniga A.B., Hanson E.L. : Studies of the pathogenesis and prevention of postoperative pulmonary complications. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 1973 ; 137 : 925-933.
4. West J.B. : Physiologie respiratoire : notions essentielles. Les Éditions HRW Ltée, Montréal, Traduit par J. Gontier, 1975.
5. Wernly J.A., DeMeester T.R., Kirchner P.T. et coll. : Clinical value of quantitative ventilation-perfusion lung scans in the surgical management of bronchogenic carcinoma. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1980 ; 80 : 535-543.

6. Boysen P.G., Harris J.O., Block A.J., Olsen G.N. : Prospective evaluation for pneumonectomy using perfusion scanning. Follow-up beyond one year. *Chest*, 1981 ; 80 : 163-166.
7. Colman N.C. : Exercise testing in evaluation of patients for lung resection. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 1982 ; 125 : 604-606.
8. Pierce A.K., Robertson J. : Pulmonary complications of general surgery. *Ann. Rev. Med.*, 1977 ; 28 : 211-221.
9. Hansen G., Drablos P.A., Steinert R. : Pulmonary complications, ventilation and blood gases after upper abdominal surgery. *Acta Anaesth. Scand.*, 1977 ; 21 : 211-215.
10. Khalil Ali M., Ewer M.S. : Preoperative cardiopulmonary evaluation of patients undergoing surgery for lung cancer. *Cancer Bull.*, 1980 ; 32 : 100-104.

11. Miller J.I., Grossman G.D., Hatcher C.R. : Pulmonary function test criteria for operability and pulmonary resection. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 1981 ; 153 : 893-895.
12. Keagy B.A., Schorlemmer G.R., Murray G.F. et coll. : Correlation of preoperative pulmonary function testing with clinical course in patients after pneumonectomy. *Ann. Thorac. Surg.*, 1983 ; 36 : 253-257.
13. Eugene J., Brown S.E., Light R.W. et coll. : Maximum oxygen consumption : a physiologic guide to pulmonary resection. Presented at the Surgical Forum, 68th Annual Clinical Congress of the American College of Surgeons, Chicago, October 24-29, 1982.

Minipress*

(chlorhydrate de prazosine/Pfizer)

Renseignements thérapeutiques

Classification thérapeutique

Antihypertenseur

Indications et usage clinique

Le MINIPRESS (chlorhydrate de prazosine) est indiqué dans le traitement de l'hypertension. Il exerce une activité allant de légère à modérée. On l'utilise dans un programme thérapeutique général en association avec un diurétique et/ou d'autres antihypertenseurs. Il peut être utilisé comme médicament initial dans le traitement de l'hypertension légère, chez les patients qui devraient être traités au départ avec un vasodilatateur plutôt qu'un diurétique.

Contre-indications

Le MINIPRESS est contre-indiqué chez les patients qui ont une sensibilité connue à ce médicament.

Mise en garde

Le MINIPRESS peut provoquer la syncope avec perte de conscience soudaine. Dans la plupart des cas, ceci semblerait être causé par une hypotension posturale exagérée, bien que la syncope ait parfois été accompagnée d'une tachycardie grave avec fréquences cardiaques allant de 120 à 160 battements par minute. Lorsque la posologie est augmentée petit à petit, tel que décrit sous posologie et administration, la fréquence des syncopes est de 0,8% environ. La fréquence est plus élevée si la dose d'attaque est supérieure à 0,5 mg. Des syncopes se sont produites entre 30 à 90 minutes après la dose d'attaque du médicament. Des cas ont aussi été signalés par suite de l'augmentation de la dose ou de l'addition de MINIPRESS aux médicaments des patients traités avec un autre antihypertenseur ou un diurétique. On recommande donc aux médecins de limiter la dose d'attaque du médicament à 0,5 mg b.i.d. ou t.i.d., de l'augmenter ensuite petit à petit et d'ajouter d'autres antihypertenseurs avec prudence au régime thérapeutique du patient. Chez les patients dont la tension artérielle n'est pas adéquatement stabilisée par des doses élevées d'un bêta-bloquant tel le propranolol, une hypotension aiguë peut se développer, à la suite de l'addition de MINIPRESS. Afin de réduire au minimum la fréquence de l'hypotension aiguë chez ces patients, la dose du bêta-bloquant devrait être réduite avant de commencer le traitement avec le MINIPRESS. Il est fortement recommandé d'administrer une faible dose d'attaque de MINIPRESS. Voir posologie et administration. Si une syncope se produit, il faut placer le patient en position couchée et instituer les mesures de soutien. Cet effet adverse disparaît spontanément et dans la plupart des cas, il n'y a pas de risque de récurrences dès que la posologie d'entretien a été établie. Il faut prévenir le patient de ne pas s'exposer à des situations dans lesquelles il pourrait se blesser si une syncope se produisait au cours d'un traitement avec le MINIPRESS surtout durant la phase initiale de l'ajustement posologique. Plus communs que la perte de conscience sont les symptômes habituellement associés à une baisse de la tension artérielle, c'est-à-dire les étourdissements et la sensation d'avoir la tête légère. Il faut prévenir le patient de ces effets secondaires éventuels et le conseiller sur les mesures à prendre au cas où ceux-ci se produiraient.

Usage pendant la grossesse:

La sécurité du MINIPRESS pendant la grossesse ou la

lactation n'a pas été établie. Dans ces cas, il faut soupeser les avantages ainsi que les risques pour la mère et l'enfant.

Usage chez les enfants:

Le MINIPRESS n'est pas recommandé pour le traitement des enfants de moins de douze ans.

Précautions

Usage chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave:
Commencer le traitement au rythme de 0,5 mg par jour et augmenter la posologie avec prudence.

Effets secondaires

Étourdissements posturaux (11%), nausées (9,5%), somnolence (8,7%), céphalée (8,4%), palpitations (6,6%), sécheresse buccale (5,6%), faiblesse (4,6%), fatigue et malaises (4,5%). Dans la plupart des cas, ces effets ont disparu sur continuation du traitement ou ils ont été tolérés sans diminution de la posologie. Les effets secondaires suivants ont été observés, certains d'entre eux rarement, pendant l'administration du MINIPRESS: **Gastro-intestinaux:** vomissements, diarrhée, constipation, malaises ou douleurs abdominales. **Cardio-vasculaires:** syncope (voir MISE EN GARDE), oedème, dyspnée, tachycardie. **Neurologiques:** nervosité, vertiges, dépression, paresthésie. **Dermatologiques:** éruption, prurit. **Géno-urinaires:** fréquence urinaire, impuissance. **Oto-rhino laryngologiques et ophtalmiques:** vision brouillée, rougeur de la sclérotique, épistaxis, tintement d'oreilles, congestion nasale. **Divers:** diaphorèse. Des taches pigmentaires, de la rétinopathie séreuse et des caractères ont été signalés, bien que la cause exacte n'ait pas été établie. Dans d'autres études plus spécifiques avec la lampe à fente et l'ophtalmoscope, on n'a pas signalé d'anomalies ophtalmiques dues au médicament.

Posologie et administration

REMARQUE: Si l'on utilise les comprimés pendant la période d'ajustement de la posologie, il faudra séparer en deux un comprimé sécable à 1 mg pour obtenir la dose de départ de 0,5 mg.

On recommande d'administrer la dose de départ de 0,5 mg avec des aliments, de préférence au repas du soir, au moins deux à trois heures avant le coucher. On doit procéder petit à petit en administrant au départ 0,5 mg b.i.d. ou t.i.d. pendant au moins trois jours. Sauf s'il se présente des effets secondaires et en fonction de la baisse de la tension artérielle, augmenter la posologie à 1 mg b.i.d. ou t.i.d. et administrer cette dose pendant au moins encore trois jours. Ensuite, on doit augmenter la dose petit à petit selon la réponse du patient. La réponse se manifeste habituellement entre un et quatorze jours, si elle doit se produire à une dose quelconque. Dès que l'on observe une réponse, continuer le traitement à la même dose jusqu'à l'obtention de l'effet optimal avant d'augmenter de nouveau la dose. Continuer à augmenter la dose par paliers jusqu'à ce que l'effet désiré soit obtenu ou que la posologie maximale de 20 mg par jour soit atteinte. La posologie quotidienne d'entretien peut être administrée en deux doses fractionnées. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale allant de modérée à grave, on recommande de commencer le traitement à raison de 0,5 mg par jour et ensuite d'augmenter la dose petit à petit.

Usage avec d'autres médicaments

Patients prenant des diurétiques:

Diminuer la posologie du diurétique à la dose d'entretien de l'agent en question et commencer le traitement avec le MINIPRESS à raison de 0,5 mg b.i.d. ou t.i.d. Après une période d'observation initiale, augmenter graduellement la dose de MINIPRESS selon la réponse du patient.

Patients prenant d'autres antihypertenseurs:

Un effet additif étant prévu, on doit diminuer la dose des autres antihypertenseurs en prenant les précautions appropriées et commencer le traitement avec le MINIPRESS à raison de 0,5 mg b.i.d. ou t.i.d. Augmenter ensuite la posologie selon la réponse du patient.

Patients prenant déjà le MINIPRESS à qui on prescrit

d'autres antihypertenseurs:

Lorsqu'on ajoute un diurétique ou un autre antihypertenseur, il faut diminuer la posologie du MINIPRESS (chlorhydrate de prazosine) à 1 mg ou 2 mg b.i.d. ou t.i.d. et la réajuster ensuite au besoin.

Présentation

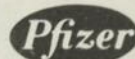
Comprimés

Le MINIPRESS est offert en comprimés sécables renfermant du chlorhydrate de prazosine équivalent à 1 mg (orange, oblongs), 2 mg (blancs, ronds) ou 5 mg (blancs, en losange) de prazosine. Flacons de 100 (toutes les concentrations) et de 500 (1 mg seulement) comprimés.

Monographie du produit fournie sur demande.

Références :

1. Lund-Johansen, P., *Hemodynamic changes at rest and during exercise in long-term prazosin therapy for essential hypertension. Prazosin Clinical Symposium Proceedings, Postgraduate Medicine, New York (1975)*, pp. 45 à 52.
2. Lund-Johansen, P., *Central haemodynamic effects of beta-blockers in hypertension. Eur Heart J (1983)*, (suppl. D), pp. 1 à 12.
3. Lund-Johansen P., *Hemodynamic long-term effects of prazosin alone and in combination with a beta-blocker in essential hypertension. Excerpta Medica (1977)*, 36, p. 41.
4. Fauchald, P., Helgeland, A., *Excerpta Medica International Symposium (1978)*, pp. 85 à 93.



Pfizer Canada Inc.
Kirkland (Québec)
H9J 2M5

CCPP
PAAB

* Préparé par Pfizer Canada Inc. (U.I.)
Pfizer Inc., propriétaire de la marque de commerce.
© PFIZER CANADA INC., 1985

Coexistence d'hyperbilirubinémie constitutionnelle et d'hypouricémie familiale d'origine rénale dans une famille québécoise

Antoine Gattereau⁽¹⁾, Patrick Vinay⁽²⁾
et Alexandre Restellini⁽³⁾

Résumé

La coexistence d'une hyperbilirubinémie non conjuguée (1,8 mg/dl) et d'une hypouricémie (0,8 mg/dl) a été découverte chez une religieuse âgée de 43 ans originaire de Baraute, Abitibi. Le bilan n'a pas démontré un facteur pathologique ni un agent pharmacologique susceptible d'être mis en cause. L'investigation de 18 membres de la famille (4 générations) a révélé la coexistence des deux anomalies chez 2 soeurs, l'hyperbilirubinémie seule chez 2 frères et l'hypouricémie seule chez 1 soeur et 1 neveu. La distribution de ces deux anomalies dans cette famille suggère l'existence simultanée ou isolée de deux affections héréditaires distinctes : l'hyperbilirubinémie constitutionnelle (maladie de Gilbert) et l'hypouricémie familiale d'origine rénale. L'association de ces deux anomalies bénignes peut être faussement interprétée comme le reflet d'une atteinte hépatique grave.

Étude de cas

La propositus est une Canadienne française, âgée de 43 ans, née à Baraute, Abitibi, Québec (fig. 1). L'hyperbilirubinémie (1,8 mg/dl) non conjuguée et l'hypouricémie (0,8 mg/dl) ont été documentées dans le contexte d'une histoire antérieure d'ictère modéré récidivant. La possibilité d'une atteinte hépatique chronique grave a été soulevée. Cependant, la bilirubine totale ainsi que les autres tests de fonction hépatique étaient normaux (tableau I). Par ailleurs, les valeurs normales des LDH (tableau I), de l'haptoglobine et du décompte réticulocytaire excluaient une hémolyse chronique. Le diagnostic de HC a été confirmé par l'étude d'autres membres de la famille et par un test de jeûne⁶ qui entraînait une augmentation de la bilirubine non conjuguée à plus de 100% de la valeur basale.

L'hypouricémie a été documentée à diverses reprises pendant quatre ans alors que l'excrétion urinaire des urates était normale (tableau I). Le rapport clearance urate/créatinine était élevé et l'administration de pyrazinamide ne l'abaissa que légèrement. Un test de jeûne de 48 heures suffisant pour produire une cétonurie n'eut aucun effet antiuricosurique.

Investigation familiale

L'investigation familiale a révélé la coexistence d'une HC et d'une HFR chez deux soeurs (M-B.C., G.C.), une hyperbilirubinémie isolée chez deux frères et une hypouricémie isolée chez une soeur et un neveu. Tous les sujets présentaient une fonction hépatique normale et n'avaient pas de signe d'hémolyse chronique. L'excrétion urinaire des urates était normale

L'hyperbilirubinémie associée ou non à l'hypouricémie se rencontre fréquemment en pratique courante. L'hyperbilirubinémie non conjuguée est souvent associée à un large éventail de maladies ou à un traitement médicamenteux¹. L'hypouricémie se rencontre dans environ 1% de la population². Par ailleurs, l'hypouricémie et l'hyperbilirubinémie non conjuguée constituent deux défauts génétiques de transport membranaire : au niveau du foie, l'hyperbilirubinémie constitutionnelle (HC ; maladie de Gilbert)³ ou au niveau du rein, l'hypouricémie familiale d'origine rénale (HFR)⁴. Nous présentons ici la coexistence inhabituelle de HC et de HFR chez trois Canadiens français d'une même famille. Ces patients ont fait l'objet d'une étude métabolique rapportée dans une communication antérieure⁵. Nous rapportons ici les résultats de l'investigation complémentaire portant sur les aspects génétiques, cliniques, étiologiques et pronostiques.

1) M.D., F.R.C.P.(C). Hôpital Hôtel-Dieu (HDM), section d'endocrinologie-métabolisme.

2) M.D., Ph.D. Hôpital Hôtel-Dieu (HDM), section de néphrologie-métabolisme.

3) M.D. Hôpital Hôtel-Dieu (HDM), section d'endocrinologie-métabolisme.

Tirés à part :

Antoine Gattereau, M.D., F.R.C.P.(C), hôpital Hôtel-Dieu, 3840, St-Urbain, Montréal (Québec) H2W 1T8.

Article reçu le : 11.1.84

Avis du comité de lecture le : 25.1.84

Acceptation définitive le : 15.2.84

chez les quatre soeurs hypouricémiques (tableau I). L'hyperbilirubinémie ou l'hypouricémie ne fut pas retrouvée chez les conjoints utilisés comme témoins. On ne releva en outre pas de consanguinité entre les parents.

Analyses de laboratoire

Un prélèvement sanguin a été effectué chez chacun des sujets à jeun et analysé par la méthode automatisée SMAC (Technicon Instruments Corporation, Tarryton, N.Y.). Le dosage de la bilirubine totale et conjuguée a été réalisé par la méthode de Gambino⁷, basée sur la technique manuelle de Jendrassik et Grof⁸. Les concentrations plasmatiques et urinaires de l'acide urique ont été déterminées par la méthode enzymatique à l'uricase⁹.

Discussion

L'investigation complète de la propositus (Y.C.) ainsi que celle des membres de la famille n'a révélé aucune maladie ni agent pharmacologique responsable de l'hyperbilirubinémie et de l'hypouricémie. La coexistence de ces deux anomalies distinctes au sein d'une même famille a permis de conclure à la présence d'une hyperbilirubinémie constitutionnelle familiale (HC) et d'une hypouricémie familiale d'origine rénale (HFR).

L'HC est une anomalie familiale fréquente transmise par un gène autosomique dominant¹⁰. Cette affection est caractérisée par une hyperbilirubinémie non conjuguée (> 1,0 mg/dl) associée à un taux de bilirubine totale et des tests de fonction hépatique normaux en l'absence d'hémolyse. Ces critères sont jugés suffisants pour le diagnostic⁶. Le diagnostic de HC a été en outre confirmé par un test de jeûne

de 48 heures qui a provoqué une augmentation marquée de la bilirubine non conjuguée⁶. On a démontré une déficience hépatique de l'uridine diphospho-glucuronosyl transférase (B-GTA) en relation avec l'HC. Cependant, Berk et coll.¹² estiment qu'une ponction-biopsie hépatique à l'aiguille n'est pas absolument indispensable pour établir le diagnostic d'une affection aussi bénigne.

L'HFR est également une anomalie transmise probablement par un gène autosomique récessif¹³, caractérisée par une hypouricémie avec uricosurie normale malgré l'élévation de la clearance des urates qui peut parfois excéder la filtration glomérulaire⁴. Quatre membres de cette famille incluant la propositus (Y.C.) ont rempli les critères de diagnostic de HFR : l'hypouricémie a été documentée à plusieurs reprises et sur une période de plus de quatre ans chez Y.C. Elle n'a pas présenté un défaut généralisé de la réabsorption tubulaire proximale telle une glycosurie, une phosphaturie, une hypercalciurie ou une aminoacidurie

(syndrome de Fanconi). En outre, l'investigation n'a pas révélé une maladie de Wilson ou d'autres causes habituelles d'hypouricémie.

À notre connaissance, la coexistence de HC et de HFR n'a pas été rapportée par d'autres auteurs dans la littérature. L'hypouricémie associée à l'hyperbilirubinémie a été notée avec les lésions hépatiques graves^{14,15} par des déficience ou inhibition de la xanthine oxydase hépatique¹⁴. Dans notre étude, un défaut de la production des urates a été écarté puisque l'excrétion des urates de 24 heures n'était pas réduite. De plus, l'investigation complète de la propositus et l'examen de la fonction hépatique des membres de sa famille également affectés n'a pas mis en évidence de maladie hépatique. L'hyperbilirubinémie peut causer l'hypouricémie en augmentant la clearance des urates à cause de l'effet uricosurique de la bilirubine, résultant de la libération des urates liés aux protéines¹⁵.

La fréquence de l'hyperbilirubinémie et de l'hypouricémie donne à l'association HC et HFR une impor-

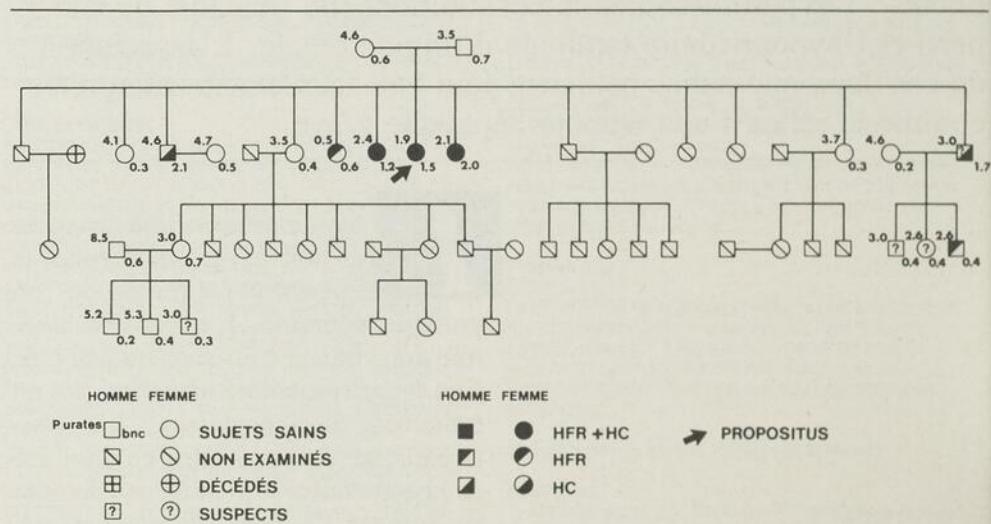


Figure 1 — Arbre généalogique.

Tableau I

Bilan biologique chez la propositus (Y.C.) et 4 autres membres de la fratrie

Patients	Âge (années)	Sexe	Bil (mg/dl)		Sérum					Urine	
			nc	c	P.a. (u/l)	γ-Gt (u/l)	LDH (u/l)	GPT (u/l)	Urates (mg/dl)	Uur V (g/day)	Cur/TFG
Y.C.	43	F	1,80*	0,24	76,60	13,71	150,90	22,20	0,85	1,00	0,65
			± 0,13	± 0,02	± 8,14	± 1,26	± 7,02	± 4,92	± 0,04	—	—
M-B.C.	40	F	2,20	0,20	51,0	3,0	174,0	14,0	2,1	1,03	0,21
G.C.	39	F	1,20	0,20	50,0	5,0	175,0	23,0	2,5	1,09	0,20
M.C.	51	F	0,60	0,20	64,0	9,0	153,0	2,0	0,5	1,04	0,77
R.C.	40	M	1,70	0,20	73,0	34,0	124,0	34,0	3,0	—	—

* Moyenne ± E.T. (10 déterminations sur une période de 4 ans), bil, bilirubine ; c, conjuguée ; nc, non conjuguée ; P.a., Phosphatase alcaline ; γGt, gamma-glutamyl transpeptidase ; LDH, lactate déshydrogénase ; GPT, glutamic pyruvic transaminase ; Ur, urates ; Uur V, Uricosurie ; Cur/TFG, rapport de la clearance des urates sur le taux de filtration glomérulaire.

tance particulière. Dans une étude de quinze patients hypouricémiques¹⁵, 5 patients étaient atteints de carcinomatoses hépatiques ou de maladies cachectiques chroniques. Dans un tel contexte, l'investigation est nécessairement extensive, coûteuse, voire même traumatisante. Par contre l'HC et l'HFR sont deux anomalies bénignes dont le diagnostic peut être établi par une investigation limitée et non agressive.

L'association de HC et HFR est probablement forfuite. Cependant, dans le but d'exclure un lien génétique possible entre deux anomalies de transport membranaire indépendantes portées par un locus commun du même chromosome, une étude systématique d'une large population souffrant de HC sera nécessaire.

Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier madame Line Robert, secrétaire, le personnel de l'unité d'investigation clinique ainsi que le service d'illustrations et de photographie de l'HDM pour leur précieuse collaboration.

Summary

A 43-year-old female had non-hemolytic unconjugated hyperbilirubinemia (Gilbert's disease) and hypouricemia. A survey of the available members of the patient's family (18 over 4 generations) showed 2 sisters to have both increased serum unconjugated bilirubin and low serum uric acid levels, 2 brothers with unconjugated hyperbilirubi-

nemia alone and another sister and 1 nephew with hypouricemia alone. No pathological conditions or pharmacological agents could be incriminated. The distribution of the serum bilirubin and uric acid abnormalities in this family is consistent with the presence of two separate hereditary disorders: Constitutional Hyperbilirubinemia (CH) and Familial Renal Hypouricemia (FRH). Hyperbilirubinemia and hypouricemia have been reported together in the course of several serious conditions. Therefore, knowledge of the association of these two benign conditions (CH and FRH) is worthwhile for diagnostic and prognostic considerations.

Key words : Constitutional Hyperbilirubinemia, Gilbert's disease, Familial Renal Hypouricemia.

Bibliographie

1. Levine R.A., Klatskin G. : Unconjugated hyperbilirubinemia in the absence of overt hemolysis. *Am. J. Med.*, 1964 ; 36 : 541-52.
2. Mikkelsen W.N., Dodge H.I., Valkenburg M. : The distribution of serum uric acid values in a population unselected as to gout or hyperuricosuria. *Am. J. Med.*, 1965 ; 39 : 242-51.
3. Gilbert A. et Lereboullet P. : La cholémie simple familiale. *Semaine Médicale*, 1901 ; 21 : 241-3.
4. Praetorius E., Kirk J.E. : Hypouricemia with evidence for tubular elimination of uric acid. *J. Lab. Clin. Med.*, 1950 ; 35 : 865-8.
5. Vinay P., Gattereau A., Moulin B. et coll. : Normal urate transport into erythrocytes in familial renal hypouricemia and in the Dalmatian dog. *CMAJ*, 1983 ; 128 : 545-549.
6. Felsher B.F., Rickard D., Redeker A.G. : The reciprocal relationship between caloric intake and the degree of hyperbilirubinemia in Gilbert's syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 1970 ; 283 : 170-2.
7. Gambino S.R., Schreiber H. : The measurement and fractionation of bilirubin on the AutoAnalyzer by the method of Jendrassik and Grof. In : *Automation in Analytical Chemistry*, Technicon Symposia, 1964, New York, NY ; Mediad, Inc 1965.
8. Jendrassik L., Grof P. : Vereinfachte photometrische Methoden Zur Bestimmung des Blutbilirubins. *Biochem Z.*, 1938 ; 297 : 81-9.
9. Liddle L., Seegmiller J.E., Laster L.L. : The enzymatic spectrophotometric method for determination of uric acid. *J. Lab. Clin. Med.*, 1959 ; 54 : 903.
10. Powell L.W., Hemigway E., Billing B.H., Sherlock S. : Idiopathic unconjugated hyperbilirubinemia (Gilbert's syndrome). A study of 42 families. *N. Engl. J. Med.*, 1967 ; 277 : 1108-12.
11. Black M., Billing B.H. : Hepatic bilirubin UDP-glucuronyl transferase activity in liver disease and Gilbert's syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 1969 ; 280 : 1266-71.
12. Berk P.D., Blaschke T.E., Waggoner J.G. : Defective bromosulphophthalein clearance in patients with constitutional hepatic dysfunction (Gilbert's syndrome). *Gastroenterology*, 1972 ; 63 : 472-81.
13. Weitz R., Sperling O. : Hereditary renal hypouricemia. Isolated tubular defect of urate reabsorption. *J. Pediatrics*, 1980 ; 96 : 850-3.
14. Pasero G., Masini G. : L'ipouricemia negli itteri colurici. *Minerva Med.*, 1958 ; 49 : 3155-8.
15. Schlosstein L., Kippen L., Bluestone R., Whitehouse M.W., Klinenberg J.R. : Association between hypouricemia and jaundice. *Ann. Rheum. Dis.*, 1974 ; 33 : 308-12.

visken[®]
(pindolol)

Pour une diminution
de la résistance
vasculaire
périphérique.

Visken existe en comprimés sécables dosés
à 5 mg, 10 mg et 15 mg.

viskazide[®]
(pindolol et hydrochlorothiazide)

À l'image de son nom:
Une prise par jour en traitement
d'entretien pour une meilleure
discipline thérapeutique.

Viskazide existe en deux concentrations:
10/25 et 10/50, en étuis-calendriers de 35 comprimés.

SMI N° 10718

ACIM

CCPP

Monographies de Visken et de Viskazide à la disposition des médecins et des pharmaciens sur demande.

SANDOZ[®]

Sandoz Canada Inc.
Dorval, Québec

Lopresor® (tartrate de métoprolol)

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

Classification thérapeutique
Agent antihypertenseur et agent anti-angineux.

Action
Le tartrate de métoprolol est un inhibiteur des récepteurs bêta-adrénergiques dont l'effet bloquant prédominant s'exerce sur les récepteurs bêta₁.

Indications

a) Hypertension légère ou modérée:

Habituellement utilisé en association avec d'autres médicaments, particulièrement avec un diurétique de type thiazide. Il peut toutefois être administré seul comme traitement initial chez les malades qui doivent recevoir d'abord un bêta-bloquant plutôt qu'un diurétique.

L'administration du Lopresor s'est avérée compatible avec celle d'un diurétique ou d'un vasodilatateur périphérique et généralement ces associations ont été plus efficaces que le Lopresor seul. Une expérience limitée d'association avec d'autres agents antihypertenseurs n'a pas révélé d'incompatibilité entre ces agents et le Lopresor.

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

b) Angine de poitrine:

Le Lopresor est indiqué chez les patients atteints d'angine de poitrine due à une cardiopathie ischémique.

Contre-indications

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

Mises en garde

a) Défaillance cardiaque: faire preuve de grande circonspection lors de l'administration du Lopresor à des malades ayant des antécédents de défaillance cardiaque puisque l'inhibition par blocage des récepteurs adrénergiques bêta comporte toujours le risque de réduire davantage la contractilité du myocarde et de précipiter la défaillance cardiaque. Chez les patients dont l'histoire cardiaque est négative, une dépression soutenue du myocarde peut conduire à l'insuffisance cardiaque. Au premier signe de menace de défaillance cardiaque, digitaliser les patients et/ou leur administrer un diurétique et surveiller leur réponse étroitement.

Le Lopresor n'abolit pas l'action inotrope de la digitale sur le muscle cardiaque. Cependant l'action inotrope positive de la digitale peut être diminuée par l'effet inotrope négatif du Lopresor quand les deux médicaments sont administrés conjointement. Les effets dépresseurs des bêta-bloqueurs et de la digitale sur la conduction A-V s'additionnent. Si la défaillance cardiaque se poursuit, malgré une digitalisation adéquate et un traitement par diurétique, interrompre le traitement au Lopresor.

b) Arrêt subit d'un traitement au Lopresor: Il faut prévenir les malades de ne pas cesser abruptement le traitement. On rapporte l'apparition de crises aiguës d'angine, d'infarctus du myocarde ou d'arythmies ventriculaires, chez les malades angineux à la suite de l'interruption subite d'un traitement par bêta-bloquants. Les deux dernières complications peuvent apparaître avec ou sans aggravation préalable de l'angor. Donc, quand on décide de discontinuer l'administration du Lopresor chez des angineux, il faut réduire la posologie graduellement sur une période d'environ deux semaines et suivre de très près le malade. S'en tenir également à la même fréquence de prises. Dans les cas plus urgents, il faut interrompre par étapes le traitement et suivre le malade d'encore plus près. Si l'angor s'aggrave sérieusement ou si l'insuffisance coronarienne aiguë apparaît, on recommande de recommencer le traitement au Lopresor dans les plus brefs délais, au moins temporairement.

c) On a fait état de diverses éruptions cutanées et d'un xérosis conjonctival. Un syndrome grave (syndrome oculo-muco-cutané) dont les signes comprennent une conjonctivite sèche et des éruptions psoriasiformes, des otites et des sérites sclérosantes est apparu lors de l'utilisation chronique d'un seul inhibiteur bêta-adrénergique (practolol). Ce syndrome n'a pas été observé lors de l'utilisation du Lopresor ou de tout autre agent du même genre. Les médecins doivent envisager la possibilité de telles réactions et discontinuer le traitement si elles surviennent.

d) Une bradycardie sinusale grave peut se manifester. Dans ces cas réduire la posologie.

e) Le Lopresor peut masquer les signes cliniques de l'hypothyroïdie continue ou de ses complications et donner ainsi une impression fautive d'amélioration. L'interruption subite du traitement peut donc être suivie d'une exacerbation des symptômes d'hypothyroïdie, y compris la crise thyrotoxique.

Précautions
a) Surveiller étroitement les patients atteints d'affections pouvant provoquer un bronchospasme et leur administrer conjointement un bronchodilatateur.

b) Administrer avec prudence aux malades sujets à l'hypoglycémie spontanée ou à des diabétiques (particulièrement ceux atteints de diabète labile) qui reçoivent de l'insuline ou des hypoglycémifiants oraux. Les inhibiteurs bêta-adrénergiques peuvent masquer les signes et les symptômes d'hypoglycémie aiguë.

c) La posologie du Lopresor doit être ajustée individuellement quand ce médicament est utilisé en même temps que d'autres agents antihypertenseurs.

d) Surveiller de près les malades qui reçoivent des médicaments réduisant le taux de catécholamines comme la réserpine ou la guanéthidine. Ne pas associer le Lopresor aux autres bêta-bloqueurs.

e) Les épreuves de laboratoire appropriées doivent être effectuées à intervalles réguliers pendant un traitement à long terme.

f) Le Lopresor ne doit pas être administré aux patients qui prennent le vérapamil. Dans certains cas, lorsque le médecin juge que son administration simultanée est essentielle, on peut instituer un traitement à doses progressives en milieu hospitalier et sous étroite surveillance.

g) Chez les patients devant subir une intervention chirurgicale d'urgence ou élective: cesser l'administration du Lopresor

graduellement et suivre les recommandations données sous "Arrêt subit du traitement" (voir Mises en garde). L'évidence disponible suggère que les effets cliniques et pharmacologiques du blocage bêta produits par le Lopresor ne sont plus présents 48 heures après l'arrêt du traitement.

