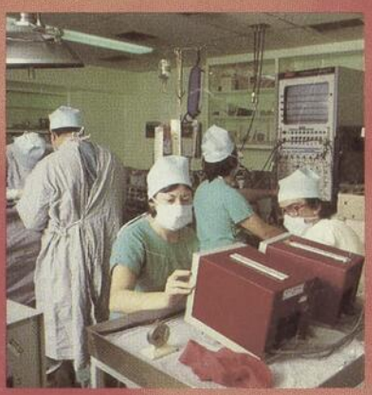
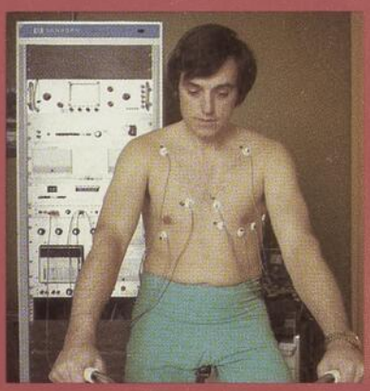
ée en 1872 Vol. 108 Octobre 1979 N°10

L'Union Médicale du Canada





25 années de recherche à l'I.C.M

RADAR
BIB."NATIONALE DU QUEBEC
1700,RUE ST-DENIS
MONTREAL,QUE H2X 2K6

Soulagement de la douleur arthritique

Motrin 400

(ibuprofène)

Très efficace

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

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

Bien toléré

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

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

Upjohn

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

7811 MARQUE DÉPOSÉE: MOTRIN CF 1029-1

Motrin

(ibuprofène)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Interactions médicamenteuses

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Monographie envoyée sur demande.

MEMBRE ACIM

7811 MARQUE DÉPOSÉE: MOTRIN CF 1029.1

Upjohn

PAAB CCPP

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

Politique éditoriale

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

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

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

Collaborateurs

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

Si vous
prescrivez
le co-trimoxazol††:
renseignez-vous
sur AMOXIL,
l'antibiotique
le plus
souvent prescrit
au Canada.
100 capsules No. 695
AMOXIL*-250
AMOXICILLIN
CAPSULES
Ayerst

- **AMOXIL** est une pénicilline à large spectre qui possède la sécurité des autres pénicillines. AMOXIL est efficace contre une gamme importante de germes gram positifs et gram négatifs.

- **AMOXIL** est efficace dans le traitement des infections des voies respiratoires supérieures et inférieures de même que des oreilles, du nez et de la gorge.
- **AMOXIL** est efficace dans le traitement des infections des voies génito-urinaires.
- **AMOXIL** est efficace dans le traitement des infections à germes sensibles de la peau et des tissus mous.
- **AMOXIL** produit constamment des taux sériques élevés même chez les sujets dont l'absorption est lente et même en présence d'aliments. La posologie, à raison de trois doses par jour, est commode et économique; les troubles gastro-intestinaux secondaires à l'administration sont rares.

D'AUTRE PART...

"...dans le domaine des infections respiratoires chroniques, il reste à trouver un sulfamide que l'on puisse associer avec le co-trimoxazol" "...l'amoxicilline semble être le traitement de choix chez les sujets souffrant d'exacerbations purulentes bénignes ou modérées de bronchite chronique."

Pines, A. et coll.,
Chemotherapy Vol. 23, pp. 58-64, 1977.

"L'efficacité du mélange triméthoprime-sulfaméthoxazol (TMP-SMZ) est inférieure à celle de la pénicilline dans le traitement des infections streptococciques β-hémolytiques du groupe A. Les taux de guérison sont moindres et les récidives sont plus fréquentes. Dans une étude, le taux d'échec bactériologique était de 50% avec TMP-SMZ." "Actuellement, la combinaison TMP-SMZ n'est pas le premier choix pour n'importe quelle maladie connue, sauf peut-être dans les cas d'infections à P. carinii."

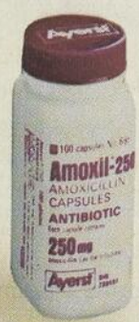
Wormser, Gary P.,
New York State Journal of Medicine,
Pp. 2058-2067, novembre 1978.

"En dépit de l'usage courant du co-trimoxazol, certains aspects de la thérapeutique avec cette substance devraient être réexaminés. Ce sont la résistance des germes envers la triméthoprime, la posologie de la substance et son emploi seul."

Reeves, D.S. et coll.
British Medical Journal,
Vol. 2, pp. 410-413, 5 août 1978.

Voilà quelques-unes des raisons qui incitent les médecins canadiens à préférer AMOXIL à tous les autres antibiotiques. Si l'on tient compte du nombre d'ordonnances rédigées, AMOXIL peut sûrement être considéré comme l'antibiotique de premier choix dans la plupart des infections bactériennes.

Amoxil*
(amoxicilline)



L'antibiotique le plus fréquemment prescrit au Canada pour de nombreuses raisons...

CCPP MEMBRE ACIM

Fabrication canadienne selon accord avec BEECHAM, INC.
Les renseignements détaillés sont délivrés sur demande.
*Marque déposée
†Usager inscrit
††triméthoprime-sulfaméthoxazol

Renseignements thérapeutiques page 1214

LABORATOIRES AYERST†
division de Ayerst, McKenna & Harrison, inc.
Montréal, Canada

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

fondée en 1872

L'Union Médicale du Canada

Volume 108, Numéro 10 **Octobre 1979**

Équipe de rédaction

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

Correspondance:
1440, rue Ste-Catherine ouest, suite 510
Montréal, H3G 2P9 - tél.: 866-2053
Répertorié dans le Current Contents / Clinical Practice

Conseil de rédaction

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

Collaboration spéciale

Martial G. Bourassa et Claude Goulet,
rédacteurs délégués pour ce numéro.

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

Courrier de deuxième classe — No de recommandation — Autorisation en cours.
Gardenvale H9X 1B0. Port de retour garanti.

membre du

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

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

SUDAFED*

COMPRIMÉS / SIROP
Chlorhydrate de pseudoéphédrine
Décongestionnant

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

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

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

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

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

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

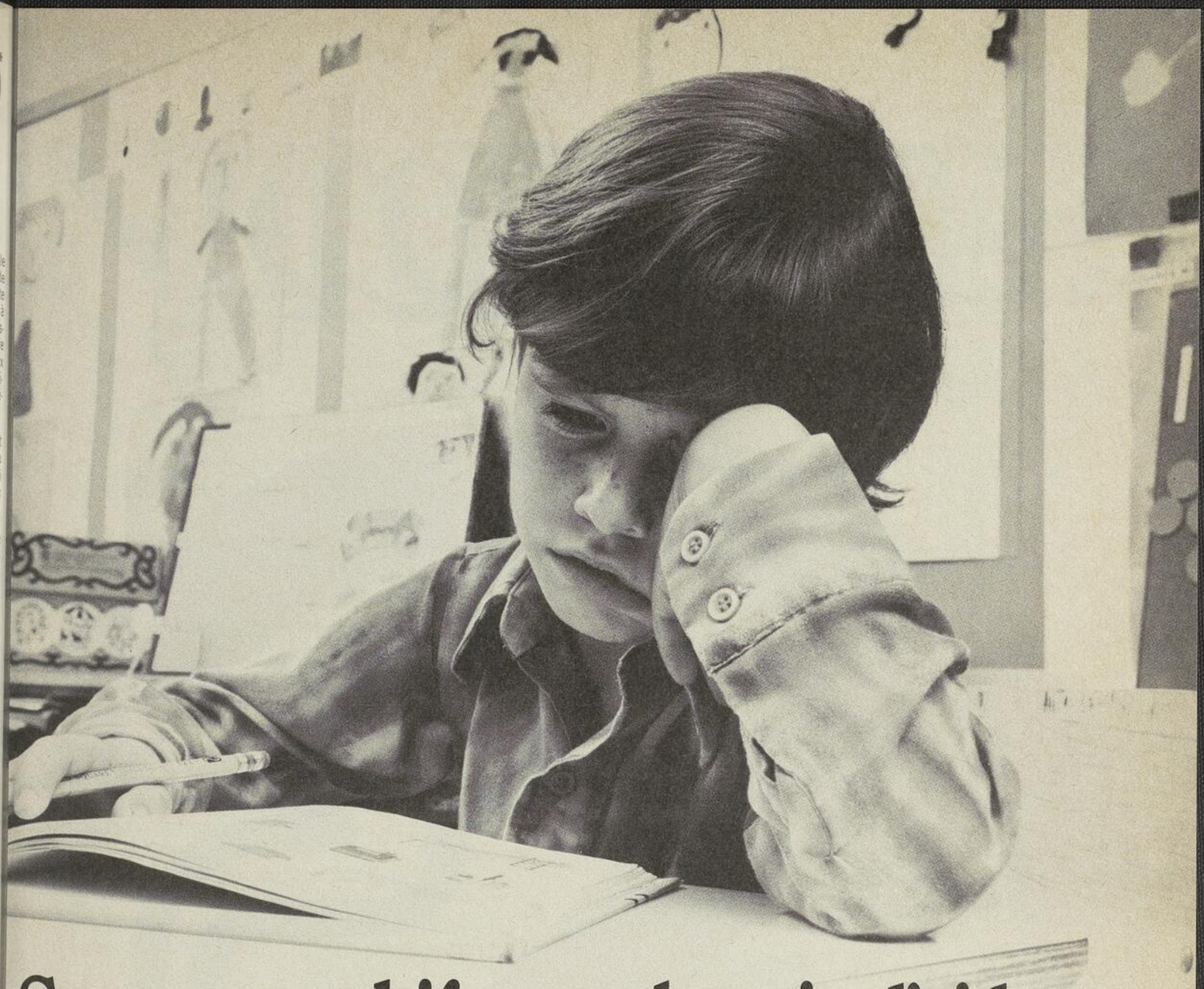
Posologie: Les doses indiquées ci-dessous peuvent être administrées 3 fois par jour. Adultes et enfants âgés de plus de 6 ans: 2 cuillerées à thé de sirop ou 1 comprimé. Enfants âgés de 4 mois à 6 ans: la moitié de la dose adulte. Nourrissons jusqu'à 4 mois: ½ cuillerée à thé de sirop.

Présentation: *Sirop:* chaque 5 ml de sirop clair, rouge pourpre, avec saveur de framboises, contient 30 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine. Flacons de 100 et de 250 ml. *Comprimés:* chaque comprimé blanc, biconvexe, de 8.6 mm de diamètre, portant le code Wellcome S7A du même côté que la rainure diagonale, contient 60 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine. Boîtes de 18 comprimés et flacons de 100 et de 500.

Renseignements posologiques supplémentaires disponibles sur demande.

Division médicale Wellcome
Burroughs Wellcome Ltd.
LaSalle, Qué.

*Nom déposé W-8004



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

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

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

SUDAFED* sirop/comprimés
(chlorhydrate de pseudoéphédrine)

*Nom déposé

Division médicale Wellcome
Burroughs Wellcome Ltd.
LaSalle, Qué.

VOICI

NICORETTE.†

Complexe de résine de nicotine

Vous êtes maintenant en mesure d'offrir à vos malades plus que des conseils pour qu'ils cessent de fumer.

Les risques sont incontestables, mais les habitués de la cigarette refusent de cesser de fumer. Pourquoi?

Cette attitude demeure l'un des aspects les plus déconcertants et troublants de la pratique médicale actuelle. Nous sommes cependant de plus en plus convaincus que cesser de fumer n'est pas uniquement une question de volonté.

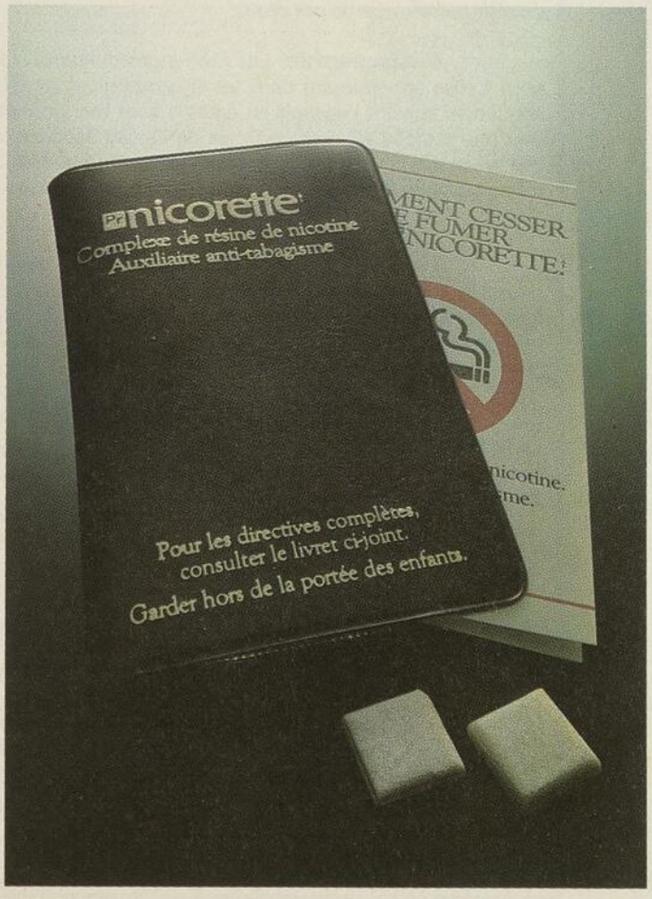
Les fumeurs présentent souvent une dépendance physique à la nicotine. C'est pour cette raison qu'on a mis au point Nicorette.

Nicorette est un complexe de résine de nicotine à mastiquer qui libère la nicotine dans la salive afin qu'elle soit absorbée par la muqueuse buccale.

Ce produit n'est offert que sous ordonnance.

Nicorette aide à satisfaire aux besoins en nicotine de l'organisme. Lorsque la forte pression exercée par le besoin de fumer n'existe plus, l'esprit du malade peut alors s'attaquer aux aspects sociaux et psychologiques de cette habitude. La satisfaction buccale fournit par Nicorette aide le malade à traverser cette période.

Les études menées au cours des 10 dernières années auprès de 3 000 fumeurs invétérés ont démontré un pourcentage de succès impressionnant avec Nicorette.



Puisque l'auxiliaire anti-tabagique Nicorette est maintenant disponible, cela contribue à placer le malade dans de plus fortes dispositions physiques et mentales possibles et lui permet de briser l'habitude de la cigarette.

Nicorette. Enfin, vous êtes maintenant en mesure d'offrir à vos malades plus que des conseils pour qu'ils cessent de fumer.

DOW

DOW, PRODUITS PHARMACEUTIQUES
Dow Chemical of Canada, Limited
380 Elgin Mills Road, East
Richmond Hill, Ontario L4C 5H2

*Marque de commerce de The Dow Chemical Company
†Marque de commerce de AB LEO, Helsingborg, Suède

Pr nicorette†

Renseignements posologiques

Indications: Les morceaux de Nicorette à mâcher sont conçus pour offrir une substitution partielle à la nicotine contenue dans la fumée de cigarette qui, selon toute évidence, est l'un des facteurs principaux qui perpétuent l'habitude de fumer. Nicorette est conçu comme mesure temporaire pour protéger les malades contre le traumatisme psychopharmacologique du sevrage. Sa justification comme élément du traitement de l'accoutumance au tabagisme réside dans le fait que c'est le moins nuisible des trois facteurs présents dans la fumée du tabac. Il est donc important de le considérer comme un auxiliaire au cours du premier stade de l'abandon de la cigarette et l'objectif final devrait être l'abandon de toute forme de tabagisme ou de mastication de nicotine.

Contre-indications: Nicorette est contre-indiqué en présence d'une grossesse à cause de l'effet secondaire connu de la nicotine sur le fœtus. Nicorette est également contre-indiqué chez les mères qui allaitent car la nicotine est excrétée dans le lait maternel.

Mise en garde: Nicorette peut entraîner une exacerbation des symptômes chez les malades qui présentent une inflammation ou une maladie de la cavité buccale, une gastrite ou des ulcères gastro-duodénaux. Il faut prescrire Nicorette avec circonspection chez les malades qui souffrent d'angine, de coronaropathie ou d'une affection vasculaire périphérique.

Effets secondaires: Dans les premiers jours du traitement, Nicorette peut parfois causer des ulcères aphteux, de l'irritation de la gorge, une salivation excessive et du hoquet. Cependant, des symptômes sont généralement plus fréquents et plus graves avec la préparation à 4 mg qu'avec la préparation à 2 mg. Un gain pondéral excessif est parfois associé à l'arrêt de fumer. Pour cette raison, il faut peser régulièrement un malade qui utilise Nicorette et il faut modifier son régime alimentaire au besoin.

Traitement du surdosage: 1. Si le malade est conscient et éveillé, il faut pratiquer sans délai une évacuation de l'estomac. Après l'évacuation, il est possible d'administrer au besoin du charbon activé par voie buccale.
2. Chez le patient comateux, il faut s'assurer sans délai que les voies respiratoires sont libres. Les autres thérapeutiques sont purement symptomatiques et elles doivent être appliquées selon l'évaluation du médecin en charge du malade. Lorsque l'état clinique du malade se stabilise, il faut envisager le lavage gastrique et l'administration de charbon activé.

Posologie et administration: Posologie – morceaux à 2 mg: Mâcher lentement un morceau de 2 mg de Nicorette lorsque l'envie de fumer se fait sentir. La dose habituellement recommandée est de 10 morceaux par jour, même si, dans certains cas exceptionnels, 20 morceaux par jour peuvent s'avérer nécessaires.

Posologie – morceaux à 4 mg: Mâcher lentement un morceaux de 4 mg de Nicorette lorsque l'envie de fumer se fait sentir et qu'elle n'est pas contrôlée avec 2 mg de Nicorette. La dose habituellement recommandée est de 10 morceaux par jour, même si, dans certains cas exceptionnels, 20 morceaux par jour peuvent s'avérer nécessaires.

Présentation: Nicorette est offert en morceaux de 4 mg (jaune pâle) et de 2 mg (couleur fauve) dans une résine de gomme très épicée en languettes thermoformées de 15 morceaux. Boîtes de 7 languettes (105 morceaux).
Nicorette à 2 mg - DIN 456586
Nicorette à 4 mg - DIN 456594

Monographie sur demande.

DOW*

DOW, PRODUITS PHARMACEUTIQUES
Dow Chemical of Canada, Limited
380 Elgin Mills Road, East
Richmond Hill, Ontario L4C 5H2

*Marque de commerce de The Dow Chemical Company
†Marque de commerce de AB LEO, Helsingborg, Suède

PAAB CCPP

MEMBRE ACIM

Conditions de publication

Les manuscrits, dactylographiés à double interligne sur un seul côté du papier avec une marge minimum de 4 cm, doivent être soumis en deux exemplaires. L'original et la copie doivent être complets et comprendre le texte, les légendes, les tableaux, les références de même que les figures qui doivent être imprimées sur papier glacé. Les articles doivent être inédits et complétés par un **résumé** d'au plus 150 mots rédigé en français et en anglais sur deux feuilles séparées.

Auteurs et titres: Sur une feuille séparée, donner un titre en français et en anglais qui comporte chacun moins de 75 caractères. On peut ajouter un sous-titre d'au plus 150 caractères. Suivent le nom de (des) l'auteur (s) et son (leurs) prénom (s).

Bas de page: Sur la page titre, indiquez (A) un court texte (350 espaces) indiquant l'origine de l'article et l'organisme subventionnant; (B) un renvoi donnant l'affiliation institutionnelle de chaque auteur; (C) le nom, la qualification et l'adresse de l'auteur principal à qui les demandes de tirés à part devront être envoyées; (D) la clé des abréviations.

Tableaux: Chaque tableau doit être dactylographié à double interlige, un par feuille, être numéroté en chiffres romains et porter une courte légende suffisamment explicite permettant une interprétation instantanée qui n'oblige pas le lecteur à se référer au texte pour comprendre l'essentiel.

Illustrations: Les dessins et graphiques doivent être dessinés professionnellement, tracés à l'encre noire (de Chine), photographiés et imprimés sur papier glacé. Le lettrage devra être assez grand pour demeurer visible une fois réduit soit sur 5.5 cm (13 picas) ou sur 8.4 cm (20 picas) en largeur. Chaque illustration doir porter, au verso, sur étiquette pré-encollée, (A) le numéro de la figure, (B) le nom de l'auteur et (C) une indication pour le haut de la figure. Les microphotographies devraient porter un marqueur interne. Les photographies de patients seront masquées à moins d'être accompagnées d'un consentement écrit permettant de les rendre tel quel. Les explications devront être dactylographiées à double interligne sur une feuille à part et être précédées de leur numéro correspondant.

Bibliographie: Les références doivent être numérotées par ordre de citation. Celles apparaissant dans les illustrations et les tableaux recevront un numéro séquentiel suivant l'endroit où ceux-ci sont mentionnés dans le texte. La bibliographie doit être rédigée selon les normes de l'Index Medicus et se limiter aux plus importantes. Par exemple: Lévesque, H. P., Sylvestre, J., Dusseault, R. G. et coll.: La tomographie axiale assistée d'ordinateurs dans l'évaluation des glandes surrénales. Union Méd. Canada, 107: 1063-1069, 1978.

Frais de publication: L'Union Médicale du Canada assume les frais de deux (2) illustrations (clichés ou tableaux) pour chaque article; tout supplément est aux frais de l'auteur. La rédaction se réserve le droit de charger aux auteurs les frais de correction d'épreuves. Les tirés à part sont aux frais de l'auteur et doivent être commandés sur le papillon qui accompagne les épreuves.

Comité de lecture: L'acceptation ou le refus des manuscrits relèvent du Conseil de rédaction et de son Comité de lecture. Aucun changement important ne sera fait sans le consentement de l'auteur.

Support graphique: L'Union Médicale peut apporter un support graphique aux auteurs qui n'ont pas de facilités à leur disposition dans leur milieu respectif. Le cas échéant, l'auteur devra s'entendre directement avec le rédacteur en chef.

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

L'Abonnement: est de cinquante dollars par année (U.S.A. 60$; autres, 65$) Les membres actifs en règle de l'Association des médecins de langue française du Canada sont considérés comme abonnés. Tarif étudiant: 15$.

Vol. 108 Octobre 1979 N°10

L'Union Médicale du Canada

Notre page couverture: 25 ans de recherche à l'I.C.M.

L'Institut de Cardiologie de Montréal assure un service de grande qualité à une population aux besoins toujours croissants, depuis déjà 25 années. Ce service à la population québécoise lui a permis d'acquérir une réputation internationale enviable. D'immenses progrès y ont été réalisés dans les domaines du diagnostic, de la thérapeutique et de la recherche clinique et fondamentale sur les pathologies cardiovasculaires. La contribution de l'ICM est fort appréciée de la communauté scientifique mondiale.

Historique

L'évolution de la recherche à l'Institut de Cardiologie de Montréal 1 128
Martial G. Bourassa, Claude Goulet

Pontages aorto-coronariens. Après 10 ans, où allons-nous? 1 139
Lucien Campeau

Les remplacements valvulaires: Où en sommes-nous? Où allons-nous? 1 145
Pierre Grondin

Anesthésie et cardiopathie — évolution des concepts et perspectives 1 158
Bernard Paiement, Marcel Boulanger, Jean Taillefer, Jean-Guy Maillé

Formation médicale continue

Prévention clinique des thromboses par les agents antiplaquettaires 1 168
Jean-Gilles Latour

Effets cardiovasculaires de l'effort et de l'entraînement physique dans la maladie coronarienne 1 187
Ronald J. Ferguson, Martial G. Bourassa, Pierre Côté, Bernard R. Chaitman

L'échocardiographie bidimensionnelle dans les cardiopathies courantes de l'adulte 1 195
Robert Petitclerc, Bernard Lespérance, Fred Winsberg

Utilité de l'échocardiographie unidimensionnelle dans l'investigation des signes et symptômes cardiaques chez l'adulte 1 200
Lise-Andrée Mercier

Articles originaux

Facteurs de retour au travail après pontage aorto-coronarien 1 204
Paul David, Hélène David, Martial G. Bourassa, Henriette Tenaille

Intérêt diagnostique de l'association de l'électrocardiogramme et du Thallium 201 à l'effort suivant la fréquence de la maladie coronarienne 1 210
Julio F. Tubau, Bernard R. Chaitman, Georges Dupras, David D. Waters, Martial G. Bourassa

Utilisation de l'ultrasonographie Doppler dans l'étude de la pathologie artérielle 1 215
Gilles Hudon, Daniel Fagret, Martial G. Bourassa

La protection peropératoire du myocarde: modalités actuelles et perspectives d'avenir 1 223
Pascal R. Vouhé, Jacques Hélias, Claude M. Grondin

Concepts nouveaux

La maladie coronarienne et les antagonistes du calcium 1 231
Pierre Théroux, Martial G. Bourassa

Le diagnostic de la maladie coronarienne au moyen d'une analyse quantitative des résultats de l'épreuve d'effort 1 236
Bernard R. Chaitman, Martial G. Bourassa, Julio F. Tubau, Ronald J. Ferguson

La nitroglycérine: nouvelles indications pour un ancien médicament 1 241
David D. Waters, Guy B. Pelletier, Georges S. Affaki

Utilité et risque du test à l'ergonovine dans l'angine de Prinzmetal 1 246
Pierre Théroux, David D. Waters, Ihor Dyrda

Tribune éditoriale

L'angine instable 1251
Henry F. Mizgala

Les essais cliniques multicentres à l'Institut de Cardiologie de Montréal 1 253
Claude Goulet, Martial G. Bourassa

Nouvelles scientifiques 1 255

Erratum — article du Dr Georges Arjane 1 255

Nécrologie — Marc-André Gagnon 1 258
Yves Lamontagne

Nécrologie 1 258

Nouvelles des associations — bourses d'études .. 1 259

Note importante de la rédaction

A cause d'un manque d'espace, un article signé des docteurs Jacques Saltiel, Réal Thuot, Martial G. Bourassa et Jacques Lespérance, soumis dans les échéances prévues, a dû être reporté dans une prochaine livraison.

Vol. 108 Octobre 1979 N°10

L'Union Médicale du Canada

Our Front Page:
The M.H.I.
25 Years of Contribution

The Montreal Heart Institute has been providing high quality services to an ever increasing population in the last 25 years. This service to the Quebec population has enabled the Institute to establish a solid international reputation. Significant progress has been made in diagnosis, in therapy and in clinical and fundamental areas of research on cardio-vascular diseases. This contribution is widely recognized by the scientific community.

Historic

Overview of research at the Montreal Heart Institute 1 128
Martial G. Bourassa, Claude Goulet

The first decade of aortocoronary bypass surgery: present and future indications 1 139
Lucien Campeau

Valvular replacement: past, present and future 1 145
Pierre Grondin

Anesthesia and heart disease — Changing concepts and trends 1 158
Bernard Paiement, Marcel Boulanger, Jean Taillefer, Jean-Guy Maillé

Continuing Medical Education

Clinical prevention of thrombosis by anti-platelet agents 1 168
Jean-Gilles Latour

Cardiovascular effects of exercise and training in patients with coronary artery disease 1 187
Ronald J. Ferguson, Martial G. Bourassa, Pierre Côté, Bernard R. Chaitman

Two-dimensional echocardiography in adult patients 1 195
Robert Petitclerc, Bernard Lespérance, Fred Winsberg

M Mode echocardiographic evaluation of cardiac signs and symptoms in the adult patient 1 200
Lise-Andrée Mercier

Original Articles

Factors influencing return to work of patients following aortocoronary bypass surgery 1 204
Paul David, Hélène David, Martial G. Bourassa, Henriette Tenaille

Diagnostic value of combined exercise Thalium 201 scintigraphy and electrocardiography in coronary disease 1 210
Julio F. Tubau, Bernard R. Chaitman, Georges Dupras, David D. Waters, Martial G. Bourassa

Diagnostic use of directional Doppler ultrasound in the assessment of cerebral and peripheral vascular disease 1 215
Gilles Hudon, Daniel Fagret, Martial G. Bourassa

Peroperative myocardial protection: Current status and trends 1 223
Pascal R. Vouhé, Jacques Hélias, Claude M. Grondin

New Concepts

The use of calcium antagonists in coronary artery disease 1 231
Pierre Théroux, Martial G. Bourassa

Quantitative analysis of exercise test results in the diagnosis of coronary artery disease 1 236
Bernard R. Chaitman, Martial G. Bourassa, Julio F. Tubau, Ronald J. Ferguson

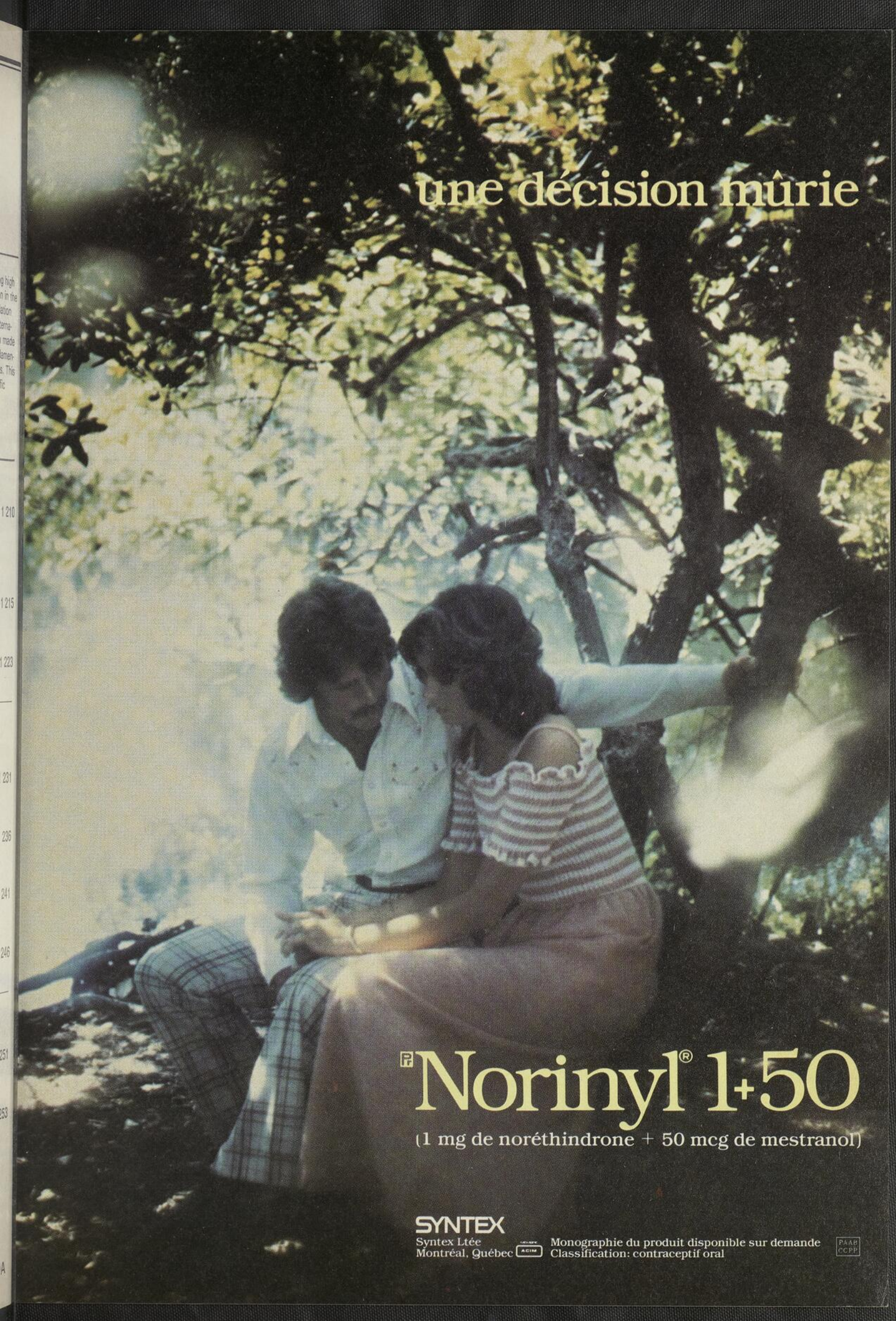
Nitroglycerin: New indications for an old drug? 1 241
David D. Waters, Guy B. Pelletier, Georges S. Affaki

Diagnostic utility and hazards of ergonovine testing in Prinzmetal angina 1 246
Pierre Théroux, David D. Waters, Ihor Dyrda

Editorials

Unstable angina 1 251
Henry F. Mizgala

Multicenter clinical trials at the Montreal Heart Institute 1 253
Claude Goulet, Martial G. Bourassa


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

L'évolution de la recherche à l'Institut de Cardiologie de Montréal

Martial G. Bourassa[1], Claude Goulet[2]

Depuis 1945, la cardiologie a progressé plus que toute autre spécialité de la médecine. Selon Comroe et Dripps[1], parmi les 10 principales réalisations dans le domaine de la santé depuis la fin de la seconde guerre mondiale, 8 appartiennent au domaine cardiovasculaire (Tableau 1).

Considérant les progrès marqués de la chirurgie cardiaque et de la cardiologie en général au cours de cette période, Comroe et Dripps[1] les comparent à la conquête du mont Everest et se demandent comment le chirurgien cardiaque et la cardiologie en général ont pu atteindre le pinacle. Ils posent la question suivante: Ont-ils fait un bond géant qui les a portés du niveau de la mer au sommet? (Fig. 1). Et ils répondent à leur propre question: Non, ils sont montés par l'arrière et ils ont gravi les différents échelons que vous voyez (Fig. 2).

Parmi ces développements, plusieurs sont survenus entre 1900 et 1940. On peut citer la découverte des groupes sanguins par Landsteiner, la découverte des rayons X par Roentgen et la découverte de l'ECG par Einthoven. Toutefois, la cardiologie

Fig. 1 — "Ont-ils fait un bond géant qui les a portés du niveau de la mer au sommet?"
(Extrait de Circulation Research, vol. 35, Novembre 1974).

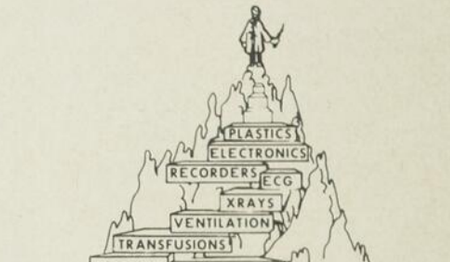


Fig. 2 — "Non, ils sont montés par l'arrière." (Extrait de Circulation Research, vol. 35, Novembre 1974).