Dans les cas d'une intervention chirurgicale d'urgence, les effets du Lopresor peuvent au besoin être renversés par des doses d'agonistes comme l'isoprotérénol ou le lévartérénol.
h) Utilisation durant la grossesse et l'allaitement: Le Lopresor traverse la barrière placentaire et apparaît dans le lait maternel. Vu qu'il n'a pas été étudié au cours de la grossesse, il ne faut pas prescrire ce médicament à des femmes enceintes. S'il est essentiel de l'administrer à la mère qui allaite, la patiente doit cesser d'allaiter.

i) Utilisation chez les enfants: Le Lopresor n'a pas été étudié chez les enfants.

Réactions indésirables

Cardiovasculaires: Insuffisance cardiaque congestive (voir MISES EN GARDE), effets secondaires dus à la diminution du débit cardiaque, comprenant: syncope, vertiges, étourdissements et hypotension orthostatique. Bradycardie grave, allongement de l'intervalle PR, blocs A-V des deuxième et troisième degrés, arrêt sinusal, palpitations, douleurs thoraciques, extrémités froides, phénomène de Raynaud, claudication, bouffées de chaleur.

Système nerveux central: Céphalée, insomnie, dépression mentale, étourdissements, anxiété, acouphène, faiblesse, sédation, cauchemars, vertiges, paresthésie.

Gastro-intestinales: Diarrhée, constipation, flatulence, brûlures épigastriques, nausées et vomissements, douleurs abdominales, xérostomie.

Respiratoires: Dyspnée, respiration sifflante, bronchospasme, état asthmatique.

Allergiques et dermatologiques (voir MISES EN GARDE):
Exanthème, diaphorèse, prurit, éruption psoriasiforme.
O.R.L. et ophtalmologiques: Vision trouble et troubles non spécifiques de la vue, prurit oculaire.

Divers: Fatigue, gain pondéral, diminution de la libido.

Analyses de laboratoire: Les paramètres de laboratoire suivants ont été rarement élevés: transaminases, BUN, phosphatase alcaline et bilirubine. Thrombocytopénie et leucopénie ont été rarement rapportées.

Symptômes et traitement du surdosage
Symptômes: bradycardie, insuffisance cardiaque congestive, hypotension, bronchospasme et hypoglycémie.

Traitement: discontinuer le traitement au Lopresor et suivre le malade de près. De plus, on recommande, le cas échéant, les mesures thérapeutiques suivantes:

1. **Bradycardie et hypotension:** au début, administrer 1-2 mg d'atropine par voie intraveineuse. Si la réponse n'est pas satisfaisante, on peut administrer un agent pressor tel la norépinéphrine après l'injection préalable d'atropine.

2. **Bloc cardiaque: (deuxième ou troisième degré)** isoprotérénol ou stimulateur cardiaque transveineux.

3. **Insuffisance cardiaque congestive:** traitement habituel.

4. **Bronchospasme:** aminophylline ou agoniste bêta₂.

5. **Hypoglycémie:** glucose intraveineux.

De fortes doses d'isoprotérénol renversent la plupart des effets de doses excessives de Lopresor. Toutefois, il ne faut pas négliger la possibilité de complications liées à la prise de doses excessives d'isoprotérénol telles que hypotension et tachycardie.

Posologie et administration

a) Hypertension: Dose d'attaque: 50 mg b.i.d. Si au bout d'une semaine la réponse n'est pas adéquate, porter la dose à 100 mg b.i.d. Dans certains cas, il faudra peut-être l'augmenter de 100 mg à la fois, à des intervalles d'au moins deux semaines, jusqu'à un maximum de 200 mg b.i.d. qui ne doit pas être dépassé.

Posologie d'entretien habituelle: 150 à 300 mg par jour.

Quand le Lopresor est associé à un autre antihypertenseur déjà administré, commencer le traitement à raison de 50 mg b.i.d. Au bout de 1 ou 2 semaines, la posologie quotidienne peut être augmentée de 100 mg à la fois à des intervalles d'au moins deux semaines jusqu'à maîtrise adéquate de la tension artérielle.

b) Angine de poitrine: Dose d'attaque: 50 mg b.i.d. pour la première semaine. S'il s'avère nécessaire d'augmenter encore plus la dose, il faudra hebdomadairement surveiller de très près le patient. La médication sera augmentée par tranche de 100 mg sans excéder au total 400 mg par jour donnés en deux ou trois doses fractionnées.

Dose d'entretien habituelle: 200 mg par jour.
Marge posologique: de 100 à 400 mg par jour en doses fractionnées. Ne pas administrer plus de 400 mg de Lopresor par jour.

c) Lopresor SR 200 mg – comprimés à libération lente: Lopresor SR 200 mg est destiné seulement au traitement d'entretien des patients dont l'état exige des doses de 200 mg par jour. On doit toujours utiliser les comprimés ordinaires en début de traitement et dans l'établissement de la posologie individuelle. Les hypertendus et les angineux qui prennent un comprimé à 100 mg deux fois par jour en traitement d'entretien peuvent passer à un comprimé Lopresor SR à 200 mg le matin. Les comprimés Lopresor SR 200 mg sont à avaler entiers.

Présentation

Lopresor
Comprimés: 50 mg: enrobage pelliculaire, en forme de capsule, rouge pâle portant sur une face une sécante et de chaque côté de celle-ci le code d'identification 51 et le monogramme Geigy sur l'autre.

Comprimés: 100 mg: enrobage pelliculaire, en forme de capsule, bleu pâle, portant sur une face une sécante et de chaque côté de celle-ci le code d'identification 71 et le monogramme Geigy sur l'autre.

Lopresor SR
Comprimés à 200 mg libération lente: enrobage pelliculaire, rond, jaune pâle, monogramme Geigy sur une face, et portant le code CDC sur l'autre. Monographie fournie sur demande.

Référence

1. Lorimer, A.R. et coll.: Annals of Clinical Research 1983, 15:30-34.

Références cliniques sur les diurétiques

Risque d'intolérance au glucose

"Quel que soit le mécanisme pathogène responsable, il semble généralement admis qu'un traitement à long terme avec un diurétique diminue la tolérance au glucose et, au cours d'une période prolongée, cet effet est assez prononcé."

Murphy, M.B., et coll.: *The Lancet*, Déc. 1982, 1293-1295.

Risque de goutte

"La plupart des diurétiques causent une hausse de l'acide urique sérique... L'élévation de l'acide urique est plus grande à mesure que la dose du diurétique augmente. Les diurétiques peuvent provoquer la goutte chez les sujets normaux ou les sujets sensibles à la goutte."

Morgan, T.O. *Drugs* 15:151-158 (1978).

Risque d'impuissance

"... près d'un quart des hypertendus traités avec des diurétiques deviennent impuissants, et nous les prescripteurs, n'avons été alertés de ce problème qu'après la parution du rapport préliminaire du Medical Research Council sur l'hypertension légère (Peart, 1981), bien que les thiazides aient été en usage courant depuis 1957."

Hart, J.T.: *Practitioner*, Jan. 84, Vol. 228, p. 41-50.

Risque d'hypokaliémie et de mortalité accrue

"La hausse principalement dans la mortalité due à des morts subites, résultant probablement d'arythmies survenant au cours d'épisodes d'ischémie coronarienne, laisse supposer que l'hypokaliémie provoquée par de fortes doses de diurétiques serait un facteur contribuant."

Kaplan, N.M. *Am. J. Cardiol.* 1984; 53:2A-80

Spécifiez Lopresor en traitement initial.

Geigy
Mississauga, Ontario
LSN 2W5

PAAB
CCPP
G-4149

La technique immunoenzymatique dans le monitoring des plasmaphèreses au cours d'une immunisation foeto-maternelle

C. Petitclerc⁽¹⁾, C. Chartier⁽²⁾,
Y. Hamel⁽²⁾, M. Sirois⁽²⁾ et A. Bastide⁽³⁾

Résumé

Les auteurs rapportent l'observation d'un cas d'isoimmunisation foeto-maternelle avec présence d'un double anticorps, soit un anti- \bar{c} et un anti-E. Une méthode immunoenzymatique utilisant la phosphatase alcaline couplée à une antiglobuline permet d'établir des corrélations au cours de la grossesse avec le titrage sérologique des anticorps. La méthode ELISA permet un dosage quantitatif précis des anticorps et assure un monitoring précieux lors de plasmaphèreses thérapeutiques dans les cas de maladie hémolytique du nouveau-né.

Le but de notre étude était d'utiliser une méthode sensible pour un dosage précis et quantitatif. La technique ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) nous a permis de doser exactement dans le sérum d'une patiente ses anticorps "pré" et "post-phèreses". Dans les phèreses subséquentes, nous avons étudié et dosé en parallèle le sérum post-phèreses à la suite de cette technique.

Matériel et méthodes

Présentation clinique

Mme F.G. est une patiente de 24 ans, gravida₃ para₂ aborta₀. Lors d'une première grossesse normale en 1976, elle a eu un enfant qui pesait 3 500 grammes. En 1979, elle donna naissance à un autre enfant de sexe masculin, à 40 semaines de grossesse et qui pesait 2 800 grammes. Ce dernier a dû subir une exsanguinotransfusion pour un ictère néonatal. On découvre à ce moment chez la mère un anticorps anti-E.

Elle s'est présentée le 31 août 1981, à 24 semaines et demie de grossesse. Les échographies étaient normales. L'examen de l'abdomen révélait la présence d'un utérus à 25 cm et le coeur foetal battait à 140/min.

La patiente était de groupe A Rhésus positif (génotype probable CDe/CDe). Le Coombs direct était positif. L'identification d'anticorps a révélé la présence d'un anti-E incomplet à 1/64 et d'un anti- \bar{c} incomplet à 1/512. Une spectrophotométrie du liquide amniotique faite à 24 semaines a donné un taux de bilirubine de 0,25 (D.O. à 450 nm) (Liley). Une transfusion intra-utérine de 50 ml est alors effectuée sous échographie. À 26 semaines et demie, une nouvelle spectrophotométrie est faite sur le liquide amniotique et le taux de bilirubine est à 0,20. Une nouvelle transfusion de 75 ml de sang est faite. À 27 semaines, la patiente nous est dirigée pour plasmaphèreses. À 29 semaines et demie, la spectrophotométrie du liquide amniotique est à 0,10 et une autre transfusion intra-utérine de 100 ml est faite. À 32 semaines alors que la spectrophotométrie du liquide amniotique est à 0,06, le rapport L/S étant supérieur à 2 avec présence de phosphatidyl-glycérol, une césarienne est pratiquée. Le foetus pèse 2 800 grammes et présente un indice d'apgar de 4/10. L'hémoglobine à la naissance était de 15,3 grammes par décilitre. La bilirubine était à 6,60 mg pour 6,1 de bilirubine indirecte.

Depuis 1968, on rapporte plusieurs cas d'échanges plasmatiques effectués chez des femmes enceintes qui présentent une iso-immunisation à la suite d'une incompatibilité foeto-maternelle^{1,4}. L'utilisation de la phèreses permet de diminuer, chez la mère, le taux des anticorps et de réduire le taux de bilirubine dans le liquide amniotique. Cela a pour effet d'éviter ou de retarder les transfusions intra-utérines, lesquelles comportent un risque important pour le fœtus².

Lors des premières phèreses rapportées^{1,3}, une surveillance adéquate de l'évolution du taux des anticorps était exercée par la technique usuelle de titrage d'anticorps pratiquée aux laboratoires des banques de sang. Depuis lors, des méthodes plus sensibles se sont développées et nous sommes maintenant en mesure de doser précisément le taux de ces anticorps. La technique du LISP⁵ (Low ionic strength polybrene) par auto-analyseur utilise une solution à faible teneur ionique de polybrene par la méthode de l'hémagglutination. Les résultats des dosages d'anticorps sont exprimés en $\mu\text{g/ml}$. Par une méthode immuno-enzymatique^{6,7}, nous avons étudié l'effet des plasmaphèreses sur le taux d'anticorps lors d'une immunisation foeto-maternelle avec l'anti- \bar{c} et l'anti-E.

1) Hématologue, Centre d'hématologie et d'immunologie clinique, hôpital du Saint-Sacrement, Québec, Canada.

2) Technologistes médicaux, Centre d'hématologie et d'immunologie clinique, hôpital du Saint-Sacrement, Québec, Canada.

3) Chef de l'unité des grossesses à risques élevés, hôpital Saint-François-D'Assise, Québec, Canada.

Mots-clés :

Technique immunoenzymatique chez le nouveau-né, érythroblastose foetale, plasmaphèreses.

Tirés à part :

D^r Claude Petitclerc, Centre d'hématologie et d'immunologie clinique, hôpital du Saint-Sacrement, 1050, chemin Ste-Foy, Québec (Québec) Canada G1S 4L8.

Article reçu le : 11.12.83

Avis du comité de lecture le : 9.1.84

Acceptation définitive le : 31.1.84

Une exsanguino-transfusion de 395 ml est faite à la 14e heure de vie devant l'aspect de plus en plus icterique du nouveau-né et une bilirubine à 10,30 g/dl. Par la suite la bilirubine ne dépassera pas 11 g/dl et l'enfant n'aura pas d'autre exsanguino-transfusion mais seulement de la photothérapie. Il sortira de l'hôpital le 19^e jour en bon état avec une hémoglobine à 11,6 g/dl. Il a bien évolué par la suite.

Plasmaphèreses

Des échanges plasmatiques furent effectués à raison d'une fois par semaine pendant six semaines par la technique de centrifugation à flux discontinu avec l'Haemonetics, modèle 30S (Haemonetics Corporation, Braintree, Mass., U.S.A.). La quantité de plasma ainsi prélevé était de 3 000 ml à chacun de ces échanges et remplacée par un volume égal d'albumine à 5%.

Tableau I

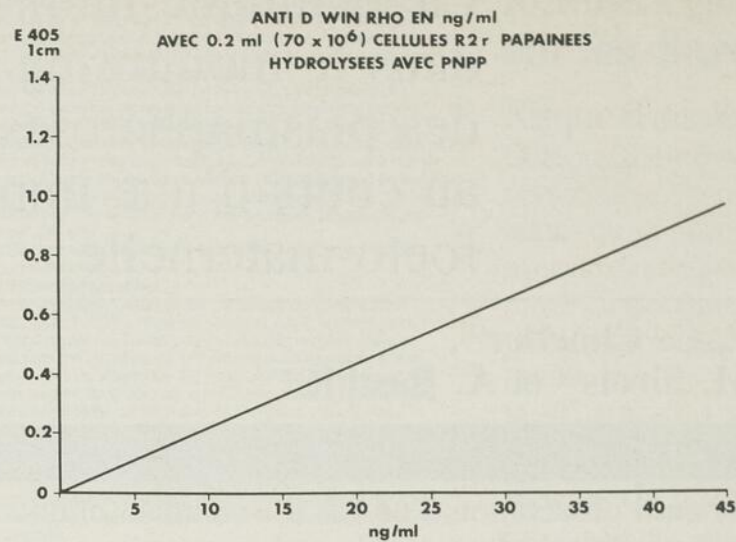


Tableau II

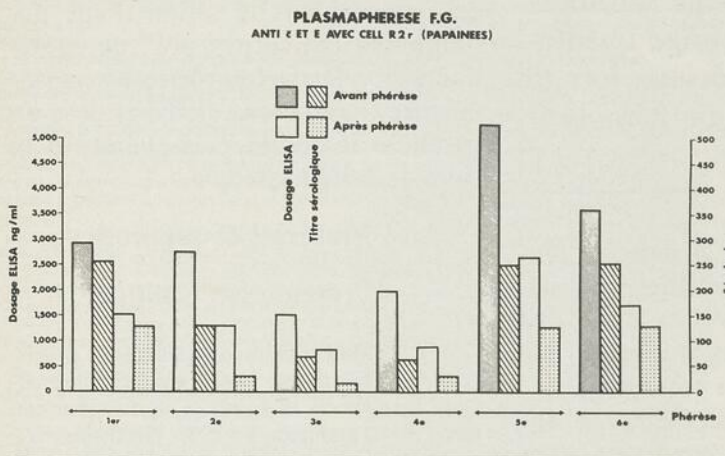
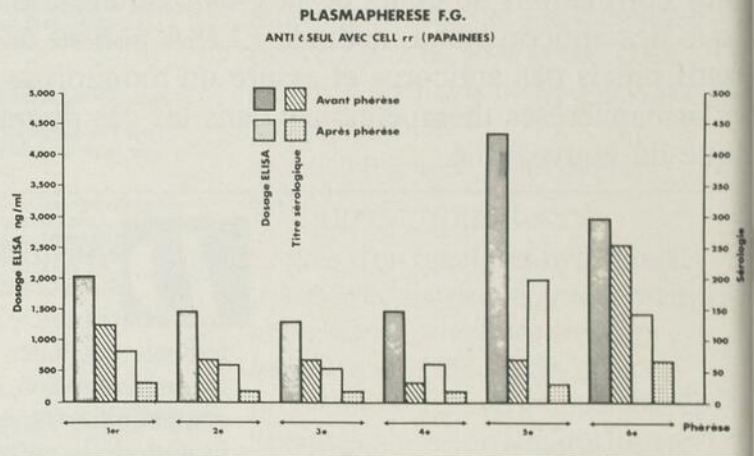


Tableau III



Titrage d'anticorps

Le dosage des anticorps anti- \bar{c} et anti-E était exécuté au laboratoire par la technique manuelle : le sérum est dilué avec un volume constant de solution saline avec addition d'une quantité identique de cellules de référence. Après une période d'incubation à 37°C, une lecture macroscopique est faite suivie de 4 lavages avec une solution saline isotonique. On termine par l'addition d'une antiglobuline humaine et une nouvelle lecture au microscope est faite. La force apparente de l'anticorps dans les sérums est exprimée par l'inverse de la plus forte dilution donnant un résultat d'agglutination avec les cellules spécifiques de l'anticorps. Il faut qu'il y ait une différence d'au moins deux titres pour considérer l'augmentation comme étant significative.

Méthode immuno-enzymatique (ELISA)

Du sang prélevé sur Alsever (contenant adénine 0,2 mM, inosine 1,0 mM, néomycine 1/10,000 et chloramphénicol 1/3,000) est utilisé comme source d'érythrocytes O_{R2r} et O_{rr}. Les globules rouges sont lavés 4 fois avec un tampon isotonique BPS (Difco), additionné de glucose 0,3%, d'albumine bovine 0,3%, d'azide 0,1%, à pH 7,2, 300 mOs/Kg) et resuspendus à la concentration de 5% (350 x 10⁶/ml). Les globules rouges sont traités à la papaine EDTA 0,1% du-

rant 20 minutes à 37°C, à raison de 1 volume de globules rouges (culot) et 2 volumes de papaine-EDTA, suivis de 3 lavages en tampon BPS isotonique comme indiqué ci-haut. La fixation des anticorps se fait en incubant pendant une période de 60 minutes à 37°C, 1,0 ml de globules rouges (culot) avec 1,0 ml de sérum à doser dilué 1/60, 1/120, 1/240. Pour la courbe de référence, on incube durant 60 minutes à 37°C, en présence de globules rouges (culot) et d'un ml d'anti-D (Win-Rho) à concentration de 3,5 à 45 ng/ml, suivie de 3 lavages en tampon BPS isotonique. Le marquage des globules rouges est réalisé avec de l'antiglobuline anti-IgG humaine conjuguée avec la phosphatase alcaline, diluée dans un tampon BPS isotonique contenant cette fois de l'albumine bovine à 3% pour ainsi réduire la fixation non spécifique. L'incubation se poursuit durant 30 minutes à 37°C, suivie de 3 lavages en tampon BPS isotonique, et les cellules sont resuspendues à la concentration initiale de 5% (350 x 10⁶/ml). Le dosage de l'activité enzymatique est quantifié en effectuant l'hydrolyse de 0,2 ml (70 x 10⁶) de la suspension de globules rouges à 5%, 1,0 ml de para-nitrophényl-phosphate. Le P.N.P.P. à raison de 1,0 mg/ml dans un tampon carbonate 0,1 M, pH 9,6 (avec Mg Cl₂ 1,0 mM) est rendu isotonique avec du NaCl 2,5 g par litre de tampon (300 mOs/Kg). Après la période d'incubation de 30 minutes à 37°C, on procède à la centrifugation. Au surnageant, décanté dans un autre tube, on ajoute 1,0 ml NaOH 1,0 N pour bloquer la réaction enzymatique et on ajuste le pH à 12,4. Les

lectures se font à E_{1,0cm}⁴⁰⁵ avec un spectrophotomètre à flot continu muni d'une imprimante, en ajustant le zéro de D.O. avec du P.N.P.P. tamponné et du NaOH dans les mêmes proportions que celles utilisées lors du dosage. De chacune des données ainsi obtenues, on soustrait le blanc qui consiste en la suspension de globules rouges sans anti-IgG conjugué à la phosphatase alcaline. Une courbe d'activité est exprimée en ng/ml en plaçant sur un graphique métrique les densités optiques obtenues pour chacune des concentrations d'anti-D avec les cellules O, R_{2r}. La quantité d'anticorps contenue dans le sérum dilué est calculée en se référant à ce graphique tout en tenant compte de la dilution initiale du sérum ; la moyenne des 3 résultats ainsi obtenus est calculée et donne ainsi le résultat en ng/ml d'anticorps fixés (tableau I).

Résultats

Lors de la première phérèse, le taux des anticorps anti- \bar{c} et anti-E "avant" était de 2 860 ng/ml pour diminuer légèrement à la deuxième phérèse et ensuite atteindre 1 550 ng/ml à la troisième phérèse. Le taux a ensuite augmenté à la quatrième pour donner un pic lors de la cinquième phérèse à 5 160 ng/ml et 3 600 ng/ml lors de la dernière plasmaphérèse. Les dosages

des anticorps "après" phérèse ont toujours diminué de moitié (tableau II). Pour ce qui est de l'anti- \bar{c} seul, lors du premier échange, le dosage "avant" phérèse était de 2 040 ng/ml pour se maintenir à 1 458 ng/ml jusqu'au quatrième échange plasmatique (tableau III). Nous retrouvons également un pic de 4 320 ng/ml à la cinquième phérèse. Le taux du dernier échange se situe à 2 916 ng/ml. Les dosages "après" phérèse pour l'anti- \bar{c} ont diminué d'au moins de moitié. Il nous a été impossible de doser l'anti-E seul avec la technique immuno-enzymatique, en raison de la rareté des cellules spécifiques E qui ne possèdent pas l'antigène- \bar{c} .

La correspondance entre la technique immuno-enzymatique et le tirage en banque de sang (tableau II) n'est pas toujours équivalente. Les cellules utilisées en banque de sang ne sont pas toutes du même donneur, et l'interprétation au microscope peut varier d'un technologiste à l'autre.

La corrélation de la technique immuno-enzymatique "avant" et "après" phérèse était toujours identique, c'est-à-dire diminuée d'environ la moitié après chacune des phéreses pour un retrait de 3 000 cc de plasma chez la parturiente. Pour vérifier la reproductibilité de cette technique, nous avons refait un des dosages de la phérèse précédente et le résultat était identique à quelques nanogrammes près.

Discussion

Si nous comparons le titrage sérologique au dosage par ELISA (tableau II), nous constatons que pour un titre de 1/256 les résultats des dosages par ELISA varient de 2 860 ng/ml à 5 160 ng/ml et que pour un titrage de 1/32, les variations sont de 887 ng/ml à 1 288 ng/ml. Il s'agit donc d'un très grand écart quantitatif que le titrage par sérologie conventionnelle ne permet pas de distinguer. D'autre part, il est de plus en plus évident que le taux d'anticorps chez la mère est un indice fiable de la viabilité foetale*. Malgré l'avènement en 1960, de la prophylaxie par immunoglobulines anti-D, on sait que la maladie hémolytique du nouveau-né continue, malheureusement, à faire des victimes soit par négligence, soit par immunisation précoce, avant l'administration de globulines anti-D, soit parce qu'il s'agit d'autres anticorps pour lesquels il n'existe pas de prophylaxie. L'accouchement précoce avec transfusions intra-utérines constitue une thérapeutique difficile d'appli-

tion même dans les milieux spécialisés, et le risque de mortalité demeure élevé⁴, d'autant plus que depuis l'administration prophylactique d'immunoglobulines anti-D, la baisse du nombre de cas d'immunisation a contribué à restreindre le nombre de centres médicaux spécialisés dans la transfusion intra-utérine.

La plasmaphérèse demeure donc un mode de traitement utile. Toutefois, la méthode de dosage quantitatif par ELISA permet un meilleur monitoring de l'évolution du taux d'anticorps et aussi, permet de prendre une décision plus éclairée sur l'efficacité des plasmaphéreses thérapeutiques. Les transfusions intra-utérines ne devraient être indiquées que lorsque les études du liquide amniotique démontrent l'inefficacité des plasmaphéreses et un danger de mort foetale.

Summary

A case of Rh disease due to a combination of anti-c and anti-E is described. An enzyme immunoassay utilizing alkaline phosphatase-linked to an antiglobulin is used to compare the value of

serologic titer in measuring the titer of antibody during sequential plasmapheresis for Rh disease. ELISA proved to be a better quantitative measure of antibody titer and is best suited to monitor therapeutic plasmapheresis in Rh disease.

Bibliographie

1. **Bowman J.M., Peddle L.J. et Anderson C.** : Plasmapheresis in severe Rh iso-immunization. *Vox Sang.*, 1968 ; 15 : 272-277.
2. **Graham-Pole J., Barr W. et Willoughby M.L.N.** : Continuous-flow plasmapheresis in management of severe rhesus disease. *Brit. Med. J.*, 1977 ; 1 : 1185-1188.
3. **Powell L.G.** : Intense plasmapheresis in the pregnant Rh-sensitized woman. *Am. J. Obst. & Gynec.*, 1968 ; 101 : 153-169.
4. **Rock G., Lafrenière I., Chan L. et McCombie N.** : Plasma exchange in the treatment of hemolytic disease of the newborn. *Transfusion*, 1981 ; 21 : 546-551.
5. **Landry L.** : Recherche automatisée des anticorps à l'aide du LISP et du DISP jumelés sur un même appareil. *Techno-Information*, 1981 (juin-juillet) ; 17 : 8-17.
6. **Engvall E. et Pulmann P.** : Enzyme-linked immunosorbent assay. Quantitative assay of immunoglobulin G. *Immunochemistry*, 1971 ; 8 : 871.
7. **Leikola J. et Perkins A.** : Enzyme-linked antiglobulin test : An accurate and simple method to quantify red cell antibodies. *Transfusion*, 1980 ; 20 : 138-144.
8. **Tovey L.A.D., et Haggas W.J.** : Prediction of the severity of rhesus haemolytic disease by means of antibody titrations performed on the autoanalysis. *Brit. J. Haematol.*, 1971 ; 20 : 25-33.

Ne l'oubliez pas, c'est pour la vie!



En traitement initial: LOPRESOR 50 mg b.i.d.



à augmenter à LOPRESOR 100 mg b.i.d. au besoin.



En traitement d'entretien:
LOPRESOR SR 200 mg-1 fois par jour.

SPÉCIFIEZ "PAS DE SUBSTITUTION!"

Lopresor

(tartrate de métoprolol)

Geigy

Mississauga, Ontario G-466
LSN 2WS

Le syndrome de l'artère poplitée piégée (S.A.P.P.) : à propos de cinq cas

Réal Lapointe⁽¹⁾, Antoine Rabbat⁽²⁾, Jules Trudel⁽²⁾, Jacques Trudel⁽³⁾ et Patrick D'Amico⁽³⁾

Résumé

Le syndrome de l'artère poplitée piégée (S.A.P.P.) est une maladie vasculaire de plus en plus reconnue dans la littérature médico-chirurgicale. Son diagnostic dépend non seulement de l'histoire, de l'examen physique, des tests non traumatisants et de l'artériographie, mais aussi de la connaissance de cette entité clinique par le médecin. Nous présentons cinq cas observés du S.A.P.P.. Nous élaborons une classification plus globale des différents types déjà rapportés et nous décrivons un nouveau type, qui est l'hypertrophie excessive des muscles jumeaux interne et externe avec une insertion tendineuse plus courte et plus proximale que normalement (type V). L'incidence de la bilatéralité est réévaluée. L'artériographie des membres inférieurs demeure le test diagnostique de choix malgré un examen physique complet et des tests non traumatisants positifs. L'exploration chirurgicale bilatérale du creux poplité est indiquée lorsque les examens pré-opératoires montrent la présence d'une compression des deux artères poplitées, même si l'histoire clinique révèle une symptomatologie unilatérale. Le traitement chirurgical consiste en une décompression de l'artère poplitée et en une reconstruction artérielle si nécessaire.

d'un nouveau type, la réévaluation de la bilatéralité du syndrome et, enfin, la révision des méthodes d'investigation et des formes de traitement.

Matériel et méthodes

Entre mars 1973 et novembre 1980, nous avons identifié 5 patients présentant un tableau clinique du S.A.P.P. Des anomalies anatomiques congénitales de l'artère poplitée ont été démontrées au niveau de 7 membres inférieurs (M.I.) de ces 5 patients par observation directe à la salle d'opération. L'artériographie des 2 M.I. a été la méthode d'investigation de choix pour démontrer la compression et/ou la déviation de l'artère poplitée.

Présentation des cas

Cas n° 1 :

Un jeune athlète de 15 ans décrit une pâleur, une froideur et une paresthésie du pied gauche lorsque son genou est en flexion importante prolongée. Il accuse également une claudication intermittente du pied et du mollet gauches qui apparaît de plus en plus précocement à la marche et à l'exercice physique. Il n'a aucun autre symptôme cardio-vasculaire ni aucun antécédent personnel important. L'examen clinique révèle un pied gauche franchement plus froid que le pied droit, toutefois sans trouble trophique et sans érythrose de déclivité. Tous les pouls périphériques sont très bien perçus sauf le poplité gauche. L'auscultation cardiaque et la pression artérielle sont normales. Les examens biologiques sont tous normaux. L'artériographie des deux M.I. montre une oblitération complète sur 5 cm de l'artère poplitée gauche avec une revascularisation du lit d'aval par les artères géniculées gauches ; elle montre aussi une déviation interne anormale de l'artère poplitée droite.

L'exploration des 2 creux poplités par voie postérieure a démontré un trajet interne anormal des 2 artères par rapport à une insertion normale des muscles jumeaux internes. Nous avons procédé à une thrombo-endarterectomie de l'artère poplitée gauche et à une myotomie bilatérale avec réinsertion des muscles jumeaux internes pour placer chaque artère à sa position anatomique normale. Après 10 ans de suivi, le

L'existence d'une claudication intermittente chez le jeune adulte peut paraître invraisemblable pour un médecin non averti. L'apparition récente d'une telle symptomatologie chez une personne jeune, autrement en santé, doit faire soupçonner un syndrome de l'artère poplitée piégée (S.A.P.P.). Bien que la première description anatomique du S.A.P.P. remonte en 1879¹, sa reconnaissance clinique date surtout des 15 dernières années. Plusieurs types différents de compression de l'artère poplitée ont été décrits^{2,4}. Des classifications actuellement proposées^{2,4}, aucune n'englobe tous les cas rapportés dans la littérature. La présentation clinique de nos 5 patients et la revue de la majorité des cas du S.A.P.P. déjà publiés permettent l'élaboration d'une classification plus globale avec la description

1) M.D., service de chirurgie vasculaire et thoracique de l'hôpital Saint-Luc, Montréal (Québec).

2) M.D., F.R.C.S. (c), service de chirurgie vasculaire et thoracique de l'hôpital Saint-Luc, Montréal (Québec).

3) M.D., F.R.C.P. (c), service de médecine interne et vasculaire de l'hôpital Saint-Luc, Montréal (Québec).

Tirés à part :

D' Antoine Rabbat, hôpital Saint-Luc, 1058, rue St-Denis, Montréal (Québec) H2X 3J4.

Article reçu le : 11.1.84

Avis du comité de lecture le : 2.2.84

Acceptation définitive le : 22.2.84

patient est toujours asymptomatique et a repris ses activités physiques. (type I bilatéral).

Cas n° 2 :

Un homme de 36 ans, sans antécédent personnel particulier, présente une claudication intermittente progressive du M.I. droit depuis 3 ans. Il n'a pas d'autres symptômes cardio-vasculaires. L'examen physique montre une perception normale des pouls des 2 M.I. en position neutre, mais par contre objective une disparition des pouls du pied droit en mettant les pieds en dorsiflexion passive. Les examens de laboratoire sont strictement normaux. L'artériographie des 2 M.I. démontre une déviation interne anormale uniquement de l'artère poplitée droite. À l'opération, nous avons remarqué un trajet anormal du muscle plantaire grêle provoquant une déviation et une compression de l'artère poplitée droite. Une myotomie de ce muscle a été faite. Après plus de 2 ans de suivi, le patient est complètement asymptomatique et la dorsiflexion passive du pied droit n'entraîne plus la disparition des pouls. (type III unilatéral).

Cas n° 3 :

Un homme de 39 ans a noté l'apparition brusque d'une claudication du mollet et du pied gauches avec pâleur, froideur et paresthésie du pied, alors qu'il jouait au hockey sur glace. Il ne consulte pas immédiatement parce qu'il rattache cet épisode douloureux à une simple crampe musculaire, et surtout parce qu'il remarque une atténuation de sa symptomatologie avec le temps. Il n'a pas d'histoire de problème cardio-vasculaire antérieur. L'examen clinique ne montre ni trouble trophique, ni érythrose de déclivité du pied gauche, mais révèle l'absence de pouls du pied gauche en position neutre. L'hyperflexion plantaire active bilatérale avec extension concomitante des genoux cause une disparition complète des pouls des 2 pieds. Les examens biologiques sont entièrement normaux. L'artériographie des 2 M.I. montre une obstruction complète de l'artère poplitée gauche avec revascularisation du lit d'aval par une riche circulation collatérale ; de plus on note une compression et déviation interne anormale de l'artère poplitée droite.

Nous avons décidé d'explorer uniquement le creux poplité droit en raison d'une amélioration clinique satisfaisante du M.I. gauche et d'une excellente circulation collatérale que nous ne voulions pas endommager par une exploration chirurgicale. L'artère poplitée droite était engagée dans le muscle jumeau interne. Une myotomie a été faite pour libérer et placer l'artère à sa position anatomique normale. En période post-opératoire, l'hyperflexion plantaire n'entraîne plus la disparition des pouls du pied droit. Après 3 ans de suivi, le patient est totalement asymptomatique. (type III à droite et type inconnu à gauche).

Cas n° 4 :

Un jeune étudiant en éducation physique, âgé de 20 ans, se plaint d'une claudication intermittente des 2 M.I. lors d'exercices physiques. Le reste de l'interrogatoire est entièrement négatif. L'examen physique révèle une perception normale des pouls périphériques ; une disparition des pouls des pieds est notée lorsqu'il met ceux-ci en hyperflexion plantaire avec extension concomitante des genoux.

Les examens de laboratoire sont tous normaux. L'artériographie des 2 M.I. ne montre

Tableau I

Pathophysiologie du S.A.P.P.

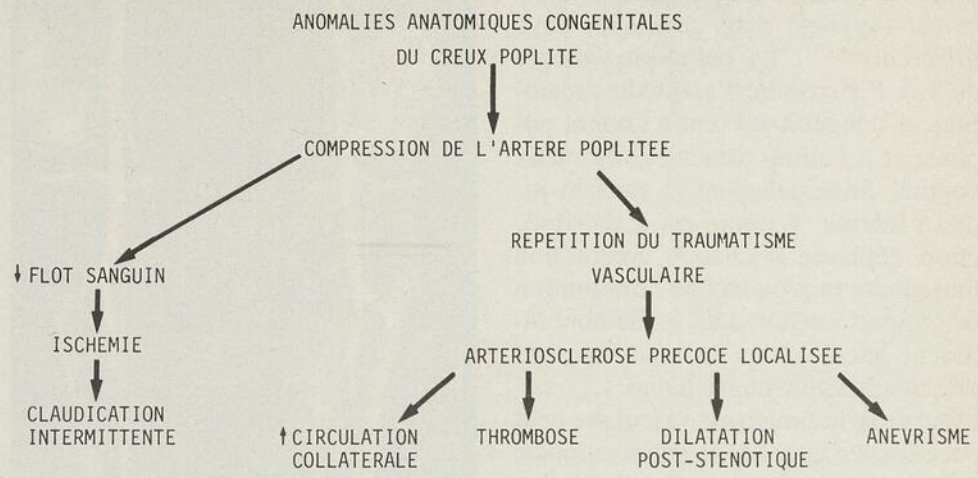


Figure 1 — Artériographie pré-opératoire normale des 2 M.I. avec les pieds en position neutre. (Cas N° 5).

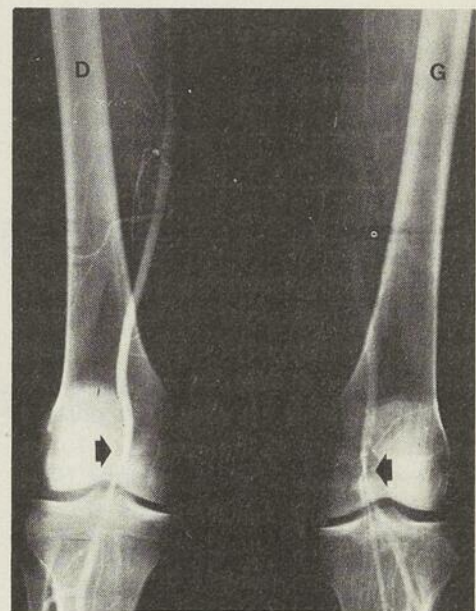


Figure 2 — Artériographie pré-opératoire des 2 M.I. avec les pieds en hyperflexion plantaire montrant une compression extrinsèque bilatérale des artères poplitées (site de la compression indiqué par une flèche). (Cas N° 5).

pas d'anomalie des artères poplitées avec les pieds en position neutre ; cependant, on note une compression extrinsèque des 2 artères lorsque le patient maintient ses pieds en hyperflexion plantaire.

Lors de l'opération chirurgicale, les artères poplitées étaient effectivement comprimées par une large bande fibreuse qui a été sectionnée. Le suivi est maintenant de 4 ans ; le patient est toujours asymptomatique et a également repris les mêmes activités physiques. (type IV bilatéral).

Cas n° 5 :

Un jeune athlète de 19 ans présente une claudication intermittente progressive des 2 M.I. lors d'activités physiques telles que la natation et le hockey sur glace. Aucun autre symptôme cardio-vasculaire n'a été retrouvé à l'interrogatoire. À l'examen physique, les pouls des 2 pieds sont normaux en position neutre alors qu'ils disparaissent complètement lorsqu'il met ses pieds en hyperflexion plantaire. L'auscultation

cardiaque est normale et tous les autres pouls périphériques sont très bien perceptibles. Les examens biologiques sont tous normaux. L'artériographie pré-opératoire des 2 M.I. ne montre pas d'anomalie des artères poplitées avec les pieds en position neutre (figure 1) ; si le patient met ceux-ci en hyperflexion plantaire, les artères sont alors comprimées (figure 2).

Lors de l'exploration chirurgicale, les 2 artères poplitées étaient comprimées par une hypertrophie excessive des 2 jumeaux externes et internes ayant une insertion tendineuse plus courte et beaucoup plus proximale que normalement. Une myotomie partielle bilatérale des 2 muscles jumeaux externes et internes a été faite avec une libération de l'axe péri-vasculaire.

Une artériographie post-opératoire démontre la disparition de la compression extrinsèque des artères poplitées lors d'hyperflexion plantaire avec extension concomitante des genoux (figure 3). Après 2 ans de suivi, le patient est toujours asymptomatique et il pratique tous les sports qu'il désire. (type V bilatéral).

Discussion

Une revue de la littérature récente sur le S.A.P.P. montre que celui-ci est rapporté dans plusieurs pays différents^{3,4,6-11}. La patho-physiologie du S.A.P.P. résulte d'anomalies anatomiques congénitales⁵ entre l'artère poplitée et les autres structures du creux poplité, principalement le muscle jumeau interne. L'artère est comprimée et/ou déplacée à chaque contraction musculaire provoquant une diminution de l'apport sanguin dans le membre inférieur atteint. Ceci se manifeste par une claudication intermittente. La répétition de ce traumatisme vasculaire peut occasionner une artériosclérose locale précoce qui conduit à une réduction progressive de la lumière artérielle favorisant le développement d'une circulation collatérale. La formation éventuelle d'un thrombus¹², d'une dilatation post-sténotique et même d'un anévrisme^{13,14} sont d'autres complications du S.A.P.P. (tableau I). Brener et coll.¹⁵ ont également rapporté un cas d'amputation d'une jambe chez un homme de 34 ans présentant un S.A.P.P. avec thrombose massive et gangrène.

Le S.A.P.P. est principalement d'origine congénitale⁵ et plus rarement d'origine acquise, soit de forme iatrogénique^{16,17} ou soit de forme post-traumatique¹⁸. En 1970, Insua et coll.² classifient 19 cas de S.A.P.P. alors décrits dans la littérature en deux types d'anomalie anatomique congénitale. D'autres types différents du S.A.P.P. ont été publiés^{10,19-25} durant la dernière décennie, ce qui a amené certains auteurs^{3,4,26} à proposer de nouvelles classifications d'après leurs propres cas. Cependant aucune n'englobe tous les différents types du S.A.P.P. actuellement rapportés.

Une revue de la littérature et la présentation de nos 5 patients nous ont permis d'élaborer une classification plus globale du S.A.P.P.. Le S.A.P.P. d'origine congénitale comprend 5 types basés sur l'anomalie anatomique identifiée lors de l'exploration chirurgicale. Le type I représente l'artère poplitée (parfois avec la veine) qui a un trajet interne anormal par rapport au muscle jumeau interne en position normale (figure 4). Le type II décrit le muscle jumeau interne avec une origine beaucoup plus externe, séparant l'artère poplitée de la veine et du nerf tibial (figure 5). Le type III représente une artère poplitée engainée par le muscle jumeau interne ; le type III peut aussi être une



Figure 3 — Artériographie post-opératoire des 2 M.I. avec les pieds en hyperflexion plantaire démontrant une disparition totale de la compression extrinsèque artérielle bilatérale. (Cas N° 5).

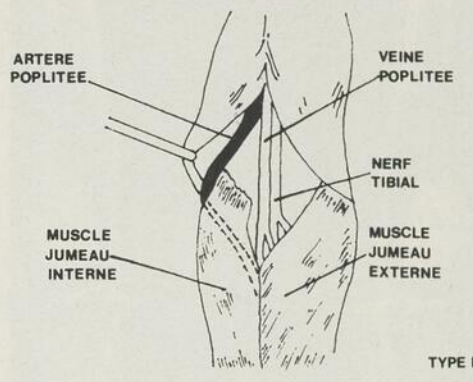


Figure 4 — Trajet anormal de l'artère poplitée droite (et parfois accompagnée de la veine) par rapport au muscle jumeau interne en position normale (type I).

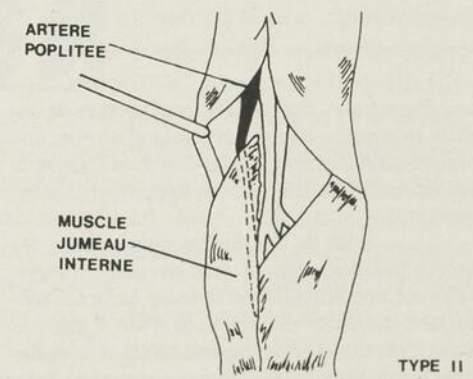


Figure 5 — Origine plus externe du muscle jumeau interne droit avec un trajet relativement normale de l'artère poplitée (type II).

compression artérielle par le muscle plantaire grêle qui prend naissance plus distalement sur le condyle fémoral externe que normalement (figure 6). Le type IV est la présence soit d'une bande

fibreuse transverse unissant les deux jumeaux, soit d'une branche nerveuse, soit d'un passage ventral de l'artère par rapport au muscle poplité, l'une ou l'autre de ces anomalies pouvant comprimer l'artère (figure 7). Enfin, le type V décrit une hypertrophie excessive des muscles jumeaux interne et externe avec une insertion tendineuse plus courte et plus proximale que normalement (figure 8).

Le type V représente un nouveau type de compression de l'artère poplitée. Dans le développement embryologique normal des muscles des M.I., le processus de migration des muscles jumeaux implique une insertion tendineuse sur les deux épicondyles fémoraux⁵ (figure 8 a). Cependant, une migration plus céphalique des muscles jumeaux avec une insertion tendineuse plus courte et plus proximale par rapport aux épicondyles fémoraux

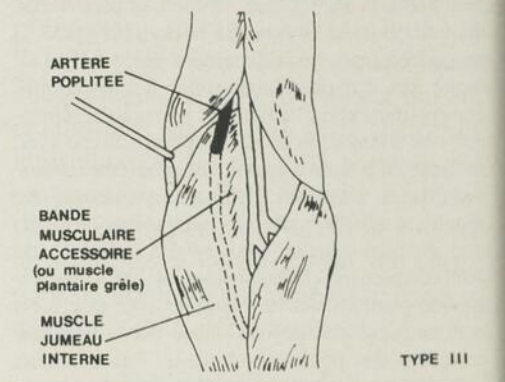


Figure 6 — L'artère poplitée droite est piégée par une bande musculaire accessoire du muscle jumeau interne ou par le muscle plantaire grêle ayant une origine anormale (type III).

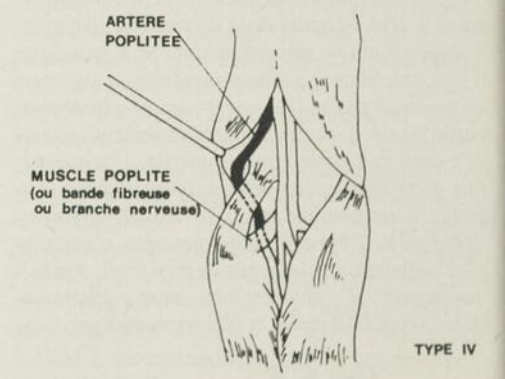


Figure 7 — Compression de l'artère poplitée droite soit par une bande fibreuse, soit par une branche nerveuse, soit par un passage ventral de l'artère par rapport au muscle poplité (type IV).

raux pourrait expliquer la compression de l'artère poplitée lors de la contraction musculaire, surtout s'il existe une hypertrophie excessive des muscles jumeaux (figure 8 b). Dans la littérature,

plusieurs auteurs^{4,27,28} rapportent des cas identiques au type V. Nous avons eu personnellement un cas bilatéral de type V (cf. cas N° 5) et nous croyons donc fortement à l'existence de ce type de compression de l'artère poplitée.

La plupart des patients sont des hommes (90%), probablement dû à leur musculature plus développée ; 55% des cas décrits ont moins de 30 ans. Comme Rich et coll.³ l'affirment, le diagnostic du S.A.P.P. doit être soupçonné chez toute jeune personne avec claudication intermittente lors d'activités physiques, chez tout jeune adulte avec thrombose de l'artère poplitée sans histoire de traumatisme et chez tout adulte avec un anévrisme de l'artère poplitée.

La présentation clinique initiale caractéristique est la claudication intermittente principalement du pied, mais aussi du mollet. Les engourdissements, les picotements ou la froideur du pied soulagés par les changements de position des jambes, ou le début soudain de symptômes ischémiques aigus sont d'autres formes de présentation moins fréquentes.

La découverte de pouls diminués ou absents aux M.I. lors de l'examen physique confirme la présence d'une lésion artérielle obstructive. Cependant, la perception normale de pouls aux 2 pieds n'élimine pas la possibilité d'un S.A.P.P. On doit examiner ces pouls dans diverses positions du pied afin de démontrer l'occlusion temporaire de l'artère poplitée. Ainsi, nous recherchons une asymétrie ou une diminution des pouls d'abord en position neutre, puis en dorsiflexion passive, en hyperflexion plantaire active avec les genoux en extension et finalement dans toutes les autres positions provoquant les symptômes^{27,29,30}.

Biemans et van Bockel²⁷ rapportent seulement 20% de bilatéralité du S.A.P.P. tandis que Rich et coll.³ et Bouhoutsos⁴ ont plus de 50% de leurs patients avec un S.A.P.P. bilatéral. Dans notre étude, nous observons une bilatéralité chez 80% de nos patients. Ces pourcentages de plus en plus élevés peuvent s'expliquer par un examen clinique vasculaire plus complet des 2 M.I. avec les pieds en positions telles que décrites et par l'utilisation de l'ultrasonographie au Doppler^{30,31} et de l'artériographie des 2 M.I., qui doivent aussi être faites en variant la position des pieds.

L'artériographie est essentielle pour déterminer la cause de l'in-

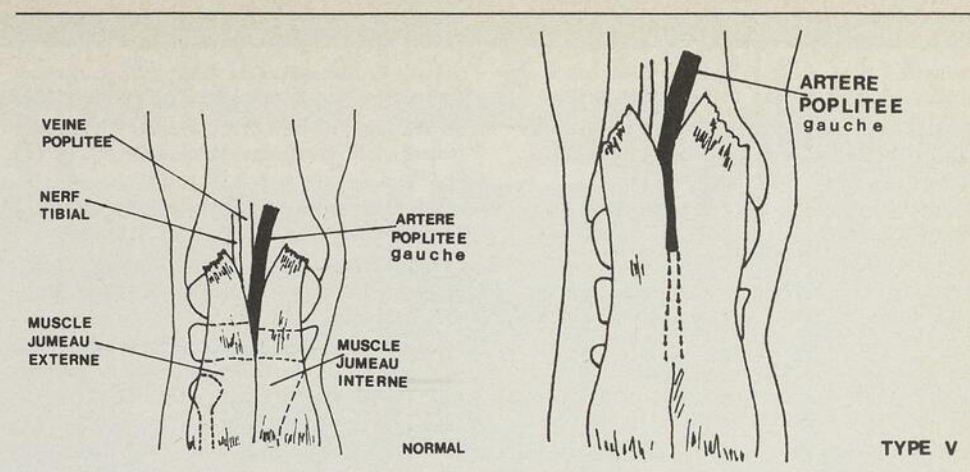


Figure 8 — (a) à gauche, aspect normal de l'artère poplitée gauche et insertion tendineuse normale des 2 muscles jumeaux gauches ; (b) à droite, compression de l'artère poplitée gauche lors de la contraction musculaire des muscles jumeaux gauches présentant une hypertrophie excessive et une insertion tendineuse plus courte et plus proximale par rapport aux épicondyles fémoraux (type V).

suffisance artérielle chez les patients avec une histoire, un examen physique et des tests non traumatisants positifs ; elle permet de découvrir un S.A.P.P. bilatéral et elle est parfois un test définitif pour s'assurer qu'un S.A.P.P. ou une autre lésion artérielle n'a pas été manqué par les tests non traumatisants. Les aspects angiographiques caractéristiques du S.A.P.P. sont la déviation interne et/ou la sténose de l'artère poplitée démontrées lors des différentes positions du pied. Ces critères radiologiques distinguent cette lésion de la maladie athérosclérotique obstructive, du traumatisme, de la dégénérescence kystique adventicielle, de l'embolie, de la maladie de Buerger et des anévrismes de l'artère poplitée. Des patients avec ces maladies peuvent en effet avoir une histoire, un examen physique et des tests identiques au S.A.P.P.

Le traitement chirurgical consiste en une décompression et, si nécessaire, une reconstruction de l'artère poplitée. Nous favorisons, comme Rich et coll.³, l'approche postérieure plutôt que médiane du creux poplité pour mieux identifier et traiter le type d'anomalie du S.A.P.P. La décompression de l'artère poplitée se fait soit par myotomie du muscle jumeau interne avec ou sans réinsertion musculaire pour les types I, II, III et V, soit par myomectomie du muscle plantaire grêle pour le type III, soit par section de la bande fibreuse transverse pour le type IV. La reconstruction de l'artère poplitée varie selon le stade de la maladie. S'il existe une sténose importante, on procède à une endartériectomie ; si une thrombose poplitée est présente, il est recommandé de faire une thromboendartériectomie plus une angioplastie

d'addition avec une veine saphène ; s'il y a une dilatation post-sténotique ou un anévrisme, on doit faire une résection avec anastomose veineuse terminotermine ou un pontage veineux latéro-latéral.

Remerciements

Nous remercions sincèrement Mlle M. Turgeon pour la préparation des illustrations.

Summary

The popliteal artery entrapment syndrome is an increasingly recognized vascular pathology in the world-medical literature. Its diagnosis depends not only on a clinical history, on a physical examination and on noninvasive tests but also on the physician's knowledge of this entity. We report five cases of the popliteal artery entrapment syndrome. We present a more complete classification of different types already described and we add a new type, that is the excessive hypertrophy of both lateral and medial gastrocnemius with a shorter and more cranial tendinous attachment than normal (Type V). The incidence of bilateral disease is reexamined. Angiography of both legs is the most valuable test in corroborating the arterial pathology involved in these anomalous problems as suspected by the history and noninvasive examination. The surgical treatment of both popliteal arteries is recommended when the preoperative tests reveal a bilateral compression even if the clinical history reports an unilateral disease. The aims of surgical treatment consist of removal of pressure from the popliteal artery and reconstruction of the vessel where indicated.

Bibliographie

1. **Stuart T.P.A.** : Note on variation in the course of the popliteal artery. *J. Anat. Physiol.*, 1879 ; 13 : 162.
2. **Insua J.A., Young J.R., et Humpries A.W.** : Popliteal artery entrapment syndrome. *Arch. Surg.*, 1970 ; 101 : 771.
3. **Rich N.M., Collins G.J., McDonald P.T., et coll.** : Popliteal vascular entrapment : its increasing interest. *Arch. surg.*, 1979 ; 114 : 1377.
4. **Bouhoutsos J.** : Popliteal artery entrapment syndrome : report of 29 cases. *Vasc. Surg.*, 1980 ; 14 : 365.
5. **Gibson M.H.L., Mills J.G., Johnson G.E. et coll.** : Popliteal entrapment syndrome. *Ann. Surg.*, 1977 ; 185 : 341.
6. **Melvin K. et Couves C.M.** : Entrapment of the popliteal artery. *Can. J. Sug.*, 1980 ; 23 : 382.
7. **Quancard X., Mamere L., Tingaud D. et coll.** : L'artère poplitée piégée, lésion rare ou lésion méconnue? à propos de six observations inédites. *Lyon Chir.*, 1978 ; 102 : 37.
8. **Ferrero R., Basile C., Buzzachino A. et coll.** : La sindrome da costrizione dell' arteria poplita. *Minerva Cardioangiol.* 1978 ; 261 : 389.
9. **Ikeda M., Iwase T., Ashida K. et coll.** : Popliteal artery entrapment syndrome : report of a case and study of 18 cases in Japan. *Am. J. Surg.*, 1981 ; 141 : 726.
10. **van Bockel J.H. et Biemans R.G.M.** : Popliteal artery entrapment ; claudication during youth. *Arch. Chir. Neerl.*, 1976 ; 28 : 251.
11. **Gaylis H., Rosenberg B.** : The popliteal artery entrapment syndrome. *S. Afr. Med. J.*, 1972 ; 46 : 1071.
12. **Mark L.K., Kiselow M.C., Wagner M. et coll.** : Popliteal artery entrapment syndrome. *JAMA*, 1978 ; 240 : 465.
13. **Rich N.M. et Hughes C.W.** : Popliteal artery and vein entrapment. *Am. J. Surg.*, 1967 ; 113 : 696.
14. **Inada K., Hirose M., Iwashima Y. et coll.** : Popliteal artery entrapment syndrome : a case report. *Br. J. Surg.*, 1978 ; 65 : 613.
15. **Brener B.J., Alpert J., Brief O.K. et coll.** : Limb loss in a young man due to entrapment of the popliteal artery. *J. Med. Soc. N. Jersey*, 1975 ; 72 : 47.
16. **Baker W.H. et Stoney R.J.** : Acquired popliteal entrapment syndrome. *Arch. Surg.*, 1972 ; 105 : 780.
17. **Brener B.J., Alpert J., Brief D.K. et coll.** : Iatrogenic entrapment of femoro popliteal saphenous vein bypass grafts by the gastrocnemius muscle. *Surgery*, 1975 ; 78 : 668.
18. **Evans W.E. et Bernhard V.** : Acute popliteal artery entrapment. *Am. J. Surg.*, 1971 ; 121 : 739.
19. **Bouhoutsos I. et Goulios A.** : Popliteal artery entrapment (Report of a case). *J. Cardiovasc. Surg.*, 1977 ; 18 : 481.
20. **Brightmore T.G.J. et Smellie W.A.B.** : Popliteal artery entrapment. *Br. J. Surg.*, 1971 ; 58 : 34.
21. **Husni E.A. et Ryu C.K.** : Entrapment of the popliteal artery and its management. *Angiology*, 1971 ; 22 : 380.

22. **Fontanetta A.P., Kirshbom I., Fisher M.M. et coll.** : Popliteal artery entrapment : lateral deviation and compression of artery. *VASA Band 3, Heft*, 1974 ; 4 : 399.
23. **Ezzet F. et Yettra M.** : Bilateral popliteal artery entrapment : case report and observations. *J. Cardiovasc. Surg.*, 1971 ; 12 : 71.
24. **Berkoff H.A. et Crummy A.B.** : Popliteal artery entrapment syndrome. *Vasc. Surg.*, 1976 ; 10 : 264.
25. **Haimovici H., Sprayregen S. et Johnson F.** : Popliteal artery entrapment by fibrous band. *Surgery*, 1972 ; 72 : 789.
26. **Raithel D.** : Popliteal artery entrapment syndrome and cystic degeneration of the popliteal artery. *Vasc. Surg.*, 1978 ; 12 : 253.
27. **Biemans R.G.M. et van Bockel J.H.** : Popliteal artery entrapment syndrome. *Surg. Gyn. Obs.*, 1977 ; 144 : 604.
28. **Dupuy J.P., Gaillard S., Dumontier G. et coll.** : Thrombose de l'artère poplitée gauche par hypertrophie des muscles jumeaux. *J. Radiol. Electrol.*, 1978 ; 59 : 589.
29. **Pieroni P., Vieux U., Singer A. et coll.** : Popliteal entrapment syndrome : a case report. *Vasc. Surg.*, 1979 ; 13 : 129.
30. **McDonald P.T., Easterbrook J.A., Rich N.M. et coll.** : Popliteal artery entrapment syndrome : clinical, non invasive and angiographic diagnosis. *Am. J. Surg.*, 1980 ; 139 : 318.
31. **Miles S., Roediger W., Cooke P. et coll.** : Doppler ultrasound in the diagnosis of the popliteal artery entrapment syndrome. *Br. J. Surg.*, 1977 ; 64 : 883.
32. **Metges P.J., Cosnard G., Paillet J.L. et coll.** : L'artère poplitée piégée : diagnostic précoce par les épreuves dynamiques actives en artériographie. *J. Radiol.*, 1981 ; 62 : 331.

2 médecins hygiénistes enseignants

L'Unité sanitaire de la région d'Ottawa-Carleton et l'Université d'Ottawa établissent une Unité sanitaire d'enseignement, à l'aide d'un financement provenant du ministère de la Santé de l'Ontario. Les médecins se joindront au personnel actuel de l'Unité sanitaire pour offrir des services d'hygiène publique à une collectivité de 540 000 personnes. Ils travailleront à un programme beaucoup plus vaste d'enseignement au niveau de baccalauréat et des études supérieures et s'occuperont de recherches en hygiène publique.

Les personnes nommées seront des médecins hygiénistes associés du Conseil de santé et détiendront des postes universitaires appropriés. La préférence sera accordée aux candidat(e)s bilingues. Au moins l'une des personnes nommées devra pouvoir fonctionner efficacement en français comme un anglais.

Les candidats devront avoir une formation universitaire supérieure en hygiène publique et (ou) en santé communautaire; une accréditation en médecine sociale du Collège royal des médecins et chirurgiens du Canada est préférable. On donnera la préférence aux citoyens canadiens et aux personnes dont le domicile permanent est au Canada.

Échelle de traitement : \$54,295.28 - \$63,507.86 (1984 salaire)

Adresser sa demande à :

D^r S.J. Corber
Directeur et médecin hygiéniste
Unité sanitaire de la région
d'Ottawa-Carleton
495, Richmond Road
Ottawa, Ontario
K2A 4A4

OU

D^r R. Spasoff
Directeur, Épidémiologie
et médecine sociale
École de médecine
Faculté des Sciences de la santé
451, Smyth Road
Ottawa, Ontario K1H 8M5

suite de la page 255

21. **Dorais L., Gaboury G., Marotte P.M., Morin R.** : Étude d'impact du projet de pulvérisations aériennes d'insecticides contre la tordeuse de bourgeons d'épinette au Québec de 1983 à 1986. Ministère de l'Énergie et des Ressources. Québec. 1983 ; p. 212.
22. **Ouimet L., Roy L., Hardy Y., Lussier L.J.** : Rapport d'enquête et d'audience publique. Programme de pulvérisations aériennes contre la tordeuse de bourgeons de l'épinette. Bureau d'audiences publiques sur l'environnement. Québec. Québec. 1983 ; annexe 2.
23. **Baskerville G.** : Report of the task force for evaluation of budworm alternatives. Province of New-Brunswick. 1976.
24. **Ouimet L., Roy L., Hardy Y., Lussier L.J.** : Rapport d'enquête et d'audience publique. Programme de pulvérisations aériennes contre la tordeuse de bourgeons de l'épinette. Bureau d'audiences publiques sur l'environnement. Québec. 1983 ; p. 99.
25. *Idem*, p. 101.
26. **Siemiatycki J.A., Richardson L.J.** : Le défi prioritaire en santé communautaire. *Union méd. Canada*, 1981 ; 110(11) ; 1008-13.

Vous pouvez favoriser une plus grande mobilité chez l'arthrosique...

quand,
emblée,
vous optez
pour CLINORIL*,
vous prescrivez un
anti-inflammatoire
non stéroïdien très
efficace. Ce traitement
peut aider à soulager la
douleur et la raideur en
plus d'améliorer la mobilité
chez l'arthrosique.

CLINORIL*: une partie intégrante
du traitement global

**quand,
d'emblée,
vous optez pour
Clinoril*** 2 f.p.j.

(comprimés de sulindac, norme de Frosst)

Frosst
MONTREAL, QUÉBEC

*© Marque déposée

Renseignements thérapeutiques page suivante



Clinoril* (sulindac)

Anti-inflammatory/Analgesic Agent

INDICATIONS

CLINORIL* is indicated for the relief of signs and symptoms of the following:

Osteoarthritis — Rheumatoid arthritis — Ankylosing spondylitis — Acute painful shoulder (acute subacromial bursitis/ supraspinatus tendinitis) — Acute gouty arthritis.

CONTRAINDICATIONS

In known hypersensitivity; in patients in whom ASA or other NSAIDs have precipitated acute asthmatic attacks; in active peptic ulcers or active inflammatory disease of gastrointestinal tract; in children.

WARNINGS

Peptic ulcers and gastrointestinal bleeding have been observed in association with sulindac therapy; (see ADVERSE REACTIONS). Therefore, when CLINORIL* is administered to patients with a history of upper gastrointestinal diseases, it should be given under close supervision.

Rarely, fever and other evidence of hypersensitivity (see ADVERSE REACTIONS) including abnormalities in one or more liver function tests have occurred during therapy with CLINORIL*. Fatalities have occurred in these patients. Hepatitis, jaundice, or both, with or without fever, may occur usually within the first one to three months of therapy. In some patients, the findings are consistent with those of cholestatic hepatitis. Patients receiving CLINORIL* should have regular liver function tests. Determinations of liver function should be repeated whenever a patient on therapy with CLINORIL* develops unexplained fever, rash or other dermatologic reactions or constitutional symptoms. If fever and other evidence of hypersensitivity, abnormalities in liver function or jaundice occur, therapy with CLINORIL* should be discontinued. The elevated temperature and abnormalities in liver function caused by CLINORIL* characteristically have reverted to normal after discontinuation of therapy. Administration of CLINORIL* should not be reinstated in such patients.