Tableau I.
"The top ten"

La chirurgie à coeur ouvert
La ressuscitation, défibrillation, cardioversion et pacing cardiaque
Les soins intensifs cardiovasculaires et respiratoires
La chimiothérapie et les antibiotiques
La chirurgie vasculaire
Le traitement médical de l'insuffisance coronarienne
Les diurétiques oraux
Les nouvelles méthodes de diagnostic
Le traitement pharmacologique de l'hypertension
Le prévention de la poliomyélite

Circulation Research, vol. 35, Novembre 1974

1. Comroe, J.H., Jr., Dripps, R.D.: Ben Franklin and open heart surgery. Circ. Res., 35: 661-669, 1974.

1) Directeur des Services de la Recherche de l'Institut de Cardiologie de Montréal.

2) Directeur-adjoint des Services de la Recherche de l'Institut de Cardiologie de Montréal.

Présenté aux Actualités Cardiologiques tenues à l'Institut de Cardiologie de Montréal les 7 et 8 juin 1979.

a connu son principal essor au moment de la deuxième guerre mondiale. Gross, un chirurgien de Boston, a décrit la ligature du canal artériel en 1939 et la résection de la coarctation de l'aorte en 1944. La même année, Blalock et Taussig décrivaient l'anastomose de l'artère sous-clavière à l'artère pulmonaire pour la correction palliative des cardiopathies cyanogènes. Ces opérations étaient pratiquées sans ouverture du péricarde et sans interférence avec les battements cardiaques.

La première commissurotomie mitrale à l'aveugle, utilisant le doigt du chirurgien introduit dans l'apex du ventricule gauche, a été réussie en juin 1948 successivement par Bailey et Harken. Brock a pratiqué la première valvulotomie pulmonaire la même année.

Au cours de cette même période, Cournand et Richards mettaient au point le cathétérisme du coeur droit et Fleming découvrait la pénicilline.

En 1954, année de l'ouverture de l'Institut, Lillehei pratiquait les premières interventions à coeur ouvert en utilisant la circulation croisée, un parent ou un ami du patient avec groupe sanguin compatible servant de circulation extracorporelle. Le premier oxygénateur à bulle a été conçu en 1955 et le premier oxygénateur disposable en 1957. Au cours de cette même période, l'hémodilution et l'hypothermie se sont perfectionnées et le premier remplacement valvulaire par prothèse métallique à bille a été réussi par Harken en 1960. Enfin, le premier pacemaker a été implanté avec succès chez l'humain par Senning en 1958.

Dans notre milieu, les progrès ont été de pair avec ceux de la cardiologie internationale et, au Québec, ces progrès sont passés par l'Institut. La fondation de l'Institut, en 1954, a été une réalisation exceptionnelle due à la perspicacité et à la clairvoyance géniale du docteur Paul David. Dans notre milieu où les moyens étaient quand même limités, l'Institut a constitué, en cardiologie, un pôle d'attraction et de canalisation de multiples énergies dont nous avons maintenant une partie des résultats derrière nous.

Activités de recherche de l'Institut

Sur la figure 3 sont représentées, année par année, les publications des 25 années de l'Institut. Ce bilan de 700 publications est certainement incomplet et constitue de toute façon, un reflet inadéquat de l'effort fourni. En recherche, plus qu'en tout autre domaine, on est forcé d'appliquer le dicton: "Les paroles passent mais les écrits restent".

On peut distinguer trois phases dans l'évolution de nos activités: une première de 1954 à 1959, une seconde de 1959 à 1969 et une troisième de 1969 à 1979. Nous essaierons également de prévoir ce que pourrait être une quatrième étape, de 1979 à 1989, dans laquelle nous sommes déjà engagés.

Nous avons dissocié les travaux publiés dans des revues canadiennes, européennes ou américaines. Parmi les revues canadiennes, nous avons distingué l'Union Médicale du Canada, journal officiel de l'Association des Médecins de Langue Française du Canada, le journal de l'Association Médicale Canadienne, journal officiel de l'Association Médicale Canadienne et les autres revues médicales canadiennes allant de la vulgarisation à une spécialisation poussée. Plus des deux tiers sont des revues très sérieuses.

Notre contribution à chacune de ces trois catégories a été assez constante sauf depuis 1974 alors que nous ne publions plus suffisamment chez nous. Cette situation sera sans doute corrigée dans les prochaines années. Globalement, 43% de nos travaux ont été publiés dans des périodiques ou ouvrages américains, 18% dans des revues européennes et 39% dans des média canadiens (Tableau II).

Tableau II.
Bilan de la recherche à l'Institut de Cardiologie de Montréal de 1954 à 1979 — 700 publications.

Périodique ou Ouvrage	Nombre	%
Américain	299	43
Européen	126	18
Canadien	275	39

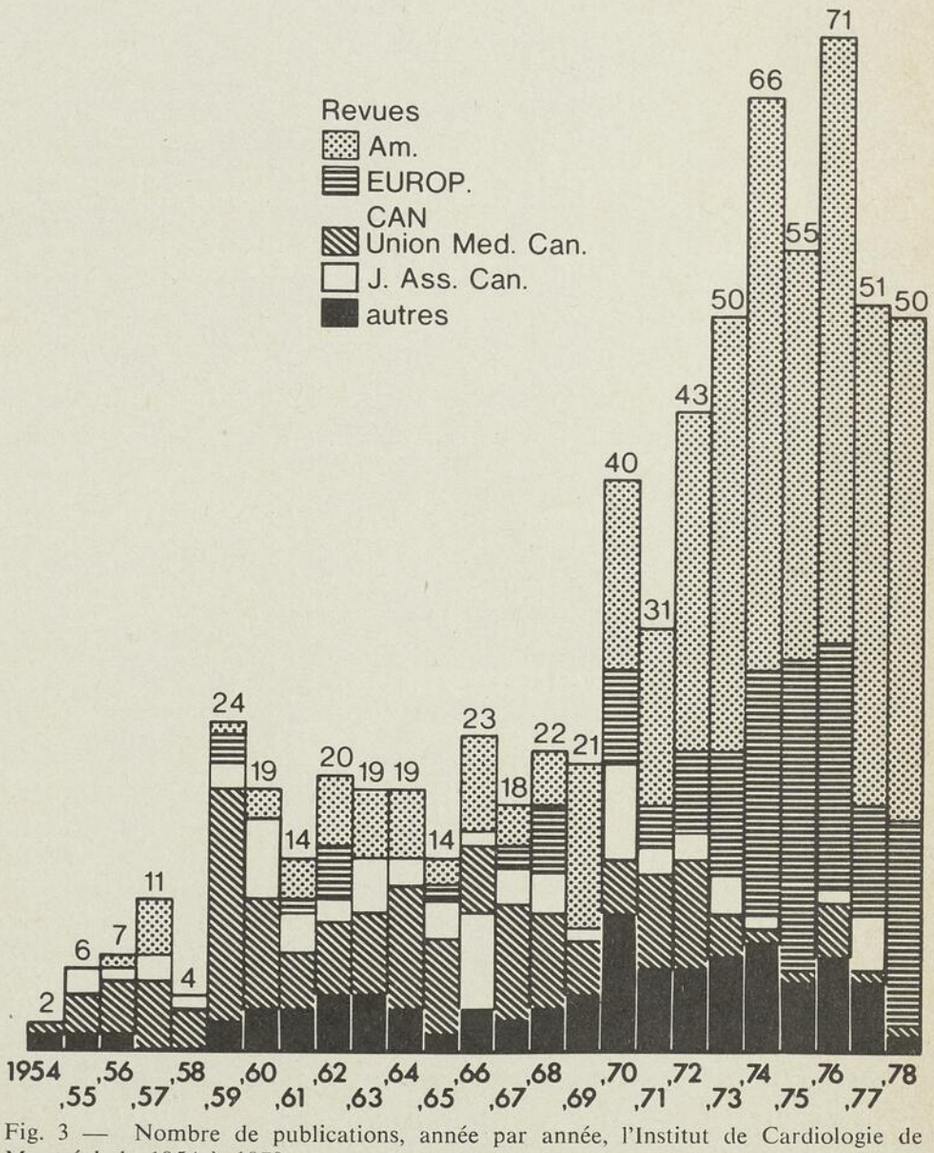


Fig. 3 — Nombre de publications, année par année, l'Institut de Cardiologie de Montréal de 1954 à 1979.

un spectacle à vous couper le souffle
n'est pas toujours une expérience agréabl
surtout pour l'asthmatique
tout particulièrement le matin
Le soleil levant constitue un spectacle à vous couper le souffle par sa beauté, bien que sporadiquement vécu par la plupart d'entre nous. Toutefois, cette expérience du souffle coupé ne se répète que trop souvent pour de très nombreux asthmatiques. Le malade souffrant d'un syndrome respiratoire à paroxysme nocturne ou matinal, le "morning dipper", bénéficie rarement d'une nuit complète de sommeil ou d'un début de matinée libre de dyspnée. Un bronchodilatateur, de longue durée d'action, administré au coucher, devrait occuper une place prépondérante dans le traitement de ce malade.
Une bouffée au coucher avec l'inhalateur Berotec®
peut aider l'asthmatique incommodé par un syndrome respiratoire matinal, à jouir à nouveau d'une agréable expérience, celle d'une nuit complète de sommeil réparateur.

reauté 2,5 mg
erotec 1 b.i.d.
mprimés au début
out si une thérapie orale est préférée

Berotec®

bromhydrate de fénotérol

GUIDE THÉRAPEUTIQUE

INDICATIONS

Soulagement symptomatique de l'asthme bronchique et des affections dans lesquelles un bronchospasme réversible constitue une complication telle la bronchite chronique ou l'emphysème.

CONTRE-INDICATIONS

Comme d'autres amines sympathicomimétiques, Berotec est contre-indiqué aux malades souffrant de tachyarythmie ou reconnus sensibles aux amines sympathicomimétiques.

Les β-bloquants, tel le propranolol, entravent l'activité de Berotec, leur emploi concomitant est donc contre-indiqué.

MISE EN GARDE

Administrer avec prudence et sous surveillance étroite aux malades souffrant de thyrotoxicose, d'arythmies cardiaques et de sténose aortique hypertrophique sous-valvulaire idiopathique, lorsqu'une augmentation éventuelle du gradient de pression entre le ventricule gauche et l'aorte pourrait résulter en une surcharge accrue au ventricule gauche.

Administration au cours de la grossesse

L'innocuité de Berotec chez la femme enceinte n'a pas été déterminée.

Usage pédiatrique

A ce jour, nous possédons très peu de données permettant d'établir l'innocuité et l'efficacité de Berotec chez les enfants.

PRÉCAUTIONS À PRENDRE

Administration prudente aux malades souffrant d'asthme ou d'emphysème, atteints également d'hypertension systémique, de troubles coronariens, d'insuffisance cardiaque congestive aiguë et récidivante, de diabète sucré, de glaucome ou d'hyperthyroïdie. Berotec doit également être administré avec précaution lorqu'il est associé à d'autres amines sympathicomimétiques ou à des inhibiteurs de la MAO.

Comme pour tous les autres sympathicomimétiques administrés en aérosol, lorsqu'*une dose auparavant efficace* s'avère insuffisante, il s'agit généralement d'une détérioration de la condition de l'asthmatique. Le cas échéant, il faut avertir le malade de consulter immédiatement son médecin et de n'excéder en aucun cas les doses recommandées d'aérosol. Une résistance paradoxale grave des voies aériennes a parfois été signalée chez quelques malades après inhalations répétées et excessives de sympathicomimétiques; des décès ont été rapportés, mais leur cause exacte n'est pas connue.

EFFETS SECONDAIRES

Berotec inhalateur

Aux doses thérapeutiques (1 à 2 bouffées), on a parfois signalé les effets nuisibles suivants: tremblement, surexcitation, palpitations, étourdissement, céphalée, nausée, vertige et faiblesse. D'autres rares réactions sont: malaises épigastriques, vomissements, sudation, nervosité, goût désagréable, fatigue, sensations de fourmillement et de picotement dans les membres et agitation.

Berotec comprimés

Aux doses thérapeutiques (2,5 mg b.i.d. à 5 mg t.i.d.), les effets secondaires rapportés comportent surtout du tremblement et de la nervosité. Les autres effets indésirables sont par ordre décroissant de fréquence: palpitations, céphalée, nausées, tachycardie, insomnie et crampes musculaires. En de rares cas, on observe les effets suivants: irritabilité, faiblesse, douleurs gastriques, angoisse, étourdissement, exanthème, fatigue, vomissements, toux, engourdissement des mains et des jambes, xérostomie.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT D'UN SURDOSAGE

Voir, "Effets secondaires"; ils sont ceux provoqués par une stimulation excessive des récepteurs β-adrénergiques. En cas d'intoxication, l'emploi d'un β-bloquant peut être envisagé.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Berotec inhalateur

Une dose unique de 1 ou 2 inhalations (0,2 à 0,4 mg) supprime habituellement le bronchospasme. Cette posologie peut être répétée au besoin 4 fois par jour au maximum; cependant un intervalle d'au moins 4 heures doit être maintenu entre chaque dose. Ne pas dépasser la dose de 8 inhalations par jour. (voir: Précautions à prendre).

Berotec Comprimés

La dose initiale recommandée est de 2,5 mg b.i.d. Lorsqu'un effet thérapeutique plus intense est requis, la posologie peut être augmentée jusqu'à 5 mg t.i.d. (administrée à intervalle d'au moins 6 heures). La dose unitaire maximale est de 5 mg. Il ne faut pas excéder la dose de 15 mg par jour.

PRÉSENTATION

Berotec inhalateur

Chaque abaissement de cartouche libère 0,2 mg de Berotec, sous forme de poudre micronisée. L'inhalateur renferme 200 doses de 0,2 mg.

Berotec comprimés à 2,5 mg

Ronds, blancs, plats et à rebords biseautés portant sur une face le symbole et de l'autre, l'inscription O1B de chaque côté de la rainure.

En flacons ambrés de 100 et de 500 comprimés.

Pour de plus amples renseignements, veuillez consulter la monographie Berotec ou le délégué médical Boehringer Ingelheim.

Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée
977 Century Drive
Burlington, Ont. L7L 5J8

PAAB
CCPP

B-441F-79

erotec® Inhalateur

mment pour un soulagement rapide...

0 p. cent de l'amélioration fonctionnelle maximale possible était une minute après l'inhalation d'une seule bouffée.»*

une protection prolongée

tec exerce un effet bronchodilatateur puissant et de longue Son action se prolonge six heures après l'inhalation. Dans cette les VEMS se maintenaient au-dessus de la valeur initiale, huit après l'inhalation.»*

iculièrement commode et économique

forme d'administration simple et des plus appropriées, Berotec cace autant dans le traitement d'entretien que celui des crises. vant la simple posologie, "une bouffée est suffisante", un grand e de vos asthmatiques réaliseront que l'inhalateur Berotec offre érapie efficace, prolongée, commode et économique.

on E., Med. J. Aust., 2:230, 1978.

Période de 1954 à 1959

Entre 1954 et 1959, 30 articles ont été publiés. Les principaux thèmes abordés comprennent les cardiopathies congénitales, la fièvre rhumatismale, les indications et les résultats de la commissurotomie mitrale, les diurétiques et les anticoagulants oraux.

Au centre des préoccupations, on retrouve la prévention de la fièvre rhumatismale par la pénicilline, les sulfamidés et la cortisone. Ces efforts aboutiront à la disparition plus ou moins totale de la maladie 10 ou 15 ans plus tard. Les cardiopathies congénitales sont soigneusement cataloguées et traitées au moyen d'opérations à coeur ouvert. On précise la conduite à suivre en présence de souffle systolique apexien et des lésions aortiques associées chez les candidats à une commissurotomie mitrale.

Au laboratoire animal, il s'agit d'une période de pleine effervescence. On travaille à la mise au point d'oxygénateurs; on pratique chez le chien les nouvelles techniques opératoires à coeur ouvert, tant pour les cardiopathies congénitales que pour les plasties valvulaires et même la chirurgie vasculaire. A la suite des travaux de Lown et Berkovitzs, Zoll et Chardack, on expérimente la défibrillation électrique, la cardioversion et l'électrostimulation cardiaque. Le métabolisme des lipides sanguins et ses modifications par la diète, les oestrogènes et la cortisone sont un autre sujet d'étude.

Période de 1959 à 1969

La période suivante, de 1959 à 1969, représente, probablement à cause de l'abondance et de la diversité des sujets étudiés, l'âge d'or de la cardiologie moderne. De 1959 à 1964, de nombreux travaux cliniques ont été consacrés à une mise au point des techniques du cathétérisme cardiaque droit et gauche et aux critères hémodynamiques et angiographiques du diagnostic des valvulopathies, des myxomes, de la sténose aortique hypertrophique et d'un bon nombre de cardiopathies congénitales. La cure des endocardites bactériennes a été poursuivie. On a vu plusieurs travaux sur la chirurgie à coeur ouvert des cardiopathies congénitales, et les remplacements valvulaires par prothèse métallique à bille de Starr, d'abord aortiques, ensuite mitrales et, enfin, doubles ou multiples, et des travaux sur l'implantation de stimulateurs fixes pour le traitement du bloc A-V complet.

La recherche expérimentale a été marquée par des travaux importants portant sur la production de thromboses coronariennes, d'athérosclérose et d'hypertension chez le rat, au moyen de diètes riches en acides gras saturés et d'endotoxines. Ces travaux sont souvent cités dans la littérature médicale. Parallèlement, chez l'homme, on faisait des efforts de réduction des lipides sanguins par la diète, l'ingestion de graisses non saturées et par l'utilisation des premiers hypolipémiants. Il faut noter également, à cette époque, les efforts faits dans la détection et quantification des arythmies cardiaques au moyen du tout premier prototype de l'ECG continu.

En plus de la correction chirurgicale des valvulopathies multiples, y compris l'atteinte tricuspidienne, et des cardiopathies congénitales complexes, deux grands thèmes cliniques ont dominé la période de 1965 à 1969. Le premier est la coronarographie et la mise au point, en 1966 et 1967, de notre propre technique utilisant la voie percutanée fémorale, plus d'un an avant la première description d'une technique analogue avec des cathéters différents par Judkins. Cette technique nous a permis de pratiquer au-delà de 12,000 examens, et elle continue d'être utilisée non seulement à l'Institut, et à peu près partout au Québec, mais à l'étranger dans plusieurs pays d'Europe et aux Etats-Unis. Grâce à la coronarographie, nous avons pu préciser les corrélations entre les aspects cliniques de la maladie coronarienne et l'étendue, la sévérité et la localisation des lésions, et leurs répercussions sur la fonction ventriculaire gauche. La coronarographie nous a également permis de définir, suite à l'implantation myocardique de l'artère mammaire interne, les critères permettant la prise du greffon ou un résultat positif, dans un tiers ou la moitié des cas.

Enfin, les années 1968 et 1969 ont été marquées par la montée et la chute éclair de la transplantation cardiaque ou greffe totale du coeur. Neuf patients, opérés à l'Institut, ont survécu de un à plusieurs mois. L'influence du système nerveux autonome, du système rénine-angiotensine et de l'effort physique sur le coeur dénervé, ainsi que les différents aspects thérapeutiques et anatomiques du coeur transplanté ont été étudiés. Même si, du point de vue thérapeutique, la greffe totale du coeur a été un échec, sur le plan de la technique, elle a constitué une réussite brillante, et elle a constitué un défi qui a beaucoup stimulé les activités scientifiques de cette période et des années ultérieures.

Au laboratoire, d'importants travaux sur la production et la prévention des phénomènes thrombotiques et athérosclérotiques, chez le rat rendu hyperlipémique, ont été publiés. Plusieurs aspects concernant le rôle des acides gras saturés et non saturés, des glucocorticoïdes, des anticoagulants et des antiplaquettaires ont été précisés. Le rôle du stress, de l'épinéphrine et du système alpha-adrénergique sur l'adhésion plaquettaire ont été étudiés.

Enfin, une étude épidémiologique d'une population urbaine canadienne-française a permis d'évaluer, chez un grand nombre d'individus, les facteurs reliés au profil coronarien, ainsi que la capacité fonctionnelle à l'effort de ces individus.

Période de 1969 à 1979

Au cours de la période de 1969 à 1979, les réalisations ont été beaucoup trop nombreuses pour être toutes citées. Rappelons que, de 1969 à 1974, nous avons étudié le métabolisme du myocarde à l'aide du pacing auriculaire, du cathétérisme du sinus coronaire et de la mesure du débit coronarien, par la thermodilution au cours de l'effort physique et de l'administration d'oxygène et autres médicaments, tels le glucagon, la dopamine et le valium. Nous avons mis au point une technique précise de mesure des volumes ventriculaires et de la fraction d'éjection. Nous avons décrit différentes altérations du métabolisme du myocarde et de la fonction ventriculaire gauche au cours de l'angine et de l'infarctus à coronaires normales, de l'angine de Prinzmetal, des ponts myocardiques et du syndrome du clic systolique. Nous avons décrit les complications mécaniques, thromboemboliques et hémolytiques des prothèses valvulaires métalliques, l'évaluation à long terme de la chirurgie de différentes cardiopathies congénitales, et l'évaluation des pacemakers sentinelles ou à demande.

Enfin, nous avons procédé, au cours de cette période, à une étude longitudinale, prospective et sériée, de l'évolution cilnique, hémodynamique et angiographique de nos 600 premiers pontages aorto-coronariens. Ce matériel, analysé systématiquement, nous a permis de préciser les facteurs influençant la perméabilité des greffons, en particulier l'importance du calibre et de la qualité

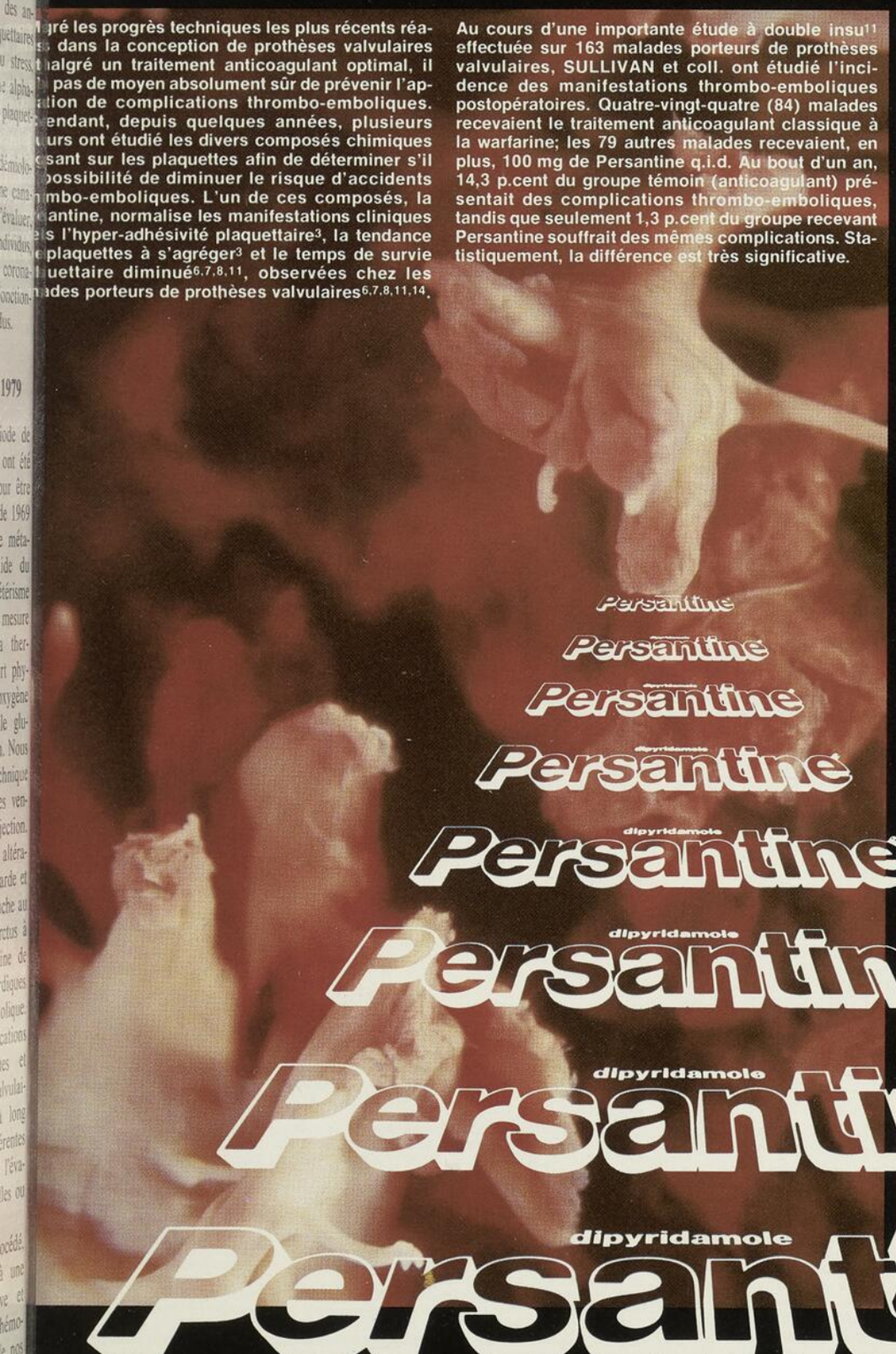
Maladie thrombo-embolique

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

gré les progrès techniques les plus récents réa- dans la conception de prothèses valvulaires, algré un traitement anticoagulant optimal, il pas de moyen absolument sûr de prévenir l'ap- tion de complications thrombo-emboliques. endant, depuis quelques années, plusieurs urs ont étudié les divers composés chimiques sant sur les plaquettes afin de déterminer s'il ossibilité de diminuer le risque d'accidents mbo-emboliques. L'un de ces composés, la antine, normalise les manifestations cliniques s l'hyper-adhésivité plaquettaire[3], la tendance plaquettes à s'agréger[3] et le temps de survie uettaire diminué[6,7,8,11], observées chez les ades porteurs de prothèses valvulaires[6,7,8,11,14].

Au cours d'une importante étude à double insu[11] effectuée sur 163 malades porteurs de prothèses valvulaires, SULLIVAN et coll. ont étudié l'incidence des manifestations thrombo-emboliques postopératoires. Quatre-vingt-quatre (84) malades recevaient le traitement anticoagulant classique à la warfarine; les 79 autres malades recevaient, en plus, 100 mg de Persantine q.i.d. Au bout d'un an, 14,3 p.cent du groupe témoin (anticoagulant) présentait des complications thrombo-emboliques, tandis que seulement 1,3 p.cent du groupe recevant Persantine souffrait des mêmes complications. Statistiquement, la différence est très significative.

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



Persantine
Persantine
Persantine
dipyridamole
Persantine
dipyridamole
Persantine
dipyridamole
Persantine
dipyridamole
Persantine
dipyridamole
Persantine

- Inhibe l'adhésion et l'agrégation plaquettaires
- Normalise la survie plaquettaire abrégée par un processus pathologique
- Réduit l'incidence des complications thrombo-emboliques postopératoires associées au remplacement prothétique de valvules cardiaques

Dipyridamole

Persantine®

Inhibiteur de l'adhésion et de l'agrégation plaquettaires

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

Persantine® dipyridamole GUIDE THÉRAPEUTIQUE

CATÉGORIE THÉRAPEUTIQUE OU PHARMACOLOGIQUE

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

MÉCANISME D'ACTION

Fonction des plaquettes

1) Études sur la fonction plaquettaire

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

2) Survie plaquettaire

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

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

3) Maladie thrombo-embolique

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

Sur le débit sanguin du myocarde

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

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

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Maladie thrombo-embolique

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

Angine de poitrine chronique

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

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

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

CONTRE-INDICATIONS

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

PRÉCAUTIONS À PRENDRE

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

EFFETS SECONDAIRES

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

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

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Maladie thrombo-embolique

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

Angine de poitrine chronique

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

PRÉSENTATION

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

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

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

La monographie Persantine est disponible, sur demande.

BIBLIOGRAPHIE

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

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

PAAB
CCPP

Imprimé au Canada

du lit d'aval coronarien et du débit peropératoire du greffon, et la séquence des altérations angiographiques du greffon: thrombose au cours du 1er mois, hyperplasie sous-intimale par la suite dont la progression cesse après la première année, et enfin survenue d'athéromatose du greffon après plusieurs années. Ces travaux nous ont permis également de suivre l'évolution de la contraction et de la fonction du ventricule gauche après la chirurgie, la progression fréquente de l'athérosclérose au niveau des coronaires pontées et non pontées et, enfin, l'apparition et la régression de la circulation collatérale.

Au cours des récentes années, de 1974 à 1979, les progrès ont été spectaculaires. Les méthodes d'exploration non invasives sont en voie de transformer notre approche diagnostique. Une meilleure utilisation des tests à l'effort, l'échocardiographie et les radioisotopes constituent une puissante batterie diagnostique. L'échocardiographie simple ou conventionnelle permet la détection de plusieurs cardiopathies congénitales, valvulopathies et pathologies, tels les atteintes du péricarde, les anévrysmes de l'aorte, les tumeurs cardiaques, le prolapsus mitral et la sténose aortique hypertrophique. Nos travaux en cours tentent de préciser le rôle de l'échographie bidimensionnelle dans l'estimation de la contraction et de la fonction ventriculaire gauche, et la détection des valvulopathies et des anévrysmes du ventricule gauche. L'échographie par Doppler pulsé nous permet le repérage et l'analyse de la vélocité du flot sanguin dans le coeur et les vaisseaux. Nos travaux ont porté sur le repérage des greffons aorto-coronariens perméables et sur la semi-quantification des lésions valvulaires, suivant l'aspect des courbes de flot transvalvulaire. Nous espérons que l'analyse spectrale de ces différents flots nous permettra une quantification poussée du degré des lésions.

Dans la maladie coronarienne, les épreuves d'effort sur tapis roulant avec enregistrement de 14 dérivations de l'ECG, et la mesure de différents paramètres de réponse hémodynamique nous ont permis une précision beaucoup plus poussée de la valeur prédictive de ces tests. En plus de définir la valeur du test chez des sous-groupes de patients avec prévalence variable de la maladie coronarienne, il nous a été possible de prédire une atteinte uni ou plurivasculaire après un infarctus du myocarde, et également d'identifier des sous-groupes de patients à haut risque de complications et de décès, tôt après un infarctus du myocarde.

La possibilité de mesurer simultanément la perfusion du myocarde au moyen d'un radio-isotope, le Thallium-201, a permis d'augmenter la valeur prédictive de l'épreuve d'effort, en particulier chez les femmes. Nous étudions actuellement la valeur diagnostique de la mesure de la fraction d'éjection au cours de l'effort, au moyen du Technetium 99m. Le Technetium permet également d'évaluer la contraction et la fonction du ventricule gauche au repos, et nos résultats se comparent favorablement à ceux de la ventriculographie de contraste.

L'Institut possède, depuis 1975, une unité coronarienne très moderne au niveau de laquelle se sont développées d'importantes activités de recherche. La surveillance électrique et hémodynamique continue de l'infarctus aigu du myocarde a permis des progrès importants du diagnostic et du traitement. Ces travaux ont permis l'identification de sous-groupes de patients à haut risque pouvant bénéficier de la coronarographie et de la chirurgie coronarienne à moyen terme. L'histoire naturelle de l'angine instable, l'identification d'un sous-groupe avec spasme coronarien détecté par l'ergonovine, et le contrôle du spasme coronarien par les antagonistes du calcium, une nouvelle classe d'anti-angineux spécifiques, constituent un progrès majeur de la cardiologie ces dernières années.

En 1974, nous avons entrepris, en collaboration avec 14 autres centres américains, une vaste étude visant à déterminer le rôle de la chirurgie coronarienne dans la prévention des complications et de la mortalité secondaire à la maladie coronarienne peu symptomatique. Cette étude a eu d'importantes retombées scientifiques, bien que les résultats relatifs aux principaux buts de l'étude ne seront pas dévoilés avant 1982. Nous avons poursuivi un autre essai clinique multi-centre visant à établir l'efficacité de l'Anturan, un inhibiteur des plaquettes sanguines, dans la prévention des complications cardiovasculaires et de la mortalité après infarctus du myocarde. Cette étude, dont les résultats ont été publiés, a montré une baisse de 40% de la mortalité au cours de la première année après un infarctus du myocarde, principalement due à une réduction importante de la mort subite. Nous poursuivons actuellement une troisième étude clinique multicentrique, supportée par le NIH, dont le but est de mettre en évidence si le propranolol est capable de réduire la survenue de complications et la mortalité après un infarctus du myocarde. Nous considérons actuellement la possibilité de participer à d'autres essais multicentres projetés par le NIH, en particulier sur le rôle de l'entraînement physique dans la prévention de la maladie coronarienne.

Nous avons montré, par plusieurs études impliquant des mesures hémodynamques en angiographiques, que l'amélioration de la capacité fonctionnelle à l'effort résultant de l'entraînement physique est la conséquence d'effets surtout périphériques, plutôt que sur la circulation coronarienne ou la fonction ventriculaire gauche.

Nous avons récemment entrepris une étude pilote visant à tester la valeur globale de la réhabilitation après la chirurgie coronarienne.

Enfin, nous poursuivons depuis quelques années une étude systématique, clinique et hémodynamique, de l'évolution des hétérogreffes porcines utilisées pour la correction chirurgicale des valvulopathies.

Au laboratoire animal, nos efforts ont porté, chez le chien avec ischémie myocardique, sur l'étude de la fonction myocardique régionale, évaluée à l'aide de microcristaux d'ultrasons, et sur l'évaluation simultanée de la perfusion sous-endocardique et sous-épicardique régionale, au moyen de microsphères radioactives. Les effets de médicaments, en particulier, la nitroglycérine et les antagonistes du calcium sur ces altérations régionales, sont étudiés chez le chien. Le rôle de l'ischémie au cours de l'arrêt circulatoire et de la reperfusion, et les effets de la cardioplégie potassique et médicamenteuse sont également étudiés.

Enfin, nous poursuivons également, sous la tutelle de l'Hydro-Québec, une étude de l'effet des champs électriques à haute tension sur les propriétés électrophysiologiques du myocarde chez le chien.

Perspectives d'avenir

On a noté, an cours de la dernière décade aux Etats-Unis et au Canada, une diminution de 20 à 30% de la mortalité par maladies cardiovasculaires, qui est principalement due à une diminution de la mortalité coronarienne. Globalement, cela serait tout ce que l'on peut espérer pour 10 années à venir. Il est probable que l'incidence de la maladie coronarienne ne diminue pas de façon drastique et, en ce sens, les tentatives de contrôle

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

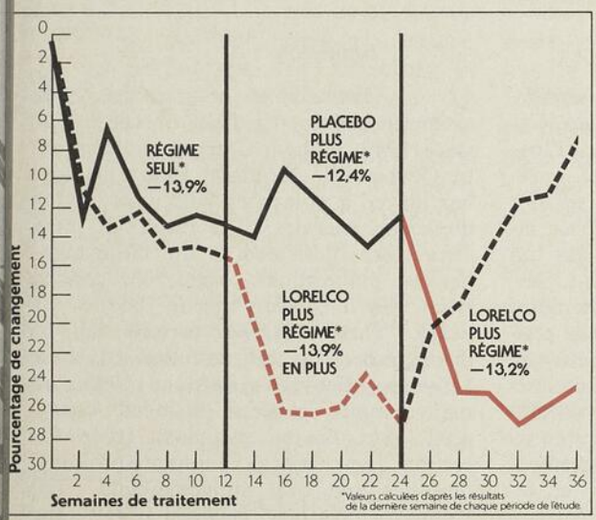
L'hypercholestérolémie: elle est rarement évidente, mais ses conséquences peuvent être graves.