PRECAUTIONS

Although CLINORIL* has less effect on platelet function and bleeding time than ASA, it is an inhibitor of platelet function; therefore, patients who may be adversely affected should be carefully observed when CLINORIL* is administered.

Several cases of pancreatitis have been reported in patients receiving CLINORIL*. If this occurs CLINORIL* should be discontinued and not reinstated (see ADVERSE REACTIONS).

Patients who develop eye complaints during treatment with CLINORIL* should have ophthalmologic studies.

Since CLINORIL* is eliminated primarily by the kidneys, patients with significantly impaired renal function should be closely monitored and a reduction of daily dosage may be anticipated to avoid excessive drug accumulation.

In chronic studies in mice, rats and monkeys at high dosages, there were occurrences of renal toxicity as evidenced by papillary edema or mild interstitial nephritis in some animals. Papillary necrosis occurred infrequently in mice and rats.

Peripheral, cardiac and non-cardiac, edema have been observed in some patients taking CLINORIL*. Therefore, CLINORIL* should be used with caution in patients with compromised cardiac function, hypertension, or other conditions predisposing to fluid retention.

In concomitant therapy with corticosteroids, if reduction in dosage or withdrawal of corticosteroid is considered, reduce the corticosteroid dosage gradually over several months to avoid exacerbation of disease or signs and symptoms of adrenal insufficiency. Abrupt withdrawal of chronic corticosteroid treatment is generally not recommended.

In common with other drugs which have anti-inflammatory and analgesic activity, CLINORIL* may mask the usual signs of infection.

Use in Pregnancy and Nursing Mothers

Not recommended for use in pregnant women since safety for use has not been established. Nursing should

not be undertaken while on CLINORIL* as it is not known whether sulindac is secreted in human milk.

Drug Interactions

Studies in which CLINORIL* was given at a dose of 400 mg daily, have shown no clinically significant interaction with oral anticoagulants or oral hypoglycemic agents. However, monitor patients carefully till certain no change is required in their anticoagulant or hypoglycemic dosage, paying special attention to those taking higher than recommended dosage and patients with renal impairment or other metabolic defects.

The concomitant administration of ASA with sulindac significantly depressed the plasma levels of the active sulfide metabolite. A double-blind study compared the safety and efficacy of CLINORIL* 300 or 400 mg daily given alone or with ASA 2.4 g/day for the treatment of osteoarthritis. The addition of ASA did not alter the types of clinical or laboratory adverse experiences for CLINORIL*; however, the combination showed an increase in the incidence of gastrointestinal adverse experiences. Since the addition of ASA did not have a favourable effect on the therapeutic response to CLINORIL*, the combination is not recommended.

Probenecid given concomitantly with sulindac had only a slight effect on plasma sulfide levels, while plasma levels of sulindac and sulfone were increased. Sulindac produced a modest reduction in the uricosuric action of probenecid.

Neither propoxyphene hydrochloride nor acetaminophen had any effect on the plasma levels of sulindac or its sulfide metabolite.

A single dose crossover study compared 100 mg sulindac with 100 mg of sulindac administered with an antacid (magnesium and aluminum hydroxides, in suspension, 30 mL). There was no significant difference in absorption as measured by the urinary recovery of sulindac.

ADVERSE REACTIONS

The adverse reactions listed as percentages are based on clinical trials in which 1865 patients were observed, including 232 observed for at least 48 weeks. The other reactions were reported either during these clinical trials and/or since the drug was marketed.

Gastrointestinal

gastrointestinal pain 10%; nausea, with or without vomiting 6.5%; diarrhea 4%; constipation 3%; dyspepsia; flatulence; anorexia; gastrointestinal cramps

less frequently (<1%)

gastritis or gastroenteritis; peptic ulcer (1 in 250 patients); gastrointestinal bleeding (1 in 600 patients); gastrointestinal perforation has been reported rarely; pancreatitis

Hepatobiliary (<1%)

liver function abnormalities; jaundice, sometimes with fever; cholestasis; hepatitis

Central nervous system

dizziness 4%; headache 4%; drowsiness; nervousness; tinnitus

less frequently (<1%)

vertigo; somnolence; insomnia; sweating; asthenia; blurred vision

Dermatologic

rash 3%; pruritus

less frequently (<1%)

stomatitis; sore or dry mucous membranes; erythema multiforme; toxic epidermal necrolysis; Stevens-Johnson syndrome

Cardiovascular (<1%)

congestive heart failure in patients with marginal cardiac function; palpitation

Hematologic (<1%)

thrombocytopenia; ecchymosis; purpura; leukopenia; increased prothrombin time in patients on oral anticoagulants (see PRECAUTIONS)

Miscellaneous

edema (see PRECAUTIONS)

less frequently (<1%)

hypersensitivity reactions: anaphylaxis and angio-neurotic edema.

In a few patients, a potentially fatal apparent hypersensitivity syndrome has been reported. This has consisted of some or all of the following findings: fever, chills, skin rash or other dermatologic reactions, changes in liver function, jaundice, pneumonitis, leukopenia, eosinophilia, and renal impairment.

Other reactions have been reported in patients receiving CLINORIL*. Although a causal relationship has not been established, the possibility cannot be excluded and the serious nature of some of these reactions requires that physicians should monitor their patients carefully.

Cardiovascular: hypertension

Hematologic: bone marrow depression, including aplastic anemia and hemolytic anemia

Nervous system: paresthesias, neuritis

Special senses: transient visual disturbances, decreased hearing

Respiratory: epistaxis

Psychiatric: depression, psychic disturbances including acute psychosis

Genitourinary: vaginal bleeding, hematuria, renal impairment, interstitial nephritis, nephrotic syndrome

SYMPTOMS AND TREATMENT OF OVERDOSAGE

There is no experience with overdosage; consequently, the signs and symptoms have not been identified. In the event of overdosage, the stomach should be emptied by inducing vomiting or by gastric lavage, and the patient carefully observed and given symptomatic and supportive treatment.

DOSE AND ADMINISTRATION

CLINORIL* should be administered orally twice a day with food. The maximum recommended dose is 400 mg per day.

In osteoarthritis, rheumatoid arthritis, and ankylosing spondylitis, the recommended starting dosage is 150 mg twice a day. The dosage may be lowered or raised depending on the response.

In acute painful shoulder (acute subacromial bursitis/supraspinatus tendinitis) and acute gouty arthritis, the recommended dosage is 200 mg twice a day. After a satisfactory response has been achieved, the dosage may be reduced according to the response. In acute painful shoulder, therapy for 7-14 days is usually adequate. In acute gouty arthritis, therapy for 7 days is usually adequate.

FULL PRODUCT MONOGRAPH AVAILABLE ON REQUEST

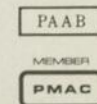
AVAILABILITY

Tablets CLINORIL* are bright yellow, hexagonal, bi-convex tablets, bearing an identifying code on one side, engraved \emptyset on the other, supplied as follows:

8925 — Code No. 941 — containing 150 mg of sulindac are available in bottles of 100.

8926 — Code No. 942 — containing 200 mg of sulindac, scored on one side, are available in bottles of 100.

5-798



Frosst
P.O. BOX 1005, POINTE-CLAIRE
DORVAL, QUEBEC H9R 4P8

Les "petites pompes" (aérosols-doseurs) : le comment et le pourquoi

André Cartier⁽¹⁾ et Jean-Luc Malo⁽¹⁾

Résumé

De nombreux médicaments bronchodilatateurs tels les dérivés Bêta-2 adrénergiques, le cromoglycate de sodium, la béclo méthasone et les dérivés atropiniques sont maintenant disponibles sous forme d'aérosols-doseurs. Les auteurs discutent dans le présent article du comment (technique) et du pourquoi (avantages, médicaments disponibles) de l'utilisation des aérosols-doseurs.

soprénaline sur le muscle lisse peut avoir diminué sa popularité dans le milieu francophone⁴. Cependant, cette période de "grande peur" s'est estompée et les AD ont repris leur place comme traitement des maladies pulmonaires obstructives.

Définition

Les AD sont un mélange fait d'une médication bronchodilatatrice et d'un agent propulseur constitué de dérivés fluorocarbonés (fréon), dans un contenant pressurisé à trois atmosphères.

Avantages et désavantages

Les avantages et les désavantages de la prise de médication bronchodilatatrice par la voie d'inhalation plutôt que par la voie orale sont résumés dans le tableau I. Une dose moindre de médication est suffisante (de 20 à 80 fois) par voie d'inhalation. Les médicaments utilisés en AD ont un effet plus sélectif dû à leur accès direct sur les voies respiratoires. Conséquemment, les effets secondaires sont réduits. Finalement, alors que les dérivés Bêta-2 adrénergiques, par voie orale, n'ont pas d'effet significatif sur le bronchospasme à l'effort, les mêmes médicaments en AD bloquent en général ce type de réaction. Le seul désavantage majeur réside dans la difficulté technique d'utilisation de ces préparations en comparaison avec les routes d'administration traditionnelles.

Méthode d'inhalation

Considérations théoriques

Nous devons d'abord considérer des points théoriques sur les facteurs reliés aux sujets et à l'aérosol-doseur

Les aérosols-doseurs (AD) sont un mode d'administration de médicaments bronchodilatateurs fréquemment utilisés pour traiter les maladies pulmonaires obstructives. Malheureusement, l'expérience générale corroborée par une enquête faite auprès des sujets qui les utilisent¹ montrent que ces appareils sont mal utilisés le plus souvent. De plus, la multiplication des médicaments maintenant disponibles sous cette forme a créé une confusion auprès des patients et des médecins.

Cet article vise à faire le point sur la façon d'utiliser les AD et revoit brièvement les médicaments actuellement disponibles sous cette forme.

Historique

Des médicaments tels le menthol et l'eucalyptus sont encore utilisés sous forme de vapeurs astringentes et expectorantes. Qui ne se souvient pas des cigarettes pour l'asthme contenant des dérivés atropiniques? L'adrénaline (vaponéphrine) sous forme de solution à nébuliser est encore utilisée par certaines asthmatiques pour traiter leur condition. Les AD sont nés vers la fin des années 50. Dans les années 60, leur utilisation a été freinée par une augmentation de décès chez les asthmatiques, d'abord attribués à la vogue de l'utilisation d'isoprénaline en AD², quoique cette responsabilité ait été niée par après³. De plus, la description d'un effet tachyphylactique de l'i-

1) Pneumologue, service de pneumologie, hôpital du Sacré-Coeur, Montréal (Québec) Canada.

Tirés à part :

Docteur Jean-Luc Malo, service de pneumologie, hôpital du Sacré-Coeur, 5400, boul. Gouin Ouest, Montréal (Québec) H4J 1C5.

Mots clés :

Obstruction bronchique, bronchodilatateur, aérosol-doseur.

Article reçu le : 30.1.84

Avis du comité de lecture le : 16.2.84

Acceptation définitive le : 30.3.84

Tableau I**Avantages et désavantage d'utiliser des médicaments en aérosols-doseurs****Avantages**

dose moindre
effets secondaires moindres
effet rapide (accès direct)
prévient le bronchospasme dû à l'effort

Désavantage

difficulté technique

qui peuvent influencer le dépôt des particules inhalées tel que souligné par différents auteurs^{5,6}. Ces considérations tiennent d'abord du sujet lui-même. Le mode d'inhalation a son importance puisque plus le volume d'air inspiré est grand, plus les particules pénètrent dans les voies aériennes périphériques. Aussi, plus le débit inspiratoire est grand, plus il y a dépôt de l'aérosol dans les voies aériennes proximales. Le maintien d'une apnée inspiratoire favorise la rétention des particules. Finalement, il y a des variations importantes dues aux caractéristiques physiques des sujets (anatomie des voies respiratoires supérieures, degré d'obstruction bronchique, tabagisme). Des considérations comme le facteur de la grosseur des particules inhalées jouent aussi un rôle. En effet, plus les particules inhalées sont grosses, plus elles se déposent dans les voies respiratoires supérieures.

Il faut aussi se rappeler que la vaste proportion (> 80%) des particules inhalées s'arrêtent dans le larynx et sont avalées. Seulement 10% environ parviennent à l'étage bronchique et/ou alvéolaire.

Considérations pratiques

Une fois l'inspiration commencée, à quel moment du cycle inspiratoire le sujet doit-il peser sur l'AD ? Il semble que ce moment ne soit pas important⁷, sauf s'il est inhalé à capacité pulmonaire totale. L'on conseille de garder un débit inspiratoire lent (0,3 l/s) et voisin de celui du volume courant. Une apnée inspiratoire de 10 sec semble meilleure qu'une apnée de 4 sec, mais non supérieure à une apnée de 20 sec⁴. Que la bouche soit grande ouverte (l'AD à une distance de 3-4 cm) ou fermée autour de la pièce buccale n'influence pas de façon significative⁵ l'effet bronchodilatateur.

Au moment de prescrire un AD à un sujet, il nous semble important de respecter les points énumérés dans le tableau III. Il faut toujours montrer au

Tableau II**Facteurs influençant le dépôt des particules inhalées****Dépendant du sujet**

Volume inspiratoire
Débit inspiratoire
Durée de l'apnée inspiratoire
Caractéristiques diverses

Dépendant de l'aérosol-doseur

Grosseur des particules

Tableau III**En prescrivant un aérosol-doseur :****Ce qu'il ne faut pas faire :**

- ne pas montrer au sujet
- demander au sujet de lire le dépliant

Ce qu'il faut faire :

- montrer au sujet et vérifier de visu la technique fréquemment
- souligner au sujet qu'il ne s'agit pas de médicaments dangereux, sauf s'il y a abus

sujet comment utiliser les AD. Les compagnies pharmaceutiques distribuent des placebo qui permettent des démonstrations. De plus, il est souvent intéressant de laisser ces placebo à des proches du patient pour faire vérifier régulièrement par ces derniers la technique de prise de l'AD. Même si les AD sont vendus dans une boîte contenant un dépliant, il est connu que les sujets ne s'y réfèrent que peu et qu'une démonstration pratique a des vertus didactiques que la lecture du dépliant n'a pas. Il nous semble primordial de dire au sujet recevant ces médications bronchodilatatrices que les "petites pompes" ne sont pas des "petites bombes". Malheureusement, en effet, les AD ont mauvaise presse dans le grand public et il nous paraît essentiel d'aviser les patients que ces médicaments ne sont pas dangereux, que ces préparations "n'assèchent pas les bronches", "ne fatiguent pas le coeur", et que "l'on ne s'y habitue pas". Il faut finalement non seulement montrer au sujet comment utiliser ces préparations, mais aussi vérifier à chaque visite que la leçon a été bien apprise.

Les avis simples à donner en séquence sont résumés dans le tableau IV. Après avoir retiré le capuchon protecteur, l'on conseille tout d'abord de brasser l'AD pour homogénéiser son contenu. Puis, placer l'AD vis-à-vis la bouche, lèvres fermées autour de la pièce buccale ou à 2 cm de la bouche ouverte. Ensuite, expirer normale-

ment, lentement, soit jusqu'à capacité résiduelle fonctionnelle, soit complètement jusqu'à volume résiduel. Puis, commencer l'inspiration et peser sur l'AD tout en continuant d'inspirer jusqu'à capacité pulmonaire totale où l'on observe une apnée inspiratoire de 10 sec.

Cas problèmes

a) Le sujet inspire par le nez. Nous conseillerions à ce moment de demander au sujet de boucher son nez avec le main ne retenant pas l'AD, ce qui force le sujet à inspirer par la bouche.

b) Incoordination main-respiration. Par exemple, le sujet expire tout en pesant sur l'AD. Même si les sujets comprennent mal la technique ou qu'il s'agit d'enfants, l'on peut quand même penser à l'utilisation de bronchodilatateurs sous forme d'AD. En effet, l'on a encore trop tendance à prescrire ces médicaments sous forme orale, alors que l'on sait bien que les enfants peuvent, après l'âge de 5 ans et même parfois plus jeunes, prendre les AD si on a la patience de leur montrer leur utilisation avec la collaboration des parents. Des espaces-morts en plastique, soit adaptables aux AD actuels ("Aero-Chamber", Trudell Medical Inc) soit déjà inclus aux AD (Bricanyl Spacer, Astra Compagnie Limitée), sont maintenant disponibles. Avec l'Aero-Chamber, le sujet n'a qu'à respirer à volume courant le contenu déjà aérosolisé dans l'espace mort, une valve empêchant l'aérosol d'être dispersé par l'expiration. Sur le spacer de Bricanyl, l'on peut adapter la plupart des bombes d'AD, en prenant soin de bien les fixer et le patient peut parfois mieux synchroniser son inspiration. Chez un sujet utilisant déjà bien techniquement un AD standard, il n'y a, à notre avis, pas d'avantage à utiliser un espace mort. Cependant, l'effet bronchodilatateur obtenu avec l'utilisation d'un tel espace mort semble meilleur par exemple chez les enfants⁸.

Finalement, certaines préparations (cromoglycate de sodium) sont disponibles en poudre à nébuliser avec un propulseur à hélice (spinaler). Le salbutamol existe aussi sous cette forme en Europe. Cette méthode de nébulisation est plus aisément assimilée que celle de l'AD standard.

Médicaments disponibles en AD

La liste de ces médicaments apparaît dans le tableau V. Bien que cet article ne se veuille pas une revue exhaustive de la pharmacologie de ces préparations, il nous semble important de souligner certains points.

Les dérivés Bêta-2 adrénergiques

En plus de posséder une action bronchodilatatrice rapide et souvent prolongée, ils sont souvent utiles en administration prophylactique 10 min avant l'effort ou l'exposition à des irritants non-spécifiques. Il y a dans la littérature récente des rapports^{9,10} à l'effet qu'une tolérance des récepteurs adrénergiques se développe à la suite de l'utilisation chronique de ces préparations sur une longue période. Cependant, cet effet est réversible rapidement, et les conclusions de Paterson et coll. à l'effet qu'il n'existe pas de tolérance ou de résistance significative aux agents Bêta-2 adrénergiques nous semblent à retenir¹¹. Un autre point doit être mentionné. Les effets secondaires de ces médicaments (tremblements, nervosité) ne sont pas nécessairement croisés et il y a intérêt à changer de préparations si de tels effets secondaires se produisent. Finalement, il n'y a que très peu d'indications à l'adrénaline et à l'isoprotérinol en aérosol comme traitement de l'asthme et des maladies pulmonaires obstructives chroniques en général étant donné leur manque de sélectivité.

Le cromoglycate de sodium

Le cromoglycate de sodium qui est encore probablement sous-utilisé, en partie à cause de son coût prohibitif, est une médication utile advenant une exposition antigénique occasionnelle. Par exemple, quelqu'un décrivant une réaction bronchospastique, lors d'un contact avec un animal qu'il rencontre chez des amis, peut prendre deux à quatre inhalations de cette préparation, juste avant l'exposition, et en tirer un grand avantage en prévenant ainsi la réaction asthmatique immédiate et semi-retardée qui survient quelques heures après l'exposition. Cette médication peut être répétée aux 2-3 heures si le contact persiste, mais le sujet doit se retirer immédiatement s'il voit son asthme s'exacerber et ne pas répondre adéquatement aux bronchodi-

Tableau IV

Avis simples séquentiels

- retirer le capuchon protecteur
- agiter l'aérosol-doseur
- le placer vis-à-vis la bouche
- expirer normalement
- initier l'inspiration
- peser sur l'aérosol-doseur
- continuer à inspirer et garder l'inspiration pour 10 secondes

Tableau V

Types de médicaments disponibles en aérosol-doseur

Classe	Nom générique	Nom commercial
Dérivés Bêta-2 adrénergiques	Fénotérol	Bérotec
	Orciprénaline	Alupent
	Salbutamol	Ventolin
	Terbutaline	Bricanyl
Cromoglycate de sodium	—	Fivent
Béclométhasone	Dipropionate de béclométhasone	Vanceril Béclovent
Dérivé atropinique	Bromure d'ipratropium	Atrovent

latateurs. Lorsque les dérivés Bêta-2 adrénergiques ne bloquent que partiellement le bronchospasme à l'exercice, le cromoglycate de sodium administré durant 2 à 4 inhalations juste avant le départ de l'effort peut avoir un effet additif aux dérivés Bêta-2 adrénergiques¹². Son utilisation seule peut aussi être tentée avec succès.

La béclométhasone

L'avènement de cette médication a littéralement révolutionné le traitement de l'asthme puisque le sevrage des stéroïdes oraux a pu s'effectuer chez un grand nombre de sujets asthmatiques. Les doses, actuellement maximales, couramment utilisées sont de 800 µg par jour (16 inhalations de 50 µg par jour). Or, un rapport récent montre que des doses jusqu'à 2000 µg par jour peuvent être utilisées, ce qui permet de diminuer la posologie de stéroïdes oraux sans augmentation de la fréquence de moniliase oropharyngée¹³. Les effets surrénaux significatifs sont minimes même à 2000 µg par jour¹⁴. L'arrivée sur le marché d'AD contenant 250 µg par inhalation pourra certes favoriser l'utilisation d'une telle posologie. Les effets secondaires majeurs sont la moniliase buccale et la raucité de la voix.

Dérivés atropiniques

Bien que sur le marché européen depuis plusieurs années, les dérivés atropiniques (bromure d'ipratropium) ont fait leur apparition sur le marché canadien en 1983 seulement. Il faut retenir de ces préparations les points suivants. Ces préparations ont un effet bronchodilatateur supérieur aux dérivés Bêta-2 adrénergiques chez

les sujets atteints de bronchite chronique et souffrant d'une obstruction bronchique significative¹⁵⁻¹⁶. Cependant, la plupart s'entendent à l'effet que cette médication est en général moins utile comme traitement de l'asthme et qu'uniquement environ 50% des sujets asthmatiques y répondent. Cette thérapie paraît utile chez des asthmatiques pour lesquels on a déjà objectivé un effet fonctionnel bronchodilatateur après la prise du médicament et chez lesquels cette médication peut alors avoir un effet additif aux Bêta-2 adrénergiques¹⁷ ou aux dérivés de la théophylline¹⁸.

Il faut finalement se rappeler que cette médication n'a pas d'effet secondaire significatif à doses standard (sauf son goût désagréable) et que l'effet maximal est plus lent à apparaître que celui des dérivés Bêta-2 adrénergiques (1 à 2 heures en comparaison à 15 à 30 minutes).

Remerciements

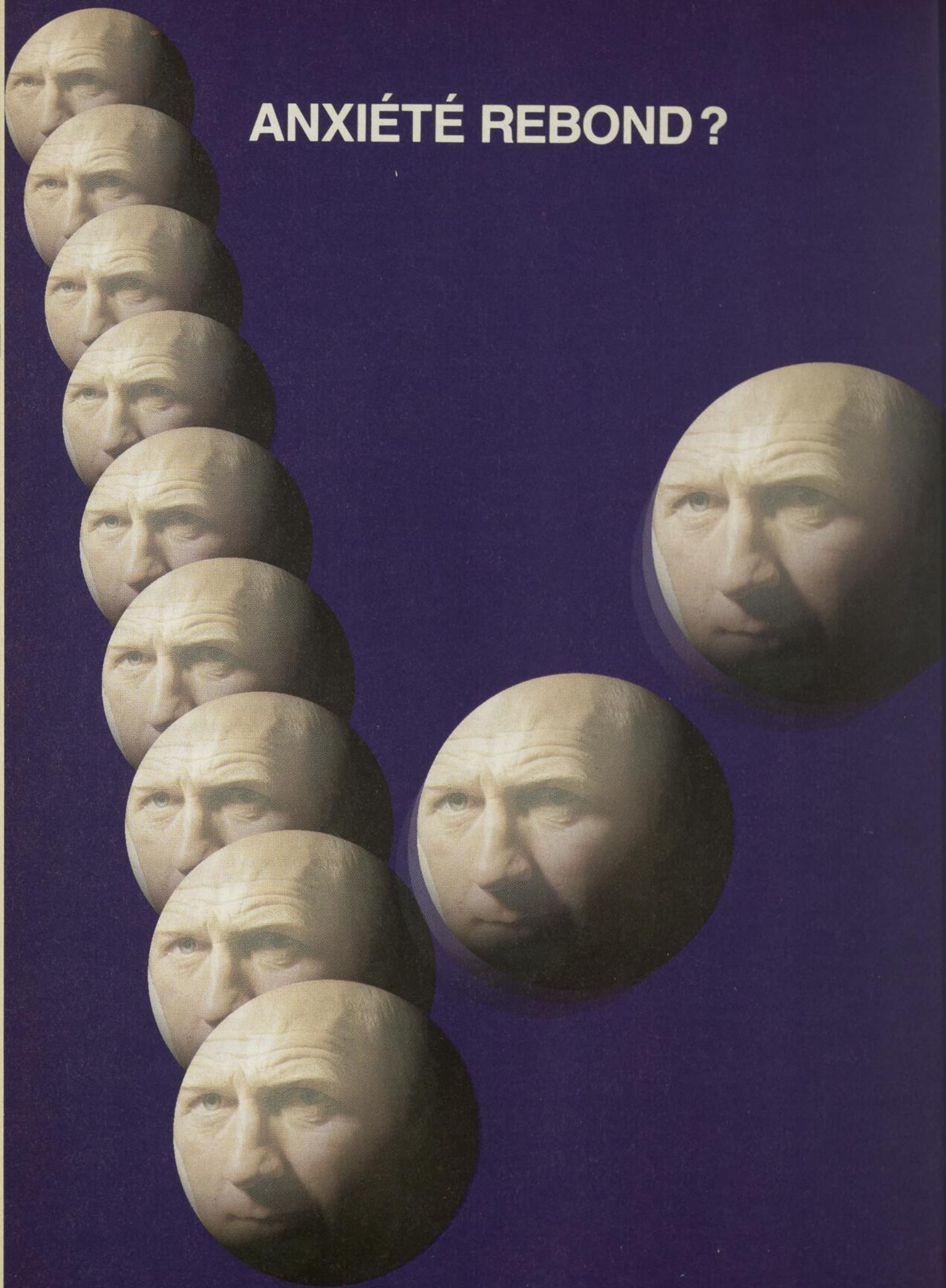
Les auteurs remercient Mlle Lyette Rochon pour le travail de secrétariat.

Summary

Metered-dose inhalers are a preferred means of giving bronchodilator medication for subjects with airflow obstruction. We review the how (technique) and why (advantages, available medications) for the proper use of these preparations.

► page 246

ANXIÉTÉ REBOND ?



Une autre facette du débat sur les benzodiazépines à demi-vie brève

« L'anxiété rebond, l'insomnie et la nausée tendent à se manifester plus fréquemment après le retrait du lorazépam qu'après le retrait du bromazépam. Il semble donc que les symptômes de sevrage soient plus fréquents avec un métabolite terminal, comme le lorazépam, qu'avec une benzodiazépine de demi-vie similaire mais pouvant engendrer des métabolites actifs, comme c'est le cas avec le bromazépam. »¹

Comparé au lorazépam

Lectopam[®]

bromazépam

- est également efficace^{1,2}**
- cause moins de sédation^{1,2}**
- et semble entraîner moins d'anxiété rebond¹**



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

Xanax[®] comprimés (alprazolam)

Renseignements thérapeutiques

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Musculo-squelettiques: Spasmes musculaires, faiblesse musculaire.

Cardio-vasculaires: Hypotension, palpitations, tachycardie.

Dermatologiques: Prurit, rash.

Génito-urinaires: Incontinence, changement de la libido.

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

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

Divers: Glycémie augmentée ou abaissée.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Monographie envoyée sur demande. CF 1756 2B



MARQUE DÉPOSÉE: XANAX
824 CF 1757.2



PAAB
CCPP

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

Bibliographie

1. Epstein S.W., Manning C.P.R., Ashley M.J., Corey P.N. : Survey of the clinical use of pressurized aerosol inhalers. Can. Med. Assoc. J., 1979 ; 120 : 813-24.

2. Speizer F.E., Doll R., Heaf P. : Observations on recent increase in mortality from asthma. Brit. Med. J., 1968 ; 1 : 335-9.

3. Editorial : Asthma deaths : a question answered. Brit. Med. J., 1972 ; 1 : 443-4.

4. Molina C., Roche G. : Urgences respiratoires en allergo-immunologie. Masson, 1980 ; p. 51.

5. Newman S.P., Pavia D., Clarke S.W. : How should a pressurized B-adrenergic bronchodilator be inhaled. Eur. J. Respir. Dis., 1981 ; 62 : 3-21.

6. Newhouse M.T. : Principles of aerosol therapy. Chest, 1982 ; 82 : 39S.

7. Newman S.P., Pavia D., Clarke S.W. : Simple instructions for using pressurized aerosol bronchodilators. J. Roy. Soc. Med., 1980 ; 73 : 776-9.

8. Pedersen S. : Aerosol treatment of bronchoconstriction in children, with or without a tube spacer. N. Engl. J. Med., 1983 ; 308 : 1328-30.

9. Weber R.W., Smith J.A., Nelson H.S. : Aerosolized terbutaline in asthmatics : development of subsensitivity with long-term administration. J. Allergy Clin. Immunol., 1982 ; 70 : 417-22.

10. Connolly M.E., Tashkin D.P., Hui K.K.P., Litterer M.R., Wolfe R.N. : Selective sensitization of beta-adrenergic receptors in central airways of asthmatics and normal subjects during long-term therapy with inhaled salbutamol. J. Allergy Clin. Immunol., 1982 ; 70 : 423-31.

11. Paterson J.W., Woolcock A.J., Shenfield G.M. : Bronchodilator drugs. Am. Rev. Respir. Dis., 1979 ; 120 : 1149-88.

12. Latimer K.M., O'Byrne P.M., Morris M.M., Roberts R., Hargreave F.E. : Bronchoconstriction stimulated by airway cooling. Am. Rev. Respir. Dis., 1983 ; 128 : 440-3.

13. Smith M.J., Hodson M.E. : High dose beclomethasone inhaler in the treatment of asthma. Lancet, 1983 ; 2 : 265-9.

14. Smith M.J., Hodson M.E. : Effects of long term inhaled high dose beclomethasone dipropionate on adrenal function. Thorax, 1983 ; 38 : 676-81.

15. Poppius H., Salorinne Y. : Comparative trial of a new anticholinergic bronchodilator, Sch 1000, and salbutamol in chronic bronchitis. Br. Med. J., 1973 ; 4 : 134-6.

16. Douglas N.J., Davidson I., Sudlow M.F., Flenley D.C. : Bronchodilatation and the site of airway resistance in severe chronic bronchitis. Thorax, 1979 ; 34 : 51-6.

17. Bahous J., Malo J.L., Cartier A., Martin R.R., Vickerson F.H.L., Kazim F. : Comparative bronchodilator effects of fenoterol, ipratropium bromide and their combination in asthmatic subjects. (soumis pour publication).

18. Kreisman H., Frank H., Wolkove N., Gent M. : Synergism between ipratropium and theophylline in asthma. Thorax, 1981 ; 36 : 387-91.

F e u i l l e *volante*

Patho

La cause de cette lymphadénopathie bizarre ? ... on la retrouvait dans le journal le lendemain

Roger Gareau⁽¹⁾

"Le diagnostic, c'est une foule de petites choses."

N'allez surtout pas croire que je vais vous révéler, tout de go, l'étiologie de cette lésion ganglionnaire bizarre qui troublait le département de pathologie depuis la veille... ce serait vraiment trop facile et vous seriez tentés de ne pas lire la suite... Ce qui serait vraiment dommage pour le mot de la fin... Tout a commencé un matin lorsque le résident E. Bryant⁽²⁾ est entré dans le bureau du pathologiste portant les coupes histologiques d'un ganglion axillaire gauche.

Résident : J'ai ici une lésion qui rappelle exactement la réticulose lipomélanique, sauf que le pigment n'est pas de la mélanine.

Pathologiste : (pendant qu'il regarde le spécimen à faible grossissement) Comment pouvez-vous en être sûr ?

Résident : C'est l'évidence même. La mélanine est un pigment discret, non réfringent, non biréfringent, brun, fin, à contours arrondis, que noircit l'argentation du Fontana-Masson. Celui-ci est différent.

Pathologiste : Admettons que ce n'est pas de la mélanine... Avez-vous un autre diagnostic à proposer ?

Résident : Ce pigment-ci est grossier, anguleux, tantôt noir comme charbon, tantôt bleuâtre, parfois biréfringent... Je ne connais pas de pigment ayant des teintes aussi variées.

Pathologiste : Moi non plus... Mais je voudrais surtout connaître le diagnostic pré-opératoire qui peut justifier l'exérèse d'une telle lésion ganglionnaire.

Résident : Le chirurgien n'a pas eu le temps de l'établir...

Pathologiste : Ne venez pas surtout me raconter que cette vieille lésion tranquille, - même si elle est bizarre, - a été opérée d'urgence...

Résident : La lésion ganglionnaire... non !... Le patient... Oui!...

Pathologiste : Quelle histoire à dormir debout !!!

1) Professeur titulaire de clinique en pathologie, Université de Montréal. Chef du service de pathologie chirurgicale. Hôtel-Dieu de Montréal.

2) Les faits rapportés sont véridiques. Seuls, certains noms ont été omis ou modifiés pour épargner la modestie... ou la susceptibilité des intéressés.

Résident : Pas du tout... Ce patient a été impliqué dans une bataille : deux balles dans les tissus mous du thorax. Au cours de l'extraction chirurgicale d'urgence, le chirurgien a aperçu ce ganglion axillaire qui avait "l'air pigmenté". Il l'a prélevé par curiosité...

Pathologiste : Croyez-le ou non, moi aussi je deviens curieux...

Résident : Mieux vaut tard que jamais !

Pathologiste : Comme vous le savez, la réticulose lipomélanique, alias *lymphadénopathie dermatopathique*, se manifeste à la jonction cortico-médullaire du ganglion. Elle résulte de la prolifération des histiocytes qui forment, dans la zone T, des nodules dont le pourtour est délimité et souligné par la mélanine phagocytée (fig. 1). Ils refoulent les follicules corticaux vers la capsule. La lésion est parfois visible à l'oeil nu, en dépit du fait que certains auteurs ont écrit le contraire¹.

Résident : D'après mes lectures, cette lymphadénopathie est causée par une lésion cutanée : érythrodermie, éruption (rash), mycosis fongoïde, ou autre qui mobilise le pigment mélanique dans les lymphatiques.



Figure 1 — Aspect microscopique de la lymphadénopathie dermatopathique. Noter le follicule lymphoïde cortical (flèches) et la réticulose nodulaire (R) entourée d'une couronne de macrophages chargés de pigments de tatouage spontanément visibles. Hématoxyline-phloxine-safran. Gross. 50X.

Pathologiste : Piégé au prochain relai ganglionnaire, il est phagocyté, amorce la réaction hyperplasique de la zone T.

Résident : Mais notre ganglion ne contient pas de mélanine, lui.

Pathologiste : Quelle est donc la lésion du membre supérieur gauche qui peut provoquer, dans un ganglion axillaire gauche, une telle réaction ?

Résident : Tiens !... Ca me rappelle que notre technicien expert * I. Connessat m'a fait remarquer lors de la coupe, la couleur inhabituelle du ganglion. Nous l'avons examiné à la loupe. Il était noir, parfois bleuâtre, mais ce qui frappait le plus, c'était le piqueté rougeâtre.

Pathologiste : Donc, un ou des pigments facilement identifiables à l'oeil nu et au microscope. Et la cause ?...

Résident : Est-ce possible qu'un tatouage ?... Mais je n'ai jamais lu ou entendu dire que les pigments du tatouage pouvaient donner une lymphadénopathie dermatopathique.

Pathologiste : Après tout, pourquoi pas ?... Le mécanisme pathogène serait le même.

Résident : Quels pigments utilise-t-on dans le tatouage ?

Pathologiste : Le chrome pour le vert, le cobalt pour le bleu, le cinabre (vermillon naturel) et le noir de fumée pour le noir.

Le lendemain, le docteur E. Bryant s'amène avec un petit air mystérieux.

Résident : À propos de notre ganglion d'hier...

Pathologiste : Vous deviez consulter le dossier et faire la revue de la littérature sur le sujet.

Résident : J'ai lu le dossier. Ce patient de 29 ans a de sérieux problèmes psychologiques... Célibataire, alcoolique, il perd facilement ses emplois. De surcroît, un tantinet manipulateur sur les bords, il cherche à apitoyer sa mère et sa petite amie dans le but de leur soutirer un apport financier.

Pathologiste : ...

Résident : Lorsque cette dernière, enceinte de cinq mois, l'a quitté, il y a quatre ans, il a failli en mourir.

Pathologiste : Une peine d'amour, c'est parfois fatal !

Résident : Une peine d'amour en coquetel avec drogue et alcool... six grosses bouteilles de bière, 90 comprimés de Sinéquan, 90 comprimés de Mésantoin et 60 comprimés de Mellaryl !... Après quoi il a fait appeler la police qui l'a conduit à l'hôpital.

Pathologiste : Va pour le psychisme du patient, pourrions-nous revenir à nos moutons, c'est-à-dire à son ganglion ?...

Résident : J'y viens tout de suite. Ne trouvant aucune explication au dossier pour justifier la lésion qui nous occupe, j'étais presque désespéré quand ce matin, I. Connessat, notre technicien me dit :

Technicien : Ce ganglion pigmenté que nous avons coupé récemment... celui du patient qui a reçu deux balles...

Résident : Justement... Je cherche encore le pourquoi du pigment...

Technicien : Eh, bien !... Ne cherchez plus... Eurêka !... J'ai trouvé !...

Résident : Quand ça ?... Où, ça ?...

Technicien : Hier, en page trois d'un quotidien de Montréal.

Résident : Non !... pas possible !...

Technicien : Mais oui !... On y voit la photo du patient avec son pansement et un magnifique tatouage au bras gauche.

Résident : Et on viendra me faire accroire après ça que c'est dans les gros livres et à l'Université qu'on apprend le diagnostic en pathologie !...

Pathologiste : Pierre Masson avait coutume de répéter : "Lisez donc plutôt le grand livre de la nature."²

Résident : Aujourd'hui, il ajouterait à la blague : Mais surtout n'allez pas oublier les journaux du matin !...

Remerciements

L'auteur remercie le service d'illustration médicale de l'Hôtel-Dieu de Montréal et Mlle Pierrette Pépin, secrétaire médicale.

Bibliographie

1. Harrison C.V. : Dermatopathic lymphadenitis or lipomelanitic reticulosis. Recent advances in Pathology. 7^e éd., J.A. Churchill, 1960 : 40.

2. Masson P. : Communication personnelle (souvent entre 1948 et 1959).

* Mille excuses, Raynald, ce pseudonyme est tellement en deçà de ta réputation.

Guide thérapeutique intermédiaire

Trasicor®

Slow-Trasicor® comprimés

(chlorhydrate d'oxprénolol)

Agent antihypertensif

Effets

Le TRASICOR (chlorhydrate d'oxprénolol) est un agent de blocage des récepteurs bêta-adrénergiques non cardio-sélectif, doué d'activité agoniste partielle. Le TRASICOR s'emploie dans le traitement de l'hypertension.

Indications

Hypertension légère ou moyenne. S'emploie habituellement en association avec d'autres agents, notamment avec les diurétiques thiazidiques. Peut également être administré seul, comme traitement initial, chez les malades qui doivent recevoir d'abord un bêta-bloquant de préférence à un diurétique. Pour commencer le traitement au chlorhydrate d'oxprénolol, on doit utiliser la formule ordinaire (TRASICOR); une fois que la posologie d'entretien a été fixée, on peut alors substituer le SLOW-TRASICOR au TRASICOR (voir Posologie et administration). Le traitement au TRASICOR s'est avéré compatible avec les diurétiques de type thiazidique et/ou les vasodilatateurs périphériques et ces associations sont en général plus efficaces que lorsque le TRASICOR est employé seul. L'expérience avec d'autres agents antihypertensifs n'a pas révélé d'incompatibilité entre ces agents et l'oxprénolol. Le médicament n'est pas recommandé pour le traitement d'urgence des crises hypertensives.

Contre-indications

Bronchospasme (y compris l'asthme bronchique), rhinite allergique durant la saison des pollens, bradycardie sinusale et bloc A.V. du 2e et 3e degré, insuffisance ventriculaire droite secondaire à une hypertension pulmonaire, insuffisance cardiaque congestive, choc cardiogénique, anesthésie à l'aide d'agents dépressifs du myocarde, par exemple l'éther.

Mise en garde

a) Insuffisance cardiaque:

L'administration du TRASICOR aux malades ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque exige des précautions spéciales étant donné que l'inhibition découplant du bêta-blocage comporte toujours le risque de réduire de façon plus prononcée la contractilité du myocarde et ainsi de précipiter l'apparition d'insuffisance cardiaque.

Au premier signe ou symptôme de menace de défaillance cardiaque, il faut digitaliser complètement le malade et/ou lui administrer un diurétique et surveiller de près sa réponse. Le TRASICOR n'abolit pas l'action inotrope de la digitale sur le muscle cardiaque. Cependant, l'action inotrope positive de la digitale peut être réduite par l'effet inotrope négatif du TRASICOR lorsque les deux médicaments sont administrés conjointement. Les effets dépressifs des bêta-bloquants et de la digitale sur la conduction A-V s'additionnent. Si l'insuffisance cardiaque continue à se développer malgré la digitalisation et l'administration du diurétique, le traitement au TRASICOR sera interrompu immédiatement.

b) Interruption brusque de traitement au TRASICOR:

Les patients seront mis en garde contre l'interruption brusque du traitement. On a rapporté des cas d'aggravation de l'angine et d'infarctus du myocarde ou d'arythmies ventriculaires chez des malades angineux à la suite de l'interruption brusque du traitement aux bêta-bloquants. Les deux dernières complications peuvent se produire sans aggravation préalable des symptômes d'angine. Par conséquent, lorsqu'on décide d'interrompre le traitement au TRASICOR chez ces malades, on devra substituer le SLOW-TRASICOR au TRASICOR et procéder en réduisant graduellement les doses pendant une période de deux semaines environ, tout en conservant la même fréquence d'administration et en gardant le malade sous surveillance continue. Dans les cas d'urgence extrême, l'administration du TRASICOR sera interrompue graduellement, en exerçant une surveillance étroite du patient. S'il y avait aggravation prononcée de l'angine ou apparition d'une insuffisance coronarienne aiguë, on recommande de reprendre le traitement au TRASICOR le plus rapidement possible, au moins temporairement.

c) On a rapporté des éruptions cutanées diverses et un xéros conjonctival. Un syndrome grave (syndrome oculo-muco-cutané), se manifestant par une conjonctivite sèche, des éruptions psoriasiformes, de l'otite et une inflammation sclérosante des oreilles, est apparu lors de l'administration chronique d'un inhibiteur bêta-adrénergique (practolol). Ce syndrome n'a pas été observé lors de l'emploi du TRASICOR ni d'aucun autre agent du même type. Les médecins doivent cependant être avertis de la possibilité de ces réactions et ils doivent interrompre le traitement au TRASICOR si elles se manifestent.

d) Une bradycardie sinusale sévère peut se manifester; dans ces cas, on devra réduire la posologie et envisager l'emploi de l'atropine ou de l'isoprotérénol.

e) Le traitement au TRASICOR peut masquer les signes cliniques de l'hyperthyroïdie continue ou de ses complications; il en résulte que l'interruption brusque du traitement peut être suivie d'une exacerbation des symptômes et même d'une crise thyrotoïdique. Le traitement au TRASICOR n'a pas d'influence sur les tests de la fonction thyroïdienne.

Précautions

a) Le TRASICOR doit être utilisé avec prudence chez les malades prédisposés au broncho-spasme non allergique (par exemple la bronchite chronique et l'emphysème) puisqu'il peut empêcher la bronchodilatation résultant de la stimulation des récepteurs bêta₂ par les catécholamines endogènes et exogènes.

b) User de précautions chez les malades sujets à l'hypoglycémie spontanée ou chez les diabétiques (surtout ceux atteints de diabète labile) qui reçoivent de l'insuline ou des hypoglycémifiants par voie orale. Les agents de blocage bêta-adrénergique peuvent masquer les signes et symptômes avant-coureurs de l'hypoglycémie aiguë. Il peut être nécessaire d'ajuster la posologie des médicaments antidiabétiques.

c) La posologie du TRASICOR doit être ajustée selon les besoins individuels lorsqu'il est utilisé conjointement avec d'autres agents antihypertensifs.

d) Surveiller de près les malades recevant en même temps que le traitement au TRASICOR des médicaments qui abaissent le taux des catécholamines, comme la réserpine ou la guanéthidine, puisque l'action de blocage bêta-adrénergique du TRASICOR s'ajoute à celle de ces autres agents peut provoquer une réduction excessive de l'activité sympathique.

e) Les épreuves de laboratoire appropriées doivent être effectuées régulièrement durant le traitement à long terme.

f) Le traitement au TRASICOR doit être interrompu graduellement en suivant les recommandations données au chapitre Mise en garde (Interruption brusque du traitement).

Selon les données actuelles, tous les effets cliniques et physiologiques du blocage des récepteurs bêta-adrénergiques ne sont plus présents 48 heures après l'arrêt du traitement. Lors d'une intervention chirurgicale d'urgence, les effets du TRASICOR peuvent au besoin être renversés par des doses suffisantes d'agonistes comme l'isoprotérénol ou le lévartérénol.

g) Utilisation au cours de la grossesse et de l'allaitement: le médicament n'est pas recommandé chez la femme enceinte ou qui allaite. Le chlorhydrate d'oxprénolol passe dans le lait maternel.

h) Utilisation chez l'enfant: l'expérience limitée acquise avec le TRASICOR chez l'enfant ne permet pas de recommander son emploi en pédiatrie.

i) Après la libération de la substance active à partir du noyau insoluble du comprimé SLOW-TRASICOR, cette matrice vide est éliminée sous forme ramollie et on peut la retrouver dans les fèces.

Réactions indésirables

Cardiovasculaires: Insuffisance cardiaque congestive (voir à Mise en garde); œdème pulmonaire, hypertrophie cardiaque; Effets secondaires résultant de la réduction du débit cardiaque, comprenant: syncope, vertige, sensation de tête légère et hypotension orthostatique; bradycardie sévère; allongement de l'intervalle PR; bloc A.V. de 2e et 3e degré; arrêt sinusal; palpitations; douleurs thoraciques; hypothermie des extrémités; phénomène de Raynaud; claudication; bouffées de chaleur.

Respiratoires: Dyspnée, respiration sifflante, bronchospasme, état de mal asthmatique.

Système nerveux central: Céphalées, étourdissements, anxiété, dépression psychique, nervosité, irritabilité, hallucinations, troubles du sommeil y compris les cauchemars et l'insomnie. Tintements d'oreilles, faiblesse, sédation, rêves pénibles, vertige, paresthésie et bouche pâteuse.

Gastro-intestinales: Diarrhée, constipation, flatulence, aigreurs d'estomac, anorexie, nausées et vomissements, douleurs abdominales, sécheresse buccale.

Allergiques/dermatologiques (voir Mise en garde)

Eruptions cutanées (psoriasiformes et exanthémateuses); sécheresse cutanée, prurit, transpiration.

Ophthalmologiques: Conjonctivite, sécheresse oculaire, picotements des yeux, vue brouillée.

Diverses: Impuissance, diminution de la libido, enchyphrement nasal, gain pondéral.

Analyses de laboratoire: Des élévations du taux des transaminases, de l'urée sanguine (BUN), de la phosphatase alcaline et de la bilirubine se sont produites chez quelques patients. On a également signalé de rares cas de thrombocytopénie, de leucopénie, et d'hypoglycémie.

Symptômes et traitement du surdosage

Symptômes: bradycardie, insuffisance cardiaque congestive, hypotension, bronchospasme et hypoglycémie.

Traitement: interrompre l'administration du TRASICOR et surveiller étroitement le patient. Le cas échéant, on aura recours aux mesures thérapeutiques suivantes:

1. Bradycardie: Atropine ou autre agent anticholinergique.

2. Bloc cardiaque (de deuxième degré ou total): isoprotérénol ou stimulateur cardiaque transveineux.

3. Insuffisance cardiaque congestive: Traitement habituel.

4. Hypotension (selon les autres facteurs en cause): Épinéphrine, de préférence à l'isoprotérénol, ou la norépinéphrine peut être utile en plus de l'atropine ou de la digitale.

5. Bronchospasme: Aminophylline ou isoprotérénol.

6. Hypoglycémie: Glucose intraveineux.

Lorsqu'il est administré à fortes doses, il est à prévoir que l'isoprotérénol renversera la plupart des effets de fortes doses de TRASICOR. Il ne faut toutefois pas négliger la possibilité de complications pouvant résulter d'un dosage excessif d'isoprotérénol.

Posologie et administration

Posologie initiale: Commencer le traitement au TRASICOR (formule ordinaire) à raison de 20 mg trois fois par jour et le poursuivre en augmentant graduellement la dose par fractions de 60 mg par jour, à répartir en trois prises, à intervalles d'une à deux semaines jusqu'à obtention d'une maîtrise satisfaisante de la tension artérielle.

Posologie d'entretien: Une fois que la posologie optimale a été trouvée, la dose totale de TRASICOR (formule ordinaire) peut être administrée à raison de deux prises par jour; aucune étude comparative n'a toutefois été faite sur ces deux régimes posologiques. Comme autre forme de traitement, on peut substituer au TRASICOR (formule ordinaire) une dose équivalente de SLOW-TRASICOR en une seule prise par jour à prendre le matin. Les comprimés de SLOW-TRASICOR doivent être avalés intacts.

Dose journalière habituelle: 120 mg à 320 mg; ne doit pas dépasser 480 mg.

Présentation

TRASICOR, comprimé à 20 mg: blanc, rond, légèrement biconvexe, à bords biseautés, enrobage pelliculaire. Impression sur une face: CIBA. Impression sur l'autre face: SR. Flacons de 100 comprimés.

TRASICOR, comprimé à 40 mg: blanc, rond, légèrement biconvexe, à bords biseautés, enrobage pelliculaire. Impression sur une face: CIBA. Impression sur l'autre face: AI avec barre de cassure. Flacons de 100 et 500 comprimés.

TRASICOR, comprimé à 80 mg: jaune pâle, rond, légèrement biconvexe, à bords biseautés, enrobage pelliculaire. Impression sur une face: CIBA. Impression sur l'autre face: CG avec barre de cassure. Flacons de 100 et 500 comprimés.

SLOW-TRASICOR comprimé à 80 mg: rouge pâle, rond, légèrement biconvexe, enrobage pelliculaire. Impression sur une face: CIBA. Impression sur l'autre face: BEB. Flacons de 100 comprimés.

SLOW-TRASICOR comprimé à 160 mg: blanc, rond, légèrement biconvexe, enrobage pelliculaire. Impression sur une face: CIBA. Impression sur l'autre face: BNB. Flacons de 100 comprimés.

Monographie de produit fournie sur demande.

Bibliographie:

1. Jacot-des-Combes et coll.: J. Cardiovasc. Pharmacol. 1984; 6:263-266.
2. Thadani, U.: The American Journal of Cardiology, 1983; 52: 10D-15D.
3. Lorimer A.R. et coll.: Clin. Cardiol. 1980; 3:36-41.
4. Taylor, S.H.: The American Journal of Cardiology 1979; 43: 418.
5. Taylor, S.H.: The American Journal of Cardiology 1983; 52: 34D-42D.
6. Ellis, R.A.: American Journal of Cardiology, 1983; 52:62D-65D.

C I B A
Mississauga, Ontario L5N 2W5

PAAB
CCPP
C-4095

Hôpital régional Chaleur Interniste

Un hôpital de 262 lits, desservant une population à majorité francophone sur la Baie des Chaleurs, requiert les services d'un interniste. La connaissance du français et de l'anglais est nécessaire.

Cet hôpital régional dispense des soins primaires et secondaires complets et est en voie d'offrir des soins tertiaires.

La région est géographiquement privilégiée et est pourvue d'un excellent réseau d'établissement socio-culturels.

L'hôpital est prêt à défrayer les frais d'une visite.

Prière de communiquer avec :

Henri Côté, M.D., F.R.C.S. (C)

Directeur médical
Hôpital régional Chaleur
C.P. "S"

Bathurst, Nouveau-Brunswick
H2A 4A4

tél. : (506) 548-8961



“ER” LA RÉPONSE CARDIOVASCULAIRE ENT LUI Y ARRIVERAIT-IL?

“On sait que la pression artérielle subit des variations diurnes considérables qui sont reliées à l’activité physique, au stress psychologique et aux facteurs environnementaux. Certaines données indiquent de plus que les fluctuations tensionnelles sont plus prononcées chez les sujets où les niveaux tensionnels sont plus élevés.”⁽¹⁾

TRASICOR AGIT AVEC EFFICACITÉ CHEZ LE SUJET ACTIF DONT L’HYPERTENSION EST RELIÉE AU STRESS.

Trasicor (chlorhydrate d’oxprénolol) peut exercer une protection contre les hausses tensionnelles reliées au stress, son action antihypertensive s’exerçant à la fois au repos ET durant les poussées tensionnelles dangereuses dues au stress émotionnel ou physique.⁽⁵⁾ On a aussi démontré, dans des études cliniques récentes avec le Trasicor doué d’ASI (activité sympathomimétique intrinsèque), que : . . . “L’oxprénolol a été bien toléré, comme l’a indiqué la faible incidence d’effets secondaires typiques des bêta-bloquants tels que : bradycardie symptomatique, bronchospasme, insuffisance cardiaque congestive, paresthésie et extrémités froides.”⁽⁶⁾ De plus, l’incidence relativement peu élevée de la fatigue et de la léthargie lors du traitement avec le Trasicor laisse aux patients la capacité de vaquer à leurs occupations normales de la journée.

AUSSI BIEN FONDÉ QUE SOIT VOTRE CHOIX DE TRASICOR COMME TRAITEMENT DE L’HYPERTENSION, IL SEMBLE L’ÊTRE ENCORE DAVANTAGE LORSQUE L’HYPERTENDU DEVIENT PLUS ÂGÉ.

D’une manière générale, plus le patient est âgé, plus il devient sensible aux effets secondaires. Donc, en considérant dès maintenant les avantages offerts par le Trasicor, pendant que votre hypertendu est encore en activité, vous pourriez permettre à celui-ci de mieux tolérer son traitement plus tard.



Trasicor[®]
Slow-Trasicor[®]

UNE SEULE PRISE PAR JOUR
POUR LE TRAITEMENT D’ENTRETIEN

Arroser ou ne pas arroser, ce n'est pas la question...

Pierre Gosselin⁽¹⁾, Pierre L. Auger⁽²⁾, Lucie Chénard⁽³⁾,
Marcel Sergerie⁽⁴⁾, Michel Lachance⁽⁵⁾ et Robert Maguire⁽⁶⁾

Résumé

Les auteurs présentent l'intervention du département de santé communautaire (D.S.C.) de Rimouski lors des audiences publiques, tenues en 1982 au Québec, sur l'utilisation de pesticides chimiques dans la lutte contre l'épidémie de la tordeuse de bourgeons d'épinette. Un rappel de la situation est fait, ainsi qu'un résumé de l'analyse du projet par le D.S.C. Les conclusions des commissaires du Bureau d'audiences publiques sur l'environnement sont citées ainsi qu'une description de l'impact obtenu sur le programme. L'orientation future des actions du D.S.C. veillera à assurer un suivi concret aux conclusions de l'enquête publique.

L'intervention du ministère de l'Énergie et des Ressources (M.E.R.)

Les interventions du MER par son programme de lutte contre l'infestation, principalement par l'arrosage aérien de pesticides chimiques ont suivi la progression de l'épidémie. Le MER proposait donc à l'automne 1982 d'augmenter les surfaces traitées de façon marquée pour la période de 1983 à 1986, pour un total de 1 600 000 hectares concentrés à 80% dans le Bas St-Laurent/Gaspésie⁶. Selon les prévisions du MER, l'année 1986 doit marquer la fin de l'épidémie.

Après l'utilisation de DDT de 1954 à 1958 lors de la précédente épidémie, le MER a choisi, après de multiples essais, d'opter pour le fénitrothion et l'aminocarb comme insecticides. Une faible portion du territoire (5%) est aussi traitée au *Bacillus thuringiensis* (B.T.), un insecticide biologique, à titre expérimental. Le but des traitements, selon le MER, est de "réduire, pour la durée de l'infestation, l'intensité des dommages sur les arbres dans certains secteurs, en attendant que l'infestation se résorbe naturellement"⁷. On s'attaque donc aux secteurs à haute vocation forestière pouvant entraîner des pertes économiques, ce qui représente en moyenne 10% des superficies infestées depuis 1970⁸.

L'intervention du D.S.C.

Au Québec, le département de santé communautaire (D.S.C.) est un organisme régional ayant des responsabilités de santé publique sur des populations variant de 100 000 à 600 000 personnes en général. Même si le mandat légal du D.S.C. inclut "ipso facto" des préoccupations environnementales, au-

Contexte historique

Le Québec est aux prises, depuis le début des années '70, avec une importante infestation de la tordeuse des bourgeons de l'épinette dans les forêts de sapins et d'épinettes. Ce phénomène s'étend d'ailleurs à tout le Nord-Est américain, de l'Ontario à la Nouvelle-Écosse en incluant les États américains limitrophes.

Cette épidémie n'est pas la première. Depuis le 18^e siècle, plus d'une dizaine ont été rapportées dont 3 au 20^e siècle¹. Il est aussi reconnu que les facteurs climatiques sont étroitement reliés à l'apparition de l'infestation et à sa disparition, particulièrement dans l'Est du Québec², alors que le manque de nourriture combiné au parasitisme diminuent l'infestation dans la partie ouest de la province³.

Les surfaces affectées sont des plus importantes touchant des millions d'hectares de forêt⁴. À la suite de la progression constante de l'infestation depuis 1968 jusqu'à 1975, on a remarqué une diminution marquée jusqu'en 1979, suivie d'une remontée de vigueur de l'épidémie jusqu'à ce jour, et principalement dans l'Est de la province⁵.

1) M.D., m.p.h., D.S.C. Rimouski.

2) M.D., M.Sc., C.S.P.Q., D.S.C. Rimouski.

3) M.Sc., D.S.C. Rimouski.

4) B.Sc., D.S.C. Rimouski.

5) Ph.D., Éconostat inc.

6) M.D., m.p.h., C.S.P.Q., D.S.C. Rimouski.

Article reçu le : 5.4.84

Avis du comité de lecture le : 30.4.84

Acceptation définitive le : 31.5.84

cun programme provincial ni aucune ressource ne s'adresse spécifiquement à cet aspect (à ce jour). Ces responsabilités étaient plutôt confiées au ministère provincial de l'Environnement (créé en 1980) et jusqu'ici diluées au sein d'autres ministères.

Dans ce contexte juridique flou, le D.S.C. du Centre hospitalier régional de Rimouski s'engageait tout de même en 1977 en tentant d'évaluer si les populations limitrophes des zones d'arrosages étaient exposées à des doses d'insecticides⁹. Certains groupes écologiques provinciaux (Société pour vaincre la pollution (S.V.P.), association des biologistes) et régionaux tentaient simultanément de lancer un débat public sur la question. Une étude subséquente du D.S.C. en 1979¹⁰ menée par questionnaire démontrait une forte probabilité d'intoxication aiguë transitoire chez 13 personnes d'un groupe de 37 personnes exposées à la dérive et habitant à proximité d'un bloc d'arrosage. Toutefois ces études, ainsi qu'une autre menée par le D.S.C. voisin de Rivière-du-Loup, mettaient surtout en lumière les immenses difficultés méthodologiques reliées à de telles études. De plus, les effets à long terme ne pouvaient être étudiés dans le contexte de faibles populations dispersées, d'un temps de latence insuffisant et de changements fréquents des insecticides utilisés.

Les audiences publiques sur l'environnement

La création du ministère de l'Environnement, en 1980, amenait dans son sillon la création du Bureau d'audiences publiques sur l'environnement, un organisme consultatif indépendant, dont le but est d'évaluer après consultations des parties intéressées et de la population, l'impact sur l'environnement de certains projets d'envergure précisés par règlements. Le programme d'arrosages répondait à ces critères et le MER déposait en octobre 1982 une étude d'impact préalable aux audiences publiques qui furent tenues en novembre 1982. Le MER avait donc à défendre publiquement, pour la première fois, l'approche qu'il préconisait à titre de gestionnaire de la forêt publique au Québec.

Ces audiences, tenues simultanément dans 5 villes du Québec reliées par vidéo birectionnel ont duré 6 jours et permis la participation de dizaines d'organismes et d'individus pour éclaircir l'étude d'impact, questionner le promoteur et obtenir des avis

sur les éléments contenus dans le document élaboré par le MER.

Des mémoires ont aussi été déposés par près de 25 organismes représentant le milieu industriel forestier, les groupes écologiques ou environnementaux et par les organismes de santé. Nous décrivons ici notre analyse du projet.

Les enjeux

Nous croyons important d'envisager le problème de la tordeuse de bourgeons en tenant compte à la fois des effets possibles des pesticides et des effets possibles du chômage sur la santé humaine. Nous admettons que les progrès technologiques des derniers siècles ont contribué à l'amélioration du niveau de vie matériel ce qui, plus que toute intervention médicale, a amélioré l'état de santé de la population. Parallèlement, ces progrès ont entraîné leurs flots de catastrophes, du type pollution ou iatrogénisme, dont il faut de plus en plus être conscient. Est-il besoin de rappeler que les producteurs de pesticides contribuent probablement à une part importante d'événements comme ceux de Love Canal ou de Times Beach, Missouri ?

Notre approche consiste à évaluer dans la mesure du possible les coûts et bénéfices de cette technologie dans le but de maximiser les effets bénéfiques tout en minimisant les effets secondaires. Nous croyons que de telles décisions doivent se prendre en conservant la notion de risque acceptable pour la société en général, puisque le MER est le gestionnaire public de cette ressource qu'est la forêt. Son objectif devrait donc être d'investir de façon appropriée les ressources afin d'améliorer le bien-être général de la population, tant économique et social que sanitaire.

Par ailleurs, il ne faut pas hésiter à reconnaître que les connaissances sont des plus limitées sur le sujet. On ne doit pas non plus craindre de tenter d'évaluer les coûts sociaux engendrés à d'autres niveaux de systèmes que ceux qui nous préoccupent (par exemple les coûts sociaux engendrés par la fabrication des pesticides et des effets de leurs déchets toxiques). Notre analyse a donc été faite aux niveaux toxicologique et économique.

Les risques à la santé

Toxicité aiguë

Le MER concluait dans son étude d'impact que "les valeurs maximales absorbées"... par les humains seraient... "de 15 à 1 000 fois inférieures aux doses maximales... ne provoquant aucun effet..."¹¹. Cette affirmation s'appuie sur des résultats obtenus à partir de modèles d'exposition mis au point par Houghton (1979)¹². Nous avons critiqué les prémisses de ce modèle, ce qui pouvait faire varier par des facteurs de 100 à 1 000 les doses absorbées. De plus en plus, il devient évident dans les publications scientifiques que les modèles mathématiques de dispersion des produits toxiques sous-estiment les doses auxquelles sont exposées les populations¹³.

Nous ne tenons pas compte non plus de la nécessité de protéger toute la population incluant les individus plus sensibles que les sujets expérimentaux de 60 kg en bonne santé. Nous parlons ici des femmes enceintes, des enfants, des personnes âgées, des anémiques, de ceux qui souffrent de maladies hépatiques, des patients sous médication, etc.