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

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

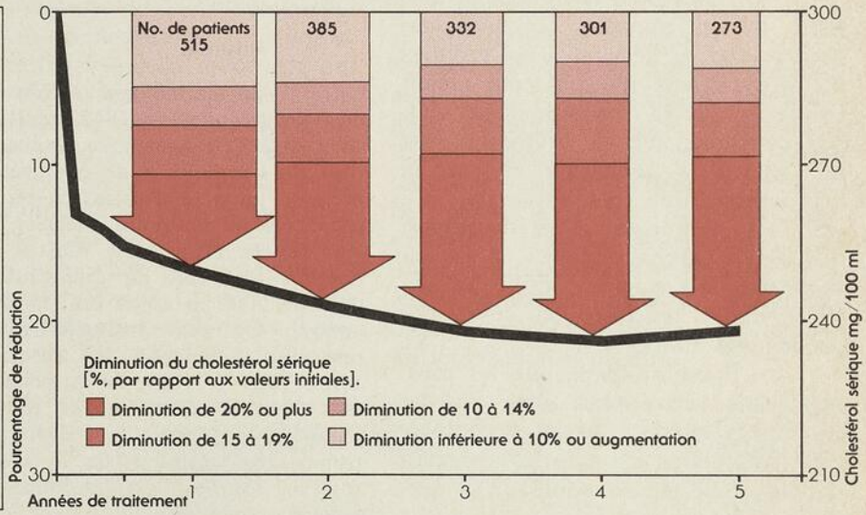
(2) Kannel, W.B. Normal Limits of Serum Cholesterol. Treatment of the Hyperlipidemic States. Charles C. Thomas, Springfield, Ill. 1971.

Des études de courte durée ont démontré l'effet hypocholestérolémiant du LORELCO.



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

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



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

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

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

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

Pour un contrôle prolongé de l'hypercholestérolémie

℞ LORELCO* PROBUCOL comprimés de 250 mg

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

*Marque de commerce de The Dow Chemical Company

MEMBRE ACIM PAAB CCPP

Renseignements thérapeutiques à la page 1199

des facteurs de risque et même de prévention primaire ne donnent pas les résultats escomptés. Toutefois, on peut s'attendre à ce que les complications et la mortalité, principalement la mort subite, secondaire à la maladie continuent de diminuer, de sorte que la maladie sera tolérée, souvent avec très peu d'incapacité, jusqu'à un âge avancé.

La technique des essais cliniques randomisés, favorisée actuellement par le NIH américain, sera poursuivie et accentuée. L'énorme avantage de cette méthode est de démontrer si une intervention ou un médicament est cliniquement efficace. Une fois ceci démontré, on peut retourner en arrière, et redéfinir les mécanismes et la physiologie qui expliquent pourquoi ces interventions ont du succès.

Concernant le traitement médical de la maladie coronarienne, nous possédons déjà plusieurs familles de médicaments qui ont une action combinée sur la consommation d'O_2 du myocarde, sur les arythmies, sur les plaquettes sanguines et sur la vasoconstriction coronarienne. Ce sont les bloqueurs β-adrénergiques, les agents antiplaquettaires et les antagonistes du calcium, dont les actions seront précisées au cours des prochaines années.

Il est probable que les prostaglandines s'avéreront être un des carrefours majeurs de la physiologie cardiovasculaire, comme les catécholamines l'ont été au cours de la dernière décennie.

La chirurgie coronarienne et le pontage aortocoronarien sont avec nous pour rester. Les techniques opératoires seront probablement peu modifiées. Toutefois, les progrès de l'anesthésie et de la protection myocardique par la cardioplégie, les oxygénateurs à membrane, etc., feront en sorte que la chirurgie cardiaque sera pratiquée avec une mortalité presque nulle, inférieure à 1%. Il est probable que la dilatation percutanée des artères s'appliquera à un nombre limité de patients avec maladie coronarienne mais qu'elle deviendra de plus en plus courante dans le traitement des autres artéropathies. On peut prévoir une expansion importante de la chirurgie et d'interventions simples dans les arythmies récidivantes après traitement médical.

Il est probable, au cours de la prochaine décennie, que les hétérogreffes seront utilisées plus fréquemment pour remplacement valvulaire. On peut prévoir, pour les pacemakers, des piles dont la durée égalera la vie du patient. L'assistance circulatoire chronique, avec des sources d'énergie miniaturisées, permettra éventuellement la survie de patients ayant subi des dégâts myocardiques importants. Il est possible de prévoir également que de nouveaux agents inotropes, ne possédant pas les inconvénients de la digitale, seront utilisés par voie intraveineuse et surtout par la bouche. Un de ces médicaments, l'amrinone, qui peut être pris per os, est actuellement à l'étude.

Globalement, on peut donc prévoir une diminution des complications et des décès par la maladie coronarienne, une diminution proboble des indications de la chirurgie coronarienne, avec de nouvelles orientations de la chirurgie et d'importants développements en physiologie et en pharmacologie.

Nous espérons que l'Institut et notre milieu canadien francophone continueront de participer à ces développements.

Résumé

La cardiologie a fait d'énormes progrès depuis 1945, tant au Canada qu'à l'étranger. Au Québec, l'Institut de Cardiologie de Montréal a représenté un pôle d'attraction où se sont canalisées de multiples énergies. Le bilan de ces efforts est illustré par un nombre imposant de publications, au-delà de 700, au cours des 25 dernières années. On peut distinguer trois phases dans l'évolution de ces activités. Entre 1954 et 1959, les principaux thèmes abordés comprennent les cardiopathies congénitales, la fièvre rhumatismale, les résultats de la commissurotomie mitrale, les diurétiques et les anticoagulants oraux. La période suivante, de 1959 à 1969, se distingue par l'importance et la diversité des sujets étudiés : techniques du cathétérisme cardiaque et critères hémodynamiques des différentes cardiopathies, chirurgie à coeur ouvert des cardiopathies congénitales, remplacements valvulaires et cardio-stimulateurs de 1959 à 1964 et coronarographie sélective et transplantation cardiaque de 1965 à 1969. Au cours de la période de 1969 à 1979, les réalisations comprennent, entre autres, l'étude du métabolisme du myocarde et de la fonction ventriculaire gauche, le devenir des lésions coronariennes et des pontages aorto-coronariens, le développement des méthodes d'exploration non invasive, la surveillance hémodynamique et le traitement des coronaropathies aiguës à l'unité coronarienne, les essais cliniques multicentres, le rôle de l'entraînement physique, etc. L'avenir immédiat s'oriente surtout vers la lutte contre la maladie coronarienne, en espérant que, si l'incidence de la maladie n'est pas diminuée, au moins les complications et la mortalité, en particulier la mort subite, seront moins fréquentes, de sorte que la maladie pourra être tolérée, souvent avec peu d'incapacité, jusqu'à un âge avancé.

Summary

Tremendous progress has been accomplished in the field of cardiology since 1945, both in Canada and abroad. In Quebec, the Montreal Heart Institute has played a polarizing role in attracting numerous energies. The results of these efforts are illustrated in the large number of publications, over 700, coming from this institution during the last 25 years. Three different periods can be distinguished in the evolution of these activities. Between 1954 and 1959, the major topics covered included congenital heart disease, rheumatic fever, the results of mitral commissurotomy, diuretics and oral anticoagulants. The following period, between 1959 and 1969, was characterized by the importance and diversity of the subjects studied : the techniques of cardiac catheterization and the hemodynamic criteria of various cardiovascular conditions, open heart surgery for congenital heart disease, valvular replacements and pacemakers between 1959 and 1964 and selective coronary arteriography and heart transplantation between 1965 and 1969. During the périod between 1969 and 1979, the accomplishments included, among others, the study of myocardial metabolism and left ventricular function, the outcome of coronary lesions and aortocoronary bypass grafts, the development of non invasive methods of investigation, the hemodynamic monitoring and treatment of acute coronary artery syndromes in the coronary care unit multicenter clinical trials, the role of physical training, etc. The immediate future will be oriented towards the prevention of coronary artery disease, aiming not so much at a reduction of its incidence but at the prevention of its complications and mortality, particularly sudden death, in order to achieve tolerance of the disease, often with few symptoms, until relatively late in life.

Pontages aorto-coronariens. Après 10 ans, où allons-nous?

Lucien Campeau[1]

Le premier pontage aorto-coronarien fut effectué à l'Institut de Cardiologie de Montréal en septembre 1969, il y a 10 ans. Favaloro avait initié cette chirurgie 2 ans auparavant à Cleveland, E.U. Nous parlerons d'abord des réalisations durant ces 10 à 12 dernières années concernant cette nouvelle technique de revascularisation directe du myocarde, et dans un deuxième temps, nous tenterons d'ébaucher certaines perspectives d'avenir.

Ces acquisitions concernent surtout les trois aspects suivants :

1. Démonstration du bien-fondé de la technique dont le but est de corriger l'ischémie du myocarde secondaire aux obstructions coronariennes.

2. Amélioration des techniques opératoires.

3. Définition de certaines indications.

Quant aux perspectives d'avenir, elles porteront sur certaines indications encore incertaines et sur la notion d'un traitement unifié, médico-chirurgical.

Dès le début, des études utilisant des méthodes objectives ont démontré hors de tout doute que l'ischémie du myocarde disparaissait après cette intervention. En effet, l'électrocardiogramme d'effort redevient normal chez plus de la moitié des opérés et l'on observe une augmentation de la tolérance à l'effort.[2] Aussi, voit-on disparaître les anomalies du métabolisme du myocarde qui reflètent un manque d'oxygène,[12] plus particulièrement la production de lactate. Les chirurgies antérieures, qu'il s'agisse du poudrage péricardique ou de l'implantation de l'artère mammaire interne (opération de Vineberg) étaient suivies chez certains patients d'une amélioration de l'angine de poitrine mais sans preuve objective d'une disparition de l'ischémie myocardique.

Il faut dire que le concept de cette revascularisation directe était logique au départ : la reconstitution intégrale de la circulation par interposition d'une veine saphène interne entre l'aorte et l'artère coronaire en aval de l'obstruction (fig. 1). On pouvait s'attendre à d'aussi bons résultats en utilisant l'anastomose directe de l'artère mammaire interne, technique moins populaire en raison surtout des difficultés de réalisation.

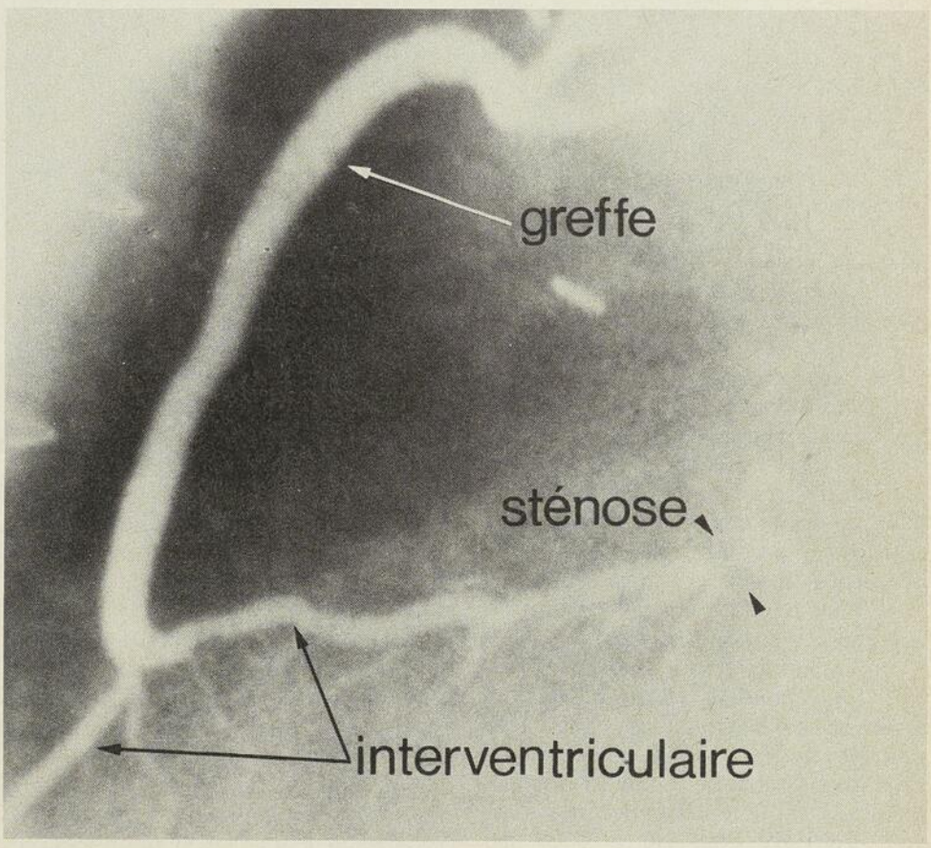


Fig. 1 — Opacification d'une greffe saphène à l'interventriculaire antérieure 7 ans après chirurgie.

1) Département de Médecine, Institut de Cardiologie de Montréal, Montréal, Québec, Canada.

Correspondance : Lucien Campeau, M.D., Institut de Cardiologie de Montréal, 5000 Est, rue Bélanger, Montréal, Québec, H1T 1C8, Canada.

Au début, la mortalité opératoire était de l'ordre de 5 à 6%.[3] Durant les années suivantes, celle-ci a pu être abaissée aux environs de 2% pour l'ensemble des opérés et à moins de 1% pour certains patients ayant les caractéristiques suivantes, âge inférieur à 60 ans, angine stable et contraction ventriculaire gauche intacte. La diminution impressionnante de la mortalité opératoire dépend en partie d'un choix plus judicieux des candidats mais surtout sur les améliorations importantes des techniques opératoires. Parmi les complications, seul l'infarctus per ou postopératoire demeure un problème, et il s'observe encore chez 10 à 30% des opérés, cette prévalence variant selon les techniques de dépistage utilisées.[15]

La réussite de cette intervention est liée de toute évidence à la perméabilité de ces greffes de veine saphène interne ou des anastomoses d'artère mammaire interne.[4] Nous avons pu démontrer que la perméabilité des greffes de veine saphène a été grandement améliorée durant les premières années de cette chirurgie probablement à cause de modifications des techniques chirurgicales, sans pour autant négliger l'apport de l'expérience des chirurgiens.[5] Durant les 2 premières années, la perméabilité à 1 an environ se situait dans notre milieu à 66,8% alors qu'elle était de 85,5% chez les patients opérés durant les 2 années suivantes.[6] Entre 5 à 7 ans après l'opération, la perméabilité des greffes chez les premiers opérés n'était que de 57,7% alors qu'elle se chiffrait à 83,2% chez les patients ayant bénéficié de meilleures techniques opératoires et d'une expérience de 2 ans. Il est intéressant de noter que les greffes demeurées perméables à 1 an subissent peu de modifications par la suite, et que le taux d'occlusion moyen est de 1,6% par année.[6-7] Grâce à cette meilleure perméabilité et au fait que les patients opérés après quelques années d'expérience ont eu en moyenne 2,3 greffes comparativement à 1,5, 95% de ces patients avaient au moins une greffe perméable à 5 ans, alors que ceci était observé chez seulement 70% des patients opérés durant les 2 premières années (fig. 2).

Sur le plan clinique, l'efficacité du pontage aorto-coronarien quant au soulagement de l'angine de poitrine ne fait aucun doute, et il s'est avéré supérieur au traitement médical.[14, 16] L'amélioration de l'angine s'observe chez 80 à 90% des opérés durant la première année et persiste du moins partiellement dans la majorité des cas pendant plus de

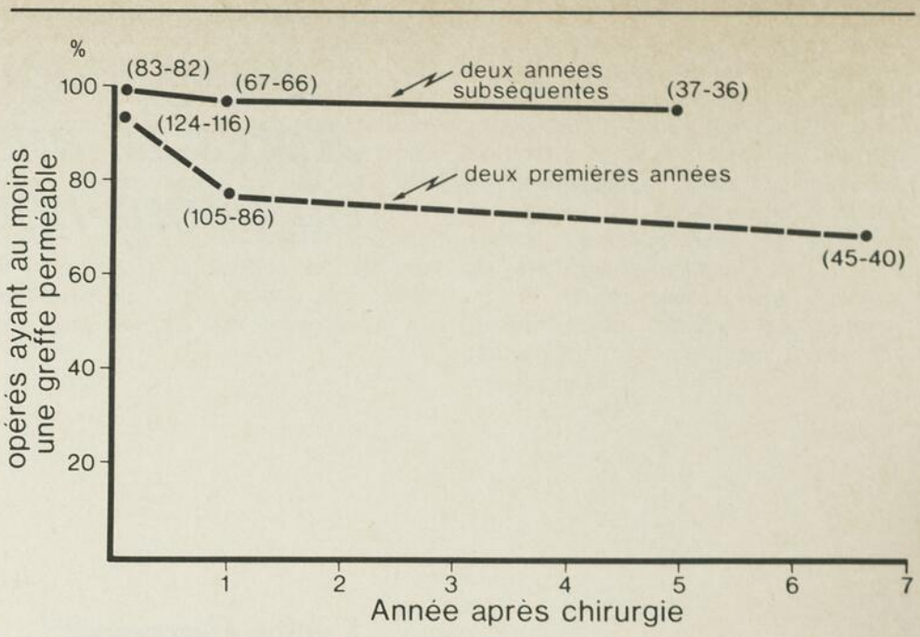


Fig. 2 — Proportions cumulées d'opérés ayant au moins une greffe perméable 1 à 7 ans après chirurgie. A 5 ans, 70% des malades opérés durant les 2 premières années (courbe du bas) et 95% des opérés des 2 années subséquentes (courbe du haut) ont au moins une greffe perméable.

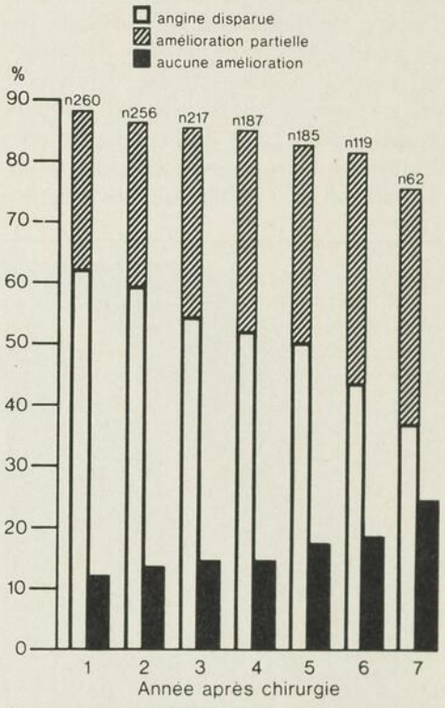
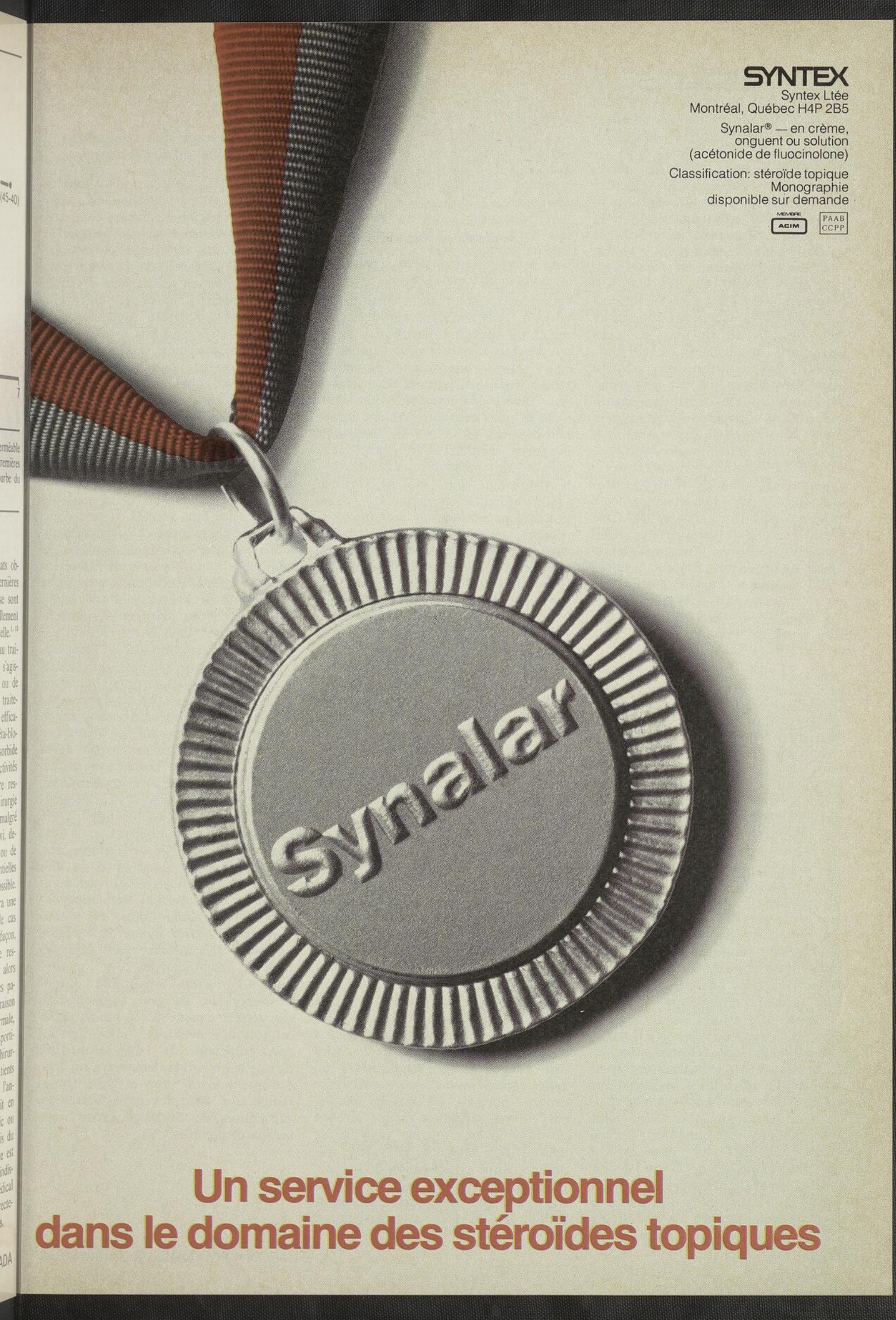


Fig. 3 — Amélioration de l'angine 1 à 7 ans après pontage isolé chez les survivants ayant été opérés pour angine d'effort parmi nos premiers 500 patients.

5 ans (fig. 3). Il en découle une amélioration de la qualité de la vie et surtout une perte de l'anxiété habituelle chez ces coronariens en raison du mauvais pronostic de cette maladie. Néanmoins, et en dépit d'une amélioration de l'angine, à peine 50% retournent à un travail rémunérateur.

Indications actuelles

A la suite des résultats observées depuis ces 10 à 12 dernières années, certaines indications se sont précisées et elles sont actuellement acceptées d'une façon universelle.[1, 15] Il s'agit de l'angine résistant au traitement médical optimal, qu'il s'agisse de l'angine d'effort stable ou de l'angine instable. Quoique le traitement médical s'avère souvent efficace, grâce à l'utilisation des bêta-bloqueurs et du dinitrate d'isosorbide d'une façon préventive, les activités physiques doivent souvent être restreintes. L'indication de la chirurgie est formelle lorsque le patient, malgré un traitement médical bien suivi, demeure incapable de travailler ou de pratiquer les activités essentielles d'une vie aussi normale que possible. Il est bien évident qu'on exigera une incapacité plus grande dans le cas de patients âgés, qui, de toute façon, acceptent assez volontiers une restriction de certaines activités, alors qu'on sera plus libéral chez les patients jeunes qui désirent avec raison continuer une vie tout à fait normale, y compris certaines activités sportives. Occasionnellement, cette chirurgie est pratiquée chez certains patients peu incapacités à cause soit de l'anxiété que cette maladie produit en raison de son mauvais pronostic ou d'une certaine aliénation vis-à-vis du traitement médical. La chirurgie est également acceptée d'une façon indiscutable lorsque le traitement médical ne peut pas être appliqué correctement quels qu'en soient les motifs.


SYNTEX
Syntex Ltée
Montréal, Québec H4P 2B5
Synalar® — en crème,
onguent ou solution
(acétonide de fluocinolone)
Classification: stéroïde topique
Monographie
disponible sur demande
MEMBRE
ACIM
PAAB
CCPP
Synalar
Un service exceptionnel
dans le domaine des stéroïdes topiques

En ce qui concerne l'angine instable, il est maintenant généralement reconnu que seuls les patients réfractaires au traitement médical sont candidats à cette chirurgie durant la phase aiguë. Ces patients représentent à peine 10% des observations. Il a été en effet démontré que la mortalité était sensiblement similaire chez les patients opérés comparativement aux patients traités médicalement mais que, par contre, l'incidence d'infarctus du myocarde était plus élevée chez les opérés.[15] L'opportunité d'un traitement chirurgical pourra être cependant considérée quelques semaines à quelques mois après la rémission.

Cette chirurgie est rarement pratiquée dans le seul but de prolonger la vie. En effet, les patients ayant une atteinte coronarienne dite à haut risque, et par conséquent susceptibles de bénéficier d'une prolongation de la vie, sont habituellement symptomatiques. Il s'agit de la sténose importante de la commune gauche, d'une maladie tritronculaire ou d'une atteinte sévère de deux artères coronariennes majeures, y compris l'antérieure descendante. Seule la sténose de la commune gauche tout à fait asymptomatique est reconnue comme indication d'une chirurgie préventive dans l'unique but de prolonger la vie.[1, 8, 13, 15]

Il est certain que le choix des candidats ne dépend pas uniquement des présentations cliniques mais repose en grande partie sur des données angiographiques, plus particulièrement sur le degré d'obstruction coronarienne, la qualité de l'artère coronaire en aval de cette obstruction, et sur la valeur de la contraction ventriculaire gauche. On accepte qu'une obstruction coronarienne réduisant la lumière d'au moins 70% est susceptible de produire une ischémie, et par conséquent mérite un pontage. Des obstructions de moindre importance, de l'ordre de 50% à 70% peuvent également être significatives lorsqu'elles sont multiples sur un même segment ou lorsqu'elles sont tunnellaires, s'étendant sur une longueur de 1 à plusieurs centimètres. Il arrive de ponter des artères ayant une sténose localisée de 50 à 70% lorsque des pontages sont effectués sur des artères ayant des rétrécissements plus sévères. La qualité du lit d'aval demeure d'une importance capitale dans le choix des sujets car la perméabilité des greffes et par conséquent les résultats cliniques en dépendent.[4, 9] Quant à la qualité de la contraction ventriculaire, elle demeure le meilleur indice du risque opératoire et de la survie à long terme.[3, 11] En définitive, on doit choisir idéalement des sujets ayant des artères avec bon lit d'aval et une bonne contraction ventriculaire. Des compromis à ce sujet sont inacceptables en présence d'un degré d'incapacité peu important ou dans le cas d'une chirurgie de type préventif dans le but essentiel de prolonger la vie.

Indications incertaines

D'ici quelques années, nous espérons que des précisions seront apportées au sujet de la justification de cette chirurgie dans certaines présentations cliniques lorsque les résultats d'essais cliniques actuellement en cours seront connus, plus particulièrement celui du National Heart, Lung and Blood Institute des Etats-Unis (CASS). Les résultats publiés durant ces derniers 10 à 12 ans montrent que cette chirurgie n'est pas efficace dans le traitement des arythmies ventriculaires, ni dans celui de l'insuffisance cardiaque chronique.[15, 18] Il est probable cependant que certains sous-groupes susceptibles de bénéficier de cette chirurgie seront identifiés en ce qui concerne ces deux manifestations. Il semble en effet que les sujets ayant survécu à un arrêt cardiaque sans infarctus bénéficient de cette chirurgie car le pronostic sans cette opération est très mauvais.[17] Il est également probable que la chirurgie du pontage soit justifiée chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque épisodique (oedème aigu), et ayant un myocarde surtout ischémique. Quant à ceux qui ont déjà fait plusieurs infarctus du myocarde et dont la majeure partie du muscle est sclérosée, ils ne semblent pas bénéficier de cette revascularisation.[18]

Nous espérons connaître l'effet de cette chirurgie sur la survie, que celle-ci soit considérée selon les présentations cliniques ou selon les manifestations pathologiques décrites à la coronarographie et à la ventriculographie. Il nous faut savoir si la survie est prolongée après cette chirurgie dans l'angine stable, dans l'angine instable ayant bien répondu au traitement médical, et finalement dans l'insuffisance cardiaque. Les données actuelles suggèrent que la survie n'est pas prolongée chez les patients ayant une atteinte d'une seule artère ou ayant une contraction ventriculaire gauche normale. Certaines études, par contre, suggèrent qu'une atteinte de trois artères et une maladie de deux artères majeures pourraient bénéficier d'une prolongation de la vie.[13] Il serait en effet très utile de connaître l'effet de cette chirurgie sur la survie, car le rôle du médecin ne s'arrête pas au soulagement du patient mais doit s'intéresser autant que possible à la prolongation de la vie.

Concept d'un traitement unifié médico-chirurgical

Il est déjà reconnu que la plupart du temps le traitement médical doit précéder la chirurgie et que celle-ci doit être effectuée lorsque le premier a été inefficace ou insatisfaisant. Il apparaît de plus en plus que le traitement médical ne doit pas être abandonné après la chirurgie, car celle-ci demeure une thérapie palliative, et il n'est pas rare d'observer une réapparition de l'angine. En effet, on assiste à une détérioration des résultats chez 4 à 6% des patients par année, qu'il y ait eu une amélioration partielle ou une disparition complète de l'angine.[10] Ces échecs semblent imputables à la progression de l'artériosclérose au niveau des artères non pontées, et également au développement de cette maladie dans les greffons mêmes. Il est donc impératif d'appliquer chez ces patients toutes les interventions susceptibles de diminuer la progression de l'artériosclérose même si celles-ci n'ont pas encore fait leur preuve d'une façon définitive. Nous pensons en particulier à la diète pauvre en graisses saturées d'origine animale, à l'abaissement autant que possible du niveau des lipides sériques, au maintien d'un poids normal, à l'arrêt de l'usage du tabac et au contrôle du diabète et de l'hypertension lorsqu'il y a lieu. Les obstructions tardives au niveau de la greffe, qui dans notre expérience, semblent d'origine artériosclérotique, ont été observées dans 10% des greffes 5 à 8 ans après la chirurgie.[7] Chez nos opérés, une progression a été observée dans 30% des artères non pontées environ 6 ans après la chirurgie. Seulement 10% des artères à peu près normales ont développé des lésions artériosclérotiques significatives (sténoses d'au moins 50%) alors que 48% des artères ayant déjà des sténoses significatives ont montré une progression importante durant cette période, soit une augmentation du rétrécissement d'au moins 25% ou soit une évolution vers l'obstruction complète. Il faut reconnaître que cette chirurgie demeurera un traitement palliatif tant et aussi longtemps que des moyens efficaces de prévention de l'artériosclérose nous seront disponibles.

Résumé

Les publications parues durant ces 10 à 12 dernières années ont démontré d'une façon indiscutable l'efficacité de la chirurgie du pontage aorto-coronarien dans le traitement de l'angine de poitrine. Grâce à l'amélioration des techniques chirurgicales, la mortalité opératoire a été abaissée à un taux actuellement très acceptable de 1 à 2%, et la perméabilité des greffes a été grandement améliorée pour atteindre maintenant un taux de 83% 5 ans après la chirurgie. Cette excellente perméabilité et un niveau de correction plus complet sont actuellement accompagnés d'une amélioration du syndrome angineux chez 80 à 90% des patients 1 an après la chirurgie. Il est maintenant universellement accepté que cette chirurgie est indiquée chez les angineux dont la réponse au traitement médical est inadéquate qu'il s'agisse de l'angine d'effort ou de l'angine instable. Sauf pour le cas de la sténose importante de la commune gauche, et peut-être de l'atteinte tritronculaire, il n'a pas été clairement démontré que cette chirurgie prolonge la vie. Les essais cliniques actuellement en cours devraient préciser d'ici quelques années les indications encore incertaines au sujet des arythmies ventriculaires, de l'insuffisance cardiaque et de l'angine instable ayant bien répondu au traitement médical durant sa phase aiguë. Il nous faudra également connaître son effet sur la longévité selon que l'on considère les syndromes cliniques ou les manifestations pathologiques décrites à l'angiographie. Enfin, l'amélioration du syndrome angineux que procure cette chirurgie disparaît durant les 7 à 8 années suivantes chez environ 5% des patients par année. Cette détérioration des résultats est imputable à la progression de l'artériosclérose au niveau des artères non pontées ainsi qu'au développement de cette maladie dans les greffes mêmes. Il devient donc impératif d'appliquer chez ces opérés tous les moyens susceptibles de prévenir l'artériosclérose, qu'il s'agisse d'une diète appropriée, de l'arrêt de l'usage du tabac et du traitement des dyslipidémies, du diabète et de l'hypertension lorsqu'il y a lieu. Cette chirurgie est efficace dans le traitement de l'angine de poitrine mais elle n'en reste pas moins une thérapie palliative.

Summary

The aortocoronary bypass graft surgery is now universally accepted for angina refractory to medical therapy, be it effort angina or unstable angina during its acute phase. The operative mortality is now between 1 to 2%, and graft patency may be as high as 83% at 5 years following surgery. Angina improves in 80 to 90% of the patients but the recurrence of angina or deterioration of improvement is observed in approximately 5% of the patients per year during the first 7 years after surgery. This attrition of clinical results is related to the progression of atherosclerosis in the unbypassed coronary arteries and to the development of obstructive changes presumably due to atherosclerosis in the grafts themselves. It is therefore recognized that this surgery shall remain a palliative therapy until effectvie means of preventing atherosclerosis are found. It is also suggested that risk factors should be modified or excluded whenever possible, such as appropriate nutrition, cessation of smoking, treatment of dyslipidemias, diabetes and hypertension.

The effect of this surgery on survival is unknown and it is hoped that clinical trials presently in progress will identify subgroups based on clinical or angiographic profiles that may have longer longevity following this surgery. Thus far, left main stenosis is the only condition which appears to have an increased survival following bypass surgery, although some evidence suggest also severe triple coronary artery involvement and patients having cardiac arrest without myocardial infarction. Its role in the treatment of ventricular arrhythmias and heart failure also needs further clarification.