Toxicité chronique

Nous devons surtout ici réaliser que les données scientifiques sont incomplètes. L'étude d'impact révisé les études existantes de façon assez exhaustive. Mais nous croyons, avec le docteur Costle, ex-administrateur de l'Environmental Protection Agency, USA, (EPA), 1980, que : "Nous avons par le passé accepté facilement les affirmations voulant que les pesticides n'aient pas d'effets à long terme. Ni l'EPA, ni l'industrie ne sont en position de tenir de tels propos rassurants sans mentir."¹⁴

En effet, aucune étude n'existe sur les effets chroniques possibles sur les fonctions cérébrales supérieures de ces substances ayant pourtant un tropisme neurologique. Aucune étude n'existe sur la persistance des métabolites de ces substances qui sont souvent beaucoup plus toxiques que le produit-père. Les épisodes d'intoxication de cueilleurs d'agrumes californiens au paraoxon en est un bel exemple¹⁵. Il faudrait de plus vérifier à notre avis s'il existe un effet promoteur de cancer. Comme les études de toxicité des compagnies ne sont pas publiées, nous ne pouvons vérifier si les

animaux utilisés sont ceux recommandés par le National Cancer Institute et selon la méthodologie des populations-témoins positives pour évaluer un effet promoteur possible sur la cancérogénèse.

Aucun test de mutagénicité n'a été fait avec les métabolites de ces insecticides malgré leur effet anticholinestérasique très puissant et l'importance de la cholinestérase dans la différenciation cellulaire de l'embryon.

Le cas de l'aminocarb mérite aussi un peu d'attention. Une révision toxicologique complète par le comité Ecobichon¹⁶ en 1980 concluait à des déficiences sérieuses des recherches de la compagnie productrice. Entre autres, les études de toxicité aiguë en inhalation manquaient, les études de toxicité sub-aiguë étaient déficientes et les études de toxicité chronique très incomplètes. Or ce produit était homologué par Agriculture Canada. Nous ne pouvons qu'abonder dans le sens de M. Ross Hall du Conseil consultatif sur l'environnement qui juge sévèrement la pauvreté et l'obsolescence du processus d'homologation au Canada¹⁷.

En conclusion, rappelons que des doses de ces pesticides se retrouvent à de grandes distances des aires d'arrosages : 85 km dans l'étude de Pearce¹⁸, 45 km dans l'étude de Yule¹⁹ pour l'eau de pluie et 5 km pour les lacs au Québec²⁰. Ces doses, même faibles, contribuent à augmenter l'exposition des populations et peuvent contribuer à des effets synergiques ou additifs avec d'autres contaminants. L'absence de données infirmant ou confirmant la présence de problèmes de santé et environnementaux à moyen et long termes nous incite donc à une attitude des plus prudentes.

Analyse de la justification économique

L'étude bénéfiques/coûts (B/C) présentée par la MER conclue à un rapport de 15/1 en faveur des arrosages. Toutefois, la méthodologie de cette étude souffre, à notre avis, de plusieurs insuffisances. Au départ, toute étude B/C contient de l'arbitraire qui se manifeste sous forme de postulats de départ. Nous analyserons quelques-uns de ces postulats.

Horizon économique et fin de l'épidémie

La durée d'un cycle de la tordeuse est de 40 ans, soit 30 ans

d'endémie²¹ et 10 ans d'épidémie. Or le MER a choisi un horizon s'étendant de 1982 à 2011, soit 30 ans. Il nous semblerait normal d'utiliser un horizon de 40 ans, soit du début de l'épidémie, de 1970 à 2010. Ceci permettrait d'évaluer la rentabilité globale du projet et non la rentabilité de le continuer. L'approche du MER permet d'éliminer du tableau les coûts élevés du programme au plus fort de l'épidémie. La date prévue de fin de l'épidémie, soit 1986, est aussi une variable critique. En effet, il est apparu aux audiences publiques qu'il n'était pas du tout improbable que l'épidémie se prolonge au-delà de cette date. Si elle se terminait en 1990-92 par exemple, le rapport B/C passe de 15 à 8,5 pour la rentabilité totale et de 1,05 à 0,65 pour la rentabilité directe²². Et il ne s'agit que d'une des variables pouvant influencer le résultat!

Coûts sociaux et environnementaux

Les seuls coûts considérés dans l'étude B/C du MER ont trait à l'industrie forestière. Aucune mention n'est faite des coûts sociaux ou environnementaux. Le MER se comporte comme une firme privée pour laquelle seulement ce qui se passe à l'intérieur de son secteur d'activités est pertinent. Ainsi aucun coût n'est prévu pour la possibilité d'accidents écologiques, de bris d'avions ou d'erreurs humaines lors de la manipulation de ces millions de litres d'insecticides. Ou postule aussi l'absence d'impact sur la flore et la faune même si le MER dit lui-même à propos de l'aminocarb que : "la marge de sécurité demeure très étroite(...). Les conséquences écologiques à long terme de ce régime (d'arrosages) sont mal connues spécialement dans le cas d'opérations répétées annuellement sur de vastes superficies" (p. 196).

Comme aucun plan de surveillance environnementale ou humaine n'est prévu jusqu'en 2011, il est évident qu'il n'y a pas lieu de prévoir des coûts à cet effet.

Taux d'actualisation

Le MER a choisi 4% comme taux d'actualisation. Le choix d'un taux est un vieux problème pour les économistes, mais nous tenons à rappeler que le Conseil du trésor du Canada (1976) a proposé 10% pour les projets publics. Plusieurs économistes importants (Jeukins, Burgers, Campbell) ont proposé des taux de 7 à 10%. Cette

variable influence grandement le rapport B/C.

Analyse de sensibilité

Dans une situation où les coûts et les avantages sont incertains, il nous semble prudent d'établir des scénarios correspondant aux différentes valeurs probables attendues. Ces variables (entre autres le taux d'actualisation, la date de fin d'épidémie, l'efficacité des arrosages, la valeur des droits de coupe, les coûts d'arrosage, etc.) peuvent faire varier ou non les résultats obtenus. Cette opération permet d'évaluer la robustesse du projet et d'identifier quelles sont les variables les plus critiques.

Autres méthodes

Le MER a uniquement présenté dans son étude B/C l'hypothèse, arroser ou ne rien faire. Nous croyons que plusieurs autres scénarios valables sont possibles, surtout sur un horizon de 30 ou 40 ans. Plusieurs de ces scénarios avaient déjà été proposés dans le rapport Baskerville en 1976 et sont de meurés lettre morte depuis²³.

Conclusion

Le 28 avril 1983, le ministère de l'Environnement rendait public le rapport du Bureau des audiences publiques. Le rapport reprenait plusieurs des observations apportées par le département de santé communautaire du CHR de Rimouski qui s'était adjoint l'aide d'économistes dans l'évaluation de ce dossier. Les commissaires, dont quelques-uns étaient experts dans le domaine, concluaient à l'inefficacité fort probable et à la rentabilité incertaine d'un tel programme de pulvérisation²⁴. Le Bureau notait une évaluation superficielle de l'impact sur l'environnement et la santé publique de la part du promoteur et concluait à des risques réels à moyen et long termes. On recommandait donc l'arrêt des arrosages de pesticides chimiques pour favoriser l'aménagement intégré et l'utilisation d'insecticides biologiques dans certains cas.

Par la suite, le Conseil des ministres atténuait fortement les conclusions de ce rapport en permettant les arrosages pour l'année 1983, mais le gouvernement est maintenant obligé d'admettre qu'il doit rechercher d'autres solutions à cette épidémie selon les avenues proposées par le rapport.

Ce rapport propose différentes techniques tel la prérécupération, l'utilisation de stockage de bois, l'utilisation du *Bacillus thuringiensis* moins dommageable pour la santé²⁵, l'amélioration de la structure industrielle, etc. Toutes ces méthodes sont non seulement peu dommageables pour la santé mais aussi génératrices d'emplois, dans une région du Québec souffrant chroniquement d'un taux de chômage très élevé.

Devant de tels problèmes, les départements de santé communautaire ont dans le passé le plus souvent évités de s'engager dans des enjeux "chauds". Dans leur période d'installation et de consolidation, ayant à affronter de nombreux problèmes administratifs, et à asseoir leur crédibilité comme départements d'un centre hospitalier, pour justifier leur existence, les D.S.C. s'en sont tenus le plus souvent aux pratiques traditionnelles de santé publique : la vaccination et le contrôle des maladies infectieuses, puis la programmation comme en santé dentaire et en santé au travail. Ces techniques médicales forment l'essentiel du menu des D.S.C. composé de valeurs sûres qui ont pour nom prudence, "objectivité scientifique" et conseils.

Les problèmes de santé publique, qui sont multicausaux, multifactoriels et qui, en conséquence, nécessitent une approche multidisciplinaire, ne justifient pas la vision monolithique et médicale jusqu'ici assumée par les D.S.C. D'anciens défis, comme la pollution de l'environnement qui sont finalement autant sinon plus du ressort de la santé publique, surgissent à présent sous un jour nouveau. Bien entendu, le problème environnemental décrit ici présente potentiellement des risques à court et à long termes pour la santé.

Dans ce contexte, nous étions, au D.S.C. de Rimouski, les seuls parmi les intervenants régionaux à posséder suffisamment d'expertise pour apporter une glaçure scientifique à l'analyse du projet d'arrosages. Les buts de notre intervention dans ce dossier n'étaient cependant pas de démontrer épidémiologiquement des liens de cause à effet, ni de "solutionner" le problème par la seule voie de la preuve scientifique. À notre niveau et avec les moyens dont nous disposions, cela était hors de question. Il s'agissait plutôt d'être à même d'apprécier l'angoisse que ce projet créait chez les petits producteurs forestiers et chez les gens arrosés qui avaient à démontrer les effets nuisibles

des arrosages, et de transférer le fardeau de la preuve de l'innocuité de ce projet à court et à long termes sur les épaules (autrement plus larges) des promoteurs. L'approche spécialisée de la profession forestière du M.E.R. et dans les compagnies était une autre préoccupation de la population. Et à juste titre. En se concentrant sur les "arbres" ils ne semblaient pas voir l'ensemble de la "forêt" complexe qu'est la gestion d'une ressource renouvelable. En ceci les promoteurs ont prêté le flanc à une remise en question de leur projet sur leur propre terrain soit économique. D'où la nécessité d'une approche multidisciplinaire qui, en sortant le D.S.C. de son "cocon médical", visait à alimenter un débat qui ne peut être que salutaire dans un système qui se veut démocratique.

Enfin, nous ne pouvons qu'abonder dans le sens du professeur Siemiatycki²⁶, en affirmant que notre rôle ne peut plus se limiter à des programmations uniquement médicales. Nous devons dans le futur nous adjoindre l'aide de multiples experts et passer par le dur tremplin de la chose publique et politique pour finalement y jouer notre rôle primordial, qui est celui de la prévention de la maladie et de l'amélioration de l'état de santé des populations. Cette démarche est souvent difficile mais finalement rentable à long terme comme nous l'a démontré notre engagement dans ce domaine. Il reste cependant à veiller à ce que cette remise en question des arrosages se traduise en gestes concrets dans le futur.

L'évolution du dossier ne semble pas garantir que le MER a compris l'exercice. En effet, ce ministère a évité pour l'été 1984 le processus d'audiences publiques en invoquant la catastrophe appréhendée. Le hic, c'est que cette appréhension dure depuis 13 ans.

En réponse à ces façons de procéder, les 3 D.S.C. de l'Est du Québec réalisent présentement une vaste tournée d'information sur les conclusions du rapport d'audiences publiques, à l'aide d'un film tourné avec les commissaires du Bureau d'audiences publiques. Cette tournée rejoindra la plupart des organismes du milieu et vise à éclairer les revendications du milieu sur la gestion de la forêt, cette ressource primordiale pour la région. Ces interventions, combinées aux audiences publiques de l'automne 1984, apporteront peut-être un éclairage nouveau à ce dossier important.

Summary

The intervention of the Rimouski Community Health Department in recent public hearings on pesticide use against a spruce budworm epidemic is presented, including an overview of the problem and its analysis. The conclusions of the Environmental Public Hearing Office are discussed together with the modifications to the project obtained by the interventions. The Community Health Department plans to participate actively in the implementation of the new and innovative proposals put forward in the hearings.

Bibliographie

1. Dorais L., Gaboury G., Marotte P.M., Morin R. : Étude d'impact du projet de pulvérisations aériennes d'insecticides contre la tordeuse de bourgeons d'épinette au Québec de 1983 à 1986. Ministère de l'Énergie et des Ressources. Québec. 1982 ; p. 3.
2. Idem, p. 4.
3. Idem, p. 4.
4. Idem, p. 5, tableau I.
5. Idem, p. 2.
6. Idem, p. 2.
7. Idem, p. 31.
8. Idem, p. 31.
9. Auger P.L., Chénard L. : Rapport d'étude au ministère des Terres & Forêts. Département de santé communautaire de Rimouski. Rimouski, 1977.
10. Auger P.M., Chénard L. : Rapport interne. Département de santé communautaire de Rimouski. Rimouski, 1979 ; 20 p.
11. Dorais L., Gaboury G., Marotte P.M., Morin R. : Étude d'impact du projet de pulvérisations aériennes d'insecticides contre la tordeuse de bourgeons d'épinette au Québec de 1983 à 1986. Ministère de l'Énergie et des Ressources. Québec, 1982 ; p. 175.
12. Houghton E.R. : A model approach to exposure assessment in the use of pesticides. Agriculture Canada. Ottawa. Ontario 1979 ; 10 p.
13. Griffiths R. : Communication au congrès "Risk Assessment", ITI, Londres, Angleterre, 14 mars 1983.
14. Castle D.M. : Dans Hall R. : A new approach to pest control in Canada. Report 10. Canadian Environment Advisory Council. 1981 ; July, p. 20.
15. Spear R.C., Popendorf W.J., Melby T.A. : Worker poisonings due to paraoxon residues. J. Occup. Med., 1977 ; 19 :411-14.
16. Ecobichon D.J., Black W.D., Cohen S.P., Colhoun H., Szabos., Virgo B., Yule B.N. : Matacil, assessment of toxicological data. Report of the panel convened by the government of New Brunswick. Nov. 1980.
17. Hall R. : A new approach to pest control in Canada. Canadian Environment Advisory Council. Report 10. 1981 ; July.
18. Pearce P.A., Brun G.L., Wellman J. : Off target fallout of fenitrothion during 1975 forest spraying operations in New-Brunswick. Bull. Environ. Contam. Tox., 1979 ; 23 :503-8.
19. Yule W.N., Cole A.F.W., Hoffman I. : A survey for atmospheric contamination following forest spraying with fenitrothion. Bull. Environ. Contam. Tox., 1971 ; 6 :289-96.
20. Gaboury G. : Rapport préliminaire. Direction de la conservation. Ministère de l'Énergie et ressources. Québec. 1980.

SOIGNEZ LE APAISEZ

Bibliographie :

1. Dossiers d'ICI Pharma.
2. Henningsen, N.C., 9 Years' Experience with Atenolol in the Treatment of Hypertension, *Drugs*, vol. 25 (suppl. 2) : 74-75, 1983.
3. Decalmer, P.B.S., et col., Beta-Blockers and Asthma, *Brit. Heart J.*, vol. 11, no.2 : 184-189, 1978.
4. Betts, T.A. et Alford, C., β -Blocking Drugs and Sleep, *Drugs*, vol. 25 (suppl. 2) : 268-272, 1983.
5. Cruickshank, J.M., The Clinical Importance of Cardioselectivity and Lipophilicity in Beta Blockers, *Am. Heart J.*, vol. 100, no. 2, : 160-178, août, 1980.
6. Krakoff, L.R., New Agents in the Management of Hypertension, *Primary Cardiol.*, vol. 9 (suppl. 2) : 79-83, 1983.

LE COEUR. L'ESPRIT.

Imaginez un hypertendu heureux. Un hypertendu qui suit un traitement à posologie simple, qui ne souffre pas trop de fatigue ou de troubles du sommeil,¹ et que son état n'empêche pas de vivre une vie normale.

Et voilà! Vous avez le portrait type d'un patient qui suit un traitement au TENORMIN.[®]

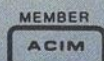
Dans la maîtrise de l'hypertension, TENORMIN est efficace, fiable et entraîne rarement les effets secondaires gênants habituellement associés aux autres bêta-bloquants.^{2,3,4,5}

La posologie simple, une prise quotidienne unique, assure une meilleure observance du traitement.⁶ De plus, TENORMIN étant à la fois cardiosélectif et hydrophile, il peut procurer au patient un bien-être accru. Résultat : la tranquillité d'esprit pour le patient à l'égard de son état et de son traitement.

Pour le traitement de l'hypertension et de l'angine, pensez à TENORMIN — le bêta-bloquant qui soigne le coeur et apaise l'esprit.

P UN COMPRIMÉ PAR JOUR
TENORMIN[®]
(aténolol)

ASSURE UNE OBSERVANCE OPTIMALE
DU TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION
ET DE L'ANGINE.



ICI Pharma
Mississauga, Ontario L5N 3M1

TENORMIN (aténolol) comprimés, 50 mg et de 100 mg

ICI Pharma

ACTION: TENORMIN (aténolol) est un inhibiteur sélectif des bêta-récepteurs adrénergiques agissant principalement sur les récepteurs bêta₁. Il n'a ni action stabilisatrice de membrane ni action sympathicomimétique intrinsèque (propriétés agonistes partielles). Le mécanisme de l'action antihypertensive n'a pas été établi. Parmi les facteurs pouvant expliquer ce mécanisme, on compte: a) la propriété qu'a l'aténolol d'inhiber la tachycardie provoquée par la catécholamine en se liant aux points de fixation des bêta₁ récepteurs du cœur, ce qui réduit le débit cardiaque; b) l'inhibition de la production de rénine par le rein; c) l'inhibition des centres vasomoteurs. Le mécanisme de l'action antiangineuse n'a pas lui non plus été établi avec certitude. Un facteur important de son action réside peut-être dans la propriété qu'a l'aténolol de réduire les besoins d'oxygène du myocarde en inhibant l'effet d'accélération de la catécholamine sur la fréquence cardiaque, la pression artérielle systolique, ainsi que sur la vitesse et l'amplitude de la contraction myocardique. **Pharmacocinétique:** Environ 50 pour cent d'une dose de TENORMIN administrée par voie buccale est absorbée dans le tractus gastro-intestinal et le reste est excrété, sans changement, dans les selles. Six à seize pour cent de l'aténolol forme une liaison avec les protéines plasmatiques. Les concentrations plasmatiques atteignent leur niveau maximal de deux à quatre heures après l'administration. Les moyennes des concentrations plasmatiques maximales d'aténolol sont de 300 et de 700 nanogrammes/mL pour des doses de 50 et de 100 mg respectivement. La demi-vie plasmatique du produit est de 6 ou 7 heures. L'aténolol se répartit largement dans les tissus extravasculaires, mais on ne le retrouve qu'en petite quantité dans le système nerveux central. Chez l'homme, l'aténolol se métabolise dans une proportion de 10 pour cent environ. Quelque 3 pour cent du produit retrouvé dans l'urine se présentait sous forme de métabolite hydroxylé qui, selon les résultats d'expérimentations animales, a une activité pharmacologique se situant à 10 pour cent de celle de l'aténolol. Environ 47 et 53 pour cent de la dose administrée par voie buccale sont éliminés respectivement dans l'urine et les selles. L'élimination du produit est totale après 72 heures. **INDICATIONS:** Hypertension: TENORMIN est indiqué chez les malades souffrant d'hypertension bénigne ou modérée. TENORMIN est habituellement utilisé en association avec d'autres médicaments, particulièrement avec un diurétique thiazidique. Il peut toutefois être administré seul comme traitement initial chez les malades qui, de l'avis du médecin, doivent d'abord prendre un bêta-bloquant plutôt qu'un diurétique. TENORMIN peut être administré en association avec des diurétiques ou des vasodilatateurs ou avec ces deux médicaments pour traiter les cas d'hypertension grave. L'association de TENORMIN avec des diurétiques ou des vasodilatateurs périphériques s'est révélée compatible. L'expérience limitée dans l'emploi de TENORMIN avec d'autres antihypertenseurs n'a pas permis de conclure à une compatibilité. TENORMIN n'est pas recommandé pour le traitement d'urgence des crises hypertensives. **Angine de poitrine:** TENORMIN est indiqué pour le traitement des patients souffrant d'angine de poitrine due à l'ischémie coronarienne. **CONTRE-INDICATIONS:** TENORMIN est contre-indiqué dans les cas suivants: 1. bradycardie sinusale; 2. blocs auriculo-ventriculaires du deuxième et du troisième degré; 3. insuffisance ventriculaire droite attribuable à l'hypertension pulmonaire; 4. insuffisance cardiaque globale; 5. choc cardiogène; 6. anesthésie au moyen d'agents dépressifs du myocarde, par exemple, l'éther. **MISE EN GARDE:** a) **Insuffisance cardiaque.** Il faut être prudent lorsqu'on administre TENORMIN à des malades ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque. En présence d'insuffisance cardiaque globale, la stimulation sympathique est d'une grande importance dans le maintien de la fonction circulatoire et l'inhibition engendrée par l'administration d'un bêta-bloquant comporte toujours le risque de réduire davantage la contractilité du myocarde, augmentant ainsi les risques d'insuffisance cardiaque. TENORMIN agit de façon sélective sans bloquer l'action inotrope de la digitaline sur le muscle cardiaque. Cependant, lorsque les deux médicaments sont administrés concurremment, l'action inotrope négative de l'aténolol peut réduire l'action inotrope positive de la digitaline. Les effets dépressifs des bêta-bloquants et de la digitaline sur la conduction auriculo-ventriculaire s'additionnent. Chez les malades sans antécédents d'insuffisance cardiaque, la dépression continue du myocarde pendant un certain temps peut quelquefois mener à l'insuffisance cardiaque. Il faut donc, dès le premier signe ou symptôme d'insuffisance cardiaque, effectuer une digitalisation complète du malade ou lui administrer un diurétique, ou encore employer les deux traitements, puis surveiller attentivement la réponse. Si l'insuffisance cardiaque persiste malgré une digitalisation adéquate et l'administration d'un diurétique, il faut immédiatement cesser le traitement au TENORMIN. b) **Interruption brusque du traitement au TENORMIN.** Les hypertendus souffrant d'angine de poitrine doivent être mis en garde contre toute interruption brusque du traitement au TENORMIN (aténolol). En effet, on a observé une importante exacerbation de l'angine ainsi que des infarctus du myocarde et des arythmies ventriculaires chez des angineux après que ceux-ci aient brusquement interrompu leur traitement aux bêta-bloquants. Les deux dernières complications peuvent se produire avec ou sans exacerbation préalable de l'angine de poitrine. Ainsi, lorsqu'on décide de cesser d'administrer TENORMIN à des hypertendus souffrant d'angine, il faut progressivement diminuer la dose sur une période d'environ deux semaines, suivre ces malades de près et leur recommander de réduire l'activité physique au minimum. Il faut maintenir la même fréquence d'administration. Dans les cas plus urgents, il faut cesser graduellement l'administration de TENORMIN sur une période plus courte et suivre les malades d'encre plus près. Si l'angine s'aggrave considérablement ou qu'apparaît une insuffisance coronarienne aiguë, on recommande de reprendre rapidement le traitement au TENORMIN, tout au moins pour quelque temps. c) **Syndrôme oculo-muco-cutané.** On a observé diverses formes d'éruptions cutanées et de xérophtalmies attribuables à l'administration de bêta-bloquants, y compris TENORMIN. Un syndrome grave (le syndrome oculo-muco-cutané), dont les signes consistent en conjonctivite sèche, éruptions psoriasiformes, otites et sérites sclérosantes, est apparu lors de l'utilisation répétée d'un bêta-bloquant adrénergique (le practolol). On n'a pas observé ce syndrome avec TENORMIN ni avec les autres agents du même type. Toutefois, les médecins doivent être prévenus de la possibilité de voir apparaître ces réactions et, le cas échéant, ils doivent arrêter le traitement. d) **Bradycardie sinusale.** Par suite de l'administration de TENORMIN, une bradycardie sinusale grave attribuable à une activité vagale non entravée peut survenir après l'inhibition des récepteurs adrénergiques bêta₁. Dans ce cas, il faut diminuer la posologie. e) **Malades atteints de thyrotoxicose.** On n'a pas encore évalué de manière précise les effets délétères possibles d'un traitement de longue durée au TENORMIN chez les malades souffrant de thyrotoxicose. Il est possible que les bêta-bloquants masquent les signes cliniques d'une hyperthyroïdie ou de ses séquelles et donnent la fausse impression d'une amélioration. Aussi est-il possible qu'une interruption brusque d'un traitement à l'aténolol soit suivie d'une exacerbation des symptômes de l'hyperthyroïdie, y compris la crise thyroïdienne aiguë. **PRÉCAUTIONS:** a) Étant donné qu'il agit surtout au niveau des récepteurs adrénergiques bêta₁, TENORMIN peut être mis à l'essai chez des malades souffrant d'affections associées à des bronchospasmes nécessitant une thérapie aux bêta-bloquants. Cependant, il faut absolument surveiller ces malades étroitement et leur administrer en même temps un bronchodilatateur. Si ce dernier est administré comme traitement initial, on peut alors opter pour un bronchodilatateur sympathicomimétique. Chez les malades qui suivent déjà un traitement aux bronchodilatateurs, il peut être nécessaire d'augmenter la posologie au besoin. Malgré ces précautions, l'état des voies respiratoires des malades peut empirer et, dans ce cas, il faut arrêter le traitement au TENORMIN. b) TENORMIN doit être administré avec prudence aux malades sujets à l'hypoglycémie ou aux diabétiques (surtout ceux dont l'état est instable) qui suivent un traitement à l'insuline ou à d'autres agents hypoglycémiques administrés par voie buccale. En effet, les bêta-bloquants adrénergiques peuvent masquer les signes prémonitoires et les symptômes d'une hypoglycémie aiguë. c) **Expérimentation animale:** des études de longue durée ont révélé une vacuolisation des cellules épithéliales des glandes de Brunner (glandes duodénales) chez le chien, mâle ou femelle, pour toutes les concentrations d'aténolol mises à l'essai (dose initiale fixée à 15 mg/kg/j, soit 7,5 fois la dose maximum recommandée pour l'homme) et un accroissement du nombre des dégénérescences auriculaires du cœur chez le rat mâle à des doses de 300 mg/kg/j et non de 150 (respectivement 150 et 75 fois la dose maximum recommandée pour l'homme). d) Lorsque le médicament est administré pendant une période prolongée, il faut effectuer des tests de la fonction rénale, hépatique et hématopoïétique à intervalles réguliers. e) TENORMIN doit être administré avec prudence chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Chez ces malades, on a constaté un rapport étroit entre la clearance de l'aténolol et le taux de filtration glomérulaire; toutefois, on ne constate pas d'accumulation significative à moins que le niveau de clearance de la créatinine ne baisse en deçà de 35 mL/mn/1,73 m². f) Il y a encore controverse sur ce qu'il convient de faire dans le cas des malades suivant un traitement aux bêta-bloquants et qui doivent subir une intervention chirurgicale facultative ou urgente. Le blocage des récepteurs bêta-adrénergiques entrave la réponse du cœur au stimulus réflexe d'origine bêta-adrénergique. Néanmoins, de graves complications peuvent survenir suite à l'interruption brusque d'un traitement au TENORMIN (voir MISE EN GARDE). Certains sujets traités avec des bêta-bloquants adrénergiques ont souffert, sous anesthésie, d'hypotension grave prolongée. On a, de plus, éprouvé des difficultés à rétablir et à maintenir les battements cardiaques. Pour ces raisons, chez les angineux qui doivent subir une chirurgie non urgente, il faut interrompre prudemment le traitement au TENORMIN en suivant les recommandations données au paragraphe "Interruption brusque du traitement au TENORMIN" (voir MISE EN GARDE). Selon les données disponibles, tous les effets cliniques et physiologiques des bêta-bloquants sont dissipés 72 heures après la cessation de l'administration du médicament. En cas d'intervention chirurgicale d'urgence, comme TENORMIN est un inhibiteur compétitif des agonistes des récepteurs bêta-adrénergiques, ses effets peuvent, au besoin, être renversés par l'utilisation en doses suffisantes d'agonistes comme l'isoprotérénol ou le lévarténol. g) **Utilisation pendant la grossesse:** il a été démontré que l'aténolol entraîne chez le rat, à des doses égales ou supérieures à 50 mg/kg, soit 25 fois ou plus la dose maximum recommandée pour l'homme, un accroissement lié à la dose administrée du nombre de résorptions embryonnaires et fœtales. Il n'existe pas d'étude valable scientifiquement sur la femme enceinte. Des études ont démontré le passage transplacentaire d'aténolol chez les femmes enceintes; la concentration sérique du médicament chez le fœtus est égale à celle de la mère. Une accumulation du produit dans le fœtus est peu probable. Les renseignements sur l'utilisation d'aténolol chez la femme enceinte se limitent à quelques personnes à qui l'on a administré le produit au cours des trois derniers mois de la grossesse. L'administration de TENORMIN à une femme enceinte exige que l'on soupèse les avantages de la thérapeutique en regard des risques éventuels pour le fœtus. h) **Utilisation chez les femmes qui allaitent:** on a décelé la présence d'aténolol dans le lait de femmes qui allaitent. Si le traitement au TENORMIN est jugé essentiel, il est recommandé de cesser l'allaitement. i) **Utilisation chez les enfants:** on ne dispose d'aucune donnée sur les effets de TENORMIN dans le traitement des enfants. j) **Interaction médicamenteuse:** S'il s'avérait nécessaire d'interrompre le traitement chez les malades à qui on administre en même temps des bêta-bloquants et de la clonidine, il faut cesser de donner des bêta-bloquants plusieurs jours avant le retrait graduel de la clonidine. Il a été avancé que le retrait de la clonidine lorsque le malade est encore sous l'effet d'un bêta-bloquant peut accentuer le symptôme de sevrage de la clonidine (consulter également la posologie recommandée pour la clonidine). Il faut suivre de très près les malades qui prennent des médicaments réduisant le taux des catécholamines, comme la réserpine ou la guanéthidine, car l'action bêta-bloquante adrénergique de TENORMIN s'ajoute à l'effet de ces médicaments et peut provoquer une baisse excessive de l'activité sympathique. TENORMIN ne doit pas être administré en association avec d'autres bêta-bloquants. **EFFETS SECONDAIRES:** Les effets secondaires les plus graves signalés sont l'insuffisance cardiaque globale, le bloc auriculo-ventriculaire et le bronchospasme. Les effets secondaires les plus fréquents qui se sont manifestés lors des essais cliniques de TENORMIN sont les suivants: bradycardie (3 pour cent), étourdissements (3 pour cent), vertiges (2 pour cent), fatigue (3 pour cent), diarrhée (2 pour cent) et nausées (3 pour cent). Effets secondaires groupés selon les systèmes organiques: **Système cardiovasculaire:** Insuffisance cardiaque globale (voir MISE EN GARDE); Bradycardie grave; Bloc auriculo-ventriculaire; Palpitations; Allongement de l'intervalle P-R; Douleurs thoraciques; Sensation d'ébriété et hypotension orthostatique; Phénomène de Raynaud; Claudication; Douleurs aux jambes et froidure des extrémités; Oedème. **Système respiratoire:** Dyspnée, respiration sifflante, Toux; Bronchospasmes. **Système nerveux central:** Étourdissements; Vertige; Faiblesse; Ataxie; Épuisement; Fatigue; Léthargie; Nervosité; Dépression; Somnolence; Rêves marquants; Insomnie; Paresthésie; Céphalées; Bourdonnements d'oreille. **Système gastro-intestinal:** Malaises abdominaux, indigestion; Diarrhée; Nausées; Anorexie. **Divers:** Éruptions cutanées; Sècheresse des yeux et démangeaisons; Diminution de la tolérance à l'effort; Épistaxis; Bouffées de chaleur; Impuissance, baisse de la libido; Sudation; Douleurs musculaires diffuses. Les effets secondaires suivants se sont manifestés avec d'autres bêta-bloquants, mais n'ont pas été observés avec TENORMIN: **Cardiovasculaires:** oedème pulmonaire, agrandissement du cœur, bouffées de chaleur, syncope et arrêt sinusal. **Système nerveux central:** agressivité, confusion, anxiété et hallucinations. **Respiratoires:** laryngospasmes et état de mal asthmatique. **Dermatologiques:** dermatite exfoliatrice. **Ophthalmiques:** vue brouillée, sensation de brûlure, sensation de grains de sable et troubles visuels divers. **Hématologiques:** purpura thrombocytopénique. **SURDOSAGE - SYMPTÔMES ET TRAITEMENT.** Les signes les plus courants d'un surdosage aux bêta-bloquants adrénergiques sont la bradycardie, l'insuffisance cardiaque globale, l'hypotension, le bronchospasme et l'hypoglycémie. En cas de surdosage, il faut toujours cesser le traitement au TENORMIN et suivre le malade de très près. Au besoin, on recommande aussi les mesures thérapeutiques suivantes: 1. Bradycardie: atropine ou autre médicament anticholinergique. 2. Bloc cardiaque (deuxième ou troisième degré): isoprotérénol ou stimulateur cardiaque transveineux. 3. Insuffisance cardiaque globale: traitement habituel. 4. Hypotension: (selon les facteurs associés) l'épinéphrine, de préférence à l'isoprotérénol ou à la norépinéphrine, peut être utile en association avec l'atropine ou la digitaline. 5. Bronchospasme: aminophylline ou isoprotérénol. 6. Hypoglycémie: glucose par voie intraveineuse. On doit se rappeler que TENORMIN est un antagoniste compétitif de l'isoprotérénol et que, de ce fait, de fortes doses d'isoprotérénol peuvent renverser de nombreux effets attribuables à l'administration de doses excessives de TENORMIN. Toutefois, il faut prendre garde aux complications qui pourraient résulter d'un excès d'isoprotérénol. **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION:** **Hypertension:** TENORMIN (aténolol) est habituellement administré en association avec d'autres agents antihypertenseurs, notamment un diurétique thiazidique, mais il peut être administré seul (voir INDICATIONS). La dose de TENORMIN doit être adaptée aux besoins particuliers de chaque malade. On recommande de suivre les directives suivantes: La dose d'attaque de TENORMIN est de 50 mg administrée à raison de un comprimé par jour, seul ou en association avec un diurétique. L'effet optimal de la dose se manifeste habituellement en moins de 1 ou 2 semaines. Si l'on n'obtient pas une réponse satisfaisante, il faut augmenter la dose de TENORMIN à 100 mg une fois par jour. Il est peu probable que l'augmentation de la dose quotidienne à plus de 100 mg donne de meilleurs résultats. S'il faut abaisser davantage la tension artérielle, ajouter un autre agent antihypertenseur. **Angine de poitrine:** La dose d'attaque de TENORMIN est de un comprimé à 50 mg par jour. L'effet optimal de la dose se manifeste habituellement en moins de une ou deux semaines. Si l'on n'obtient pas l'effet optimal dans la semaine, augmenter la dose à 100 mg par jour. Chez certains patients, l'obtention de l'effet optimal peut nécessiter l'administration de 200 mg par jour. Patients souffrant d'insuffisance rénale. Étant donné que l'élimination de TENORMIN se fait surtout par voie rénale, il faut adapter la posologie pour les malades souffrant d'insuffisance rénale grave. Il se produit une accumulation significative de TENORMIN lorsque la clearance de la créatinine chute à moins de 35 mL/mn/1,73 m² (taux normal: entre 100 et 150 mL/mn/1,73 m²). Chez les malades souffrant d'insuffisance rénale, on recommande les doses maximales suivantes:

Clearance de la créatinine (mL/min/1,73 m ²)	Aténolol - demi-vie (heures)	Dose maximale
15 à 35	16 à 27	50 mg par jour
< 15	> 27	50 mg tous les deux jours

Les malades soumis à l'hémodialyse doivent recevoir 50 mg de TENORMIN après chaque dialyse; cette administration doit être faite sous surveillance médicale à l'hôpital, car il peut s'ensuivre une chute marquée de la tension artérielle.

Loi de la protection du malade mental et aspects juridiques de la maladie mentale

R. Gagné, éditeur

Les éditions Intermonde (C.P. 104, succ. "C", Montréal, H2L 4J7), série Documentation, 2^e édition révisée, actualisée et augmentée, 4^e trimestre 1984.

Cette publication réunit dans un cahier de 150 pages, format 21,5 X 28 cm, les principaux documents légaux relatifs à la protection des malades mentaux au Québec. Pour faciliter la compréhension et l'utilisation adéquate de ces lois, des données explicatives et complémentaires sont intercalées à la fin de chaque section de lois ou de règlements, tandis que des références annotées se retrouvent à la fin des chapitres.

Quant à son éditeur, M.R. Gagné, les éditions Intermonde nous le présente comme "un auteur et éditeur québécois... dont les connaissances et la vaste expérience dans les domaines de la santé, du droit, de l'éducation, de l'administration, de la psychologie expérimentale, de la recherche et de la prospective ont permis la réalisation de cette indispensable publication".

Le chapitre premier nous présente la Loi sur la protection du malade mental et Règlements. Cette loi, dont la réglementation et l'application relèvent du ministère des Affaires sociales, nous fournit un outil légal aux fins de protéger le malade, sa famille et/ou la société. Dans la pratique, elle est un recours nécessaire dans moins de 5% des malades mentaux traités en milieu hospitalier. Néanmoins, aucun professionnel engagé dans une relation d'aide ou dans le traitement du malade n'en doit ignorer l'existence et les possibilités. Dans son introduction l'auteur suggère que la loi prévoit des mesures de protection contre les pratiques abusives de *traitements forcés*. Mais il n'y a pas dans cette loi de dispositions relatives au "traitement" proprement dit, ni références au droit du malade de recevoir un traite-

ment ou de le refuser. La présente loi fut adoptée en 1972 et refondue en 1977. La Loi de la Curatelle publique dont l'application relève du ministère des Institutions financières et destinée à protéger les biens des malades incapables de les administrer eux-même n'est pas reproduite dans ce recueil, mais on y trouve des références utiles si l'on veut prendre connaissance de ses dispositions particulières.

Le deuxième chapitre a trait aux "Dispositions du Code de procédure civile relative aux cautions et autres", et peut intervenir en particulier, lorsqu'il y a nécessité d'obtenir sans délai des examens médicaux aux fins de procédures judiciaires ultérieures (ex : dans une cause susceptible d'appel) et dans les requêtes en interdiction.

Le chapitre troisième reproduit les "Principales dispositions du Code civil et du Code criminel ayant trait à la maladie mentale". Comme l'auteur le souligne au tout début de ce chapitre, il importe de tenir compte de la suprématie de la Charte des droits et libertés dans la Constitution canadienne (1983-10-01), et des amendements à la Charte des droits et libertés de la personne (Québec) dans l'interprétation et l'application de ces lois qui leur sont subordonnées.

Le chapitre suivant s'intitule : "Épreuves de responsabilité criminelle et maladie mentale". Il présente des extraits du "Rapport du Comité canadien de la réforme pénale et constitutionnelle" résumant les points de vue des diverses doctrines relatives à la défense d'aliénation mentale, la responsabilité criminelle et les épreuves pour en déterminer les limitations chez un individu malade mental au moment de la commission d'un crime. Il ne

s'agit là que d'une très brève illustration d'un sujet fort complexe mais il pourra sensibiliser le lecteur et lui fournir quelques références essentielles.

La question du "Secret professionnel et maladie mentale" fait l'objet du chapitre cinq. Après nous avoir référé à un autre ouvrage du même éditeur sur ce sujet, il nous présente des extraits de jugements relatifs d'une part à la preuve médicale et d'autre part : 1) au secret professionnel, 2) à l'admissibilité des conversations enregistrées entre le malade et le psychiatre, 3) à la preuve par oui-dire et les déclarations faites par un psychiatre décédé, et 4) au secret professionnel en matière criminelle (communications privilégiées).

Le dernier chapitre nous rapporte des éléments de "Jurisprudence récente", entre autre des "Décisions de la Commission des Affaires sociales" et des "Arrêts des tribunaux judiciaires". Le tout se termine par un bon index alphabétique du contenu de l'ouvrage.

Il manque surtout à ce recueil des considérations et commentaires sur les limitations et les insuffisances de ces lois. Pour en citer deux exemples, rappelons que la Loi de la protection du malade mental ne se préoccupe pas d'affirmer et encore moins de définir le droit du malade à des mesures thérapeutiques efficaces tandis que la Loi de la Curatelle publique ne prévoit pas l'obligation de faire subir des examens périodiques de contrôle aux malades mis en curatelle pour que celle-ci soit maintenue, ni de droit de recours à une Commission de révision pour ces individus dépossédés d'une partie importante de leurs droits de citoyens. De ce fait, il s'agit évidemment d'un outil de formation. Il sera sans aucun doute utile à toutes les personnes concernées par le traitement, la protection et la défense des droits des malades, en particulier ceux dont la maladie en fait des individus diminués, souvent incapables d'assurer adéquatement leur propre protection, la défense de leurs droits et de leurs intérêts et qui peuvent devenir un danger pour leur entourage et la société. À ce titre, c'est un ouvrage à connaître.

Richard Michaud, m.d.

PRONESTYL

(chlorhydrate de procainamide)

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Agent antiarythmique

EFFETS

Le procainamide affaiblit l'excitabilité du muscle cardiaque à la stimulation électrique et ralentit la transmission dans l'oreillette, le faisceau de His et le ventricule. La période de silence auriculaire est beaucoup plus prolongée que celle du ventricule. Aux niveaux plasmatiques thérapeutiques, s'il n'y a pas de lésion du myocarde, la contractilité du cœur reste habituellement intacte et le débit cardiaque ne diminue pas. En l'absence d'arythmie, le rythme cardiaque peut occasionnellement être accéléré par les doses habituelles, phénomène qui peut suggérer que le médicament a des propriétés anticholinergiques. Des doses plus élevées peuvent entraîner un bloc auriculo-ventriculaire et des extrasystoles ventriculaires qui peuvent provoquer la fibrillation ventriculaire. Ces effets sur le myocarde se manifestent sur l'ECG; l'élargissement du complexe QRS apparaît le plus régulièrement; alors que les intervalles P-R et Q-T sont prolongés et les ondes QRS et T montrent un certain dévoltage, de façon moins régulière.

INDICATIONS

PRONESTYL-SR (chlorhydrate de procainamide) sont indiqués pour le traitement des extrasystoles ventriculaires, de la tachycardie ventriculaire et des arythmies cardiaques entraînées par l'anesthésie et la chirurgie.

PRONESTYL-SR sont également indiqués pour le traitement de la fibrillation auriculaire, surtout récente. La tachycardie paroxystique auriculaire justifie également l'utilisation du médicament, lorsqu'elle résiste à l'excitation réflexe ou à d'autres mesures.

PRONESTYL-SR est une formulation à libération progressive, indiquée pour le traitement d'entretien des malades stabilisés à l'aide du PRONESTYL à formulation ordinaire.

CONTRE-INDICATIONS

L'hypersensibilité au médicament constitue une contre-indication absolue; à cet égard, il faut envisager l'hypersensibilité réciproque avec la procaine et les médicaments semblables. Le procainamide ne doit pas être administré aux malades atteints de bloc auriculo-ventriculaire complet. Le procainamide est également contre-indiqué dans les cas où il y a un haut degré de bloc auriculo-ventriculaire sauf dans le cas où un stimulateur cardiaque électrique est en fonction. Le procainamide est contre-indiqué chez les malades souffrant de myasthénie grave.

MISE EN GARDE

L'utilisation du procainamide peut entraîner la granulocytopenie et des cas de décès par suite d'un état septique se sont produits. Les modifications leucocytaires peuvent se produire davantage au cours des trois premiers mois de traitement. Au cours de cette période, il faut effectuer des numérations hématologiques courantes au moins toutes les deux semaines et ensuite à des intervalles réguliers au cours d'un traitement d'entretien au procainamide. On a souvent enregistré des malaises signalés par les malades et des algies (un syndrome qui ressemble à la grippe), associées à la dépression des granulocytes.

Il faut demander aux malades de signaler rapidement ces symptômes ainsi que toute douleur dans la bouche, à la gorge ou aux gencives, toute fièvre inexplicable ainsi que tout symptôme d'infection des voies respiratoires supérieures. Dans ce cas, et lorsqu'une numération hématologique complète dénonce une dépression des granulocytes, il faut interrompre immédiatement le traitement au procainamide et instituer le traitement approprié. La normalisation de la numération leucocytaire se produit habituellement en quelques semaines.

La fréquence de la granulocytopenie semble être plus élevée avec les comprimés-retard de procainamide qu'avec les comprimés ordinaires.

Une administration prolongée du procainamide entraîne souvent une épreuve positive des anticorps antinucléaires (AAN) avec ou sans symptômes d'un syndrome ressemblant au lupus érythémateux. En cas de test AAN positif, il faut considérer les avantages par rapport aux risques pour déterminer s'il y a lieu de poursuivre le traitement au procainamide. Il se pourrait qu'une interruption de l'administration du procainamide et sa substitution par un autre traitement antiarythmique s'impose.

Utilisation chez la femme enceinte:

On n'a effectué aucune étude avec le procainamide dans la reproduction des animaux. On ne sait donc pas si le procainamide peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré

à une femme enceinte ni s'il peut affecter les capacités de reproduction.

On a observé des signes de diffusion du procainamide à travers la membrane placentaire. De par ce fait, à cause de l'accumulation possible et de l'élimination lente du procainamide et du N-acétyl procainamide par le fœtus, les avantages potentiels de l'utilisation de PRONESTYL (chlorhydrate de procainamide) au cours de la grossesse doivent être considérés par rapport aux dangers possibles pour le fœtus.

Femmes qui allaitent:

On ne sait pas si le médicament est excrété dans le lait maternel. Étant donné que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel, il faut exercer une extrême prudence lors de l'administration du procainamide chez la femme qui allaite.

PRÉCAUTIONS

L'administration doit toujours se faire sous surveillance rigoureuse, en prévision de réactions myocardiques indésirables. Dans un myocarde anormal, le procainamide peut parfois déclencher des réactions indésirables. En cas de fibrillation ou flutter auriculaire, le rythme ventriculaire peut soudainement augmenter lorsque le rythme auriculaire est ralenti. Une digitalisation appropriée réduit ce risque sans toutefois éliminer. La tachycardie ventriculaire est très redoutable en cas de lésion du myocarde. La correction de la fibrillation auriculaire, qui entraîne des fortes contractions dans les oreillettes risque de détacher les caillots intracardiaques et de provoquer une embolie. On a cependant émis l'hypothèse que le procainamide, chez les malades qui ont déjà des embolies en circulation, est plus susceptible d'enrayer l'embolie que de l'aggraver.

Toute tentative de stabiliser le rythme cardiaque pendant une tachycardie ventriculaire due à une occlusion coronaire doit se faire avec la plus grande prudence. Il en va de même dans le cas d'une perturbation marquée de la conduction auriculo-ventriculaire, telle le bloc A-V, le bloc de branche ou l'intoxication digitalique grave, car le procainamide peut aggraver la perturbation de conduction et causer l'asystolie ou la fibrillation ventriculaire. L'élargissement du complexe QRS sur l'ECG dicte une extrême prudence. Les effets du procainamide en cas d'intoxication digitalique, surtout quand l'arythmie s'accompagne de troubles graves de conduction, sont imprévisibles et des réactions fatales sont survenues.

Les malades atteints de maladie cardiaque organique grave et de tachycardie ventriculaire peuvent également avoir un bloc cardiaque complet, difficile à déceler dans ces conditions; c'est pourquoi on devrait toujours envisager la possibilité de cette complication dans le traitement des arythmies ventriculaires avec le procainamide. Si le rythme ventriculaire est ralenti de façon significative par le procainamide sans que la conduction auriculo-ventriculaire soit redevenue normale, il faut interrompre l'administration du médicament et réévaluer l'état du malade, car une asystolie peut se produire dans ces conditions.

Une hypotension grave peut survenir suite à une vasodilatation périphérique ainsi que d'une diminution de la contractilité du myocarde et du débit cardiaque. À des niveaux plasmatiques élevés, le procainamide peut produire une tachycardie sinusale due à une réaction réflexe du sympathique à son effet hypotenseur. Des doses élevées peuvent augmenter l'automatisme cardiaque et peuvent produire un bloc auriculo-ventriculaire complet, un silence cardiaque ou des extrasystoles ventriculaires qui peuvent se transformer en fibrillation ventriculaire. Ces effets sur le myocarde apparaissent sur l'électrocardiogramme; le plus souvent il se produit un élargissement du complexe QRS et moins souvent une prolongation des intervalles P-R et Q-T; les ondes QRS et T montrent une certaine diminution de voltage. Ces effets du procainamide peuvent se trouver intensifiés chez les malades souffrant d'insuffisance cardiaque.

Au cours du premier jour qui suit un infarctus aigu du myocarde, l'absorption du procainamide par voie orale peut être très faible. On suggère donc d'administrer le médicament, dans un tel cas, par voie intramusculaire intraveineuse. Les concentrations du procainamide et du NAPA dans le plasma s'élèvent de façon significative avec l'augmentation du taux d'azote uréique sanguin et sont en étroite corrélation avec la clearance de la créatinine. Chez les malades atteints d'insuffisance rénale ou hépatique ou des deux à la fois, qui reçoivent le médicament en doses qui n'ont pas été ajustées, des symptômes de surdosage, (surtout la tachycardie ventriculaire et l'hypotension grave), peuvent se manifester à la suite de l'accumulation médicamenteuse.

On a également trouvé que les concentrations plasmatiques étaient plus élevées chez les malades âgés, probablement à cause de la diminution de la fonction rénale dans ce groupe d'âge. La fréquence des prises doit être réduite

chez les malades souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique, ainsi que chez les malades âgés.

Il faut surveiller les concentrations plasmatiques du procainamide et du NAPA chez les malades souffrant de maladie rénale ou hépatique, d'insuffisance cardiaque ou d'un débit cardiaque faible.

Chez les malades souffrant de choc ou d'insuffisance cardiaque ou présentant un débit cardiaque faible et une azotémie extrarénale, le volume apparent de diffusion et/ou la vitesse d'élimination du procainamide peuvent considérablement diminuer à une dose donnée, ce qui entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques. Il faut, par conséquent, surveiller de près ces malades et diminuer au besoin la fréquence d'administration ou la dose de médicament.

On a signalé des cas de syndrome semblable au lupus érythémateux disséminé, au cours du traitement d'entretien au procainamide par voie orale. Le mécanisme de ce syndrome reste encore obscur. La polyarthralgie, l'arthrite, la fièvre, la pleurodynie et les lésions cutanées sont plus courantes que la myalgie, l'épanchement pleural et la péricardite. On a signalé de rares cas de thrombocytopenie ou d'anémie hémolytique avec un test de Coombs positif qui peuvent être apparentés à ce syndrome. On devrait mesurer régulièrement les concentrations d'anticorps antinucléaires chez les malades qui reçoivent du procainamide pendant de longues périodes et chez ceux dont la symptomatologie suggère la présence d'une réaction similaire au lupus. D'autre part, il faut interrompre la médication en cas d'élévation de la concentration (d'anticorps antinucléaires) ou d'apparition d'un syndrome semblable au lupus érythémateux. Habituellement ce syndrome est réversible avec l'arrêt de la médication. Si toutefois l'arrêt de la médication n'entraîne pas une rémission des symptômes, une stéroïdothérapie peut s'avérer efficace. Si un syndrome similaire au lupus érythémateux se produit chez un malade atteint d'arythmies récidivantes qui mettent la vie en danger et qui ne sont pas jugulées par d'autres médicaments antiarythmiques, on peut employer la stéroïdothérapie simultanément au procainamide.

Interactions médicamenteuses

1. Antiarythmiques: L'utilisation concomitante avec le procainamide peut entraîner des effets cardiaques additifs et/ou des effets toxiques additifs.

En cas d'infarctus aigu du myocarde, le procainamide peut potentialiser l'effet dépressur sur le cœur d'agents bêta-bloquants comme le propranolol.

2. Anticholinergiques: Le procainamide rehausse les effets anticholinergiques. Il faut exercer une extrême prudence avec de telles combinaisons.

3. Anticholinestérases: Le procainamide antagonise l'effet des anticholinestérases en cas de myasthénie grave et la paralysie réapparaît.

4. Antihypertenseurs: Le procainamide peut potentialiser les effets hypotenseurs des thiazides diurétiques et d'autres agents antihypertenseurs. Il se peut qu'un ajustement de dose s'impose.

5. Cimétidine: Il a été signalé que la cimétidine, antagoniste des récepteurs H₂ de l'histamine, réduit la clearance rénale du procainamide et du NAPA, ce qui augmente les concentrations plasmatiques pendant des périodes prolongées. Il faut être prudent lorsqu'on administre ces médicaments de façon concomitante, spécialement chez les malades âgés qui présentent une capacité réduite d'élimination de ces trois substances. Des modifications posologiques peuvent s'imposer.

6. Agents de blocage neuromusculaire: Le procainamide potentialise les effets des relaxants des muscles squelettiques comme la succinylcholine. Il peut également augmenter ou prolonger l'activité de blocage neuromusculaire de la bacitracine, du colistiméthate, de la dihydrostreptomycine, de la gentamicine, de la gramicidine, de la kanamycine, de la néomycine, de la polymyxine B, de la streptomycine et de la viomycine en produisant ainsi une dépression respiratoire.

7. Antibiotiques: On a également signalé que le procainamide peut réagir avec la kanamycine, la néomycine et la streptomycine pour provoquer l'apnée et l'asthénie musculaire, à cause d'un effet additif de blocage neuromusculaire.

EFFETS NOCIFS

La fréquence globale d'effets secondaires avec le chlorhydrate de procainamide est d'environ de 9,2 p. cent. Les troubles qui se produisent le plus souvent sont les troubles gastro-intestinaux à 3,9 p. cent, les effets cardiovasculaires (dysrythmies ventriculaires, bradycardie, hypotension et choc) à 3,3 p. cent et la fièvre médicamenteuse à 1,6 p. cent.

Les effets nocifs les plus graves signalés sont la granulocytopenie et la production d'anticorps antinucléaires (AAN). La granulocytopenie se produit le plus souvent dans les trois premiers mois du traitement. L'administration prolongée du procainamide entraîne souvent une épreuve positive d'AAN avec ou sans symptômes de syndrome similaire au lupus érythémateux (voir MISE EN GARDE).

Fréquence supérieure à 1 p. cent

- 1)* AAN élevés (anticorps antinucléaires), parfois associés avec un syndrome de lupus produit par le médicament.
 - 2)* Symptômes gastro-intestinaux spécialement lors de l'administration de doses orales élevées:
 - a) anorexie; b) nausée; c) vomissements; d) diarrhée
- *Chez les malades qui suivent un traitement prolongé au procainamide-retard, les réactions ci-dessus ont été signalées avec une fréquence supérieure à 5 p. cent.
- 3) Effets cardiovasculaires: a) bradycardie; b) arythmies; c) insuffisance cardiaque; d) choc
 - 4) Réactions d'hypersensibilité qui peuvent se manifester par l'une ou plusieurs des suivantes: a) prurit; b) urticaire; c) œdème angioneurotique; d) éruptions maculopapulaires; e) fièvre; f) éosinophilie; g) hypergammaglobulinémie

Fréquence inférieure à 1 p. cent

- 1) granulocytopenie (fréquence d'environ 0,5 p. cent), entraînant parfois la mort
- 2) thrombocytopenie
- 3) anémie hémolytique immunitaire
- 4) convulsions
- 5) psychose avec hallucinations
- 6) confusion
- 7) dépression mentale
- 8) étourdissements
- 9) vertiges
- 10) faiblesse
- 11) goût amer

Rares

- 1) hypotension
- 2) on a signalé un cas avec fièvre et frissons ainsi que de la nausée, des vomissements, des douleurs abdominales, une hépatomégalie aiguë et une élévation de la transaminase oxaloacétique glutamique sérique suivant une seule dose de médicament.
- 3) vasculite (du type hypersensibilité)

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Les signes et les symptômes du surdosage au procainamide comprennent l'hypotension grave, la fibrillation ventriculaire, l'élargissement du complexe QRS, une tachycardie jonctionnelle, un retard de conduction intraventriculaire, l'oligurie, la léthargie, la confusion, les nausées et les vomissements.

En cas d'ingestion récente, un lavage gastrique ou les vomissements peuvent réduire l'absorption. La dopamine, la phényléphrine ou le lévartérol peuvent aider à maîtriser une réaction hypotensive grave.

Pour juguler le surdosage, on peut instaurer un traitement symptomatique avec la surveillance de l'ECG et de la tension artérielle. La toxicité au procainamide peut habituellement être traitée, au besoin, en administrant des vasopresseurs avec un remplacement approprié du volume des liquides. On a signalé que la perfusion intraveineuse de lactate de sodium molaire à 1/6 a réduit les effets cardiotoxiques du procainamide.

L'élimination du procainamide dans l'urine est proportionnelle au taux de filtration glomérulaire mais peut également être affectée par des changements du pH urinaire. Le procainamide est relativement liposoluble sous sa forme de base libre, mais sa forme ionisée ne l'est pas. L'urine acide, de ce fait, entraîne une rétention des ions du procainamide qui pénètre dans l'urine par diffusion passive à partir du plasma. Par conséquent, on peut augmenter considérablement la clearance rénale du procainamide en maintenant un pH urinaire faible et des débits élevés.

Si la toxicité au procainamide entraîne une hypotension grave et l'insuffisance rénale, l'élimination urinaire du procainamide et du NAPA est diminuée et une hémodialyse peut s'avérer nécessaire. L'hémodialyse réduit de façon significative la demi-vie sérique du procainamide et enlève de façon efficace le procainamide et le NAPA de l'organisme. La dialyse péritonéale n'est pas efficace.

Il a été signalé qu'un malade qui a ingéré environ 7 g de procainamide s'est remis suite à un traitement à base d'injection de lévartérol par voie intraveineuse, de furosémide par voie intraveineuse, une tentative d'expansion du volume avec de l'albumine et l'hémodialyse. On rapporte également le cas d'un malade âgé qui s'est remis suite à

l'ingestion d'environ 19 g de chlorhydrate de procainamide. Le malade a été traité avec de l'isoprotérénol par voie intraveineuse et de l'épinéphrine par voie intraveineuse. Ce deuxième rapport suggère que l'insertion d'une électrode de stimulation ventriculaire est une mesure de précaution raisonnable dans le cas où un bloc SV élevé se manifeste.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Le choix de la quantité administrée et de la voie d'administration doit être effectué en tenant compte des faits suivants:

1. Le niveau plasmatique optimal est de 4 à 8 mcg/mL.
2. Chez les malades âgés et chez ceux qui souffrent d'une insuffisance rénale (clearance de la créatinine réduite) l'excrétion est retardée ce qui dicte une réduction de la fréquence d'administration (voir PRÉCAUTIONS).
3. L'urine alcaline indique une diminution du taux d'excrétion et la nécessité de réduire la fréquence d'administration.
4. Les malades souffrant d'insuffisance cardiaque et de choc, et ceux qui présentent un débit cardiaque faible et une azotémie extrarénale doivent être surveillés de près; on réduira au besoin les doses ou la fréquence d'administration.
5. Le taux d'excrétion ne semble pas altéré par le furosémide ou les autres diurétiques, mais se trouve diminué par l'utilisation de l'acétazolamide, à cause de la production d'urine alcaline.
6. Si l'on soupçonne que les doses administrées sont toxiques ou insuffisantes pour produire un effet thérapeutique, on doit déterminer le taux de procainamide dans le plasma et ajuster la posologie en conséquence.

Les effets d'une dose de procainamide sont différents d'un malade à l'autre. Toutefois, les suggestions suivantes devraient servir de guide pour déterminer la posologie adaptée aux besoins de chaque malade.

Les comprimés de PRONESTYL-SR (comprimés de chlorhydrate de procainamide) constituent une forme posologique à libération progressive qui n'est pas destinée à un traitement initial. Pour le traitement initial par administration orale, on recommande les formulations orales ordinaires de PRONESTYL (chlorhydrate de procainamide) (voir PRÉSENTATION). Les malades stabilisés à l'aide de la posologie appropriée peuvent par la suite prendre la posologie quotidienne équivalente de comprimés de PRONESTYL-SR. La durée d'action du chlorhydrate de procainamide sous cette forme retard permet d'administrer le produit à des intervalles de 6 heures, ce qui peut encourager la fidélité au traitement.

Tachycardie ventriculaire et contractions ventriculaires prématurées — La dose d'entretien suggérée avec les comprimés de PRONESTYL-SR est de 50 mg/kg de poids corporel par jour, en doses scindées, à des intervalles de six heures.

Pour fournir environ 50 mg/kg par jour:*

Administrer aux malades pesant moins de 55 kg — 500 mg, toutes les six heures

Administrer aux malades pesant entre 55 et 91 kg — 500 mg ou 1 g, toutes les six heures

Administrer aux malades pesant plus de 91 kg — 1 g, toutes les six heures

*Cette posologie est donnée à titre indicatif pour le traitement d'un sujet moyen, mais le cas de chaque malade doit être pris en considération individuellement.

Fibrillation auriculaire et tachycardie auriculaire paroxystique — La dose d'entretien suggérée des comprimés de PRONESTYL-SR est de 0,5 à 1 g, toutes les six heures.

Administration:

Il faut aviser les malades de ne pas briser ni mâcher le comprimé de PRONESTYL-SR étant donné qu'une telle action pourrait altérer les propriétés de dissolution.

PRÉSENTATION

Chaque comprimé-retard, biconvexe, ovale, d'une couleur jaune verdâtre, enrobé de vernis, renferme 500 mg de chlorhydrate de procainamide. Flacons de 100 comprimés.

Entreposage: Conserver à la température ambiante, éviter toute chaleur excessive.

Monographie du produit fournie sur demande.

INDEX DES ANNONCEURS

Association des médecins de langue française du Canada 169

Ayerst, Laboratoires

Atromide-S 262

Burroughs Wellcome Inc.

Division médicale Wellcome

Sudafed 3^e couv.

Ciba

Trasicor/Slow-Trasicor 250
251-249

Frosst

Clinoril 239-240

Geigy

Lopresor 233
Lopresor SR 4^e couv.-230

Hoffmann-La Roche Ltée

Lectopam 244-245-218

Hôpital régional Chaleur

Interniste 249

ICI Pharma

Tenormin 256-257-258

Merrell, Produits pharmaceutiques

Seldane 185-186

Nordic Inc., Laboratoires

Cadizem 203-204-205-206
Glucophage 179-219

Parke-Davis Canada Inc.

Lopid 192-193-172

Pfizer Canada Inc.

Feldene 212-213-214
Minipress 220-221-226

Sandoz Canada Inc.

Visken 225
Visken/Viskazide 229

Squibb Canada Inc.

Pronestyl-SR 170-260-261

Unité sanitaire de la région d'Ottawa/Carleton

Médecins hygiénistes 238

Upjohn du Canada, La compagnie

Xanax 175-246

Wyeth Ltée

Ativan 2^e couv.-198

SQUIBB CANADA INC.
2365, CÔTE-DE-LIESSE
MONTREAL (QUÉ.) H4N 2M7



IL ATTEINT UNE NOTE AIGUË.

Au faite de sa carrière il pourrait atteindre aussi des taux lipidiques très élevés... une lipidémie importante sans le savoir. Ça ne se voit pas à l'oeil non plus.

Cependant, vous pouvez le reconnaître comme un hyperlipidémique possible et vous devriez lui faire l'examen approprié.

L'obésité, le diabète sucré, l'hypertension et le tabagisme constituent des facteurs de risque supplémentaires susceptibles d'augmenter le danger d'affection coronarienne associée à l'hyperlipidémie. C'est pourquoi il est important de diagnostiquer et de traiter l'hyperlipidémie dans ces situations.

ATROMIDE-S

(clofibrate)

Antihyperlipidémique

*marque déposée

LABORATOIRES AYERST
Division de Ayerst-McKenna & Harrison, Inc.
Montreal, Canada

Ayerst

A C I M
C C P P

Fabrication canadienne selon accord avec
Imperial Chemical Industries Limited

Comité des
activités
scientifiques

Congrès l'entraide
sous le signe
du cancer

Mars 1985
Vol. XVIII, No 3

A.M.L.F.C., 1440, rue Ste-Catherine Ouest
bureau 510, Montréal (Québec) H3G 2P9

Rédaction:
Désirée Szucsany



BULLETIN

MÉDECINE EN VOYAGE

"Il est du devoir du médecin d'entretenir et de perfectionner ses connaissances."