Bibliographie

1. Anderson, R., Baird, R., Campeau, L. et coll.: La chirurgie coronarienne. Union Méd. Canada, 106: 1225-1237, 1977.
2. Bartel, A.G., Behar, V.S., Peter, R.H. et coll.: Exercise stress testing in evaluation of aortocoronary bypass surgery. Report of 123 patients. Circulation, 48: 141-148, 1973.
3. Campeau, L., Lespérance, J., Crochet, D. et coll.: Clinical and angiographic determinants of early mortality related to aortocoronary bypass surgery. Can. J. Surg., 22: 221-224, 1979.
4. Campeau, L., Hermann, J. Corbara, F. et coll.: Résultats éloignés des pontages aorto-coronariens. Coeur, 9: 461-470, 1978.
5. Campeau, L., Crochet, D., Lespérance, J. et coll.: Postoperative changes in aortocoronary saphenous vein grafts revisited. Antgiographic studies at two weeks and at one year in two series of consecutive patients. Circulation, 52: 369-377, 1975.
6. Campeau, L., Lespérance, J. Corbara, F. et coll.: Patency of aortocoronary saphenous vein bypass grafts 5 to 7 years after surgery. Can. J. Surg., 21: 118-120, 1978.
7. Campeau, L., Lespérance, J., Corbara, F. et coll.: Aortocoronary saphenous vein bypass graft changes 5 to 7 years after surgery. Circulation, 58 (suppl I): 170-175, 1978.
8. Campeau, L., Corbara, F., Crochet, D. et coll.: Left main coronary artery stenosis. The influence of aortocoronary bypass surgery on survival. Circulation, 57: 1111-1115, 1978.
9. Campeau, L., Lespérance, J., Grondin, C.M. et coll.: Angiographic evaluation of postoperative changes in saphenous vein aortocoronary bypass grafts and coronary arteries. Prog. Cardiol., 6: 185-211, 1977.
10. Campeau, L., Lespérance, J., Hermann, J. et coll.: Loss of the improvement of angina between 1 and 7 years after aortocoronary bypass surgery. Correlations with changes in vein grafts and in coronary arteries. Circulation, 60 (suppl I): 1-4, 1979.
11. Campeau, L.: Survival following aortocoronary bypass graft surgery. Clev. Clin. Q., 45: 160, 1978.
12. Chatterjee, K., Matloff, J.M., Swan, H.J.C. et coll.: Abnormal regional metabolism and mechanical function in patients with ischemic heart disease. Improvement after successfull regional revascularization by aortocoronary bypass. Circulation, 52: 390-399, 1975.
13. Epstein, S.E., Kent, K.M., Goldstein, R.E. et coll.: Strategy for evaluation and surgical treatment of the asymptomatic or mildly symptomatic patient with coronary artery disease. Amer. J. Cardiol., 43: 1015-1025, 1979.
14. Guinn, G.A., Mathur, V.S.: Surgical versus medical treatment for stable angina pectoris: Prospective randomized study with 1-to-4 year follow-up. Ann. Thorac. Surg., 22: 524-527, 1976.
15. McIntosh, H.D., Garcia, J.A.: The first decade of aortocoronary bypass grafting, 1967-1977. A review. Circulation, 57: 405-431, 1978.
16. McNeer, J.F., Starmer, C.F., Bartel, A.G. et coll.: The nature of treatment selection in coronary artery disease. Experience with medical and surgical treatment of a chronic disease. Circulation, 49: 606-614, 1974.
17. Myerburg, R.J., Ghahramani, A., Mallon, S.M. et coll.: Coronary revascularization in patients surviving unexpected ventricular fibrillation. Circulation, 51-52 (suppl III): 219-220, 1975.
18. Solignac, A., Lespérance, J., Grondin, P. et coll.: Aorto-to-coronary artery bypass operation for chronic intractable congestive failure. Can. J. Surg., 17: 1-5, 1974.

Efficace dans une vaste gamme d'états dépressifs
Le LUDIOMIL constitue un traitement efficace de nombreuses formes de la maladie dépressive: son action favorable sur l'humeur allège également de nombreux symptômes somatiques fréquemment liés à la dépression.

Action rapide
On a pu constater que le LUDIOMIL a un début d'action beaucoup plus rapide que les antidépresseurs tricycliques.[1,2,3]

Bonne tolérance
Le LUDIOMIL a une activité anticholinergique moindre que celle des antidépresseurs tricycliques.[4]

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

Renseignements thérapeutiques à la page 1186

CIBA
DORVAL, QUÉBEC

C-7117

Ludiomil®
simplifie le traitement
de la dépression

Les remplacements valvulaires: Où en sommes-nous? Où allons-nous?

Pierre Grondin[1]

L'ère des remplacements valvulaires termine cette année une deuxième décennie. Les prothèses valvulaires ont connu une histoire à la fois glorieuse et décevante. Glorieuse car plusieurs, grâce à leur performance hémodynamique et à leur durabilité, ont permis d'améliorer et de prolonger la vie de centaines de milliers de patients. Décevante aussi car un certain nombre, après des débuts prometteurs, ont connu des échecs pénibles en raison de leur inhabilité à soutenir, in vivo, l'épreuve du temps. Il faut admettre que plusieurs investigateurs ont trop facilement proposé des prothèses avant que leurs propriétés hémodynamiques, leur capacité d'engendrer des phénomènes thrombo-emboliques ou hémolytiques et surtout leur durabilité n'aient été suffisamment éprouvées. C'est ainsi que des problèmes nouveaux que certains ont appelé "la maladie des prothèses" ont fait leur apparition dans la nosologie. Heureusement, pour l'ensemble des opérés, la grande majorité des chirurgiens ont implanté des substituts valvulaires durables nous permettant d'affirmer que l'expérience globale des remplacements valvulaires est, après 20 ans, nettement positive.

Au cours du présent exposé, nous énumérerons d'abord rapidement les prothèses qui n'ont qu'un intérêt historique et qui ont été rapidement abandonnées. Nous étudierons ensuite les appareils encore en usage et qui ont résisté à l'épreuve du temps. Enfin, nous examinerons les techniques et prothèses qui nous permettent d'espérer pour l'avenir.

1) M.D., F.C.R.P.(C), O.C.)

Prothèses mécaniques désuètes

Il faut se rappeler où en était la chirurgie cardiaque à la fin des années 50. La circulation extracorporelle, devenue sécuritaire, était d'usage quotidien dans plusieurs centres. Des succès remarquables étaient obtenus dans plusieurs cardiopathies congénitales. Cependant, dans tous les pays, des centaines de milliers de malades étaient aux prises avec des valvulopathies acquises. Celles-ci, en plus de causer un nombre considérable de décès, rendaient totalement invalides des milliers d'autres. Ceux d'entre vous qui ont connu cette époque n'oublieront pas ces cas de cachexies cardiaques, avec coeur géant remplissant complètement ou presque la cage thoracique. Il ne faut donc pas être surpris par les gestes héroïques alors posés, et être généreux envers ces chirurgiens qui utilisèrent à l'époque ces premières prothèses. Parmi celles d'intérêt historique, il faut mentionner les cupules en silastic de Hufnagel, la prothèse (en siège de toilette" de Ellis, l'appareil tubulaire en dacron de McGoon, etc... A l'Institut de Cardiologie de Montréal, en 1962, nous avons utilisé celle de McGoon chez un malade qui a bénéficié de plusieurs années d'une vie active. Même après l'arrivée en 1960, des excellentes prothèses à bille, dans le but d'obvier à certains inconvénients de celles-ci, plusieurs substituts valvulaires ont fait de brèves apparitions. Les plus importantes de celles-ci sont la valve de Gott-Dagget, les disques de Kay, Beall et Starr, la prothèse de Wada et celle de Braunwald.

La valve de Gott-Dagget avait une forme de papillon. Elle était composée d'un matériau qui, disait-on, par absorption de l'héparine circulante empêchait les thromboses. On recommandait l'injection intraveineuse hebdomadaire de quelque 5 000 unités d'héparine qui devait sélectivement se déposer sur la prothèse. Ces espoirs ont été de courte durée et heureusement nous n'en avons implanté que 2 ou 3 à l'Institut.

Voulant prévenir l'obstruction de la chambre de chasse du ventricule gauche par la cage des prothèses à bille, dans les cas de petit ventricule, on a proposé des prothèses à disques-fixes (Kay-Shiley, Beall, Starr, etc...). Toutes celles-ci avaient des gradients élevés, étaient hémolysantes et présentaient une incidence élevée de phénomènes thrombo-emboliques. Elles ont été presque toutes retirées du marché. Le docteur Juro Wada a alors proposé un disque basculant, précurseur des prothèses modernes de Björk et de Lillehei-Kaster. Toutefois, le disque en delcrine n'a pas su résister à l'usure et la prothèse a été rapidement retirée. Aucune prothèse de Wada n'a été utilisée chez nous. Il faut dire qu'en général et, fort heureusement, nous sommes demeurés fidèles aux prothèses de Starr et ce de 1962 à 1972.

Comme la protection myocardique était alors peu comprise (1964-1968) et dans le but de raccourcir la durée du clampage aortique, le docteur Hufnagel a imaginé une prothèse sans suture que l'on vissait littéralement en place. Nos 3 premiers cas de double substitution valvulaire ont bénéficié de cet appareil. Il faut admettre que c'était in-

génieux mais les fuites périvalvulaires étaient fréquentes. La prothèse de Braunwald-Cutter a connu par contre une vogue plus longue et plus répandue. Même à la Clinique Mayo, on en a utilisé quelques centaines. Au début, les résultats étaient bons mais après 3 ou 4 ans la couverture des montants (un treillis de dacron) se brisait à l'apex à l'endroit où heurtait la bille. Alors, ce recouvrement s'accumulait à la base du montant et servait de pivot pour accélérer l'usure de la bille et causait sa sortie de la cage. L'auteur a retiré la prothèse du marché et recommandait de réopérer électivement les malades porteurs.

Les prothèses de Starr ont aussi connu leurs problèmes. Vous vous rappelerez de "la maladie de la bille". Il s'agissait d'un groupe particulier de prothèses (séries 1000 et 1100A) manufacturées durant une période relativement courte (1964-1965). La bille s'imprégnait de lipides sanguins, augmentait en volume, se fendillait, demeurait fixée en position ouverte ou fermée ou encore s'échappait dramatiquement de la cage. La phonocardiographie en permettait parfois le diagnostic précoce. A l'Institut, un phonocardiogramme était pratiqué à tous les 6 mois sur nos malades. Le bruit d'ouverture devait être de moins de la moitié de l'amplitude du bruit de fermeture. Ce problème a été toutefois de courte durée et grâce à une bille traitée spécialement, il a bientôt disparu.

En 1967, à la suite des travaux de Braunwald et Boncheck on a décidé de recouvrir complètement de dacron toutes les parties métalliques des prothèses. Ceci devait permettre l'endothélisation et réduire les phénomènes thrombo-emboliques. Ce recouvrement a accompli son but mais il a créé dautres problèmes comme cette croissance excessive de tissu fibreux produisant des sténoses et ces déchirures du dacron qui causaient des embolies et des hémolyses tardives. Le docteur Starr a alors modifié à nouveau ses substituts valvulaires pour en arriver aux "Track Valves" types 2400 et 6400 qui, cependant, demeurent hémolysantes et bruyantes. A ce moment, plusieurs centres sont revenus aux Starr non recouvertes et continuent à les utiliser.

Prothèses biologiques désuètes

Dès les débuts, plusieurs chirurgiens ont utilisé des tissus humains ou animaux pour reconstruire ou remplacer les valves défectueuses. A titre d'autogreffes, on a employé le péricarde et le fascia lata, comme homogreffes des valves aortiques et de la dure-mère, et des valves porcines et bovines comme hétérogreffes.

Le péricarde, en raison de sa proximité, a servi à confectionner une ou plusieurs cupules aortiques et à réparer des feuillets mitraux. Toutefois, le péricarde frais s'est montré peu résistant. Il se fibrosait et se rétractait puis s'imprégnait de calcium et se fracturait. On l'a rapidement abandonné comme prothèse valvulaire. Dès 1962, Senning confectionnait des valves aortiques avec du fascia lata frais autologue, prélevé au moment de l'intervention. Cette technique a connu une popularité assez prolongée car elle diminuait considérablement les phénomènes thrombo-emboliques et éliminait le besoin d'anticoagulation. Toutefois, l'auteur lui-même, dès 1970, en recommandait l'abandon en raison d'une haute incidence d'endocardites (23% en 9 ans) et d'une dégénération presque inéluctable de ce tissu après 4 ou 5 ans de fonctionnement. Soixante pourcent des opérés ont dû être réopérés pour échec de la prothèse avant la neuvième année. Les études histologiques n'ont jamais démontré que ce tissu autogreffé demeurait vivant.

Les homogreffes aortiques

Les homogreffes aortiques font partie d'une catégorie spéciale et même si elles ont été abandonnées dans la plupart des centres, elles continuent de donner des résultats fort satisfaisants à long terme dans d'autres. Au début, on les prélevait de façon stérile et on les conservait quelques jours dans un milieu de culture jusqu'à leur utilisation. En raison des difficultés d'obtention, on a tenté de développer des méthodes de stérilisation pour éviter le protocole fastidieux du prélèvement stérile et des méthodes de conservation permettant leur implantation à plusieurs semaines ou mois du prélèvement. Par la suite, on a monté ces valves sur des supports, au début rigides, mais bientôt flexibles. Comme agents fixateurs, on a utilisé la congélation, l'irradiation, le bêta-propiolactone, la formaline, etc... Tous ces procédés, non seulement ne préservaient pas la viabilité des tissus, mais ils en diminuaient la résistance et la force tensionnelle. Un fort pourcentage des prothèses biologiques ainsi traitées se détérioraient après quelque temps et on a dû les abandonner. Toutefois, les homogreffes stérilisées dans une solution d'antibiotiques se sont montrées résistantes et sont encore utilisées après plus de 12 ans dans certains centres dont celui de Barratt-Boyes en Nouvelle-Zélande et de Ross en Angleterre.

Prothèses mécaniques durables

Les déceptions et échecs des premières années de la chirurgie valvulaire ne sont qu'une petite partie du tableau. Des substituts valvulaires adéquats ont été rapidement développés et avec certaines modifications architecturales, la "maladie des prothèses" a été grandement minimisée. A l'heure actuelle, il y a plusieurs prothèses mécaniques qui ont résisté à l'épreuve du temps et qui continuent de donner d'excellents résultats à long terme. Même si la prothèse idéale n'existe toujours pas, le clinicien a maintenant à sa disposition toute une gamme de substituts valvulaires valables qui sont de deux types principaux : les prothèses mécaniques et les bioprothèses. Dans la sélection de la meilleure prothèse, il faut tenir compte de plusieurs facteurs dont l'âge, le sexe, la religion, l'anatomie en cause, l'environnement social, l'expérience du chirurgien et même la préférence du malade. En nous basant sur la littérature et sur notre expérience personnelle, nous allons étudier ces prothèses dont les qualités leur ont permis de résister à l'épreuve du temps et qui nous apparaissent recommandables en 1979.

Prothèses mécaniques

1 — Starr non recouvertes (1260-6120)

Cette prothèse a été la plus utilisée. Elle est constituée d'une cage et d'un anneau en stellite 21, elle a un pourtour en dacron permettant de la suturer en place et une bille de silastic traitée. Elle exige des anticoagulants la vie durant. Elle produit un débit latéral et ne doit pas être utilisée en présence d'un petit ventricule ou d'une aorte ascendante de petit calibre. Elle connaît en position mitrale 6 à 8 phénomènes thrombo-emboliques par 100 patients-année. Ces accidents sont une menace qui ne diminue pas avec le passage du temps. Ils sont cependant moindres en position aortique, c'est-à-dire, 4.2/100 patients-année (Boncheck et Starr). Elle ne cause pas d'hémolyse significative s'il n'y a pas une fuite périvalvulaire.

2 — Starr recouvertes (2300-2320, 6300-6320)

Ces prothèses ont en plus de la couverture de dacron une bille creuse de stellite. Nous les avons abandonnées même si initialement, c'est-à-dire durant les 3 ou 4 premières années, elles étaient accompagnées d'une incidence inférieure de thrombo-embolies. Elles sont bruyantes, elles causent parfois des hémolyses importantes sans désinsertion et le recouvrement en dacron finit toujours par s'effriter et causer des complications tardives (hémolyse et embolies).

3 — Les Starr modernes (6400-2400) ou Track valves

Ces prothèses sont recouvertes de dacron mais elles ont un recouvrement additionnel de métal placé aux endroits où se frotte ou heurte la bille. On élimine ainsi l'effritement tardif du dacron. Toutefois, ces prothèses sont plus bruyantes et causent aussi une hémolyse modérée. Elles auraient, selon Boncheck et Starr, une incidence de thrombo-embolies réduite i.e. 2.8/100 patients-année en position aortique et 6.4 en position mitrale. Cette différence ne nous apparaît pas significative. Nous avons peu utilisé ces prothèses et personnellement nous ne les recommandons pas.

4 — La prothèse de Smeloff

Cet appareil à double cage est remarquable à plus d'un point de vue. Tout d'abord, l'auteur n'a jamais éprouvé le besoin de modifier le modèle initial. Il a toutes les qualités de la Starr non recouverte mais en plus, il a, pour la même dimension de l'anneau valvulaire un orifice effectif plus grand. En raison de sa double cage, celle en aval est moins longue que celle de Starr et cause ainsi moins d'obstruction. Comme la prothèse de Starr, elle a connu la "maladie de la bille" mais le traitement du silastic a aussi solutionné rapidement le problème. Certains chirurgiens, dont le professeur Dubost de Paris, l'ont toujours utilisée comme premier choix. Elle demeure une excellente alternative de nos jours.

5 — Les prothèses à disque basculant (Björk et Lillehei-Kaster)

Presque simultanément 2 prothèses à disque pivotant à débit central et à bas profil ont été développées par Björk-Shiley en 1969 et Lillehei-Kaster en 1970. In vitro la Björk s'ouvre à 60° et la Lillehei-Kaster à 80° mais in vivo l'angle d'ouverture n'est pas différent. La performance de ces 2 prothèses est après 8 ans identique à presque tous les points de vue : durabilité, hémolyse, fréquence des thromboses, embolies, etc. . .

Toutefois, ces 2 prothèses ont une complication particulière qu'on appelle l'encapsulation. Il s'agit d'une thrombose de la cage de forme conique dont la base est adhérente au disque et qui se développe tant sur la face amont qu'aval. Ce thrombus peut gêner les mouvements de bascule du disque et même créer des obstructions aiguës et fatales. Cette complication est plus fréquente en position mitrale et tricuspidienne. Ces thrombi sont cependant très adhérents et ont peu tendance à se fragmenter et à emboliser.

En position aortique, ces thromboses surviennent presque exclusivement chez des patients ayant cessé des anticoagulants ou qui ont été inadéquatement anticoagulés. En position mitrale ou tricuspidienne, on les a observées même chez les patients bien anticoagulés. C'est la cause la plus importante de décès tardifs et le clinicien doit être aux aguets. Pour en faciliter le diagnostic, le disque de la prothèse de Björk a un anneau radio-opaque qui permet par fluoroscopie ou par ciné de mettre en évidence les limitations de l'angle d'ouverture. La disparition du "click de fermeture" est nettement audible surtout en position mitrale. L'apparition de signes aigus de sténose mitrale, aortique ou tricuspidienne exige une intervention chirurgicale urgente.

Le docteur Björk a rencontré cette complication 7 fois chez 630 aortiques et 4 fois chez 364 mitraux avec un suivi moyen de 4½ années. Ce problème constitue, même s'il est peu fréquent, l'inconvénient majeur de ces prothèses. Il rend plus impérieux une anticoagulothérapie bien suivie et le clinicien doit en tenir compte chez les malades qui en sont porteurs. Par contre, elles ont un débit central avec de faibles gradients même dans les petits anneaux. Elles ne sont ni hémolysantes, ni bruyantes. En position aortique, les phénomènes thrombo-emboliques sont de 1.8 à 2.1/100 patients-année et en position mitrale, de 2.4 (Harris et Lepley) à 4.6 (Björk). Leur durabilité est excellente, approchant 100% après 10 ans. Le docteur Björk sur plus de 1 800 cas consécutifs, n'a observé aucune défaillance mécanique. La littérature ne contient qu'un ou 2 cas isolés de fractures du disque de pyrolite de carbone.

Prothèses biologiques (bio-prothèses)

L'utilisation en 1968 par Allen Carpentier de la glutéraldéhyde pour le traitement des greffes valvulaires tissulaires a ouvert tout le chapitre des bio-prothèses. La substance, en plus de stériliser les greffes et de permettre leur conservation à long terme, neutralise les radicaux antigéniques, éliminant ainsi leur rejet, et ceci sans altérer la force tensionnelle ni la durabilité des tissus. Les prothèses biologiques porcines sont de trois types, celle de Hancock, celle de Angell-Shiley et celle de Carpentier-Edwards. La prothèse de Hancock est encore aujourd'hui la plus populaire des bio-prothèses. Pour en apprécier les résultats, nous étudierons l'expérience de l'équipe de Stanford de 1971 à 1978 et nous dirons quelques mots d'une expérience personnelle colligée l'an dernier sur des cas que nous avons opérés à l'Institut de Cardiologie de Montréal.

Expérience de Stanford

Elle porte sur 1 285 cas dont 557 aortiques, 561 mitrales et 167 doubles remplacements. L'évolution totalise 2 740 patients-année. Cent quatre-vingt-dix-sept malades ont plus de 4 ans d'observation et 66 plus de 5 ans. Le tableau suivant résume bien cette expérience (tableau I).

Tableau I

PROTHESES DE HANCOCK*

	Aortique (%)	Mitrale (%)	Double (%)
Mortalité opératoire	5.7	8.9	14.9
Mortalité tardive	4.1	5.5	4.4
Thrombo-embolies (fatales)	2.1	3.1	1.6
Hémorragie (fatale)	0.9	1.2	0.6
Dysfonction valvulaire	1.1	1.2	1.6
Endocardite	1.5	0.5	2.2
Re-remplacement	0.6	0.8	1.3
Nombre de cas	557	561	167

*Stanford 1971-1978

Notre expérience personnelle à l'Institut de Cardiologie de Montréal comprend 88 cas opérés entre 1974 et 1978. L'âge des patients variait entre 17 et 74 ans avec une moyenne de 48.5 ans. Il y avait 58 femmes et 30 hommes. La mortalité totale de ce groupe compte tenu de ce que 27.3% des malades avaient déjà eu un remplacement valvulaire, a été de 8%. Pour les remplacements valvulaires simples, mitral ou aortique, un malade sur 70 est décédé dans les 30 jours qui ont suivi l'opération, pour une mortalité opératoire de 1.6% dans les remplacements valvulaires uniques. Deux patients ayant subi un remplacement valvulaire double et associé à des pontages aorto-coronariens sont décédés, ainsi qu'un autre patient qui a eu en plus d'un remplacement valvulaire aortique et d'un double pontage aortocoronarien, une résection de l'aorte ascendante pour anévrysme. Trois malades ayant un remplacement valvulaire double sont décédés, dont deux étaient déjà porteurs d'une prothèse valvulaire métallique.

Les résultats à long terme ont été fort satisfaisants car seulement deux décès tardifs sont survenus avec un temps d'observation moyen de 28 mois. Un patient est décédé à deux mois, d'une endocardite à candida albicans; et un autre après trois ans, d'un infarctus myocardique. Il n'y a eu aucun échec valvulaire et aucun épisode embolique sauf évidemment le patient qui a souffert d'endocardite relativement précoce. Seulement 6 malades, c'est-à-dire moins de 8%, recevaient des anticoagulants à long terme.

Les inconvénients des bioprothèses de Hancock, de Carpentier-Edwards ou de Angell-Shiley peuvent se résumer ainsi :

1) Dans les petits calibres, c'est-à-dire inférieurs à 23 mm, en raison de la cupule dont la base est musculaire et aussi de la rigidité des feuillets que produit la glutéraldéhyde, des gradients importants persistent et sont surtout évidents à l'effort.

2) Les besoins d'anticoagulants, tout en étant nettement diminués, ne sont pas abolis. A l'Institut de Cardiologie de Montréal, près de 40% des porteurs de bio-prothèses demeurent anticoagulés à long terme. En position mitrale l'incidence des phénomènes thrombo-emboliques varie, selon les auteurs, de 7.4/100 patients-année selon Davila à 1.6 selon Cohn. En position aortique, ils sont relativement moins fréquents, soit 2.1 d'après l'expérience de Stanford. On recommande d'anticoaguler à long terme les malades en fibrillation auriculaire et ceux présentant des oreillettes gauches dilatées ou une histoire antérieure d'embolie.

3) Chez les enfants, les espoirs que les valves porcines soient supérieures aux prothèses mécaniques ont été démentis par l'expérience. Une étude multicentre colligée par Geha et portant sur 25 enfants, suivis durant une moyenne de 28 mois, a démontré 12% de dégénération des prothèses, nécessitant une réopération.

4) Chez l'adulte jeune, la durabilité des bio-protèses est une source d'inquiétude à long terme. En effet, les tissus traités à la glutéraldéhyde ressemblent à du cuir, et à la longue, doivent se détériorer et ne se régénèrent pas. La plupart des auteurs espèrent que ces prothèses vont durer de 11 à 14 ans. Le patient opéré à l'âge de 20 ans devra accepter 2 ou 3 réopérations subséquentes. Ceci explique que plusieurs auteurs, dont le docteur John Kirklin, se montrent très réticents à les utiliser, et pour cause, sauf chez les gens très âgés.

Les prothèses de dure-mère

Les rapports provenant de Zerbini, Jatene et Favaloro en Amérique du Sud sont favorables. Leurs résultats se comparent à ceux des prothèses porcines. Dans ces pays, une prothèse de Hancock coûte plus de $2,000.00 et c'est pourquoi les valves manufacturées sur place avec la dure-mère ont un avantage indéniable. Traitée à la glycérine pendant 3 semaines, la dure-mère semble bien résistante. Ailleurs cependant, en Amérique ou en Europe, leur utilisation est presque nulle.

Les homogreffes aortiques traitées aux antibiotiques

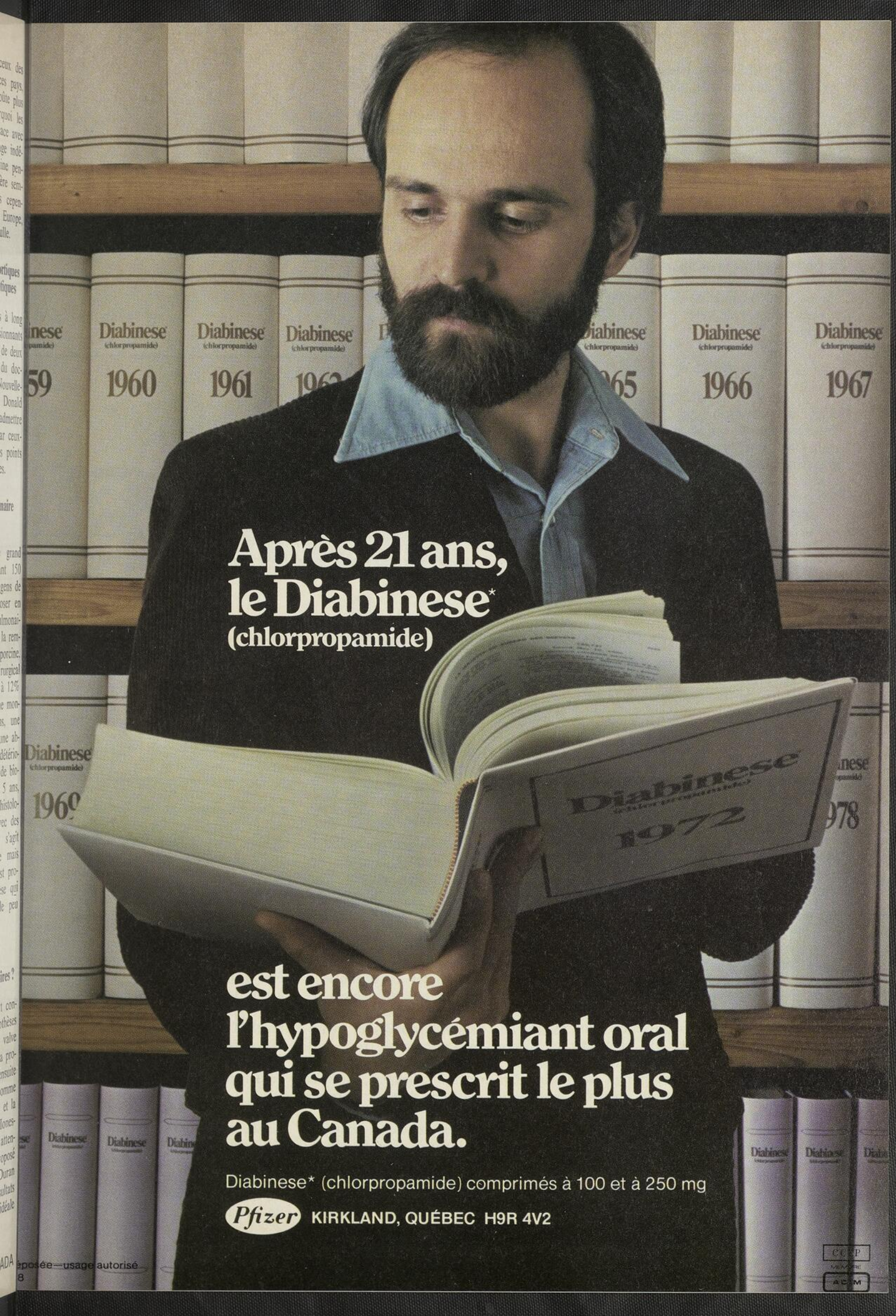
Il s'agit de résultats à long terme (12 ans) fort impressionnants mais qui émanent seulement de deux centres exceptionnels, celui du docteur Brian Barrett-Boyes en Nouvelle-Zélande et celui du docteur Donald Ross en Angleterre. Il faut admettre que les résultats rapportés par ceux-ci sont supérieurs à tous les points de vue aux prothèses porcines.

L'autogreffe pulmonaire de Ross

L'expérience de ce grand chirurgien dépasse maintenant 150 cas. Elle consiste, chez des gens de moins de 40 ans, à transposer en position aortique la valve pulmonaire du patient lui-même et de la remplacer par une bio-prothèse porcine. La mortalité de cet acte chirurgical remarquable demeure de 10 à 12% mais les résultats à long terme montrent, après plus de 10 ans, une absence complète d'embolie, une absence de calcification et de détérioration des prothèses. Une étude biologique faite par Becu, après 5 ans, montre que ces valves sont histologiquement un tissu vivant avec des cellules d'aspect normal. Il s'agit d'une chirurgie fort difficile mais cette autogreffe pulmonaire est probablement la seule bio-prothèse qui demeure viable et qui semble peu affectée par le temps.

Où allons-nous dans les prothèses valvulaires ?

A ce chapitre, on doit considérer d'abord quelques prothèses mécaniques nouvelles dont la valve de Björk à disque concave et la prothèse de St-Jude et examiner ensuite les bioprothèses plus récentes comme la valve de Hancock composée et la prothèse de péricarde bovin de Ionescou. De plus, il faut demeurer attentif au procédé de réparation proposé entre autres par Carpentier et Duran qui semblent donner des résultats durables d'ici à ce qu'une valve idéale devienne disponible.



éposée—usage autorisé

Prothèse de Björk à disque concave

La concavité du disque diminue considérablement la turbulence surtout au niveau du petit orifice et a, dans l'expérience du docteur Björk, fait disparaître presque complètement l'encapsulation et diminué considérablement les phénomènes thrombo-emboliques. Il s'agit d'une meilleure prothèse au point de vue hémodynamique que la Björk classique. Il est à espérer que ce changement architectural devrait améliorer la performance de cette prothèse dans l'avenir.

La prothèse de St-Jude

Il s'agit d'une prothèse ayant deux demi-disques qui s'ouvrent à l'horizontale et qui a un débit central avec une absence complète de gradient même dans les petits anneaux. Une expérience de plusieurs centres semble fort satisfaisante mais ils sont trop récents pour avoir de valeur significative. On doit toutefois attendre l'avenir pour déterminer si cette prothèse a une meilleure performance.

La bio-prothèse de Hancock composée

Pour confectionner cette prothèse, on utilise deux valves porcines. On élimine le feuillet dont la base est musculaire et on le remplace par une cupule non musculaire d'une autre valve porcine de même dimension. Là encore, les résultats initiaux sont satisfaisants et les gradients sont nettement diminués mais les résultats à long terme de cette prothèse composée ne sont pas disponibles.

La prothèse de Ionescou

Le docteur Ionescou a traité du péricarde bovin et en a formé des prothèses montées sur des supports flexibles qui ont la configuration des prothèses aortiques. L'expérience avec cette prothèse est jusqu'à présent presque limitée à celle de l'auteur lui-même mais les données hémodynamiques et cliniques qui nous sont fournies par le centre du docteur Ionescou sont fort encourageantes. Il faudra attendre la confirmation de ces résultats par d'autres centres avant de se prononcer. Dans l'ensemble cependant, on peut regarder cette prothèse comme une prothèse d'avenir.

Procédés de réparation (Carpentier, Duran, etc.)

D'ici à ce que la prothèse idéale devienne disponible, la chirurgie conservatrice devra être sérieusement considérée surtout en nous basant sur l'expérience assez considérable du docteur Carpentier qui porte maintenant sur 551 cas et celle du docteur Duran qui comprend 230 malades (voir tableaux II et III).

Tableau II

Chirurgie mitrale réparatrice **1969-1978 (551 cas)**

Expérience de Carpentier

I- Tous les cas d'insuffisance mitrale
3 variétés anatomiques:
a) avec mouvements normaux des feuillets (150)
b) avec prolapse (213)
c) avec limitation des mouvements des feuillets (188)
II- Mortalité opératoire = 7.8% (I.M. 5%, I.M. et Ao. 13.8%)
III- Mortalité tardive = 3% (survie 89% à 8 ans)
IV- Réopérations = 6.5% (en 8 ans)
V- Phén. emboliques = 12 patients (2.8%) (52% anticoagulés)
VI- Cath. post-op. = 42 patients — meilleurs résultats dans les cas avec prolapse (13)
(N.Y.H.A.) 73% classe I, 21% classe II et 6% classe III.

Tableau III

Duran (230 patients) **1974-1978**

Reconstruction de la valve mitrale

1- Anneau flexible utilisé chez 187 patients
2- Lésions = S.M. 58, I.M. 22, mixtes 107 (18 calcifiées)
3- Résultats immédiats = absence complète d'I.M. = 157
légère I.M. 30 patients
4- Op. mortalité = 1.6%
5- 72 patients évalués angiographiquement post-op. = 17 avec I.M. significative
6- 8 patients durent être réopérés (prothèses alors utilisées)
7- Aucun patient anticoagulé
8- Aucune embolie

Conclusion

L'expérience acquise au cours des 20 dernières années avec la chirurgie réparatrice des substitutions valvulaires a été nettement positive. Nous disposons à l'heure actuelle de prothèses mécaniques et de bio-prothèses qui sans être idéales nous apparaissent relativement libres de complications importantes et durables à long terme. Certaines techniques réparatrices ont été développées au cours des dernières années et celles-ci offrent une alternative fort intéressante dans des cas bien sélectionnés. On pourrait résumer ainsi les possibilités actuelles dans la chirurgie valvulaire (tableau IV).

Dans les maladies valvulaires aortiques, lorsqu'il y a un anneau valvulaire petit, c'est-à-dire inférieur à 23 mm en diamètre chez un adulte, les prothèses mécaniques les plus adéquates semblent celles de St-Jude, de Lillehei-Kaster, et de Björk. Comme bio-prothèses le choix est plus grand et on peut utiliser des homogreffes fraîches ou traitées aux antibiotiques, la valve de Hancock composée, la prothèse péricardique de Ionescou ou encore les prothèses de dure-mère.

Lorsque l'anneau aortique est de calibre adéquat, toutes les prothèses plus haut mentionnées peuvent être utilisées et il faut de plus penser à utiliser les prothèses durables de Starr (1260 et track valve) et de Smeloff. Dans les maladies valvulaires aortiques, la chirurgie plastique n'a rien à offrir, du moins dans l'état actuel de nos connaissances.

Pour les lésions de la valve mitrale, en raison de l'incidence plus élevée de phénomènes thrombo-emboliques dans l'utilisation des prothèses mécaniques, nous préférons les bio-prothèses porcines, — tout en acceptant les prothèses de dure-mère ou de péricarde qui nous semblent aussi

Rétablissons les faits

Les faits:
avec Aldomet*

les effets secondaires importants sont peu nombreux

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

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

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

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

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

*®Marque déposée

Les effets secondaires attribuables aux bêta-bloquants

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

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

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

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

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

es faits:

Aldomet*

peut convenir à un vaste choix d'hypertendus

Aldomet* convient à plusieurs types de patients

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

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

Les faits:
avec **Aldomet***

les chances de succès sont élevées

Aldomet* est un antihypertenseur très efficace

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

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

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

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

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

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

es faits parlent eux-mêmes

Aldomet*

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

Aldomet* (méthyldopa, norme de MSD)

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

INDICATIONS: Hypertension permanente de caractère modéré ou grave.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

RENSEIGNEMENTS COMPLETS SUR DEMANDE.

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

ADM-9-471-JA-F

PAAB CCPP

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

Tableau IV

Où en sommes-nous?

Remplacement ou réparation valvulaire

Valve aortique	Petit anneau = St-Jude, Björk, Lillehei-Kaster, Hancock (composé), péricarde, dure-mère, homogreffe fraîche ou avec antibiotiques.
	Anneau normal = idem, plus Starr (1260 track) Smeloff.
	Pas de chirurgie réparatrice
Valve mitrale	Bio-prothèses, dure-mère, péricarde, St-Jude, Björk, Lillehei-Kaster, Starr, Smeloff.
	Réparation = avec ou sans anneau rigide (Carpentier) ou flexible (Duran)
Valve tricuspide	Bio-prothèses ou prothèses mécaniques
	annuloplastie = De Vega, Carpentier, Duran

des alternatives valables — puisque toutes les prothèses mécaniques qui ont résisté à l'épreuve du temps comme celles de Björk, Lillehei-Kaster, Starr, Smeloff, etc. donnent de bons résultats mais exigent, la vie durant, une anticoagulation stricte.

Cest dans le domaine de la chirurgie mitrale que les procédés de reconstruction utilisant parfois des anneaux rigides ou des anneaux flexibles peuvent être utilisés avec avantage. Il faut savoir cependant qu'une grande partie des valves mitrales affectées ont une architecture qui est trop modifiée pour permettre cette chirurgie plastique.

Les maladies de la valve tricuspide sont celles qui se prêtent le plus facilement à la chirurgie réparatrice. Les annuloplasties selon les méthodes de De Vega, Carpentier ou de Duran peuvent être utilisées dans la grande majorité des cas d'insuffisance fonctionnelle mais aussi dans certains cas d'insuffisance organique. Lorsque la valve mitrale est trop affectée, elle doit être remplacée, et dans ces cas la plupart des bio-prothèses, en raison de régime de pression nettement plus bas, devraient connaître une durabilité prolongée. Quant aux prothèses mécaniques en position tricuspidienne, leur performance est satisfaisante mais il faut admettre que la résistance à une complication est dans cette position plus grande que pour les maladies des valves du coeur gauche.

La prothèse idéale n'existe toujours pas et personne ne peut affirmer avec certitude s'il s'agira d'une prothèse biologique ou d'une prothèse mécanique. Cependant si nous avions une prédiction personnelle à faire, nous serions portés à affirmer qu'il s'agira d'une prothèse mécanique dont la durabilité peut être assurée, à condition évidemment que les matériaux utilisés n'exigent pas d'utilisation d'anticoagulants.

Résumé

Une revue des avantages et des inconvénients des différentes techniques de remplacement valvulaire utilisées depuis 20 ans – prothèses mécaniques, bio-prothèses, reconstruction valvulaire avec anneau – est présentée. Aucune prothèse n'est universelle ni parfaite, et l'indication de chacune dépendra à la fois du type de valve à remplacer, de son diamètre, du degré de l'atteinte valvulaire, etc. . . L'expérience acquise au cours de ces 20 dernières années a permis d'améliorer grandement le pronostic et de tirer un bilan très positif pour la chirurgie de substitution valvulaire.

Summary

The various techniques of valvular replacement – mechanical and bioprothesis, valvular reconstruction – are reviewed. No single prothesis appears to be of universal application: each indication has to be weighed according to the type of valve to be replaced, its diameter, the degree of valvular impairment, etc. Twenty years of experience has permitted to greatly improve the prognostic and to document the significant contribution of the valvular replacement technique.

Tenuate
(chlorhydrate de diéthylpropion NF)

Tenuate Dospan®
(chlorhydrate de diéthylpropion
comprimés à dégagement continu)

Anorexique

DESCRIPTION: Comprimés de Tenuate: Le comprimé bleu pâle contient 25 mg de chlorhydrate de diéthylpropion NF, agent sympathicomimétique.

Tenuate Dospan: Le comprimé blanc en forme de capsule contient 75 mg de chlorhydrate de diéthylpropion NF, agent sympathicomimétique dans une matrice hydrophile spéciale (pour assurer la commodité d'une seule dose par jour).

ACTION: La seule application clinique du chlorhydrate de diéthylpropion est la diminution de l'appétit. Des études faites sur des animaux de laboratoire, de même que de nombreuses études cliniques, ont permis de démontrer cette action anorexique.

INDICATIONS ET EMPLOI CLINIQUE: L'embonpoint. L'indication du chlorhydrate de diéthylpropion est l'embonpoint, surtout lorsque ce dernier vient compliquer le traitement ou le pronostic de la maladie cardio-vasculaire, du diabète ou de la grossesse. (Voir avertissement.)

CONTRE-INDICATIONS: On évitera de donner du chlorhydrate de diéthylpropion concurremment avec un inhibiteur de la monoamine oxydase; on évitera également d'en donner à toute personne hypersensible au chlorhydrate de diéthylpropion ou portée, par instabilité émotive, à l'abus des médicaments.

AVERTISSEMENT: Quoique les études faites chez les rates et chez les femmes n'aient révélé aucun effet nocif, on ne doit pas donner ce médicament, de même que tout autre médicament, durant les trois premiers mois de la grossesse, à moins que le médecin traitant ne juge que les avantages potentiels surpassent les risques.

PRÉCAUTIONS: Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit Tenuate à des patients présentant de l'hypertension ou une maladie cardio-vasculaire symptomatique, y compris les arythmies. Il ne faut pas administrer Tenuate aux patients souffrant d'hypertension grave. Les exigences en fait d'insuline en cas de diabète sucré peuvent être modifiées par suite de l'administration de Tenuate et du régime alimentaire concomitant. Tenuate peut abaisser l'effet hypotenseur de la guanéthidine. Pour minimiser le risque de surdosage, il faut prescrire ou distribuer la quantité la moins élevée possible en une fois.

Les rapports indiquent que Tenuate peut augmenter les convulsions chez certains épileptiques. Par conséquent, il faut soigneusement surveiller les épileptiques qui reçoivent du Tenuate. Il peut s'avérer nécessaire de titrer la dose ou de cesser l'administration de Tenuate.

RÉACTIONS ADVERSES: D'après les rapports reçus, le chlorhydrate de diéthylpropion ne produit que peu d'effets secondaires désagréables; d'ailleurs, ils sont habituellement trop bénins pour nécessiter la cessation du traitement. Comme tout agent sympathicomimétique, il peut produire parfois **divers effets sur le SNC**, comme l'insomnie, la nervosité, la stimulation excessive, l'agitation, l'euphorie, le tremblement, l'étourdissement, l'anxiété, la mydriase, la somnolence, le malaise et la nervosité; les épisodes psychotiques sont rares aux doses recommandées. En revanche, on a relevé des cas de dépression du SNC. On a rapporté, chez quelques épileptiques, une augmentation de la fréquence des convulsions. On a rapporté des **effets cardio-vasculaires** sympathicomimétiques, dont tachycardie, douleurs précordiales, arythmie, palpitations et augmentation de la tension artérielle. Un rapport a mentionné le cas d'un jeune homme en bonne santé chez qui, après ingestion de chlorhydrate de diéthylpropion, l'électrocardiogramme a révélé une altération de l'onde T. Au nombre des **phénomènes allergiques**, on relève: éruptions, urticaire, ecchymoses et érythème. On a rapporté des **effets gastro-intestinaux** tels que diarrhée, constipation, nausées, vomissements, malaises abdominaux, et autres troubles gastro-intestinaux. Les rapports spécifiques sur la fonction hématopoïétique comprennent: dépression médullaire, agranulocytose et leucopénie. Des médecins ont en outre rapporté diverses réactions adverses, dont: sécheresse de la bouche, maux de tête, dyspnée, irrégularité menstruelle, gynécomastie, perte des cheveux, douleurs musculaires, changements de la libido, impotence, dysurie, augmentation de la transpiration et polyurie.

ACCOUTUMANCE AUX DROGUES: Le Tenuate présente certaines ressemblances, aux points de vue chimique et pharmacologique, avec les amphétamines et d'autres drogues stimulantes connexes qui ont fait l'objet d'abus à grande échelle. Il y a parfois des rapports concernant des sujets qui présentent une accoutumance aux amphétamines et qui, plus tard, font un abus chronique du diéthylpropion. Il faut se rappeler la possibilité d'abus lorsqu'on évalue s'il est souhaitable d'inclure un produit pharmaceutique dans un programme de réduction de poids. L'abus des amphétamines et des drogues connexes peut être accompagné de divers degrés d'accoutumance psychologique et de dysfonctionnement social, ce qui, dans le cas de certaines drogues, peut être grave. On signale que certains patients ont pris une dose plusieurs fois plus élevée que la posologie recommandée. La cessation brusque après l'administration prolongée à forte dose se traduit par une fatigue extrême et de la dépression mentale; on note alors des changements dans l'EEG pendant le sommeil. Parmi les manifestations d'intoxication chronique avec les drogues anorexiques, citons les dermatoses graves, l'insomnie marquée, l'irritabilité, l'hyperactivité et les changements de la personnalité. La manifestation la plus grave des intoxications chroniques est la psychose, qu'il est souvent impossible de distinguer cliniquement de la schizophrénie.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION:
Tenuate (chlorhydrate de diéthylpropion): Adultes: Un comprimé de 25 mg trois fois par jour, une heure avant les repas. Ajouter un comprimé au milieu de la soirée, si désiré, pour apaiser la faim dans la nuit.

Tenuate Dospan (chlorhydrate de diéthylpropion, à dégagement continu): Adultes: Un comprimé de 75 mg par jour, avalé entier, au milieu de la matinée.

L'expérience chez les enfants de moins de 12 ans n'est pas suffisante pour justifier l'emploi du chlorhydrate de diéthylpropion chez cette catégorie de patients.

FORMES POSOLOGIQUES:
Comprimés de 25 mg: flacons de 100 et 1000

Comprimés Dospan de 75 mg: Carton de 30 comprimés en bande et flacons de 100 et 250

Renseignements sur le produit—février 1977

Renseignements sur la prescription disponibles sur demande

Merrell
THE WM. S. MERRELL COMPANY
Division de Richardson-Merrell (Canada) Ltd.,
Weston, Ontario. M9L 1R9

APMQ AQPP ACIM PAAB CCPP

8-113F (W411A) Imprimé en octobre 1978

Difforme?...ou en Forme?

Sa vie peut être en jeu...© Tenuate® peut faire pencher la balance.

(chlorhydrate de diéthylpropion NF)

Lorsqu'une personne obèse vient vous consulter—que ce soit pour une raison médicale, chirurgicale ou psychologique—l'obésité risque d'empirer les choses. Et pourtant, sur 10 de vos patients, il y en a probablement 5 qui pèsent plus qu'ils ne devraient.

L'embonpoint peut écourter la vie...sans compter qu'il risque de rendre la vie moins agréable.

Chez les patients qui souffrent d'une maladie cardio-vasculaire, l'embonpoint peut augmenter les risques. Il peut accroître le danger lors d'une intervention chirurgicale. Les diabétiques qui souffrent d'un excès de poids peuvent présenter un risque de mortalité près de quatre fois supérieur à celui des personnes qui ont leur poids idéal.

En modérant l'appétit, Tenuate aide le patient à surmonter les difficultés des premières semaines d'un régime. Il est ravi de constater qu'il peut vraiment perdre du poids. Une perte de poids rapide, dès le début—la possibilité de se serrer la ceinture de quelques crans—augmente l'estime de soi chez le patient et l'encourage à persévérer dans le programme.

En plus de vos conseils, d'un régime et de l'exercice, Tenuate mérite d'être pris en considération dans le cadre de votre méthode de traitement médical de l'obésité.

Tenuate
-c'est logique.
Et c'est
de la médecine
sérieuse.

Merrell

Anesthésie et cardiopathie: évolution des concepts et perspectives[1]

Bernard Paiement[2], Marcel Boulanger[2], Jean Taillefer[2], Jean-Guy Maillé[2]

Dans quelle direction ont évolué les concepts concernant l'anesthésie du cardiaque? Que pouvons-nous prévoir, à court terme du moins, à partir des tendances actuelles?

Il était classique, il y a 20 ans, de parler de la triade résumant les principes les plus importants concernant l'anesthésie du malade cardiaque opéré pour son coeur, et applicable à beaucoup d'autres types de chirurgie.

Ces trois principes étaient les suivants:

1° Anesthésie légère;
2° Ventilation adéquate;
3° Bonnes voies veineuses.

Que sont devenus ces concepts avec les années?

A – Anesthésie Légère[1,2,3]

On disait qu'il fallait éviter de déprimer un muscle cardiaque déjà déficient. Les agents anesthésiques étant des dépresseurs, non seulement des cellules nerveuses, mais aussi de beaucoup d'autres tissus, on devait utiliser les concentrations minimales assurant que le malade était protégé de la douleur et inconscient, tout en conservant ses capacités de réactions hémodynamiques devant le stress chirurgical.

Dans cette optique, beaucoup d'anesthésistes préconisaient l'anesthésie balancée, c'est-à-dire, l'utilisation d'agents présentant des actions spécifiques pour répondre à des besoins précis (v.g.: un barbiturique pour produire l'inconscience, le protoxy d'azote pour la maintenir, assurer l'amnésie et l'analgésie de base, un analgésique additionnel et un relaxant musculaire lorsque nécessaire).

Les techniques d'anesthésie à la morphine, qui ont été popularisées vers la fin des années 60[4], représentent une variation sur le thème de l'anesthésie non dépressive. On a démontré à cette époque que la morphine, même à forte dose, déprimait très peu le myocarde. De plus, on a reconnu que le protoxyde d'azote n'était pas aussi anodin qu'on le croyait généralement pour le myocarde (il déprime le muscle cardiaque et élève la résistance périphérique).[5] Ceci amena de nombreux centres à utiliser la morphine intraveineuse à haute dose (1 à 15 mg. kg^{-1}), en association avec une ventilation mécanique avec 100% d'oxygène. La sécurité de cette méthode a été démontrée à maintes reprises, en particulier chez les valvulaires décompensés. Les patients sont assurés d'une excellente analgésie et d'amnésie dans presque tous les cas. L'inconstance de l'amnésie explique le retour de beaucoup de ceux qui avaient adopté cette méthode, à l'utilisation d'une petite dose de barbiturique ou de diazepam au moment de l'induction, et à celui du protoxyde d'azote au cours de l'intervention, tout en conservant les "mégadoses" de morphine intraveineuse.

Cependant, l'anesthésie à la morphine est communément associée à une élévation des catécholamines endogènes. Il s'en suit une incidence élevée d'épisodes hypertensifs. D'autre part, si administrée rapidement, elle peut également provoquer des hypotensions, surtout chez les malades hypovolémiques.

En guise de commentaire sur le concept d'anesthésie légère, on retiendra que Philbin et Coggins[6] ont démontré que l'anesthésie légère (i.e. halothane 0.5% ou morphine 1 mg.kg^{-1}) ne provoque pas d'élévation de l'ADH (témoin du stress), mais que la stimulation chirurgicale sous anesthésie légère provoque une élévation de cette substance. On sait que l'ADH est un vasoconstricteur coronarien.[7] La stimulation chirurgicale ne déclenchait pas d'élévation de l'ADH chez les patients de Philbin, lorsque la dose de morphine était supérieure à 1 mg.kg^{-1}.

L'anesthésiste - réanimateur des dernières années s'est mis au diapason des préoccupations du monde moderne: l'écologie et l'énergie. Il vidange les vapeurs anesthésiques exhalées par le malade, afin de protéger son environnement, et il parle en termes d'équilibre entre la demande et l'apport d'oxygène au niveau du muscle cardiaque.[8].

Il parle de dépression contrôlée du myocarde[9] et redécouvre l'anesthésie . . . qui va diminuer le métabolisme myocardique et la demande d'oxygène. Il revient vers les anesthésiques puissants — halothane, enflurane — ou encore, il remplace la morphine dans la technique morphine-oxygène, par un morphinique d'action courte et beaucoup plus puissant que celle-ci, le fentanyl, qu'il

---

1) Présenté aux Actualités Cardiologiques tenues à l'Institut de Cardiologie de Montréal, les 7 et 8 juin 1979.

2) Département d'Anesthésie-Réanimation, Institut de Cardiologie de Montréal.

Correspondance: Bernard Paiement, M.D., Institut de Cardiologie de Montréal, 5000 Est, rue Bélanger, Montréal, Québec, H1T 1C8, Canada.

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

Corgard

NADOLOL

Le seul bêtabloqueur à dose quotidienne unique.

SQUIBB

Qualité Squibb—le Principe inestimable

APMR RAPP
MEMBRE ACIM
E.R. SQUIBB & SONS LTD.
2365 CÔTE DE LIESSE,
MONTRÉAL, QUE.
PAAB CCPP

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

Corgard

Le seul bêtabloqueur à dose quotidienne unique.

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

Effet de Corgard sur la tension artérielle diastolique en décubitus

APPROPRIÉ SATISFAISANT MAXIMAL

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

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

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

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

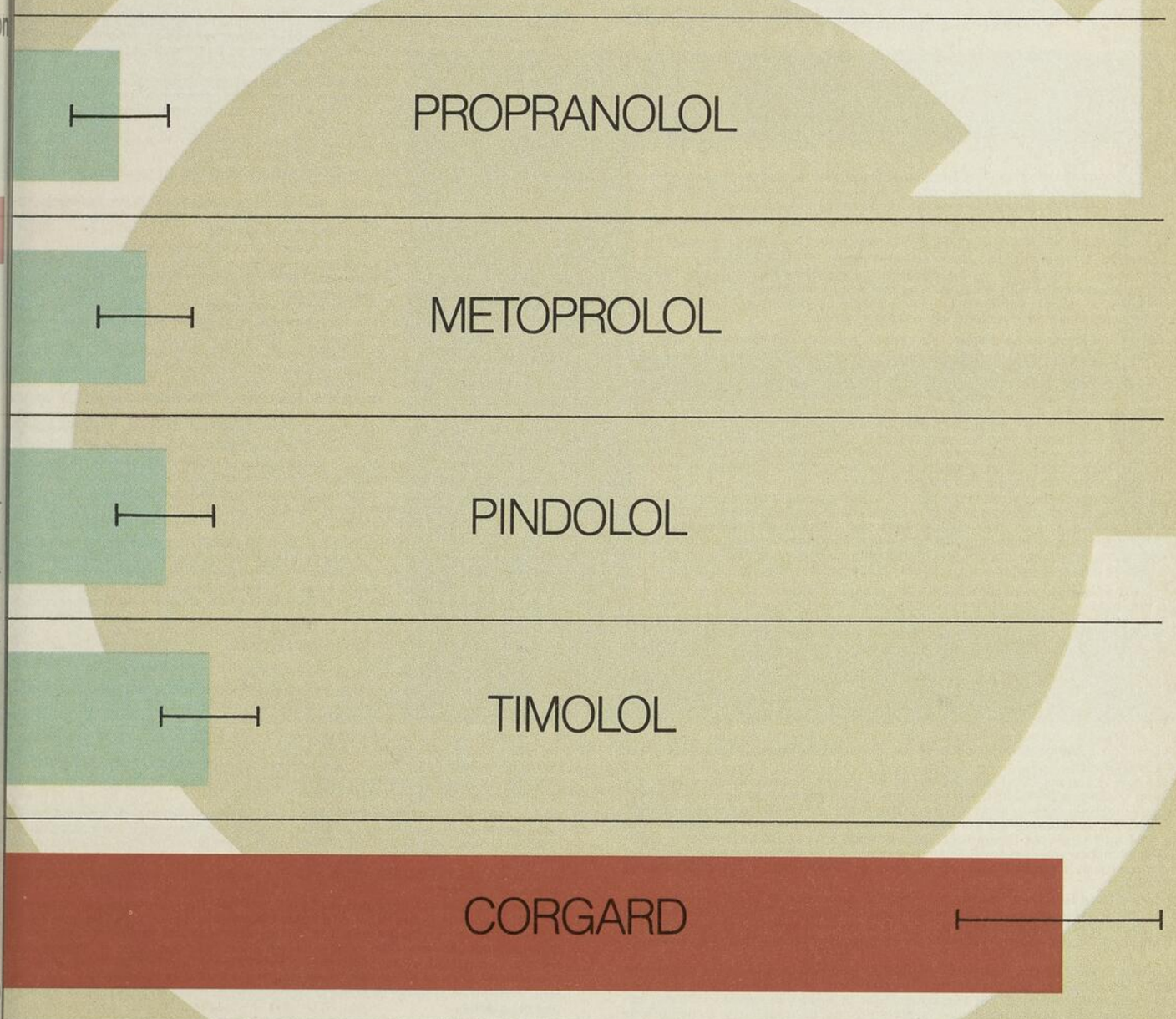
Seul le médicament est actif Corgard n'est pas métabolisé, cette caractéristique peut contribuer à produire un effet thérapeutique prévisible.

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

†Documentation disponible au Squibb Institute for Medical Research.

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

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



*D'après les monographies des produits.

COMPRIMÉS CORGARD
(nadolol) 80 mg

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE
Antiangineux et hypotenseur

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Chez les patients soumis à une intervention chirurgicale urgente ou non: La conduite du traitement des patients recevant des bloqueurs bêta et qui sont soumis à une chirurgie urgente ou non est controversée. Bien que le blocage des récepteurs bêta-adrénergiques diminue la capacité du coeur à répondre aux stimulations des réflexes transmis par les mêmes récepteurs, l'arrêt soudain du traitement au CORGARD peut être suivi par des complications graves (voir MISE EN GARDE). Certains patients recevant des bloqueurs bêta ont été sujets à une hypotension grave et prolongée durant l'anestésie. On a également signalé une difficulté à reprendre et à maintenir les battements cardiaques.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Appareil respiratoire: Bronchospasme — Dyspnée — Toux

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

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

Téguments (voir MISE EN GARDE): Éruption cutanée — Prurit — Sécheresse de la [illegible]

Atteintes oculaires: Conjonctivite — Trouble de la vision — Alacrymie

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

utilise à doses massives.[10] Cette dernière méthode serait à la fois non dépressive pour le myocarde et non hypertensive, tout en assurant aux malades une amnésie constante ainsi qu'un éveil relativement rapide.

Comme ses confrères cardiologues, l'anesthésiste parle de pré et de post-charge, de réserve cardiovasculaire[11] et de travail myocardique — il utilise les vasodilateurs aussi souvent que les vasopresseurs —. Le propranolol, qui était cessé avant la chirurgie il y a quelques années, est aujourd'hui utilisé en cours d'intervention pour diminuer la fréquence, la contractilité et l'irritabilité myocardique.

Il reconnaît mieux les phases dangereuses de l'anesthésie et de la chirurgie. Autrefois, les phases dangereuses étaient les situations d'hypotension et d'hypoxie. Le cardiologue partageait les mêmes craintes et ne manquait pas d'en avertir l'anesthésiste dans sa consultation, ce qui a suscité plus d'une réplique.

Sa philosophie actuelle est la suivante:

a) L'oxygénation adéquate est pour tout le monde et pas seulement pour les mauvais risques. Ceci est un aspect élémentaire de la pratique anesthésique où il n'y a pas de place pour l'erreur.[12]

b) L'hypotension légère (de moins de 20%) fréquente, bien tolérée[13] est parfois souhaitable dans un contexte d'équilibre entre les apports d'oxygène et les besoins, chez un malade dont le métabolisme est ralenti par l'action des anesthésiques.

c) L'hypertension et la tachycardie, autant à redouter que l'hypotension chez le coronarien. De nombreuses situations sont susceptibles de les provoquer chez l'opéré. En particulier, l'intubation endotrachéale s'accompagne très souvent d'hypertension sévère et de tachycardie. L'écartement du sternum en chirurgie cardiaque, l'incision de la peau, le clampage de l'aorte en chirurgie vasculaire, etc., sont des gestes chirurgicaux susceptibles de déclencher de tels épisodes.

On dit, en guise de boutade que l'anesthésie du coronarien, c'est l'anesthésie du segment ST (Fig. 1). Certaines techniques utilisées de routine en chirurgie cardiaque, deviendront d'usage courant en chirurgie générale. Par exemple, avant d'endormir un angineux symptomatique ou un infarcisé récent pour une chirurgie générale, l'anesthésiste lui installera, en plus du cardioscope, une canule artérielle et, parfois, un cathéter de Swan Ganz, le tout sous sédation, avant l'induction de l'anesthésie. Il préparera une solution de nitroglycérine qu'il administrera au besoin, en bolus ou en goutte-à-goutte, et endormira son malade plus profondément qu'il ne l'aurait fait il y a quelques années.

B – Ventilation adéquate

Il y a 15 ou 20 ans, ventilation adéquate se traduisait par hyperventilation.[1,2,3] D'une part, on pensait potentialiser l'anesthésie par l'hyperventilation. D'autre part, les dangers de l'hypoventilation et de l'acidose respiratoire étaient mieux connus et davantage craints que ceux de l'hyperventilation. Il faut se rappeler que la plupart des hôpitaux ne disposent d'appareils rapides et efficaces pour faire l'analyse des gaz sanguins que depuis 10 ou 12 ans. L'anesthésiste du temps, à juste titre, préférait se situer du côté hyper, que du côté hypoventilation. Encore aujourd'hui, si l'on entrait dans un bloc opératoire et que l'on faisait des gazométries à tous les opérés sous respiration contrôlée, il est probable que l'on retrouverait un léger degré d'alcalose respiratoire chez plus de 90% d'entre eux.

Les effets de l'alcalose respiratoire, en particulier sur la circulation cérébrale et sur la kaliémie, impliquent la nécessité d'un contrôle des gaz sanguins en cours de chirurgie majeure. Aussi, depuis plusieurs années, ventilation adéquate se traduit par maintien des gaz artériels à des valeurs normales.

C – Bonnes voies veineuses

Tous ceux qui ont assisté aux débuts de la chirurgie cardiaque se souviennent d'épisodes d'hémorragies subites et importantes causées par des

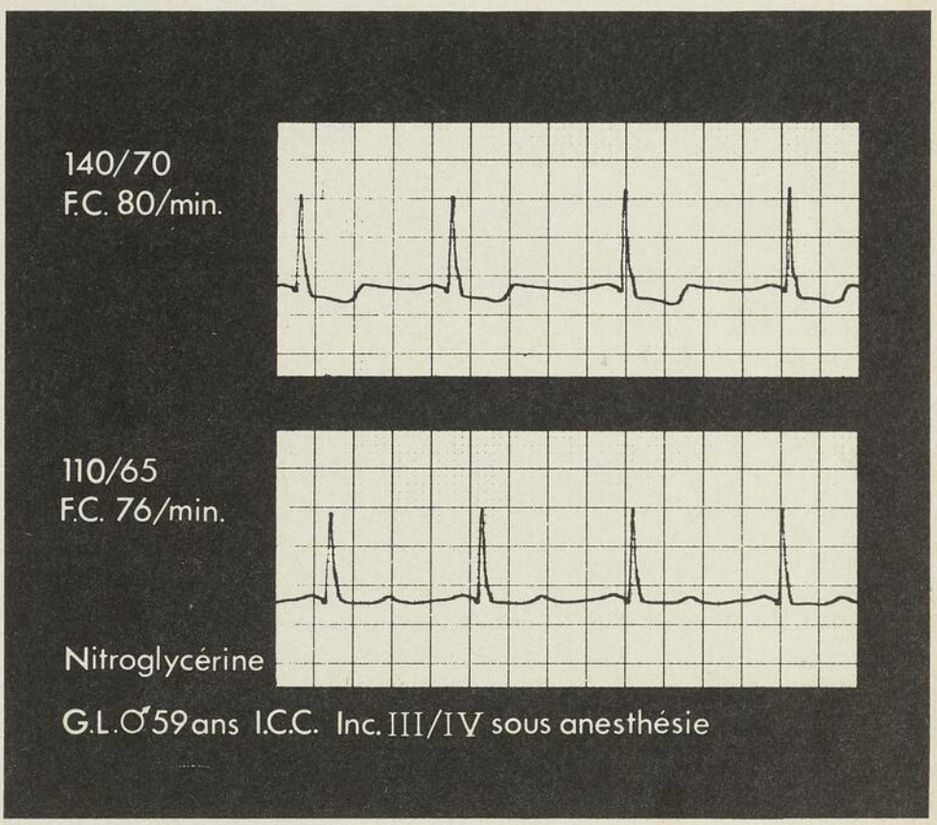


Fig. 1 — Modifications électrocardiographiques du ST en présence de pression artérielle et de fréquence considérées normales. Correction par administration de nitroglycérine intraveineuse.

déchirures d'oreillettes, de ventricules ou de gros vaisseaux. Ces drames sont pratiquement disparus et font partie de la petite histoire des institutions. Depuis près de 20 ans, des cathéters de polyvinyle ou de teflon ont remplacé les aiguilles métalliques et assurent le maintien prolongé de bonnes voies veineuses, sans que l'on ait besoin de recourir à des dissections.

En 1979, et probablement davantage à l'avenir, le concept de bonnes aiguilles se traduit par bons cathéters . . . de monitoring. Au cours des années 60, l'usage de la canulation radiale percutanée s'est généralisé en chirurgie majeure. Depuis environ cinq ans, ce sont les cathéters de Swan Ganz qui démontrent leur utilité. Ils sont très faciles d'introduction par voie jugulaire interne[14], et leur installation ne requiert que 5 à 10 minutes.

Monitoring [15].

Le monitoring le plus utile demeure "l'homme qui se tient à la tête du malade". Les alarmes les plus perfectionnées ne peuvent être substituées à la présence de corps et d'esprit de l'anesthésiste. D'autre part, lorsque l'on ne "monitorise" pas, il semble y avoir moins de problèmes: c'est qu'on ne les voit pas. Par exemple, personne ne conteste aujourd'hui la nécessité d'un électrocardiogramme continu. Mais, avant l'ère de l'oscilloscopie de routine en salle d'opération, les arythmies étaient certainement plus rares . . .

En cours d'anesthésie et dans les unités de soins intensifs, on recommande l'adoption de routine[16] de la dérivation électrocardiographique CM5, c'est-à-dire en plaçant une électrode positive à la ligne axilliaire antérieure gauche au cinquième espace, et l'autre au centre du manubrium. Lorsque le manubrium est inaccessible, on déplace l'électrode négative à l'épaule droite. C'est cette dérivation CM5 que Blackburn[17] a décrite comme étant la meilleure pour la détection des modifications du segment ST et de l'onde T.

L'usage de la canule artérielle est bien établi et son emploi est courant en chirurgie majeure. Quant au cathéter de Swan Ganz, il a démontré son utilité non seulement en chirurgie cardiaque, mais dans toute chirurgie du mauvais risque.

Il n'est pas nécessaire d'insister sur les renseignements précieux qu'il fournit, quant au volume de remplissage optimum du ventricule gauche. Tout cela est bien connu dans les unités coronariennes, les unités de choc et les unités post-opératoires. Il permet, de plus, d'identifier une foule d'événements nocifs qui surviennent au moment de l'induction de l'anesthésie et en cours de chirurgie, alors que les paramètres habituels de fréquence cardiaque et de pression artérielle apparaissent satisfaisants. Par exemple, on peut constater et traiter une élévation de la pré-charge dans les phases douloureuses, avant même que ne se manifestent les signes d'ischémie au niveau de l'électrocardiogramme. Chez le malade présentant une mauvaise fonction ventriculaire, une élévation marquée de la pression capillaire pulmonaire, alors que la pression artérielle, la fréquence cardiaque et la pression veineuse semblent adéquates, peut traduire une dépression trop anesthésiques.
poussée du myocarde par les agents

Parmi les autres domaines où l'on a observé une évolution des concepts, on retient en particulier celui de la médication préopératoire, et celui du support respiratoire après la chirurgie.

La médication préopératoire

Alors que l'on recommandait, il y a quelques années, de cesser quelques jours avant la chirurgie certains médicaments comme la digitale, les diurétiques, les bêta-bloquants et les anti-hypertenseurs, beaucoup d'anesthésistes préfèrent aujourd'hui le maintien jusqu'à la chirurgie de la médication qui a rendu le patient stable et compensé.