Art. 4 du Code de déontologie



Au sein de l'AMLFC, les voyages forment plus que la jeunesse. C'est du moins ce que le Comité Congrès et Voyages s'efforce de faire en organisant activement, depuis de nombreuses années, des voyages outre-mer qui coïncident avec les congrès, symposium et colloques scientifiques qui se déroulent dans les divers pays de la Francophonie.

"Le Comité procède en étudiant les calendriers des congrès scientifiques publiés par la presse médicale et en établissant les programmes deux ans à l'avance", explique le Dr Lorraine Trempe, présidente du comité. "En 1985, nous avons concrétisé plusieurs

projets." À la mi-février, une centaine de médecins sont revenus de Tahiti. Nous avons organisé ce voyage avec un groupe de jeunes médecins de St-Eustache et cela s'est avéré un succès. Du 22 avril au 10 mai 1985, un groupe séjournera en Chine où il pourra assister à des séances de médecine traditionnelle telle que pratiquée dans les hôpitaux chinois.

En septembre, aura lieu le Congrès des Médecins de langue française d'Europe. Ce congrès a lieu à tous les deux ans et se déroule alternativement entre la France et un autre pays francophone. Il y a deux ans, la Tunisie a été le pays hôte.

"Ce congrès revêt une grande importance, souligne le Dr Trempe. Je me souviens du temps où l'AMLFC nolisait trois avions pour ce congrès qui avait lieu soit à Paris, Montpellier ou Lyon. Cette année, ce congrès se tient à Paris, vers la mi-septembre. Il est particulièrement avantageux car dix jours plus tard commencent les Entretiens de Bichat, à Paris même."

Les Entretiens de Bichat ont été créés en 1947 en Conseil de la Faculté de Médecine et avec l'accord de l'Assistance publique de Paris, par les professeurs Guy Laroche et L. Justin Besançon,

membres de l'Académie nationale de médecine, depuis 38 ans.

"Chacun des auditeurs a la possibilité d'avoir un entretien particulier avec les conférenciers, médecins, chirurgiens et spécialistes afin d'avoir des compléments d'information sur un point de la pratique clinique ou de la thérapeutique moderne. C'est, entre autres, ce qui fait le charme des Entretiens, explique Madame Trempe. L'an dernier, 10 000 praticiens francophones y ont assisté. Il va sans dire que c'est là une occasion de créer des liens. Les Entretiens se caractérisent aussi par la multiplicité des sujets abordés.

En ce qui a trait à 1986, le comité prévoit organiser un échange avec la Société médicale des Antilles et de Guyane, (SMAG), avec laquelle l'AMLFC entretient des liens très étroits, veillant à maintenir ses attaches avec la francophonie internationale.

Mentionnons aussi qu'au cours de tous ces voyages s'organisent également des randonnées gastronomiques, pour le moins extraordinaires, comme l'ont souligné plusieurs membres. Comment résister à l'attrait d'une belle table, dans une cave réputée en Champagne où le plaisir de déguster, à

(Suite à la page 2)

la chandelle, se mêle savamment à l'art de la discussion?

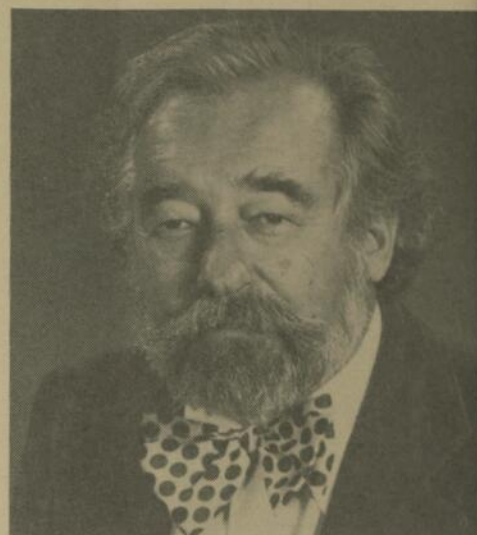
À cet effet, le Dr Trempe souligne que l'agence de voyage officielle de l'AMLFC offre un service personnalisé et de grande classe, et ce, depuis 25 ans. Les membres de l'AMLFC peuvent communiquer leurs suggestions au comité qui est toujours désireux de mettre à leur disposition plusieurs services relatifs à l'organisation de voyages dans le cadre de congrès scientifiques. Les membres de ce comité, les Drs Marcel Bissonnette, François Léger, Gilles Lamoureux, Jean-Jacques Légaré, Monique Boivin-Lesage et Lise Bisson se feront un plaisir de discuter de tels projets avec eux. Les suggestions rédigées à l'endos de cartes postales sont aussi les bienvenues!

Comité des activités scientifiques

Le comité d'activités scientifiques est actuellement composé des Drs Étienne LeBel, président, et Charles-Hilaire Rivard. D'autres membres se joindront au comité au cours de ce mois, dont les noms paraîtront dans le prochain Bulletin.

Le comité a comme mandat de fournir ses conseils sur les activités scientifiques de l'AMLFC, suggérer des formules de congrès annuels adaptées aux objectifs de l'Association. Ses recommandations toucheront les critères et conditions relatifs à l'attribution des prix et récompenses en reconnaissance d'une réalisation scientifique, en conformité avec la politique cadre, ainsi que les candidats susceptibles d'être retenus pour représentation scientifique à une réalisation médicale importante au pays ou à l'étranger.

Enfin, le comité étudiera et fera des recommandations sur tout dossier que pourra lui con-



fier le conseil d'administration dans le cadre de son mandat. Au cours d'un prochain Bulletin, le Dr LeBel, qui est Vice doyen aux études et recherches avancées à l'Université de Sherbrooke, Directeur scientifique du Centre de recherches au CHUS, membre du Conseil des universités, et de la Commission scientifique de l'Institut national de recherche scientifique, livrera en détail, des informations supplémentaires relatives au comité.

NOTE

NOUVELLE PUBLICATION DE LA SOCIÉTÉ CANADIENNE DU CANCER

La brochure «Le temps qu'il faut» a été rédigée par des personnes atteintes de cancer pour d'autres patients et leurs proches afin de les aider à faire face à la maladie.

On y aborde, pour la première fois et de façon systématique, les aspects les plus difficiles que doivent affronter le patient et ses proches. Comment établir, par exemple, une bonne communication avec son médecin-traitant lorsque vous apprenez le diagnostic?

Comment partager avec les personnes qui vous sont chères, l'anxiété, la peur face à l'inconnu. Quelles modifications de votre propre image surviendront suite au diagnostic, au traitement? Et les personnes qui vous entourent, comment peuvent-elles vous venir en aide?

Bref, cette brochure s'adresse autant à la personne atteinte du cancer qu'à ceux qui vivent près du malade et qui ne savent trop comment réagir. Elle propose des éléments de réflexion et des suggestions à des problèmes qui surviennent tout au long de la maladie.

La publication est offerte gratuitement par la Société canadienne du cancer dans le cadre de son programme «Service aux patients».

Veuillez adresser vos demandes directement à:
Société canadienne du cancer
Division du Québec
1118, Ste-Catherine ouest, 7^e étage
Montréal, Qc H3B 1H5

Cette brochure est publiée et distribuée gratuitement

Premier trimestre 1985



311403

LE TEMPS QU'IL FAUT...



Congrès l'entraide sous le signe du cancer

"L'entraide sous le signe du cancer", tel sera le thème d'un congrès, organisé par la Fondation québécoise du cancer, qui se tiendra le 20 avril prochain, à l'hôtel Méridien, à Montréal. Ce congrès s'adresse tant aux personnes atteintes de cancer qu'aux professionnels de la santé intervenant auprès de celles-ci.

Le Dr Pierre Audet-Lapointe, président de la Fondation, présentera l'allocution d'ouverture qui portera sur les priorités de la Fondation québécoise du cancer pour l'année 1985. Le Dr Harry Pretty donnera une conférence sur les groupes d'entraide et la qualité de la vie de la personne atteinte de cancer.

Le reste de la journée se déroulera sous forme d'ateliers d'information sur plusieurs thèmes: création d'un groupe d'entraide, l'autonomie financière d'un groupe d'entraide, stratégies publicitaires, etc.

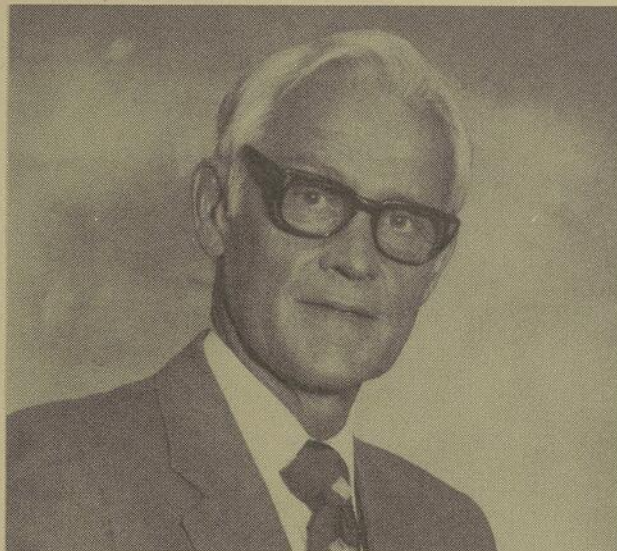
Pour renseignements: Fondation québécoise du cancer: (514) 527-2194 ou 1-800-361-4212.

L'ordre du Canada au docteur Marin

La Chancellerie des ordres et décorations du Canada a rendu publique la liste de 69 Canadiens qui seront décorés de l'Ordre du Canada dans un avenir prochain. De ces 69 personnes, 17 proviennent du Québec et une seule de l'Est du Québec, soit le Dr Charles-Eugène Marin de Sainte-Anne-des-Monts.

M. Charles-Eugène Marin est docteur en médecine depuis 1956 et médecin-psychiatre depuis 1961. Il a obtenu en 1962 son "fellowship" de l'American Geriatrics Society et fut, en 1970, diplômé en gestion hospitalière de l'Université de Montréal.

En plus d'appartenir à de nombreuses associations œuvrant tant dans le domaine de la médecine que dans celui de la psychiatrie au Québec, au Canada et aux États-Unis, le Dr Marin a occupé, depuis son retour en Gaspésie en 1967, des postes au sein de diffé-



rentes institutions de santé telles le Sanatorium Ross de Gaspé, l'hôpital des Monts et le Centre médico-social des Monts Inc., pour ne nommer que celles-là.

Au niveau régional, il fut vice-président de la division provinciale des centres hospitaliers assurant des services psychiatriques

et coordonateur médical pour l'Office de développement de l'Est du Québec. Il est devenu maire de la ville de Sainte-Anne-des-Monts la première fois en 1977, puis réélu en 1981. Il devait démissionner de ce poste après avoir été élu député de Gaspé à Ottawa le 4 septembre dernier.

Nouveaux membres de l'AMLFC

L'Association des médecins de langue française du Canada est heureuse de compter les personnes suivantes parmi ses nouveaux membres et leur souhaite la bienvenue dans ses rangs.

Aboussafy, André (étud.)/Ste-Foy
Ahmarani, Christian (étud.)/Montréal
Alcaidinho, Duarte/Montréal
Allard, Sylvain/Chicoutimi
Andronache, Jon/Montréal
Archambault, Gaétan/Amqui
Aubin, Richard/Île des Sœurs
Auger, Yvan/Neufchatel

Babay, Hichem/Montréal
Bachand-Vincellette,
Mychelle/Rouyn-Noranda
Baillargeon, Michel/Québec
Beaudoin, René/Saint-Fabien
Beaudry-Remillard, Janine/Waterloo
Beaupré, Alain/Montréal
Beaupré, André/Québec
Beique, Claude/Montréal

(suite à la page 4)

Beland, Léonce/Saint-Georges
Bélanger, Jacques/Tracy
Bellini, Luigi/Montréal
Benoit, Michel (étud.)/Montréal
Benoit, Diane/Providence, RI — USA
Berard, Louis-J./Montréal
Bergeron, Jean/Montréal
Bernier, Mario (étud.)
Saint-Hyacinthe
Bérubé, Caroline/Québec
Bérubé, Gaétan/Rimouski
Bielmann, Pierre/Saint-Lambert
Bilodeau, Carl/Saint-Ambroise
Bilodeau, Serge/Jonquière
Blackburn, Gilles/Valleyfield
Blais, Bernard/Québec
Blais, Jocelyn/Westmount
Blais, Madeleine/Outremont
Bois, Marc A./Montréal
Boissonneault, Michel/Terrebonne
Boivin, Diane (étud.)/Québec
Bolduc, Philippe/Montréal
Bolte, Camille/Montréal
Bonin, Marcel/Stanstead
Bourassa, Gérard/Montréal
Bourbeau, Jean/Verdun
Bourrelle, Dominique/Montréal
Boyer, Claude Marcel/Joliette
Brassard, Normand/Montréal
Brault, Jacques/Sherbrooke
Brault, Michel/Thetford-Mines
Brosseau, Raymond/Montréal
Brutus, Jean-Claude/Noranda
Bujod, Raynald/Berkeley,
CA — USA

Campbell, Alain/Ville Mont-Royal
Campeau Lucien/Montréal
Carignan, Jacqueline/Ste-Foy
Carmel, Michel/Sherbrooke
Caron, Michel/Gatineau
Charbonneau, Louise (étud.)
Montréal
Charron, Robert/Saint-Nazaire
Chiasson, Marie-Lise/Bas-Caraquet,
Nouveau-Brunswick
Clermont, Michel/Blainville
Cloutier, Benoît/Edmunston,
Nouveau-Brunswick
Cloutier, Michèle/Ste-Foy
Constantin, Laurent/Mississauga,
Ontario
Cossette, Pierre-Yves/Montréal
Cote, Luc/Montréal
Cote, Jean/Québec
Coutu, Lucien L./Montréal
Coutu, Pierre/Montréal
Couture, Roger A./Ottawa, Ontario
Cyr, Hélène (étud.)/Montréal

Dagenais, Gilles R./Québec
Dagenais, Muguette/Laval
Dagenais, Yves M./Montréal
Daigle, Jean-Pierre/Saint-Julie
Dasilva, Guy/Outremont
David, Ariel/Chicago, Illinois — USA
Delisle, Réjean-André/Chicoutimi
Desamour, Menos Marc
Laval-des-Rapides
Desaulniers, Denis/Québec
Desbiens, François/Sherbrooke
Desaulniers, Francine
Greenfield Park
Despres-Cloutier, Lise/McMasterville
Desrochers, Marc/Repentigny
Dessureault, Jacques/Lanoraie
Devette, Aad/Boucherville
Dion, Harold/Outremont
Dion, Lucie/Berthier sur Mer
Donati, François/Montréal
Doyon, Guy/Sherbrooke
Drabkowska-Kaczmarek, Maria A.
Baie Comeau
Drolet, Pierre-A./Québec

Dubé, Paule (étud.)/Sherbrooke
Dubeau, François/Outremont
Dubois, Josée (étud.)/Sherbrooke
Duchesne, Raymond/Lorraine
Duckett, Jean/Montréal
Duclos-Beaudoin, Francine/Dorval
Dupré, Marguerite/Montréal
Duranceau, Jacques A./Montréal
Duranleau, Denis (étud.)/Sherbrooke
Dusseault, Marilyn M./Outremont
Dutremblay, Jean/Baie-Comeau

Elfassy, Bernard (étud.)/Montréal
Ellyson, Josée (étud.)/Sherbrooke

Fillion, Gisèle/Montréal
Firlotte, Robert WM/Noranda
Fortier, Diane/Cap Rouge
Fortin, Richard/Ste-Foy
Fortin, Paul/Montréal
Frechette, Marc/Québec

Gagnon, Jean/Saint-Gabriel
de Brandon
Gagnon, Louis Simon/Québec
Gagnon, Robert/LaSalle
Gaudreault, Gilles/Alma
Gauthier, Céline/Val d'Or
Genest, Jocelyne/Montréal
Germain, Marcel/Sherbrooke
Gervais, Gabriel/Montréal
Ghys, Roger/Dollard-des-Ormeaux
Giasson, Jr Carl/Laval
Giguère, Richard (étud.)
Saint-Laurent

Gilbert, Monica/Fermont
Girard, André/Ottawa, Ontario
Girard, Denis/Maniwaki
Girault, Lionel/Laval
Girouard, Yves/Montréal
Gosselin, Mario/Fleurimont
Goupil, Jean-Noël/Montréal
Gravel, Claude/Magog
Grand, Normand/Ste-Anne-
des-Monts
Grégoire, Pierre/Québec
Grenon, Denis/Vaudreuil
Grondin, Louis-M./Fonthill, Ontario
Guay, Francine/Lévis

Harbeck, Michel/Montréal
Hardy, Jules/Montréal
Harvey, Richard/Chicoutimi
Harvey, Pierre/La Baie
Hiller, Stella/Saint-François
Hudon, Jacques/Scotstown
Huot, Michèle/Iberville
Huot, Yves/Ste-Thérèse

Jacob, Gaétan/Hauterive
Jasmin, Florent/Montréal
Jodoin, Marcel R./Sorel
Jotterand, Véronique/Roxboro
Joyal, Maryse (étud.)/Montréal
Julien, Pierre G./St-Hyacinthe
Jutras, Michel/Amos

Kantardjiev, Spindon/Sherbrooke
Kafadar, Mehmet/Saint-Lambert

Laberge, Jean-Guy/Québec
Labine, Robert/Montréal
Lachance, Louise/Fox Smith,
AR — USA
Laframboise, Georges Guy/Ottawa
Laframboise, Rachel/Ste-Foy
Lafrenière, Michel/Roberval
Lambert, Dominique/Montréal
Lamontagne, Armand/Québec
Landry, Yves/Longueuil
Laperrière, Serge/Ste-Foy

Lapointe, Réal/Montréal
Lapointe, Roch/Québec
Lareau, Christian/Gagnon
Laroche, Guy/Farnham
Larocque, André/Lachine
Larue, Frank J./Cap-de-la-Madeleine
Lauzier, Maurice/Montréal
Lavoie, Aubert/Québec
Lavoie, Pierre/Maria
Lebouthillier, J. Perley/Moncton,
Nouveau-Brunswick
Lecavalier, Danielle/Laval
Le Duc, Tam/Longueuil
Lefort, Paul-E./Rigaud
Legault, Jean-Pierre/Saint-Alphonse
Lemaire, Jean C./Drummondville
Lemarquand, Madeleine (étud.)/
Montréal
Lemay, Gérard/Candiac
Lemieux, Rémy/Charlesbourg
Léonard, Chs E./St-Jérôme
Lepage Jean-Marc/Candiac
Lesage, Jacques/Montréal
Lett, Georges/Laval
Lévesque, Francine/Sherbrooke
Lévesque, Ghislain/Montréal
Loczy, Katrin (étud.)/Ste-Foy
Lomessy, Alfred Antoine/Val d'Or
Long, Anne (étud.)/Ste-Foy
Lortie, Gilles/Montréal
Lortie-Monette, F./Burlington

Malouin, Georges/Roberval
Marquis, Yves/Québec
Massicotte, Claude J./Hull
Matte, Ronald/Montréal
Melançon, François/Gloucester,
Ontario
Melanson, Vincent/Moncton,
Nouveau-Brunswick
Mercier, Christian (étud.)/Québec
Mercier, Claude/Repentigny
Metcalf, Francine (étud.)/Montréal
Michaud, André/Alma
Michon, Nicole/Montréal
Monarque, Guy/Les Escoumins
Monette, Jocelyne/Chicoutimi
Monfette, Denis (étud.)/Ste-Foy
Monpremier, Pierre A./Hull
Montréal, Ann/Lévis
Morency, Pierre/Québec
Morin, Charles/Chicoutimi

Nadeau, Denis/Chicoutimi
Nérée, Achille/Montréal
Nguyen Van, Nguyen Paul/Fleurimont
Nivose, Yvon/Ste-Catherine
Nobert-Gagné, Suzanne/
Saint-Bruno
Noël, Grégoire/Montréal
Normandin, Pierre/Iberville
Nowlan, Bernard E./Grandfalls,
Nouveau-Brunswick

Ostiguy, Jean-Paul/Montréal
Quellet, Robert/Laval
Quimet, Alain/Montréal

Paré, Renée/Verdun
Parent, Jean/Beauport
Parent, Pierre/Beauport
Parisien, Gladys/Kinshasa, Zaire
Payne, Darren/Montréal
Perez, Alberto/Rimouski
Perreault, Claire/Sudbury, Ontario
Perron, Jean-Marc/Laval
Pham, Van/Frankston, Texas — USA
Philippe, Johanne (étud.)/Montréal
Picher, François/Donnacona
Pie, Lionel/Delson
Pinault, Sylvie/Beauport
Plante, Denis (étud.)/Saint-Hyacinthe
Plouffe, Léo Jr./Montréal

Plourde, Suzie/Rouyn
Poirier, François (étud.)/Ste-Foy
Poisson, Michel/Saint-Lambert
Poitevin, Normand/Montréal
Pomerleau, Pierre/Québec
Pouliot, Claude/Saint-Mathieu
Pouliot, P. E./Roberval
Prévost, Paul/Lachute
Prie, Véronique (étud.)/Ste-Foy
Proulx, Claude/Saint-Léonard
Proulx, Pierre/Verdun

Racicot, Jean/Sorel
Ranger, Pierre/Montréal
Renaud, Claude/Sudbury, Ontario
Rendak, Ian/Montréal
René de Cotret, Paul/Joliette
Rheault, Marcel/Montréal
Richard, Luc/Baie-Comeau
Richer, Clément/Montréal
Rioux, Marcel/Saint-Hyacinthe
Roberge, Guy/Ancienne-Lorette
Robillard, Jean-François/Vaudreuil
Robitaille, Roger/
Saint-Gabriel de Brandon
Rouleau, Louise/Trois-Rivières
Rousseau, Danielle/Montréal
Rousseau, François/Ste-Foy
Roy, Alain/Montréal
Roy, Hélène (étud.)/Québec
Roy, Louis-Jean/Saint-Hyacinthe
Roy, Mathieu/Montréal

Samy, Mounir Hanna/Montréal
Saucier, Danielle/Ste-Foy
Sauvé, Jocelyne/La Sarre
Savard, Yves/Chicoutimi
Scheffer, Yvon/Montréal
Simard, Raymond/Sherbrooke
Simard, Rénaud/Ottawa, Ontario
Soowamber, Mohunlall/Brossard
Spénard, Jean-Raymond/Montréal
St-Jacques, Lina/Montréal
St-Pierre, Jean-Paul/Montréal
St-Yves, Colette/Trois-Rivières

Tabet, Jean-Claude/Outremont
Tanferna, Rosaria (étud.)
Montréal-Nord
Tessier, Dominique/Windsor, Ontario
Than Trong, An/Chandler
Thériault, Nicole/Beauport
Theus, Gabriel Philippe/Montréal
Turgeon, Pierre L./Montréal

Vallée, Pierre/Montréal
Vary, John R./Rimouski
Venne, Julien/Longueuil
Vicas, Émile/Montréal
Viens, Claudette, (étud.)/Montréal
Vincelette, Pierre/Rouyn-Noranda

Weber, Michel-Louis/Montréal
Whittom, Serge/Ste-Foy

Yale, Pierre-Paul/Drummondville

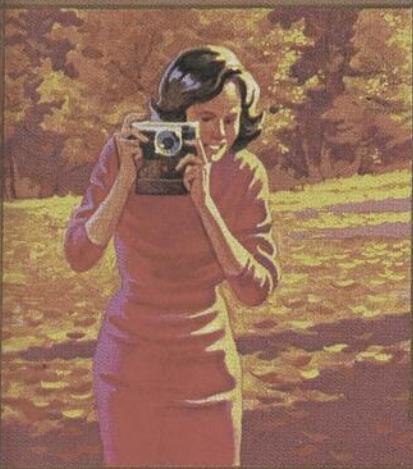
Zirah, Clément Bernard/Baie Comeau


Pour respirer librement en tout temps

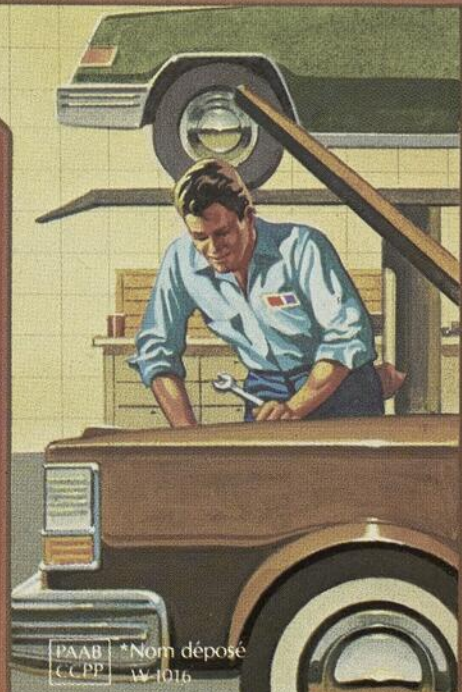
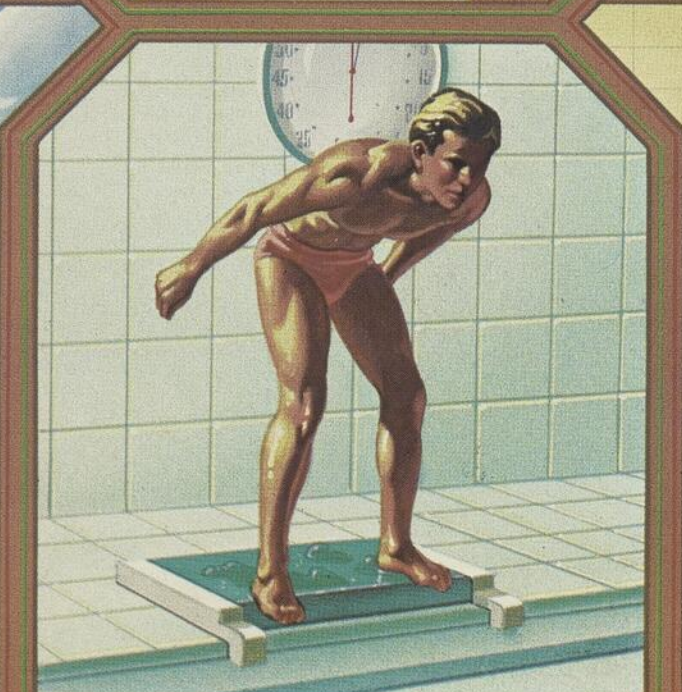
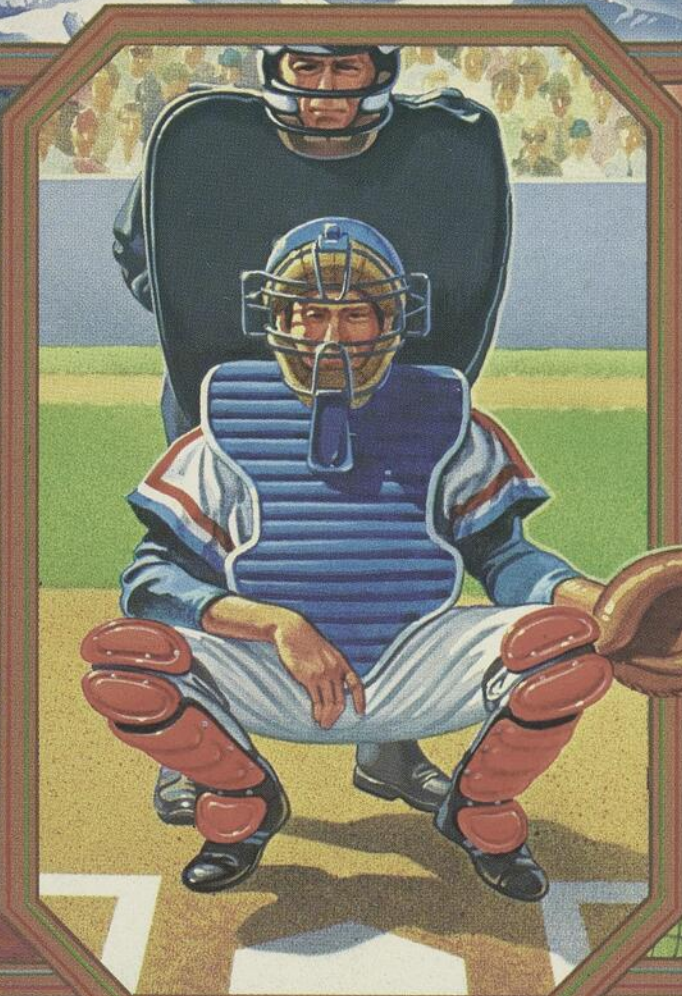
SUDAFED*

(Chlorhydrate de pseudoéphédrine)

**décongestion
sans somnolence**



 DIVISION MÉDICALE WELLCOME
BURROUGHS WELLCOME INC.
KIRKLAND, QUE.



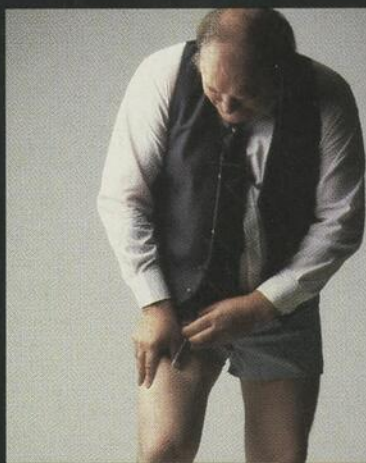
PAAB *Nom déposé
CCPP W-1016

QU'EST-CE QUE L'AVENIR A EN RÉSERVE POUR VOS PATIENTS HYPERTENDUS TRAITÉS AUX DIURÉTIQUES?

La réponse à cette question pourrait bien se trouver dans l'opinion médicale courante.

RISQUE D'INTOLÉRANCE AU GLUCOSE

*Murphy, M.B. et coll., The Lancet, Déc. 1982, 1293-1295.



RISQUE DE GOUTTE

*Morgan, T.O., Drugs 15: 151-158 (1978)



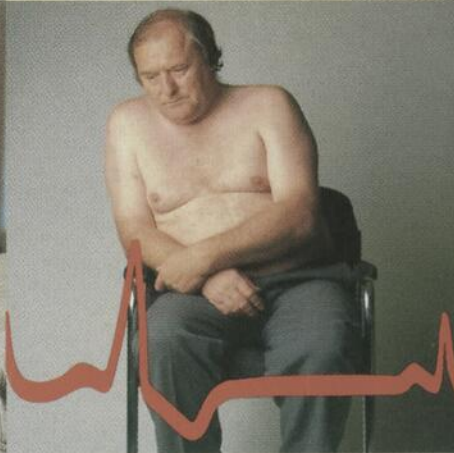
RISQUE D'IMPUISSANCE

*Hart, J.T. Practitioner, Jan. 84; 228:41-50



RISQUE D'HYPOKALIÉMIE ET DE MORTALITÉ ACCRUE

*Kaplan, N.M. Am. J. Cardiol. 1984; 53:2A-80



*Se reporter à la fin de la section "Guide thérapeutique" pour les citations complètes.

Une évaluation des risques possibles avec les bêta-bloquants comprenant une étude du profil de sécurité que présente le Lopresor plus particulièrement chez des patients soigneusement sélectionnés, montre qu'il permet d'éviter les complications potentielles maintenant liées au traitement au long cours avec des diurétiques. Le traitement au cardiosélectif Lopresor n'a pas donné lieu à la même incidence accrue d'hypokaliémie, d'hyperuricémie ou d'intolérance au glucose que l'on a observée avec les diurétiques thiazidiques.

En traitement d'entretien, le Lopresor SR offre à vos patients la commodité et l'économie d'une prise quotidienne unique—ce qui favorise l'observance, toujours si importante en thérapie à long

terme. Il leur offre aussi les mêmes propriétés cardioprotectrices que le Lopresor ordinaire pour abaisser les pics tensionnels systoliques dus à l'effort et au stress.⁽¹⁾

Tout traitement efficace de l'hypertension peut prolonger la vie de vos patients, mais pour éviter les complications potentielles des diurétiques.

Spécifiez Lopresor en traitement initial. Et Lopresor SR-1 comprimé par jour en traitement d'entretien.

Lopresor[®]

Geigy (tartrate de métoprolol)

Mississauga, Ontario
L5N 2W5

PAAB
CCPP
G-4149