Ventilation postopératoire

Dans les débuts de la chirurgie à coeur ouvert, toute l'équipe médico-chirurgicale attendait avec une certaine anxiété l'éveil du malade. On craignait les séquelles neurologiques. Aussi, se faisait-on un devoir d'éveiller et d'extuber les opérés sur la table d'opération — au moment du pansement — afin de vérifier l'état de leur fonction cérébrale. On traitait ainsi l'anxiété de l'équipe . . .

C'étaient les débuts — et les débuts étaient laborieux. En plus de problèmes hémodynamiques et hémorragiques postopératoires, on faisait face régulièrement à des problèmes respiratoires, urinaires, neurologiques, etc. Aussi, a-t-on pris l'habitude de laisser les malades intubés durant quelques heures après l'opération, jusqu'à ce qu'ils aient démontré une stabilité satisfaisante. La ventilation mécanique élimine pour le patient, le travail de la respiration, et contribue à la sécurité générale. Rapidement, la plupart des centres ont adopté comme politique de laisser les patients intubés au cours de la première nuit suivant la chirurgie cardiaque, et de ne tenter le sevrage du respirateur que le lendemain matin.

La situation a changé:

1° La plupart des malades n'ont pas un postopératoire orageux. Ils sont stables hémodynamiquement et, même si l'incidence des complications respiratoires mineures demeure élevée, les grandes insuffisances respiratoires après circulation extracorporelle sont devenues rares. La trachéostomie est disparue à toute fin pratique chez ce groupe de patients.

2° La population de malades a changé. Les coronariens forment aujourd'hui une très forte proportion de notre clientèle. Ces patients sont dans l'ensemble en meilleur état général que les malades porteurs d'affections valvulaires rhumatismales.

Aussi, de nombreux centres recommandent-ils maintenant une extubation précoce,[18,19] dès que le malade est stable hémodynamiquement, conscient, que l'on est sûr qu'il ne saigne pas de façon anormale, et que ses gaz artériels demeurent satisfaisants en ventilation spontanée. Une telle attittude rendrait les malades beaucoup plus confortables, permettrait de les mobiliser plus vite et diminuerait l'incidence des complications pulmonaires.

Une enquête récente[20] effectuée dans notre milieu, cherchant à évaluer le degré de confort du malade intubé et ventilé mécaniquement au cours de la première nuit, a démontré que 95% des patients toléraient facilement le tube endotrachéal, avec des doses relativement légères de sédatifs et d'analgésiques, et que le pourcentage d'amnésie était très élevé.

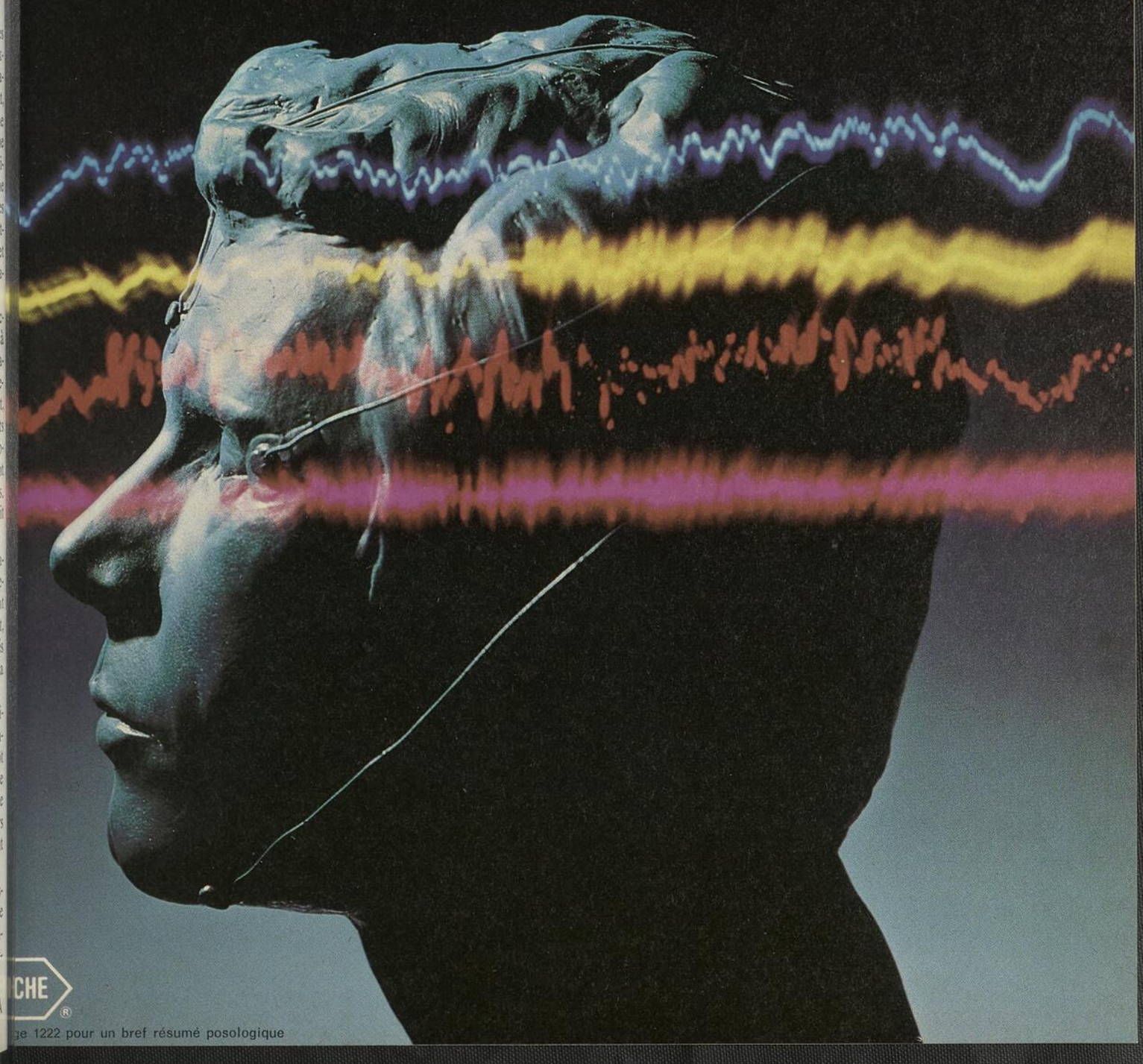
L'incidence de complications respiratoires (mineures) demeure haute chez les malades ayant subi une chirurgie à coeur ouvert, que les malades aient été extubés précocement, ou le lendemain de la chirurgie.[21,22]

Même s'il n'y a pas d'unanimité à ce sujet, il reste que la tendance actuelle est d'extuber plus tôt une partie de ces patients, et de ne plus s'en tenir à une politique rigide de ventilation mécanique au cours de la première nuit, chaque cas étant jugé individuellement.

Ces derniers éléments illustrent un point qui pourrait servir de conclusion: nous avons passé des années à discuter de survie et de mor-

ul le laboratoire
sommeil permet
évaluer objec-
ement l'efficacité
pnotique...

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



CHE®

ge 1222 pour un bref résumé posologique

bidité en chirurgie cardiaque, nous en sommes à nous intéresser au confort des patients . . . Nous avons fait du chemin.

Résumé

Il y a vingt ans, lors de l'anesthésie du malade cardiaque, il était classique de préconiser (1) une anesthésie légère, (2) une ventilation adéquate, synonyme d'hyperventilation ainsi que (3) de bonnes voies veineuses. Aujourd'hui, on parle en termes d'équilibre entre les apports et les besoins d'oxygène. Le concept de dépression contrôlé du myocarde a succédé à celui de l'anesthésie non dépressive. Les méfaits de l'hyperventilation sont mieux connus qu'auparavant. Aussi, la ventilation adéquate implique maintenant le maintien de gaz artériels normaux. Les grands drames hémorragiques des débuts de la chirurgie cardiaque sont pratiquement disparus et le concept de bonnes aiguilles se traduit maintenant par celui de bons catéthers de monitoring. Enfin, la tendance actuelle est de ne plus cesser l'administration de certains médicaments dans les jours précédant la chirurgie, et de nombreuses équipes ne s'en tiennent plus à une politique rigide d'assistance respiratoire mécanique au cours de la première nuit suivant la chirurgie cardiaque.

Summary

Light anesthesia, adequate ventilation and reliable intravenous cannulas were three well accepted principles in the anesthetic management of cardiac patients a few years ago. Today, the concepts of balance between myocardial oxygen supply and demand, and of controlled myocardial depression by anesthetics has replaced compulsory non depressive anesthesia. Twenty years ago adequate ventilation meant hyperventilation; today, adequate ventilation implies normal levels. The hemorrhagic dramas in cardiac surgery have virtually disappeared in today's practice. "Reliable I.V. catheters" has become: "Good monitoring catheters". Drugs which used to be stopped a few days before surgery are now kept. Finally, there is a tendency in many centers to exturbate some of the patients earlier after surgery though there is no unanimity about the advantages of this policy.

Bibliographie

1. Keats, A.S., Kurosu, Y.: Anesthetic problems in cardiopulmonary bypass for open heart surgery: Experiences with 200 patients. Anesthesiology, 19: 501-514, 1958.
2. Moffitt, E.A., Theye, R.A.: Management of anaesthesia, perfusion and supportive care during open intracardiac operations and extracorporeal circulation. Brit. J. Anaesth., 31: 411-416, 1959.
3. Lumb, P.M.: Anaesthesia for intracardiac surgery. Anaesthesia, 15: 163-171, 1960.
4. Lowenstein, E., Hollowell, P., Levine, F.H.: Cardiovascular response to large doses of intravenous morphine in man. N. Engl. J. Med., 281: 1389-1393, 1969.
5. Stanley, T.H.: New concepts of an old agent. McGill University Annual Review Course in Anaesthesia, 1979.
6. Philbin, D.M., Coggins, G.H.: Plasma antidiuretic hormone level in cardiac surgical patients during morphine and halothane anesthesia. Anesthesiology, 49: 95-98, 1978.
7. Miller, E.D.: What the anaesthetist needs to know about polypeptides. McGill University Annual Review Course in Anaesthesia, 1979.
8. Tarhan, S., White, R.D., Raimundo, H.S.: Anesthetic considerations for aortocoronary bypass graft surgery. Ann. Thorac. Surg., 27: 376-389, 1979.
9. Kistnet, J.R., Miller, E.D., Lake, C.L., Ross, W.T.: Indices of myocardial oxygenation during coronary artery revascularisation in man with morphine versus halothane anesthesia. Anesthesiology, 50: 324-330, 1979.
10. Stanley, T.H., Philbin, D.M., Coggin, C.H.: Fentanyl-oxygen anaesthesia for coronary artery surgery: cardiovascular and antidiuretic hormone responses. Canad. Anaesth. Soc. J., 26: 168-172, 1979.
11. Moffitt, E.A.: Pre-operative evaluation of the patient with myocardial disease: clinical review. Canad. Anaesth. Soc. J., 25: 457-461, 1978.
12. Utting, E., Gray, C., Shelley, C.: Human misadventure in anesthesia. Canad. Soc. J., 26: 472-478, 1979.
13. Goldman, L., Caldera, D.L.: Risks of general anesthesia and elective operation in the hypertensive patient. Anesthesiology, 50: 285-292, 1979.
14. Boulanger, M., Delva, E., Maillé, J.G., Paiement, B.: Une nouvelle voie d'abord de la veine jugulaire interne. Canad. Anaesth. Soc. J., 23: 609-615, 1976.
15. Maillé, J.G.: Monitorage cardiovasculaire et respiratoire du malade anesthésié. Encyclopédie Méd. Chir., Paris, Anesthésie-Réanimation, 12, 1978, 36380 A-10.
16. Smith, N.T.: Monitoring the circulation in the operation room: other methods: analysis and interpretation. ASA Annual Refresher Course, 1978.
17. Blackburn, H., Taylor, H.L., Okamoto, N., et coll.: Standardization of the exercice electrocardiogram. A systematic comparison of chest leads configurations employed for monitoring during exercice. In: Physical Activity and the Heart, M.J. Karvonen, A.J. Barry (Eds), C.C. Thomas, Sprinfield, pp 101, 1967.
18. Prakash, D., Jonson, B., Meij, S., Bos, E., Hugenholtz, P.G., Nauta, J., Hekman, W.: Criteria for early extubation after intracardiac surgery in adults. Anesth. Analg., 56: 703-708, 1977.
19. Klinberg, P.L., Geer, R.T., Hirsh, R.A., Aukburg, S.J.: Early extubation after coronary artery bypass graft surgery. Crit. Care Med., 5: 272-274, 1977.
20. Paiement, B., Boulanger, M., Jones, C.W., Roy, M.: Intubation and other experiences in cardiac surgery: the consumer's views. Canad. Anaesth. Soc. J., 26: 173-180, 1979.
21. Turnbull, K.W., Miyagishima, R.T., Gerein, A.N.: Pulmonary complications and cardiopulmonary bypass: a clinical study in adults. Canad. Anaesth. Soc. J., 21: 181-194, 1974.
22. Gale, G.D., Teasdale, S.J., Sanders, D.E., Bradwell, J., Russell, A., Solaric, B., York, J.E.: Pulmonary atelectasis and other respiratory complications after cardiopulmonary bypass. An investigation of aetiological factors. Canad. Anaesth. Soc. J., 26: 15-21, 1979.

Prolopa® Roche®

Prolopa® Roche®
(bensérazide/lévodopa)

Un antiparkinsonien dont l'heure est arrivée

- La quantité de lévodopa absorbée selon la posologie d'entretien recommandée est moindre que dans un traitement par la lévodopa/carbidopa, mais les résultats thérapeutiques sont néanmoins équivalents.[1,2]
- Les effets secondaires périphériques sont significativement moins nombreux qu'avec l'association lévodopa/carbidopa.[1]
  "Au cours d'un traitement de douze semaines, on a noté que la fréquence des nausées et vomissements était *significativement plus élevée* chez les sujets traités par *la lévodopa et le carbidopa* (dose maximale 4 x 250/25) comparativement à ceux qui recevaient de *la lévodopa et du bensérazide* ('Prolopa') (dose maximale 4 x 200/50), bien que l'incidence des mouvements involontaires anormaux fût la même."[1]
- Dans certains cas, les effets bénéfiques du traitement peuvent surpasser ceux que procure l'association carbidopa/lévodopa.[2]
- Il est possible d'obtenir un meilleur résultat thérapeutique qu'avec la lévodopa seule.[2]

Références:
1. Rinne U.K.: Recent Advances in Research on Parkinsonism, *Acta Neurol. Scand.*, 57 (Suppl. 67):77-113, 1978.
2. Pakkenberg H. et coll.: Parkinson's Disease Treated with Sinemet or Madopar ('Prolopa'), *Acta Neurol. Scand.*, 53:376-385, 1976.

Voir page 1250 pour un bref résumé posologique

®Marque déposée

ROCHE®

Hoffmann-La Roche Limitée
Vaudreuil, Québec J7V 6B3

Recherche originale en médecine et en chimie

Can. 9026

Prévention clinique des thromboses par les agents antiplaquettaires[1]

Jean-Gilles Latour[2]

L'établissement du rôle essentiel des plaquettes dans la pathogénèse des phénomènes thrombotiques et l'identification de diverses substances capables d'inhiber un ou plusieurs mécanismes plaquettaires ont vite suscité l'intérêt des cliniciens désireux de développer des moyens prophylactiques supérieurs ou complémentaires à celui des anticoagulants pour la prévention des thromboses. La liste des agents antiplaquettaires est impressionnante, mais parmi les substances actives à des doses thérapeutiques, seules celles déjà promues à d'autre titres en pratique médicale ont fait l'objet d'épreuves cliniques sur la thrombose. On y retrouve le dipyridamole, la sulfinpyrazone, le clofibrate, l'hydroxychloroquine et l'aspirine.

Deux points importants doivent être considérés avant toute analyse sérieuse des potentiels cliniques des antiagrégants. Le premier concerne notre connaissance encore limitée des facteurs et conditions qui président, dans l'organisme, au déclenchement des thromboses et de la fonction plaquettaire. En effet, la nature, la localisation et l'intensité de ces stimuli étant variables d'une maladie à une autre, un antiplaquettaire possédant telle ou telle propriété pourrait avoir un effet favorable dans une condition et être inactif dans une autre. Le second point relève de nos limitations techniques pour la détection objective des thromboses. Il faut reconnaître que seules les thromboses veineuses peuvent être identifiées avec une bonne précision, et que les études sur les thromboses coronariennes et cérébrales sont indirectes étant donné que des critères non spécifiques tels que les taux de mortalité (totale, subite, cardiaque, vasculaire, etc . . .) doivent être retenus comme critères d'évaluation du traitement antiplaquettaire. Or, nous ignorons toujours la fréquence des infarctus du myocarde et des événements cérébrovasculaires qui ont pour origine la formation ou l'embolisation d'un thrombus. Nombre de ces complications, présume-t-on aujourd'hui, auraient une étiologie différente, rendant peut-être illusoire l'espérance de prévenir ces derniers par une intervention sur les plaquettes. Néanmoins, un nombre inconnu de cas semblables sont inclus dans les essais thérapeutiques et les évaluations statistiques s'en trouvent d'autant influencées.

Devant ces limitations, il ne reste présentement d'autre choix que celui d'effectuer des essais thérapeutiques multiples avec divers agents sur des groupes de plus en plus homogènes de sujets et ce dans chaque pathologie où la thrombose et les agrégats plaquettaires sont susceptibles de jouer un rôle important. Plusieurs de ces études ont été réalisées jusqu'à maintenant et leurs résultats parfois contradictoires ont été plus ou moins bien diffusés à la profession médicale qui s'interroge sur le bien-fondé de la thérapie antiplaquettaire. Au point où nous en sommes, aucune directive formelle ne peut être donnée si ce n'est la mise en garde contre une utilisation diffuse de ces agents dans des conditions où la preuve de leur efficacité n'a pas encore été faite. Toutefois, la décision finale appartenant au médecin en face de son malade, cette revue critique aussi complète que possible des essais thérapeutiques des antiplaquettaires, se veut un document informatif susceptible d'éclairer ou d'inspirer une attitude à l'égard des antiagrégants.

I. Prévention des thromboses veineuses post-opératoires

La prévention par les antiplaquettaires des accidents thromboemboliques postopératoires a fait l'objet de 27 épreuves cliniques dont certaines peuvent être sérieusement mises en question à cause de l'absence de véritables groupes témoins ou de méthodes appropriées pour le diagnostic objectif des thromboses. Sous ces conditions, deux phénomènes peuvent être quantifiés: la thrombose veineuse des jambes et l'embolie pulmonaire. Investiguées à la suite de chirurgies variées, ces troubles pathologiques l'ont été plus particulièrement chez des sujets à la suite de fractures ou d'interventions pour arthroplastie ou remplacement prosthétique de la hanche. A cause de la nature traumatique particulière de

1) Du Laboratoire de Pathologie Expérimentale, Institut de Cardiologie de Montréal et Département de Pathologie, Université de Montréal.

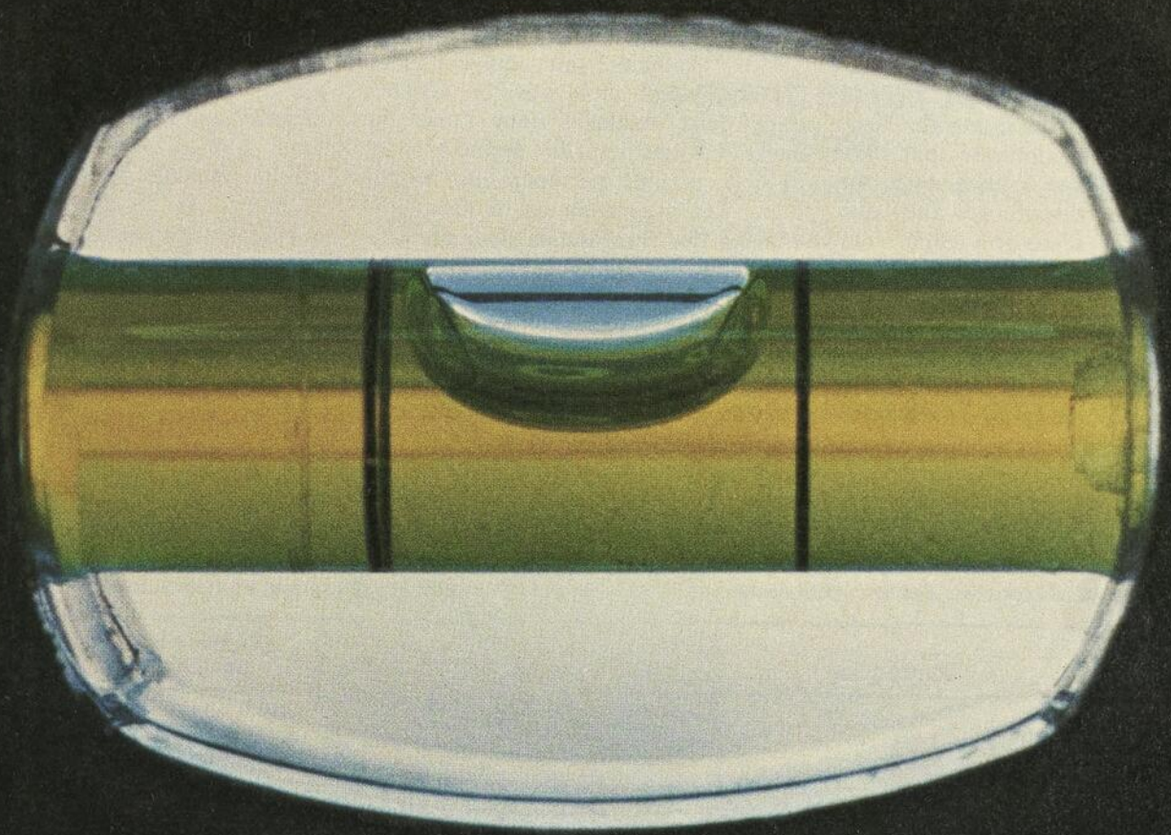
Travail subventionné par la Fondation J.L. Lévesque.

2) Directeur du Laboratoire de Pathologie Expérimentale, Institut de Cardiologie de Montréal; Agrégé, Département de Pathologie, Université de Montréal et "Chercheur-Boursier" du Conseil de la Recherche en Santé du Québec.

Correspondance: Jean - Gilles Latour, Ph.D., Institut de Cardiologie de Montréal, 5000 Est, rue Bélanger, Montréal, Québec, H1T 1C8, Canada.

Sinemet*

(association de lévodopa et de carbidopa)



Contribue à rétablir l'équilibre entre la dopamine et l'acétylcholine chez le parkinsonien en augmentant la quantité de dopamine disponible au niveau du cerveau

Chez la plupart des malades,

SINEMET* permet de maîtriser les principaux symptômes de la maladie de Parkinson, notamment la rigidité et la bradykinésie, et de réduire, voire éliminer, les effets secondaires périphériques attribuables à la lévodopa. Ainsi, SINEMET* permet au parkinsonien de mener une vie plus productive.

SINEMET* permet aussi d'obtenir une réponse plus rapidement. La posologie optimale peut habituellement être atteinte en 2 ou 3 semaines.

Pour rétablir l'équilibre chez le parkinsonien

*marque déposée

MSD MERCK SHARP & DOHME

ces dernières interventions, les études pertinentes sont considérées séparément de celles effectuées en chirurgie générale.

A. Epreuves thérapeutiques en chirurgie générale et thoracique (Tableau I)

L'aspirine a été étudiée sous les règles du double insu, lors de chirurgie thoracique [1] et générale [2-5]. Bien qu'un effet favorable ait été observé dans deux études,[3,4] aucun effet préventif, significatif n'a été obtenu. En effet, les résultats de l'une de ces études[3] sont diminués par l'absence de méthodes objectives pour le dépistage des thromboses ainsi que par l'exclusion d'environ 30% des sujets investigués. D'autre part, l'autre étude[4] se distingue par l'amorce postopératoire du traitement antiplaquettaire, avec pour conséquence que le retrait des patients déjà atteints de thrombose à ce stade, rend l'analyse statistique non concluante.

L'association de lysine-aspirine à des minidoses d'héparine améliore sensiblement l'efficacité de cette dernière selon une étude conduite à double insu par Loew et collaborateurs,[5] alors que donnée seule l'aspirine était inefficace. Deux fois plus de femmes que d'hommes composent cette étude. Ce facteur est important, puisque des études récentes indiquent que l'action antithrombotique de l'aspirine est réservée au sexe mâle pour des raisons encore inconnues.

Associée au dipyridamole, l'aspirine s'est aussi révélée efficace dans deux études[6,7] dont l'une fait aussi l'utilisation de lysine-aspirine dans la période périopératoire immédiate. Dans l'une de ces études,[6] l'incidence des thromboses demeure toutefois élevée (14%) alors que dans l'autre,[7] l'effet obtenu était comparable à celui observé avec des minidoses d'héparine. D'autre part, le dipyridamole, dans une étude conduite par Browse et collaborateurs,[8] s'est avéré inefficace à des doses quotidiennes de 400 mg. Toutefois, cette étude est ponctuée par l'absence de méthodes objectives de détection des thromboses et par le retrait de 102 patients traités au dipyridamole qui manifestaient des effets secondaires non désirables.

L'hydroxychloroquine a fait l'objet de deux études par le groupe de Carter et collaborateurs[9,10] qui font état d'une prévention remarquable des complications thrombo-emboliques post-chirurgicales. Dans une première étude, aucun des malades traités ne développait de signes cliniques de thrombose comparativement à 9% chez les témoins, alors que le taux des embolies pulmonaires passait de 6% à 1%. Ces chercheurs ont repris ces travaux sur des groupes plus restreints et avec des méthodes diagnostiques objectives. Une prévention significative fut aussi obtenue.

Tableau I
Antiagrégants et prévention des thromboses veineuses à la suite de chirurgie générale et thoracique

Auteurs/Réf.	Evaluation	Agent	Dose g/jour	Nombre de patients	Fréquence (%) des thromboses
O'Brien et coll.[1] (1971)	Fibrinogène-I^{125}	Aspirine	2.4	74	25.7
		Aspirine	0.6	74	25.7
		—	—	65	37.8
B.M.R.C.[2] (1972)	Fibrinogène-I^{125}	Aspirine	0.6	153	27.5
		—	—	150	22.0
	Clinique	Aspirine	0.6	153	6.0
		—	—	150	7.2
Loew et coll.[3] (1974)	Clinique	Aspirine	1.5	510	2.0
		—	—	527	5.1
Clagett et coll.[4] (1975)	Fibrinogène-I^{125}	Aspirine	1.3	49	4.2
		—	—	49	13.3
Loew et coll.[5] (1977)	Fibrinogène-I^{125}	Aspirine	1.0**	63	30
		Aspirine + Héparine	1.0** —	57	9*
		Héparine	—	57	19
Renney et coll.[6] (1976)	Fibrinogène-I^{125}	Aspirine+ Dipyridamole	1.0 0.1	85	14.1*
		—	—	75	32.0
Plante et coll.[7] (1979)	Fibrinogène-I^{125}	Aspirine+ Dipyridamole	0.9**, 0.9 .09, .15	38	7.2*
		Héparine	—	42	7.1*
		—	—	66	21.2
Browse et coll.[8] (1969)	Clinique	Dipyridamole	0.4	315	4.1
		—	—	334	2.7
Carter et coll.[9] (1971)	Clinique	Hydroxychloroquine	0.6	284	0.0*
		—	—	281	9.0
	Phlébographie	Hydroxychloroquine	0.6	26	0.0*
		—	—	26	23.0
Carter et coll.[10] (1974)	Fibrinogène-I^{125}	Hydroxychloroquine	0.8	107	5.0*
		—	—	97	16.0
Gruber et coll.[11] (1977)	Fibrinogène-I^{125}	Sulfinpyrazone	0.8	30	43.3
		Héparine	—	22	9.1*
		Dextran	—	29	31.0

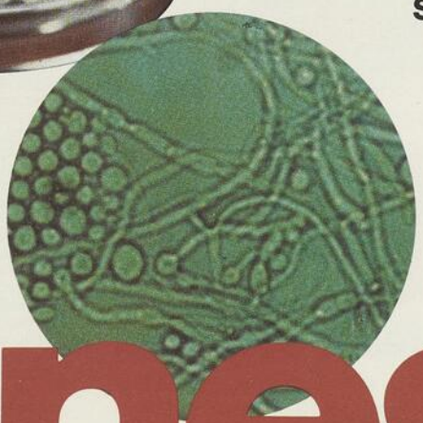
*: $p < 0.05$; **:Injectée par voie intraveineuse sous forme de lysine-aspirine.

La candidose vaginale, une infection fréquente...

L'organisme responsable
Candida albicans

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

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



Un traitement

clotrimazole

Canesten®

Crème vaginale et comprimé vaginal

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

pour les femmes enceintes ou non

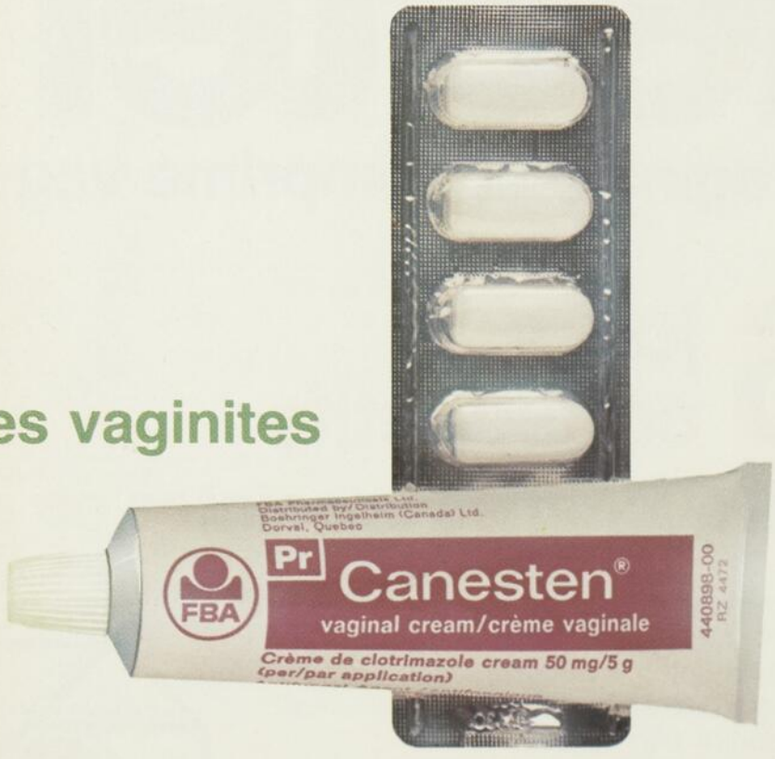
action fongicide **chiffres éloquents de guérison et peu de récidives** • aucune résistance croisée à d'autres médicaments • **un seul principe actif synthétique** • très bien toléré • **aucune contre-indication connue, sauf une hypersensibilité possible** • excellente acceptation de la part des malades: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

Large spectre d'activité dans les dermatomycoses

Crème/Solution Canesten®

Comprimé vaginal/Crème vaginale

et les vaginites



Actuellement, l'antifongique le plus souvent recommandé au Canada

Guide thérapeutique "Canesten"

Antifongique et trichomonacide

GUIDE THÉRAPEUTIQUE

Indications

La crème et la solution Canesten: Traitement topique des dermatites suivantes: pied d'athlète, eczéma marginé de Hebra et trichophytie cutanée provoqués par le T. rubrum, le T. mentagrophytes, l'Epidermophyton floccosum; candidose causée par le Candida albicans; pityriasis versicolor provoqué par le Malassezia furfur.

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

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

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

Posologie et administration

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

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

Durée du traitement

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

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

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

Remarques

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

Les onychomycoses, par suite de leur siège et des facteurs physiologiques, ne sont que médiocrement influencées par les antimycosiques topiques seuls en raison de leur difficulté de pénétration dans la couche cornée.

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

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

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

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

Contre-Indications

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

Précautions à prendre

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

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

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

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

Effets indésirables

Les essais cliniques effectués sur une grande échelle ont révélé que Canesten était parfaitement toléré, en application topique et vaginale.

Crème et solution: En de rares cas, l'application a entraîné les phénomènes suivants: érythème, sensation de brûlure, apparition d'ampoules, desquamation, oedème, prurit, urticaire et irritation cutanée.

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

Présentation

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

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

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

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

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

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

Finalement, une seule épreuve clinique impliquant la sulfinpyrazone a été relevée[11] et elle indique que cet agent est efficace sous ces conditions. Le nombre des malades étudiés est toutefois limité et 38 sujets ont été retranchés de l'étude.

B. Epreuves thérapeutiques en chirurgie orthopédique (Tableau II)

Le groupe de Salzman et Harris [12-14] a conduit trois études avec l'aspirine chez des patients soumis à une arthroplastie ou un remplacement total de la hanche. Leur première étude dénote une efficacité de l'aspirine comparable à celle de l'anticoagulothérapie orale par la warfarine, mais ce travail n'implique qu'un petit nombre de sujets et présente pour groupe témoin un ensemble de patients traités dans une étude antérieure, invalidant toute comparaison statistique. D'autre part, seules les manifestations cliniques étaient retenues pour déceler la présence des thromboses. Dans une seconde étude,[13] l'aspirine s'est révélée plus efficace que l'héparine en minidoses, mais à un moindre degré que la warfarine. Finalement, leur étude la plus récente[14] en double insu avec placebo, révèle une activité préventive de l'aspirine qui apparaît toutefois limitée aux hommes. Dans cette étude, comme d'ailleurs au cours des précédentes, l'incidence des thromboses demeure très élevée, soit de l'ordre de 25% à 36%. Une étude par Soreff et collaborateurs[15] composée majoritairement de femmes (20/35) rapporte aucun effet bénéfique de 2.0 g par jour d'aspirine. Toutefois, le traitement n'était amorcé que le jour suivant l'intervention. D'autre part, chez des patients avec fractures de la hanche, l'aspirine s'est révélée efficace dans l'étude de Zekert et collaborateurs[16] en réduisant les thromboses avec manifestations cliniques, de même que le taux des embolies pulmonaires (placebo: 11.6%; aspirine: 2.5%). Cette fois, deux études de Schondorf et Hey[17,18] rapportent l'absence d'effet prophylactique de la lysine-aspirine. Dans leur première étude, la thérapie n'est toutefois commencée qu'un jour après l'intervention et à la dose de seulement 0.5 g par 48 heures, alors que la seconde se réfère à des doses de 1g par jour avec traitement pré-opératoire. Finalement, les résultats préliminaires d'une étude conduite par McKenna et collaborateurs[19] chez des sujets soumis à un remplacement prosthétique total du genou indiquent que des fortes doses d'aspirine (3.6 g) contrairement à des doses plus faibles (0.9 g) sont tout aussi efficaces que la compression mécanique intermittente des mollets pour la prévention des thromboses veineuses profondes.

L'association de lysine-aspirine avec des minidoses d'héparine ne modifia en rien les résultats obtenus avec l'héparine seule par Flicoteaux et collaborateurs[20] chez 40 patients, mais cette étude implique deux fois plus de femmes que d'hommes. D'autre part, trois études avec la combinaison aspirine-dipyridamole [21-23] et une avec aspirine-RA 233[24] (composé de la famille du dipyridamole) ont révélé que cette médication est inefficace, tout comme d'ailleurs le RA 233,[24] le dipyridamole[12,23] et le flurbuprofen.[23] L'hydroxychloroquine s'est avérée inefficace dans la prévention des thromboses dans une étude sous le double insu par Hume et collaborateurs[25] et incapable d'amplifier l'action de l'aspirine. Toutefois, une seconde étude par Chrisman et collaborateurs[26] chez des patients ayant une fracture ou une intervention chirurgicale orthopédique entre le genou et le pelvis indique une prévention significative des thromboses veineuses profondes. Toutefois, la présence de thromboses n'était investiguée par veinographie que chez les sujets présentant des signes cliniques ou pléthysmographiques de thrombose. Aucun cas d'embolie pulmonaire ne fut observé avec l'hydroxychloroquine, alors que 4 cas ont été enregistrés dans le groupe recevant un placebo.

Une seule étude impliquant la sulfinpyrazone a été rapportée[27] chez un groupe de sujets avec fractures de la hanche et dans un autre après chirurgie pour arthroplastie de la hanche. L'étude conduite en double aveugle et avec randomisation indique un effet favorable de l'association sulfinpyrazone-héparine par rapport au placebo, effet qui n'est toutefois pas statistiquement significatif. De plus, l'incidence dans ce groupe demeure très élevée (36%).

II. Prévention des thromboses veineuses médicales

Den Ottolander et collaborateurs[28] ont rapporté, dans un résumé, une diminution de l'ordre de 29% de l'incidence des thromboses veineuses, décelées par exploration du fibrinogène-I[125], dans une étude avec l'aspirine (1.5 g/jour) associée au RA 233 (1.5 g/jour) comparés au placebo, chez deux groupes de 14 patients en décompensation cardiaque. Toutefois, l'incidence des thromboses demeure élevée (21.4%).

Cette fois, chez des patients atteints de thromboses veineuses récurrentes idiopathiques, Steele et collaborateurs[29,30] rapportent deux études où la sulfinpyrazone (0.8 g/jour) diminue les manifestations thrombotiques. Leur étude la plus récente[30] révèle qu'aucun des 14 patients traités avec la sulfinpyrazone pendant un an n'a récidivé durant cette période, alors que des thromboses réapparurent chez 11 des 13 patients témoins recevant un placebo. Ces résultats confirment en quelque sorte ceux obtenus par Evans et Gent[31] avec la sulfinpyrazone (0.8 g/jour) qui, donnée à double insu à un groupe de 30 malades, dont 20 recevaient un placebo, réduisit l'incidence des thromboses de 40% à 10%. Finalement, Wu et collaborateurs[32] rapportent des résultats similaires avec l'aspirine (1.2 g/jour) associée au dipyridamole (0.2 g/jour) chez 3 patients sur 4 n'ayant pas connu de récidive durant un traitement d'un an, alors que l'année précédente, ils avaient subi 2 à 4 épisodes.

III. Prévention des thrombo-embolies artérielles par les antiagrégants

Les thromboses artérielles constituent une complication importante chez les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques ou de fistules artério-veineuses installées pour hémodialyse. D'autre part, ces phénomènes surviennent lors de cathétérismes cardiaques et la thrombose détermine dans bien des cas la viabilité fonctionnelle des greffons veineux aorto-coronariens et les succès de la chirurgie vasculaire périphérique. Plusieurs études ont été effectuées avec les antiagrégants au cours de ces états cliniques.

Tableau II.
Antiagrégants et prévention des thromboses veineuses à la suite de fractures ou de chirurgie orthopédique

Auteurs/Réf.	Évaluation	Agent	Dose g/jour	Nombre de patients	Fréquence (%) des thromboses
Salzman et coll.[12] (1971)	Clinique	Aspirine	1.2	43	32.6*
		Dipyridamole	0.4	34	76.5
		Warfarine	—	43	32.6*
		Dextran	—	49	24.5*
		—	—	67	58.2
Harris et coll. [13] (1974)	Vénographie	Aspirine	1.2	50	36.0*
		Warfarine	—	51	19.6*
		Dextran	—	56	25.0*
		Héparine	—	15	73.3
Harris et coll.[14] (1977)	Phlébographie	Aspirine	0.6	44	25.0*
		—	—	51	45.0
Soreff et coll.[15] (1975)	Phlébographie	Aspirine	2.0	21	47.0
		—	—	14	36.0
Zekert et coll.[16] (1976)	Clinique	Aspirine	1.5	120	5.8*
		—	—	120	14.1
Schondorf et Hey[17] (1976)	Fibrinogène-I^{125}	Aspirine	0.5**/2 jrs	30	53.0
		Aspirine+ Héparine	0.5**/2 jrs —	30	27.0*
		—	—	15	60.0
Schondorf et Hey[18] (1977)	Phlébographie & Fibrinogène-I^{125}	Aspirine	1.0**	33	58
		Héparine	—	38	11
McKenna et coll.[19] (1976)	Vénographie	Aspirine	3.6	12	8.3*
	Fibrinogène-I^{125}	Aspirine	0.9	9	77.8
		Phlébodynastal***	—	10	10.0*
		—	—	12	75.0
Flicoteaux et coll.[20] (1977)	Fibrinogène-I^{125}	Aspirine+ Héparine	1.0**	20	20.0
		Héparine	—	20	20.0
Dechavanne et coll.[21] (1975)	Fibrinogène-I^{125}	Aspirine+ Dipyridamole	1.5 0.15	20	40.0
		Héparine	—	20	5.0*
		—	—	20	50.0
Silvergleid et coll.[22] (1977)	Veinographie Fibrinogène-I^{125}	Aspirine+ Dipyridamole	1.0 0.225	63	33.0
		—	—	66	24.0
Morris et Mitchell[23] (1977)	Fibrinogène-I^{125}	Dipyridamole	0.3	24	67.0
		Héparine	—	24	50.0
		—	—	24	63.0
		Aspirine+ Dipyridamole	0.9 0.3	32	66.0
		—	—	32	63.0
		Flurbiprofen	0.15	20	60.0
		—	—	20	65.0
Wood et coll.[24] (1973)	Fibrinogène-I^{125}	Aspirine+ RA-233	1.8 0.75	9	100.0
		RA-233+ Placebo	0.75 —	12	92.0
		Placebo	—	9	67.0
Hume et coll.[25] (1977)	Fibrinogène-I^{125} & Phlébographie	Hydroxychloroquine	0.6	20	50.0
		—	—	20	50.0
		Hydroxychloroquine+ Aspirine	0.6 1.3	20	33.3
		Aspirine	1.3	21	25.0
Chrisman et coll.[26] (1976)	Pléthysmographie & Veinographie	Hydroxychloroquine	0.6	50	2.0*
		—	—	50	16.0
Rogers et coll.[27] (1978)	Veinographie & Fibrinogène-I^{125}	Sulfinpyrazone+ Héparine	0.8	36	36.0
		—	—	37	51.0
		Sulfinpyrazone+ Héparine	0.8	14	36.0*
		—	—	16	75.0

*: $p < 0.05$
**: injecté sous forme de lysine-aspirine
***: compression mécanique intermittente.

A. Prothèses valvulaires cardiaques (Tableau III)

L'addition de dipyridamole à l'anticoagulothérapie s'est révélée plus efficace que les anticoagulants seuls à prévenir les thromboembolies chez des sujets avec prothèses valvulaires aortiques et/ou mitrales. Sullivan et collaborateurs,[33,34] dans une étude sous les règles du double aveugle, rapportent, après un an de traitement une incidence de 1.3% chez ceux recevant le dipyridamole et de 14.3% (17.8% mitrale; 6.9% aortique; 20% aortique + mitrale) chez ceux ne recevant que l'anticoagulant. Malgré ces résultats cette étude révèle des taux de mortalité de 11.9% dans le groupe placebo contre 13.9% dans celui avec le dipyridamole. Une autre étude révèle des résultats tout aussi favorables mais elle est ponctuée de plusieurs difficultés. En effet, Arrants et collaborateurs[35] rapportent une diminution de 40% à 2.6% des thrombo-embolies sous ces conditions, mais le groupe contrôle de référence est constitué de 20 cas analysés rétrospectivement et sur une période d'observation plus longue que le groupe étudié. D'autre part, seule une proportion non spécifiée du groupe traité par le dipyridamole recevait des anticoagulants et seuls les accidents thrombo-emboliques survenant hors de l'hôpital étaient retenus. Dans cette étude, on note une diminution de 25% à 15.4% de la mortalité dans le groupe recevant le dipyridamole.

Deux autres études rapportent une diminution des complications thrombo-emboliques sous ces conditions par l'adjonction d'aspirine (0.5 à 1 g/jour) à l'anticoagulothérapie. Dans une étude avec randomisation par Altman et collaborateurs[36] l'aspirine donnée dès le deuxième jour postopératoire réduit l'incidence des phénomènes observés sur une période variant de 6 à 36 mois. L'incidence des complications hémorragiques était comparable entre les deux groupes bien que les hémorragies gastro-intestinales étaient quelque peu plus fréquentes avec l'aspirine. L'étude à double insu par Dale et collaborateurs,[37] chez des patients dont les prothèses valvulaires étaient en place depuis 5 ans et plus, confirme en quelque sorte l'essai précédent. En effet, le pourcentage d'épisodes par cent patients par année passe de 9.32 avec les anticoagulants à 1.76 ($p < 0.01$) avec l'adjonction d'aspirine et ce, sur une période d'observation de 2 ans. Des doses de 1 g par jour d'aspirine étaient alors utilisées et 15 patients ont dû interrompre leur traitement à cause d'hémorragies. Toutefois, ces hémorragies seraient survenues chez ceux dont le thrombotest était inférieur à 10%.

Finalement, une étude par Taguchi et collaborateurs[38] a été conduite avec l'association de fortes doses de dipyridamole et d'aspirine en absence d'anticoagulants. Une première série était composée de malades ayant une prothèse en place depuis 5 ans. L'anticoagulothérapie fut cessée chez ceux alors anticoagulés et les autres non anticoagulés constituèrent le groupe contrôle. Dans l'autre série, les patients n'étaient pas sous thérapie par les anticoagulants et leur prothèse valvulaire était en place depuis un à cinq ans. Dans les deux séries à l'étude, l'incidence fut diminuée considérablement et significativement mais 20% des patients furent retranchés de l'étude à cause des effets secondaires liés à la médication.

B. Fistules, shunts et greffes artério-veineuses

Une étude en double aveugle avec randomisation et croisement chez 45 malades par Kaegi et collaborateurs[39,40] démontre une prévention hautement significative par la sulfinpyrazone (0.6 g/jour) de l'obstruction thrombotique des canules artério-veineuses installées pour hémodialyse. L'incidence par patient par mois est alors diminuée de 0.64 (placebo) à 0.21 ce qui correspond à l'observation de 174 thrombi dans le groupe témoin contre 58 chez ceux recevant la sulfinpyrazone. Ces résultats trouvent confirmation dans la petite étude de Michie et Wombolt[41] qui, chez 8 patients traités pendant 3 mois avec 0.8 g par jour de sulfinpyrazone rapportent l'observation d'un seul thrombus chez 8 malades alors que 3 accidents survinrent chez 8 autres recevant un placebo. Dans

Tableau III

Prévention des thromboembolies artérielles chez le sujet porteur de prothèses valvulaires ou dans les fistules artério-veineuses

Auteurs/Réf.	Conditions cliniques	Agent	Dose g/jour	Nombre de patients	Fréquence (%) des thromboses
Sullivan et coll.[33,34] (1971, 1974)	Prothèses aortiques, mitrales ou les deux	Dipyridamole + Warfarine	0.4	79	1.3*
		Placebo + Warfarine	—	84	14.3
Arrants et Hairston[35] (1972)	Prothèses aortiques, mitrales ou les deux	Dipyridamole + Warfarine	0.2, 0.4	39	2.6
		Warfarine	—	20	40.0
Altman et coll[36]. (1976)	Prothèses aortiques et mitrales	Aspirine + Acénocaumarine	0.5	57	5.2*
		Acénocaumarine	—	65	20.3
Dale et coll.[37] (1977)	Prothèses aortiques	Aspirine + Anticoagulants	1.0	75	2.7*
		Placebo + Anticoagulants	—	73	16.0
Taguchi et coll.[38] (1975)	Prothèses aortiques, mitrales ou les deux; > 5 ans	Dipyridamole + Aspirine	0.45 3.0	54	1.9*
		—	—	55	9.1
	Prothèses aortiques, mitrales ou les deux; 1 à 5 ans	Dipyridamole + Aspirine	0.45 3.0	35	2.9*
		—		34	14.7

*: $p < 0.05$

cette étude, comme dans la précédente, la sulfinpyrazone accorda plus de protection aux hommes qu'aux femmes. Finalement, avec le dipyridamole (0.3 à 0.4 g/jour), Jacques et collaborateurs[42] rapportent les cas de 6 sujets traités pendant un an chez lesquels des thromboses ne furent observées qu'à 3 reprises pendant une année de traitement en comparaison avec 18 durant les 12 mois précédant l'institution du traitement.

C. Cathétérismes cardiaques, greffons veineux aorto-coronariens et revascularisation périphérique

Deux études, l'une chez l'adulte[43] et l'autre chez de jeunes enfants[44] concluent à l'inefficacité de l'aspirine à prévenir les thromboses artérielles lors de cathétérismes cardiaques. Dans l'étude de Hynes et collaborateurs,[43] l'aspirine n'était donnée qu'une seule fois dans la soirée précédant l'examen aux doses de 325 mg (39 sujets) et 650 mg (45 sujets). L'incidence des thromboses fut respectivement 28.2% et 20% en comparaison à 18.2% chez 66 patients recevant un placebo. Dans la seconde étude, l'aspirine fut donnée à raison de 15 mg/kg (maximum 600 mg) dans la soirée précédant l'examen et à trois reprises le jour de l'examen. Une réduction du pouls artériel de plus de 50% fut notée dans 8 cas sur 29 (27.6%) avec l'aspirine et dans 14 cas sur 44 (31.8%) dans le groupe non traité. Bien que les doses utilisées dans la première étude furent modestes, celles de l'étude de Freed et collaborateurs[44] étaient à la fois plus fortes et répétées, mais la protection espérée ne fut pas obtenue.

Le lien déjà établi entre l'obstruction précoce et tardive des greffons aorto-coronariens et les plaquettes, a conduit à deux essais thérapeutiques avec l'aspirine[45] et l'association aspirine-dipyridamole,[46] lesquels ont fait l'objet de comptes rendus sommaires. McEnany et collaborateurs,[45] chez 111 patients totalisant 220 greffons implantés depuis 6 à 40 mois, rapportent que l'aspirine pourrait bénéficier à ces patients, mais les résultats ne sont pas concluants. Dans cette étude avec randomisation, 80% (65/81) des greffons du groupe traité avec l'aspirine demeuraient perméables en comparaison avec 84% (55/65) dans le groupe anticoagulé et 72% (54/74) dans celui recevant un placebo. La dose, le moment et les modalités du traitement avec l'aspirine ne sont pas précisés. Dans le résumé de Pantely et collaborateurs,[46] l'aspirine (0.975 g/jour) combinée au dipyridamole (0.225 g/jour) n'a pas modifié les taux d'occlusion de ces greffons après 6 mois. En effet, 18% (6/33) étaient obstrués dans le groupe recevant les antiagrégants, comparativement à 21% (8/37) et 18% (11/61) respectivement chez ceux anticoagulés et les contrôles non traités. Dans cette étude, il faut noter que le traitement a été institué trois jours après chirurgie et que l'examen angiographique du greffon était effectué après 6 mois. Bon nombre d'obstructions thrombotiques précoces peuvent alors avoir échappé à la thérapie préventive, alors que la durée de l'étude ne permet pas une évaluation suffisante des obstructions tardives. D'autre part, un essai thérapeutique avec randomisation conduit par Blakely et Pogoriler[47] avec la sulfinpyrazone (0.6 g/jour) chez 169 patients suivis pendant 3 ans, indique l'absence d'effet bénéfique de l'antiplaquettaire sur le maintien de la perméabilité fonctionnelle à la suite de chirurgie vasculaire périphérique. Les facteurs retenus furent la claudication, les pouls périphériques, les réadmissions et consultations en chirurgie.

D. Médicales

Diverses observations ont été rapportées chez des patients présentant une ischémie artérielle périphérique et une thrombocytose. L'aspirine (0.3 g à 1.0 g) en dose unique[48-50], et non pas le dipyridamole[48], contrôle de façon prolongée, et après seulement quelques heures, les manifestations récurrentes de douleurs cyanotiques des doigts et des orteils qui sont associées à une thrombocytose et à une agrégation plaquettaire spontanée.

D'autre part, il faut souligner le travail de Kincaïd-Smith[51] qui démontre que l'utilisation conjointe de dipyridamole et d'héparine prévient les thromboses dans les vaisseaux rénaux après transplantation, ainsi que le rétrécissement progressif de ces derniers. Toutefois, aucun groupe contrôle n'a été étudié simultanément et n'impliquant que l'héparine.

IV. Antiagrégants et maladies cérébro-vasculaires (Tableau IV)

A ce jour, 7 essais thérapeutiques ont été publiés sur l'utilisation des antiagrégants dans les maladies cérébro-vasculaires, au cours desquelles la formation de thrombi et d'agrégats plaquettaires et leur embolisation peuvent jouer un rôle prédominant sur la morbidité (ischémie cérébrale transitoire, apoplexie) et les taux de mortalité.

Deux grandes études, l'une effectuée aux Etats-Unis par Fields et collaborateurs[52] et l'autre par un groupe de chercheurs canadiens[53] ont comparé l'aspirine à un placebo, après randomisation chez de nombreux malades et sous les règles du double insu. La première étude révèle que l'aspirine réduit de façon significative l'incidence des ischémies cérébrales transitoires, mais que cette action se révèle principalement chez des patients ayant connu des attaques multiples d'ischémie cérébrale et particulièrement chez les individus présentant, à l'angiographie, des lésions carotidiennes appropriées aux symptômes. L'on n'a pu conclure que l'aspirine puisse réduire l'incidence d'apoplexie et le taux de mortalité chez ces malades. Bien que l'on dénote une tendance favorable dans ce sens, les résultats ne sont pas significatifs sur le plan statistique. Dans cette étude, l'aspirine ne semble pas avoir eu d'effets secondaires significatifs. En plus de l'aspirine, l'étude canadienne impliquait la sulfinpyrazone seule ou combinée à l'aspirine, comparée au placebo. Les résultats de l'étude chez 585 malades indiquent que l'aspirine réduit significativement (19%) le risque d'attaques régulières d'ischémie, d'apoplexie et de mortalité. Toutefois, si les risques de mort et d'apoplexie sont réduits de 30%, cette prévention par l'aspirine demeure effective chez les hommes et non chez les femmes. En effet, alors que ces deux éventualités sont réduites par 48% chez les hommes, on ne peut même pas noter une tendance dans ce sens chez les femmes. D'autre part, la présence de diabète ne prive pas les hommes de l'action bénéfique de l'aspirine, et une meilleure réponse à cet agent a été observée chez ceux n'ayant pas déjà été victimes d'un infarctus du myocarde. Dans cette étude, la sulfinpyrazone n'a pas réduit les risques de manifestations ischémiques, et la diminution de 10% des risques de mortalité et d'apoplexie ne sont pas significatifs. Finalement,

Pr Naprosyn® ou AAS

comme traitement d'attaque de la polyarthrite rhumatoïde et de l'ostéoarthrite

commencer avec

un choix logique

Naprosyn ou AAS
une question de priorités

soulagement de la douleur et de l'inflammation	☑ Naprosyn ☑ AAS
début d'action	☑ Naprosyn ☐ AAS
tolérance	☑ Naprosyn ☐ AAS
fidélité au régime thérapeutique	☑ Naprosyn ☐ AAS

Naprosyn:

(naproxen)

ou

Naprosyn, c'est la priorité au soulagement

Chez 968 malades, rhumatisants ou non, on n'a observé aucune différence statistiquement significative entre Naprosyn et l'aspirine.[1-8]

"... il est évident que l'administration d'une seule dose de 300 mg de naproxen (Naprosyn) a réduit le nombre d'articulations douloureuses et (ou) sensibles ainsi que le nombre de jointures enflées d'une manière comparable à 3,6 g d'aspirine prescrits à raison de 900 mg quatre fois par jour."[4]

"Il est à noter que l'effet initial de 300 mg de naproxen (Naprosyn) est plus important et se fait sentir plus rapidement que celui de 3,6 g d'aspirine."[4]

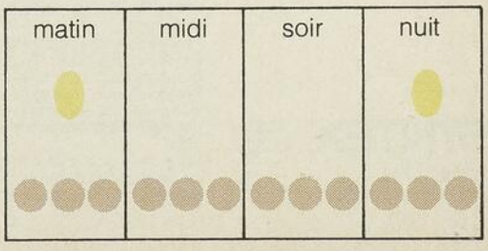
"L'effet analgésique (de Naprosyn) s'est fait sentir quelques heures après l'administration du médicament. Dans la plupart des cas, on a pu démontrer le début de l'activité anti-inflammatoire dans les vingt-quatre à quarante-huit heures qui ont suivi le début du traitement."[4]

"Dans notre étude sur la polyarthrite rhumatoïde (comparaison de l'administration quotidienne de 3,6 g d'aspirine et de 750 mg de naproxen), nous avons trouvé que le naproxen (Naprosyn) provoquait moins de micro-saignements que l'aspirine..."[10]

"...On a noté que les effets secondaires provoqués par le naproxen (Naprosyn) étaient nettement moins fréquents et moins graves que ceux causés par l'aspirine."[10]

1 comprimé de 250 mg de Naprosyn deux fois par jour

3 comprimés de 5 gr d'aspirine quatre fois par jour



Naprosyn

comme traitement d'attaque de la polyarthrite rhumatoïde et de l'ostéoarthrite

- ☑ efficacité aussi grande que celle de l'AAS
- ☑ début d'action plus rapide
- ☑ meilleure tolérance
- ☑ posologie bi-quotidienne plus pratique

RÉSUMÉ POSOLOGIQUE

Classification thérapeutique
Agent anti-inflammatoire oral, à propriétés analgésiques et antipyrétiques.

Indications
Ostéoarthrite, polyarthrite rhumatoïde, spondylite ankylosante.

Contre-indications
Ulcère peptique en évolution, inflammation du tube digestif. Hypersensibilité au médicament. Personnes chez qui l'aspirine ou d'autres médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiques provoquent l'asthme, la rhinite ou l'urticaire.

Mise en garde
L'innocuité de Naprosyn n'a pas été établie chez les femmes enceintes, les nourrices et les enfants. Par conséquent, on recommande de ne pas l'administrer à ces patients.

Précautions
Administrer Naprosyn sous surveillance étroite aux patients qui sont sujets aux irritations du tube digestif, à ceux qui présentent une diverticulose et à ceux qui ont un antécédent d'ulcère peptique. Naprosyn peut déplacer de leurs sites de liaison d'autres médicaments liés à l'albumine et causer ainsi des interactions médicamenteuses. Par exemple, les personnes qui prennent de la bishydroxycoumarine, de la warfarine, de l'hydantoïne, des sulfamides ou des sulfonylurées doivent être surveillées de très près pour déceler tout signe de surdosage ou de toxicité, si l'on ajoute Naprosyn à leur régime thérapeutique.
Chez quelques patients, on a constaté un oedème périphérique bénin. Par conséquent, les patients dont la fonction cardiaque est diminuée devraient être gardés en observation s'ils prennent Naprosyn. Le médecin doit se rappeler que les effets anti-inflammatoires, analgésiques et anti-pyrétiques de Naprosyn peuvent masquer les signes ordinaires d'une infection. Naprosyn est excrété dans l'urine surtout et devrait être administré avec prudence aux insuffisants rénaux. Naprosyn peut augmenter les taux urinaires de stéroïdes 17-cétogènes à cause de l'interaction entre le naproxène ou ses métabolites et le *m*-dinitrobenzène utilisé dans ce dosage. On conseille donc de suspendre le traitement au Naprosyn 48 heures avant de pratiquer des tests de la fonction surrénalienne.

Réactions adverses
Tube digestif: saignements gastro-intestinaux peu fréquents, avec ou sans ulcération. Dans certains cas, il a été difficile d'établir leur rapport avec Naprosyn. Autres réactions adverses, par ordre décroissant de fréquence; pyrosis, constipation, douleur abdominale, nausée, diarrhée, dyspepsie, diverticulite. Seules quelques-unes ont été assez graves pour interrompre le traitement.
Peau: les éruptions ont été relativement rares et en général elles ont disparu à l'arrêt du traitement. Autres réactions par ordre décroissant de fréquence: prurit, sudation, purpura. L'oedème angioneurotique a été observé rarement.
Système nerveux central: céphalée, étourdissements, somnolence, dépression et fatique occasionnels. Chez quelques patients seulement, ces effets (céphalée, étourdissements) ont été assez graves pour interrompre le traitement.
Sang: bien qu'aucun rapport causal n'ait été établi, on a signalé de rares cas de thrombocytopénie ou de leucopénie.
Système cardio-vasculaire: dyspnée, oedème périphérique bénin, ecchymoses et palpitations ont été signalées rarement.
Système hépatique: on a rapporté un cas de jaunisse avec Naprosyn qui réapparu à la suite d'une administration ultérieure; cependant aucun lien causal avec ce médicament n'a pu être établi avec certitude.
Vue et audition: on a signalé quelques anomalies oculaires comprenant altérations de la cornée, des opacités du cristallin, la dégénérescence maculaire et une vision trouble mais leur rapport avec Naprosyn n'a pas établi. On a signalé quelques cas de tinnitus bénins ou modérément gra
Bouche et gorge: quelques maux de gorge graves ont été observés mais rapport avec Naprosyn n'a pas été établi.
Epreuves de laboratoire: dans l'étude du temps de saignement, il faut se rappeler que Naprosyn diminue l'agrégation plaquettaire et prolonge le te de saignement. On a relevé des anomalies isolées dans d'autres épreuve laboratoire pendant un traitement au Naprosyn, mais aucune tendance n'a été notée qui permette de conclure à une toxicité possible.

Posologie et administration
Dans l'ostéoarthrite, la polyarthrite rhumatoïde et la spondylite ankylosant dose quotidienne ordinaire est de 500 mg par jour. Cette dose quotidien peut être augmentée à 750 mg ou diminuée, selon la réaction du malade n'est pas nécessaire d'administrer Naprosyn plus de deux fois par jour.

Présentation
Comprimés ovals, biconvexes, gravés d'un N sur une face et de SYNTE l'autre. Chaque comprimé vert pâle contient 125 mg de naproxen. Flacon 100 et 500 comprimés. Chaque comprimé jaune contient 250 mg de nap roxen. Flacons de 50 et 250 comprimés.
Une monographie est disponible sur demande.

Références

1. Se, S. et coll.: Clinical Effect of Naproxen. *New Med. J. 18 (9):* 101-3, 1
2. Hill, H.F.H. et coll.: Naproxen. A New Non-Hormonal Anti-Inflammatory Agent. Studies in Rheumatoid Arthritis. *Ann. Rheum. Dis 33(1):* 12-19, 19
3. Diamond, H.: Naproxen and Aspirin in Rheumatoid Arthritis: A Multicen Double-Blind Cross-Over Comparison Study. *J. Clin. Pharmacol. 15(4 pa* 335-9, 1975.
4. Katona, G. et coll.: The Treatment of Rheumatoid Arthritis. A New Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug, Naproxen. *Clin. Trials J. 8(4):* 3-7, 1971
5. Tompkins, R.B. et coll.: Double-Blind Cross-Over Trial of Naproxen and Aspirin in Patients with Rheumatoid Arthritis. (précis) XIII Int. Congr. Rheumatology, Kyoto, Japon. 30 sept.-6 oct. 1973. Int. Congr. Ser. 299. E *cerpta Medica Foundation.* Amsterdam 1973 pp. 149.
6. Alexander, S.J.: Clinical Experience with Naproxen in Rheumatoid Arth *Arch. Intern. Med. 135(11):* 1429-35, 1975.
7. Bowers, D.E. et coll.: Naproxen in Rheumatoid Arthritis. A Controlled T *Ann Intern Med. 83(4):* 470-5, Oct. 1975.
8. Willkens, R.F. et coll.: Combination Therapy with Naproxen and Aspirin Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum. 19(4):* 677-82, juillet-août 1976.
9. Lussier A., Arsenault A., Varady J: Gastro-intestinal Microbleeding afte Aspirin and Naproxen. *Clinical Pharmacologic Therapy 23:* 402-407, Apr 1978.
10. Melton J.W. et coll.: Naproxen vs Aspirin in Osteoarthritis of the Hip a Knee. *Journal of Rheumatology 5:* 338-346, 1978.

SYNTEX
Syntex Ltée
Montréal, Québec

MEMBRE ACIM
PAAB CCPP

NP-3-79-G

aucun effet antagoniste ou de synergie significatif n'a été observé entre l'aspirine et la sulfinpyrazone.

Ces deux études avec l'aspirine confirment en quelque sorte les résultats de l'analyse rétrospective de Dyken et collaborateurs[54] lesquels avaient observé une importante diminution des manifestations d'ischémie cérébrale transitoire chez des patients (principalement des hommes) traités avec l'aspirine et dont 81% présentaient des irrégularités ou l'ulcération d'une plaque athérosclérotique dans l'artère carotide interne appropriée. Toutefois, l'étude canadienne avec la sulfinpyrazone va à l'encontre de l'étude à double insu de Blakely et Gent[55] chez des sujets âgés hospitalisés avec diagnostic d'apoplexie. Dans cette étude d'une durée de 4 ans, la sulfinpyrazone diminuait de façon significative la mortalité de cause vasculaire chez ces malades. D'autre part, Evans et Gent[31] dans une belle étude croisée à double insu chez 20 patients, ont étudié durant une courte période de 6 semaines, l'effet de la sulfinpyrazone sur la récurrence d'amaurose fugace. Une prévention significative était obtenue et le taux d'épisodes, par oeil et par patient, durant la période, s'établissait à 0.5 avec la sulfinpyrazone comparativement à 2.7 ($p < 0.001$) avec le placebo.

Pour sa part, le dipyridamole a fait l'objet d'une étude en double aveugle chez 139 patients souffrant d'une maladie cérébro-vasculaire établie.[56] Administré dans un premier temps (14 mois) à la dose 0.4 g par jour, aucune diminution significative n'était observée en regard du nombre de patients traités ayant récidivé par de nombreux épisodes d'ischémie transitoire ou d'apoplexie. De même, le dipyridamole administré à la très forte dose de 0.8 g par jour pendant 11 mois additionnels n'a su réduire la récurrence de ces manifestations. De son côté, et dans des circonstances analogues, Acheson et Hutchison[57] rapportent l'échec du clofibrate pour réduire l'incidence des épisodes d'ischémie cérébrale transitoire chez 95 patients traités à double insu. En effet, 66% des patients traités développèrent de nouveaux épisodes comparativement à 60% dans le groupe témoin.

Quatre autres essais d'envergure impliquant l'aspirine, la sulfinpyrazone et le dipyridamole sont présentement en cours et les résultats de certains devraient être communiqués au cours de l'année qui vient.

V. Antiagrégants et maladie coronarienne (Tableaux V et VI)

Bien que la thrombose coronarienne ne soit pas le facteur étiologique unique de l'infarctus du myocarde, il demeure qu'elle représente un mécanisme important aussi bien dans sa provocation que dans son évolution. D'autre part, la présence d'agrégats ou microthrombi dans la circulation coronarienne dans les cas de mort subite et la progression de l'athérosclérose sont autant de raisons qui expliquent l'intérêt que suscitent les antiagrégants à l'égard de la maladie coronarienne.

Certaines études rétrospectives[58-60] ont rapporté une relation inverse entre l'utilisation régulière d'aspirine et la fréquence d'infarctus du myocarde. Toutefois, les premières études prospectives d'envergure ont été conduites avec le clofibrate, agent hypolipémiant et antiplaquettaire.

L'étude à double insu de Newcastle[61] chez 474 sujets avec diagnostic d'angine, d'infarctus du myocarde ou les deux à la fois, révèle que le clofibrate diminue les taux de mortalité et l'incidence d'infarctus uniquement chez les angineux. Le taux de mort subite est significativement plus faible dans le groupe traité et aucune relation n'a pu être établie entre l'effet du clofibrate sur la lipémie et son action préventive. Il faut

Tableau IV
Antiagrégants et prévention des complications cérébrovasculaires

Auteurs/Réf.	Maladie	Agent	Dose g/jour	Nombre de patients	Récurrence (%) de la maladie		
Acheson et coll.[57] (1969)	**ICT + ***ACV	Dipyridamole	0.4	69	49.3		
			—	70	57.1		
			0.8	57	29.8		
			—	63	33.3		
Acheson et coll.[58] (1972)	ICT + ACV	Clofibrate	1.2	47	66.0		
		—	—	48	60.4		
Evans et Gent[56] (1972)	Amaurose fugace	Sulfinpyrazone	0.8	20	25.0*		
		—	—	20	90.0		
Dyken et coll.[54] (1973)	ICT	Aspirine	0.6	15	13.0*		
		—	—	11	82.0		
					% Mortalité		
Blakely et Gent[55] (1975)	ACV	Sulfinpyrazone	0.6	30	38*		
		—	—	41	58		
					ICT(%)	ACV(%)	Mortalité(%)
Fields et coll.[52] (1977)	ICT	Aspirine	1.3	88	9.1*	5.7	2.2
		Placebo		90	22.2	8.9	6.7
					ICT	ACV et Mortalité (%)	
						Tous	Hommes
Can. Coop. Study[53] Group (1978)	ICT	Sulfinpyrazone	0.8	156	64.7	24.3	29.5
		Aspirine	1.3	144	57.6	18.1	17.3
		Sulfinpyrazone +	0.8	146	59.5	13.7	11.7
		Aspirine	1.3				
		Placebo	—	139	66.9	21.6	24.2

*: $p < 0.05$; **ICT: Ischémie cérébrale transitoire; *** ACV: Accident cérébrovasculaire.

noter que dans cette étude à long terme, tous les sujets avec infarctus récent de moins de 6 semaines ont été exclus. Dans une seconde étude effectuée par la "Scottish Society of Physicians"[62], étaient admis les patients ayant eu un infarctus du myocarde 8 à 16 semaines plus tôt et des sujets angineux depuis 3 mois à 2 ans, ou encore ceux présentant une histoire d'infarctus récent avec angine pré-existante. Les résultats chez 350 sujets indiquent que le clofibrate abaisse de 62% le taux de mortalité chez les malades angineux mais qu'aucun effet significatif n'est observé chez ceux avec infarctus. La fréquence des nouveaux infarctus non fatals chez ceux souffrant d'angine ou d'infarctus n'est pas réduite de façon significative mais elle est diminuée de l'ordre de 44% lorsque tous les groupes de patients traités au clofibrate sont combinés et comparés globalement au groupe témoin.

Le rapport du *Coronary Drug Project*[63] avec le clofibrate chez des hommes présentant un infarctus du myocarde documenté (> 3 mois), indique l'absence d'effet significatif de cet agent sur la mortalité totale ou de cause spécifique. Toutefois, le taux de mortalité d'origine coronarienne et celui des infarctus non fatals étaient plus faibles avec le clofibrate, mais les résultats ne sont pas significatifs statistiquement. Etrangement, une augmentation significative de l'incidence des thromboembolies, de l'angine, de la claudication intermittente et des arythmies cardiaques a été notée dans le groupe traité au clofibrate, de même qu'un taux plus élevé d'événements cardiovasculaires non fatals.

Ces études démontrent de façon convaincante que le clofibrate n'exerce pas les effets espérés chez les sujets avec infarctus du myocarde, sans toutefois exclure une efficacité possible chez des patients avec angine seule. Une réponse partielle à cette question est fournie par l'étude internationale pour la prévention de la maladie coronarienne par le clofibrate.[64] Cette étude conduite chez des hommes normaux d'âge moyen dont les niveaux sériques de cholestérol se situaient dans le tiers supérieur de la distribution d'une population de 15,745 sujets, indique que le clofibrate diminue de 20% ($p < 0.05$) l'incidence de la maladie coronarienne par rapport au groupe placebo et que cette réduction est attribuable strictement à une réduction des infarctus du myocarde non fatals. En effet, l'incidence des infarctus fatals était la même dans les deux groupes et il en est de même pour l'incidence de l'angine. Toutefois, il faut noter que le nombre total des mortalités était significativement plus élevé ($p < 0.05$) dans le groupe recevant le clofibrate, rendant cet agent non recommandable pour la prévention de la maladie sur de semblables populations.

Malgré de nombreuses études faites avec le dipyridamole en tant qu'agent vasodilatateur aucune ne fait d'évaluation satisfaisante de son effet sur la fréquence de l'infarctus du myocarde. Une seule étude en ce sens, conduite par Gent et collaborateurs[65] rapporte un taux plus élevé de mortalité chez 51 patients en phase aiguë d'infarctus traités avec 0.4 g par jour de dipyridamole que dans un groupe témoin recevant un placebo.

Trois grands essais thérapeutiques avec l'aspirine sur la récidive d'infarctus du myocarde ont été effectués. Elwood et collaborateurs[66] ont rapporté un taux de mortalité plus faible dans un groupe traité avec 300 mg/jour d'aspirine (12% après 6 mois et 25% après 12 mois) mais les résultats ne sont pas concluants. Toutefois, si l'on ne retient pour analyse que les 579 sujets ayant été admis dans l'étude moins de 6 semaines après leur infarctus, le taux de mortalité dans le groupe traité à l'aspi-

Table V
Antiagrégants et maladie coronarienne. A) Clofibrate et Dipyridamole

Auteurs/Réf.	Maladie	Agent	Nombre de patients	Mortalité (%)	Infarctus du myocarde (%)
				(%/1200/mois)	(%/1200/mois)
Newcastle[61] (1971)	Angine	Clofibrate (1.5-2g/jour)	94	1.87	3.12*
		Placebo	101	3.99	7.05
	Infarctus	Clofibrate	55	4.30	6.45
		Placebo	60	3.64	6.37
	Angine + Infarctus	Clofibrate	89	3.36*	6.45
		Placebo	91	7.87	9.33
Scottish Society[62] (1971)	Angine	Clofibrate (1.6-2g/jour)	90	1.54	2.46
		Placebo	104	2.40	2.93
	Infarctus	Clofibrate	203	4.04	4.35
		Placebo	200	2.14	3.71
	Angine + Infarctus	Clofibrate	57	1.44*	3.84*
		Placebo	63	6.86	8.82
Coronary Drug Project[63] (1975)	Infarctus	Clofibrate (1.8 g/jour)	1,103	25.5	28.0
		Placebo	2,789	25.4	30.1
Oliver et coll.[64] (1978)	—	Clofibrate (1.6 g/jour)	5,331	3.0*	3.1
		Placebo	5,296	2.4	3.9
Gent et coll.[65]	Infarctus récent	Dipyridamole (0.4 g/jour)	51	15.7	—
		Placebo	52	5.8	—

*: $p < 0.05$

rine n'est que de 7.8% comparativement à 13% dans le groupe placebo. Ce résultat serait significatif statistiquement. D'autre part, ceux inclus dans l'étude plus de 6 semaines après leur infarctus, présentent une incidence de 8.8% (aspirine) et de 8.3% (placebo).

Cet effet précoce de l'aspirine après l'infarctus n'a pas été vérifié dans la seconde étude par le *Coronary Drug Project*[67] étant donné que les patients étudiés étaient ceux déjà impliqués dans une étude antérieure avec les oestrogènes et la dextrothyroxine. Chez ces patients avec infarctus du myocarde, une diminution non significative de la mortalité totale fut observée. Bien que les effets secondaire aient été plus fréquents dans le groupe traité à l'aspirine, il n'y a apparemment pas eu d'incidence excessive d'aggravation ou de développement d'ulcères peptiques. L'étude conjointe Allemagne-Autriche[68], récemment publiée, indique une réduction significative par l'aspirine de la mortalité liée à la récidive d'infarctus. Cette étude était composée de patients (78.5% d'hommes) ayant survécu 4 à 6 semaines à un premier infarctus et suivis pendant 2 ans. L'incidence des infarctus fatals et non fatals était plus faible dans le groupe aspirine mais de façon non significative. La fréquence des troubles gastriques était significativement plus élevée dans le groupe aspirine et celle des hémorragies comparable à celle observée dans un groupe anticoagulé étudié au même moment.

La première étude impliquant la sulfinpyrazone fut conduite par Blakely et Gent[55] sur une période de 4 ans chez des vieillards avec histoire d'infarctus (± apoplexie). La mortalité d'origine vasculaire fut seulement de 16% chez les sujets traités comparativement à 57% chez ceux recevant le placebo. Toutefois, si l'on retient seulement pour analyse les 82 patients ayant une histoire d'infarctus, on observe que la sulfinpyrazone augmente le taux de survie, mais l'échantillonnage devenant trop petit, il ne permet ni conclusion, ni comparaison statistique. Récemment, un premier compte rendu était publié de la première étape de l'importante étude randomisée à double insu de la sulfinpyrazone (800 mg/jour) comparée à un placebo pour la prévention de la mortalité d'origine cardiaque et de la récidive d'infarctus du myocarde.[69] Les 1,475 patients furent admis dans l'étude 25 à 35 jours après un infarctus du myocarde bien documenté et les patients suivis en moyenne 8.4 mois. Les résultats indiquent un effet thérapeutique favorable de la sulfinpyrazone qui prévient d'environ 50% la mortalité d'origine cardiaque et les morts subites d'origine cardiaque chez des patients avec infarctus récent. Un résultat fragmentaire après 2 ans[70] apparaît indiquer que la sulfinpyrazone ne modifie pas les taux de mortalité (totale et subite) au cours de la deuxième année suivant un infarctus. Donc, la sulfinpyrazone doit intervenir tôt après l'infarctus afin d'exercer son effet protecteur, lequel n'est pas lié à une prévention de l'infarctus du myocarde, comme il était théoriquement anticipé. En effet, bien que le nombre de récidives d'infarctus dans cette étude soit trop petit pour une analyse objective, il demeure que la sulfinpyrazone n'en a pas atténué l'incidence de façon indicative.

Enfin, d'autres études impliquant la sulfinpyrazone, l'aspirine et l'association aspirine - dipyridamole ainsi que le dipyridamole feront l'objet de comptes rendus prochains.

Conclusion

Beaucoup d'incertitude demeure quant à l'efficacité des antiagrégants pour la prévention des thromboses veineuses postopératoires. Seule l'aspirine a été étudiée convenablement et certains résultats sont contradictoires. Globalement, l'aspirine pourrait réduire les thromboses veineuses et embolies pulmonaires à la suite de chirurgies de la hanche, mais son effet protecteur est limité et n'apparaît pas supérieur aux anticoagulants oraux. De plus, son effet est plus marqué, sinon exclusif, chez les mâles. Pour sa part, l'hydroxychloroquine apparaît efficace à la suite de chirurgie générale, mais ces résultats devront être confirmés par d'autres études, étant donné l'apparente contradiction dans ses effets à la suite de chirurgie de la hanche. Les autres agents étudiés ne se sont pas révélés efficaces ou leur étude est trop limitée pour en permettre une juste appréciation. Relativement aux thromboses veineuses récurren-

Tableau VI
Antiagrégants et maladie coronarienne. B) Aspirine et sulfinpyrazone

Auteurs/Réf.	Maladie	Agent	Nombre de patients	Mortalité (%)		Infarctus du myocarde (%)
Elwood et coll.[66] (1974)	Second infarctus du myocarde	Aspirine (0.3 g/jour)	566	8.3		—
		Placebo	560	10.9		—
Coronary Drug Project Research Group[67] (1976)	Infarctus du myocarde	Aspirine (.972g/jour)	758	5.8		8.0
		Placebo	771	8.3		10.2
				Totale	Cardiaque	
Breddin et coll.[68] (1979)	Infarctus du myocarde	Aspirine (1.5 g/jour)	317	8.5	4.1*	5.0
		Placebo	309	10.4	7.1	8.1
Blakely et Gent[55]	Infarctus du myocarde ancien ± Apoplexie	Sulfinpyrazone (0.6 g/jour)	31	16.0*		—
		Placebo	29	57.0		—
				Totale	Subite	
Anturane Reinfarction trial research group[69] (1978)	Infarctus du myocarde	Sulfinpyrazone (0.8 g/jour)	733	5.1*	2.7*	1.2
		Placebo	742	9.5	6.3	1.6

*: $p < 0.05$

tes, la sulfinpyrazone et l'association aspirine-dipyridamole semblent avoir des effets favorables mais des essais thérapeutiques bien conduits et confirmant ces observations sont nécessaires.

Sur la thrombose artérielle, phénomène dans lequel les plaquettes jouent un rôle prédominant, les antiplaquettaires connaissent un sort meilleur. Le dipyridamole ainsi que l'aspirine, lorsque donnés conjointement avec les anticoagulants, réduisent la fréquence des thrombo-embolies chez les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques alors que la sulfinpyrazone apparaît efficace à prévenir l'occlusion des fistules artério-veineuses installées pour hémodialyse chronique. D'autre part, l'aspirine soulagerait les patients présentant un syndrome d'ischémie périphérique avec thrombocytose et agrégation spontanée.

Au cours des maladies cérébro-vasculaires, l'aspirine réduirait le nombre des manifestations d'ischémie cérébrale transitoire, l'apoplexie et la mort mais son action est réservée principalement aux malades présentant au départ de multiples attaques et ayant à l'angiographie des lésions carotidiennes appropriées aux symptômes. D'autre part, seuls les mâles apparaissent bénéficier du traitement par l'aspirine et une moins bonne prévention est obtenue chez ceux ayant déjà été victimes d'un infarctus du myocarde.

Présentement, il n'existe aucune évidence certaine pour affirmer que les antiplaquettaires influencent favorablement l'évolution à long terme de la maladie coronarienne. Les résultats avec l'aspirine sont toutefois prometteurs. D'un autre côté, la sulfinpyrazone s'est avérée capable de réduire sensiblement l'incidence de mort subite au cours de la première année suivant un infarctus du myocarde.

Plusieurs études importantes se poursuivent présentement avec ces divers agents chez des malades de pathologies différentes. Ces résultats sont attendus avec anxiété puisqu'ils pourront éclairer le futur de l'approche thérapeutique des antiagrégants étant donné qu'aucun des résultats acquis avec l'un ou l'autre de ces agents ne justifie la généralisation de son usage à des situations cliniques qui n'ont pas encore fait l'objet d'études sérieuses démontrant leur efficacité et l'absence d'effets adverses.

Résumé

Les possibilités prophylactiques des antiplaquettaires (aspirine, sulfinpyrazone, dipyridamole, hydroxychloroquine) dans la prévention clinique des thromboses veineuses et artérielles, de même que dans les maladies cérébro-vasculaires et coronariennes, sont analysées de façon critique à la lumière des résultats des essais thérapeutiques déjà accomplis. Ce document d'information est avant tout destiné à tous les praticiens qui s'interrogent sur le bien fondé de la thérapie antiplaquettaire chez certains malades, sujet qui d'ailleurs demeure en évolution constante.

Summary

A critical analysis of prophylaxis by antiplatelet drugs (aspirin, sulfinpyrazone, clofibrate, dipyridamole, hydroxychloroquine) of thrombosis in various clinical situations including cerebrovascular and coronary artery diseases has been carried out in the light of the results from the completed therapeutic trials of these drugs. This review is intended for physicians seeking for information regarding antiplatelet therapy, a subject which remains in development.

Bibliographie

1. O'Brien, J.R., Tulevski, V. et Etherington, M.: Two in vivo studies comparing high and low aspirin dosage. Lancet, 1: 399-400, 1971.
2. Report of the Steering Committee, British Medical Research Council. Effect of aspirin on postoperative venous thrombosis. Lancet, 2: 441-445, 1972.
3. Loew, D., Wellmer, H.K., Baer, V. et coll.: Postoperative thromboemlic-prophylaxe mit acetyl-salycylsaure. Dtsch. Med. Wschr., 99: 565-572, 1974.
4. Clagett, G.P., Schneider, P., Rosoff, C.B. et coll.: The influence of aspirin on postoperative platelet kinetics and venous thrombosis. Surgery, 77: 61-74, 1975.
5. Loew, D., Brucke, P., Simma, W. et coll.: Acetysalicylic acid, low dose herapin and a combination of both substances in the prevention of postoperative thromboembolism. Thromb. Res., 11: 81-86, 1977.
6. Renney, J.T.G., O' Sullivan, E.F. et Burke, P.F.: Prevention of postoperative deep vein thrombosis with dipyridamole and aspirin. Brit. Med. J., 2: 992-994, 1976.
7. Plante, J., Boneu, B., Vaysse, C. et coll.: Dipyridamole versus low doses of heparin in the prophylaxis of deep venous thrombosis in abdominal surgery. Thromb. Res., 14: 399-403, 1979.
8. Browse, N.L. et Hall, J.H.: Effect of dipyridamole on the incidence of clinically detectable deep vein thrombosis. Lancet, 2: 718-720, 1969.
9. Carter, A.E., Eban, R. et Perrett, R.D.: Prevention of postoperative deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Brit. Med. J., 1: 312-314, 1971.
10. Carter, A.E. et Eban, R.: Prevention of postoperative deep vein thrombosis in leg by orally administered hydroxychloroquine sulphate. Brit. Med. J., 3: 94-95, 1974.
11. Gruber, U.F., Buser, P., Frick, J. et coll.: Sulfinpyrazone and postoperative deep vein thrombosis. Europ. Surg. Res., 9: 303-310, 1977.
12. Salzman, E.W., Harris, W.H. et De Sanctis, R.W.: Reduction in venous thromboembolism by agents affecting platelet function. N. Engl. J. Med., 284: 1287-1292, 1971.
13. Harris, W.H., Salzman, E.W., Athanasoulis, C.A. et coll.: Comparison of warfarin, low-molecular weight dextran, aspirin and subcutaneous heparin in prevention of venous thromboembolism following total hip replacement. J. Bone Joint. Surg., 56: 1552-1562, 1974.
14. Harris, W.H., Salzman, E.W., Athanasoulis, C.A. et coll.: Aspirin prophylaxis of venous thromboembolism after total hip replacement. N. Engl. J. Med., 297: 1246-1249, 1977.
15. Soreff, J., Johnsson, H., Dierner, L. et coll.: Acetylsalicylic acid in a trial to diminish thromboembolic complications after elective hip surgery. Acta Orthop. Scand., 46: 246-255, 1975.
16. Zekert, F., Kohn, P. et Vormittag, E.: Eine randomisierte studie über die postoperative thromboseserprophylaxe mit acetylsalicylsaüre. Med. Welt., 27: 1372-1373, 1976.
17. Schondorf, T.H. et Hey, D.: Combined administration of low dose heparin and aspirin as prophylaxis of deep vein thrombosis after hip joint surgery. Hemostasis, 5: 250-257, 1976.
18. Schondorf, T.H. et Hey, D.: Modified low dose heparin prophylaxis to reduce thrombosis after hip joint operation. Thromb. Res., 12: 153-163, 1977.

19. McKenna, R., Bachman, F., Galante, J. et coll.: Incidence and prevention of thromboembolism after total knee replacement. Clin. Res., 24: 572A, 1976.
20. Flicoteaux, H., Kher, A., Jean, N. et coll.: Comparison of low dose heparin and low dose heparin combined with aspirin in prevention of deep vein thrombosis after total hip replacement. Pathol. Bio., 25: 55-58, 1977.
21. Dechavanne, M., Ville, D., Viala, J.J. et coll.: Controlled trial of platelet anti-aggregating agents and subcutaneous heparin in prevention of postoperative deep vein thrombosis in high risk patients. Haemostasis, 4: 94-100, 1975.
22. Silvergleid, A.J., Bernstein, R., Burton, D.S. et coll.: Aspirin-persantin prophylaxis in elective total hip replacement. Thromb. Hemost., 38: 166, 1977.
23. Morris, G.K. et Mitchell, J.R.A.: Preventing venous thromboembolism in elderly patients with hip fractures: studies of low-dose heparin, dipyridamole, aspirin and flurbiprofen. Brit. Med. J., 1: 535-537, 1977.
24. Wood, E.H., Prentice, C.R.M., McGrauther, D.A. et coll.: Trial of aspirin and RA-233 in prevention of post-operative deep vein thrombosis. Thromb. Diath. Haemorrh., 30: 18-24, 1973.
25. Hume, M., Bierbaum, B., Kuriakose, T.X. et coll.: Prevention of postoperative thrombosis by aspirin. Amer. J. Surg., 133: 420-422, 1977.
26. Chrisman, O.D., Snook, G.A., Wilson, T.C. et coll.: Prevention of venous thromboembolism by administration of hydroxychloroquine. J. Bone Joint. Surg., 58A: 918-920, 1976.
27. Rogers, P.H., Walsh, P.N., Marder, V.J. et coll.: Controlled trial of low-dose heparin and sulfinpyrazone to prevent venous thromboembolism after operation on the hip. J. Bone Joint. Surg., 60: 758-762, 1978.
28. Den Ottolander, G.J.H., Van der Maas, A.P.C. et Venn, M.P.: The preventive value against venous thrombosis by treatment with ASA and RA-233 in patients with decompensated heart disease (abstract). IIIrd Congress, International Society on Thrombosis and Hemostasis, Washington, D.C., 1972, p 414.
29. Steele, P.P., Weily, H.S. et Genton E.: Platelet survival and adhesiveness in recurrent venous thrombosis. N. Engl. J. Med., 288: 1148-1152, 1973.
30. Steele, P.P., Ellis, J. et Genton E.: Effects of platelet suppressant, anticoagulant and fibrinolytic therapy in patients with recurrent venous thrombosis. Amer. J. Med., 64: 441-445, 1978.
31. Evans, G. et Gent, M.: Effect of platelet suppressive drugs on arterial and venous thromboembolism. Dans: Platelets, Drugs and Thrombosis, J. Hirsh, J.F. Cade, A.S. Gallus et E. Schönbaum, Eds. S. Karger, Basel, 1975, pp 258-262.
32. Wu, K.K., Barnes, R.W. et Hoak, J.C.: Platelet hyperaggregability in idiopathic recurrent deep vein thrombosis. Circulation, 53: 687-691, 1976.
33. Sullivan, J.M., Harken, D.E. et Gorlin, R.: Pharmacologic control of thromboembolic complications of cardiac-valve replacement. A preliminary report. N. Engl. J. Med., 279: 576-580, 1968.
34. Sullivan, J.M., Harken, D.E. et Gorlin, R.: Pharmacologic control of thromboembolic complications of cardiac-valve replacement. N. Engl. J. Med., 284: 1391-1394, 1971.
35. Arrants, J.E. et Hairston, P.: Use of persantine in preventing thromboembolism following valve replacement. Amer. Surg., 38: 432-435, 1972.
36. Altman, R., Boullon, F., Rouvier, J. coll.: Aspirin and prophylaxis of thromboembolic complications in patients with substitute heart valves. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 72: 127-129, 1976.
37. Dale, J., Myhre, E., Storstein, O. et coll.: Prevention of arterial thromboembolism with acetylsalicylic acid. A controlled clinical study in patients with aortic ball valves. Amer. Heart J., 94: 101-111, 1977.
38. Taguchi, K., Matsumura, H., Washizu, T. et coll.: Effect of athrombogenic therapy, especially high dose of therapy of dipyridamole after prosthetic valve replacement. J. Cardiovasc. Surg., 16: 8-15, 1975.
39. Kaegi, A., Pineo, G.F., Shimizu, A. et coll.: Arteriovenous-shunt thrombosis. Prevention by sulfinpyrazone. N. Engl. J. Med., 290: 304-306, 1974.
40. Kaegi, A., Pineo, G.F., Shimizu, A. et coll.: The role of sulfinpyrazone in the prevention of arteriovenous shunt thrombosis. Circulation, 52: 497-499, 1975.
41. Michie, D.D. et Wombolt, D.G.: Use of sulfinpyrazone to prevent thrombus formation in arteriovenous fistulas and bovine grafts of patients on chronic hemodialysis. Cur. Ther. Res., 22: 196-204, 1977.
42. Jacques, C., Drueke, T., Nedellec, J. et coll.: Les anomalies de l'hémostase chez les sujets en hémodialyse chronique notamment compliquée de thromboses itératives des fistules artérioveineuses. Effet du dipyridamole. Path. Biol., 24: Suppl: 27-32, 1976.
43. Hynes, K., Gau, G.T., Rutherford, B.D. et coll.: Effects of aspirin on brachial artery occlusion following brachial arterotomy for coronary arteriography. Circulation, 47: 554-557, 1973.
44. Freed, M., Rosenthal, A. et Fyler, D.: Attempts to reduce arterial thrombosis after cardiac catheterization in children: use of percutaneous technique and aspirin. Amer. Heart J., 87: 283-286, 1974.
45. McEnany, T., De Sanctis, R.W., Harthorne, W. et coll., Effect of antithrombotic therapy of aortocoronary vein graft patency rates (abstract). Circulation 53 and 54: Suppl. II: 124, 1976.
46. Pantely, G., Goodnight, S., DeMots, H. et coll.: Prospective randomized study evaluating the effects of antiplatelet or anticoagulant therapy on aortocoronary saphenous vein bypass graft patency (abstract). Circulation, 58: Suppl. II: 95, 1978.
47. Blakely, J.A. et Pogoriler, G.: A prospective trial of sulfinpyrazone after peripheral vascular surgery. Thromb. Hemost., 38: 238, 1977.
48. Vreeken, J. et Van Aken, W.G. Spontaneous aggregation of blood platelets as a cause of idiopathic thrombosis and recurrent painful toes and fingers. Lancet, 2: 1394-1397, 1971.
49. Bierme, R., Boneu, B., Guiraud, B. et coll.: Aspirin and recurrent painful toes and fingers in thrombocythaemia. Lancet, 1: 432, 1972.
50. Preston, F.E., Emmanuel, I.G., Winfield, D.A. et coll.: Essential thrombocythaemia and peripheral gangrene. Brit. Med. J., 3: 548-552, 1974.
51. Kincaïd-Smith, P.: Modification of the vascular lesions of rejection in cadaveric renal allografts by dipyridamole and anticoagulants. Lancet, 2: 920-922, 1969.
52. Fields, W.S., Lemak, N.A., Frankowski, R.F. et coll.: Controlled trial of aspirin in cerebral ischemia. Stroke, 8: 301-314, 1977.
53. The Canadian Cooperative Study Group: A randomized trial of aspirin and sulfinpyrazone in threatened stroke. N. Engl. J. Med., 299: 53-59, 1978.
54. Dyken, M.L., Kolar, O.J. et Haven Jones, F.: Differences in the occurrence of carotid transient ischemic attacks associated with antiplatelet aggregation therapy. Stroke, 4: 732-736, 1973.
55. Blakely, J.A. et Gent, M.: Platelets drug and longevity in a geriatric population. Dans: Platelets Drugs and Thrombosis, J. Hirsh, J.F. Cade, A.S. Gallus et E. Shönbaum (Eds), S. Karger, Basel, 1975, pp 284-291.
56. Acheson, J., Danta, G. et Hutchison, E.C.: Controlled trial of dipyridamole in cerebral vascular disease. Brit. Med. J., 1: 614-615, 1969.
57. Acheson, J. et Hutchison, E.C.: Controlled trial of clofibrate in cerebral vascular disease. Atherosclerosis, 15: 177-183, 1972.
58. Craven, L.L.: Prevention of coronary and cerebral thrombosis. Miss Valley Med. J., 78: 213, 1956.
59. Boston Collaborative Drug Surveillance Group: Regular aspirin intake and acute myocardial infarction. Brit. Med. J., 1: 440-443, 1974.

60. Davis, R.F. et Engleman, E.C.: Incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoïd arthritis. Arthritis Rheum., 17: 527-533, 1974.
61. Newcastle upon Tyne Physicians: Trial of clofibrate in the treatment of ischaemic heart disease. Brit. Med. J., 4: 767-775, 1971.
62. Scottish Society of Physicians: Ischaemic heart disease: A secondary prevention trial using clofibrate. Brit. Med. J., 4: 775-784, 1971.
63. The Coronary Drug Project Research Group: Clofibrate and niacin in coronary heart disease. J.A.M.A., 231: 360-381, 1975.
64. Report from the Committee of Principal Investigators: A cooperative trial in the primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate. Brit. Heart J., 40: 1069-1118, 1978.
65. Gent, A.E., Brook, G.D., Foley, T.H. et coll.: Dipyridamole: A controlled trial of its effect in acute myocardial infarction. Brit. Med. J., 4: 366-368, 1968.
66. Elwood, P.C., Cochrane, A.L., Burr, M.L. et coll.: A randomized controlled trial of acetylsalicylic acid in the secondary prevention of mortality from myocardial infarction. Brit. Med. J., 1: 436-440, 1974.
67. The Coronary Drug Project Research Group: Aspirin in coronary heart disease. J. Chron. Dis., 29: 625-642, 1976.
68. Breddin, K., Loew, D., Lechner, K. et coll.: Secondary prevention of myocardial infarction: comparison of acetylsalicylic acid, phenprocoumon and placebo. A German-Austrian multicenter two years prospective study. Thromb. Haemost., 41: 225-236, 1979.
69. The Anturane Reinfarction Trial Research Group: Sulfinpyrazone in the prevention of cardiac death after myocardial infarction. The Anturane reinfarction trial. N. Engl. J. Med., 298: 289-295, 1978.
70. Abe, T. et Sherry, S.: A new approach to reduction of cardiac death. Hans Huber Publishers, Bern, Stuttgart, Vienna, 1979.

Ludiomil® Chlorhydrate de maprotiline

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

Bibliographie *1. Trick, K.L.K.:* Double-Blind Comparison of Maprotiline (Ludiomil®) with Amitriptyline in the Treatment of Depressive Illness. J. Int. Med. Research, Vol. 3, Suppl. 2, 1975. Edited by J.E. Murphy, Cambridge Medical Publications Ltd., England. pp. 67-70. *2. Mathur, G.N.:* A Double-Blind Comparative Clinical Trial of Maprotiline (Ludiomil®) and Amitriptyline. J. Int. Med. Research Vol. 3, Suppl. 2, 1975. Edited by J.E. Murphy, Cambridge Medical Publications Ltd., England, pp. 71-74. *3. Singh, A.N., Saxena, B.:* Maprotiline (Ludiomil,® CIBA 34,276-BA) and Imipramine in Depressed Outpatients: A Double-Blind Clinical Study. Current Therapeutic Research, Vol. 19, No. 4, April, 1976. *4. Monographie*—Ludiomil®

C I B A
Dorval, Qué. H9S 1B1

C-7117

Effets cardiovasculaires de l'effort et de l'entraînement physique dans la maladie coronarienne

Ronald J. Ferguson[1], Martial G. Bourassa[2], Pierre Côté[3], Bernard R. Chaitman[4]

L'effort est devenu un instrument important dans le domaine de la cardiologie et en particulier la maladie coronarienne. Les épreuves d'effort s'avèrent utiles pour établir un diagnostic, évaluer les nouveaux médicaments, déterminer la capacité fonctionnelle du patient après le traitement chirurgical ou médical, et pour mieux le conseiller concernant ses activités physiques au travail et aux loisirs. Parfois, l'épreuve d'effort se trouve parmi une série de tests effectués chez une population apparemment normale afin de dépister des facteurs de risque pour la maladie coronarienne. En plus, l'effort physique s'impose comme thérapie dans les programmes de réadaptation chez les patients avec angor stable, après un infarctus du myocarde et suivant un pontage aorto-coronarien. Cette revue des écrits, en cardiologie de l'effort, a pour but de décrire 1) la relation entre l'effort et la physiopathologie de la maladie coronarienne; 2) les facteurs qui limitent la capacité à l'effort des porteurs de cette maladie et 3) les mécanismes responsables de l'amélioration de cette capacité suivant un entraînement physique.

Laboratoire de Physiologie de l'Exercice, Institut de Cardiologie de Montréal, Montréal, Québec, Canada.

[1]Chef du Laboratoire de Physiologie de l'Exercice.

[2]Directeur des Services de la Recherche.

[3]Cardiologue-hémodynamicien.

[4]Chargé du Service des Techniques Noninvasives.

Correspondance : Ronald J. Ferguson, Ph.D., Institut de Cardiologie de Montréal, 5000 Est, rue Bélanger, Montréal, Québec, H1T 1C8, Canada.

La consommation d'oxygène totale (VO_2)†

La consommation totale d'oxygène du corps augmente proportionnellement à l'intensité d'un effort dynamique (par exemple la marche sur tapis roulant). Chez le sujet normal la consommation maximale d'oxygène (VO_2 max) a été considérée comme la mesure de la capacité du système cardiovasculaire. Selon l'équation de Fick modifiée, ce système de transport d'oxygène se décrit comme :

$$\text{Consommation maximale d'oxygène} = \overbrace{\text{débit cardiaque}}^{\left(\begin{array}{l}\text{fréquence} \\ \text{cardiaque}\end{array} \times \begin{array}{l}\text{volume} \\ \text{d'éjection} \\ \text{systolique}\end{array}\right)} \times \overbrace{\begin{array}{c}\text{différence artério-} \\ \text{veineuse en oxygène}\end{array}}^{\left(\begin{array}{l}\text{contenu} \\ \text{artériel}\end{array} - \begin{array}{l}\text{contenu} \\ \text{veineux}\end{array}\right)}$$

A l'exception du contenu artériel en oxygène, tous ces paramètres augmentent appréciablement à l'effort. L'accroissement de la différence artérioveineuse reflète 1) une redistribution du débit cardiaque des tissus à basse activité métabolique vers les muscles squelettiques actifs et 2) l'extraction et l'utilisation d'oxygène (aérobie) accrues de ces muscles. Cette extraction passe de 20% au repos jusqu'à 70% ou plus à l'effort. Grâce à une distribution de fibres et un profil enzymatique oxydatif et glycolytique, le muscle squelettique utilise le métabolisme aérobie et anaérobie. Donc, lors de la mesure de la VO_2 max (capacité aérobie) il existe une composante importante du métabolisme anaérobie du muscle squelettique tel que constaté par le niveau élevé d'acide lactique sanguin.

† A l'effort maximal jusqu'à 90% de la VO_2 représente la VO_2 des muscles squelettiques.

Consommation d'oxygène du myocarde (MVO_2)

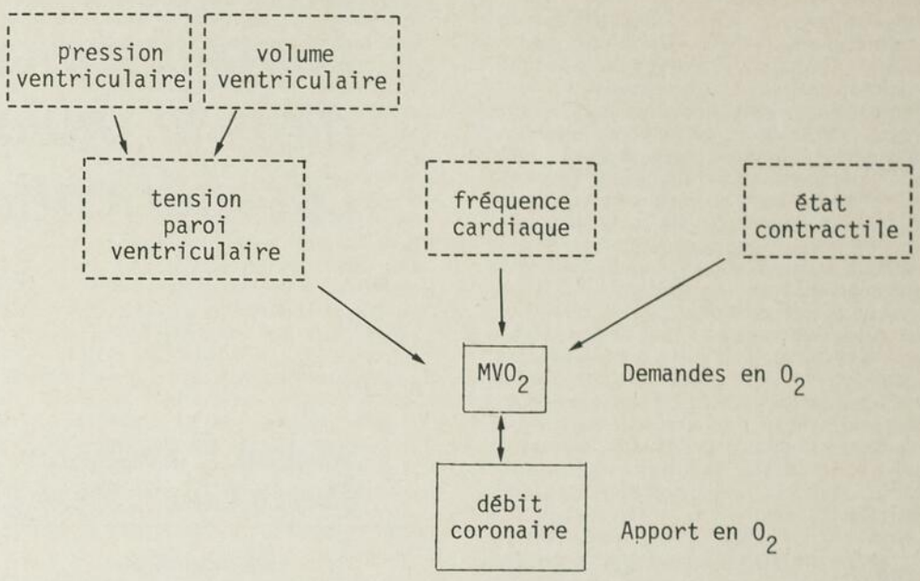
La consommation d'oxygène du myocarde se trouve aussi en relation avec l'intensité de l'effort. Cependant, le rapport MVO_2 / VO_2 n'est pas constant pour une même charge de travail (bicyclette ergométrique ou tapis roulant). Plusieurs facteurs mentionnés ci-dessous peuvent modifier le numérateur. Les

facteurs majeurs (Tableau I) qui déterminent la MVO_2 sont la fréquence cardiaque, le développement de tension de la paroi ventriculaire et l'état contractile du myocarde. Les changements de demande myocardique en oxygène ont été estimés à l'aide de plusieurs indices : l'indice tension-temps (surface sous la courbe de pression ventriculaire systolique X la fréquence cardiaque); le double produit (la pression systolique X la fréquence cardiaque); le triple produit (le double de l'effort chez les sujets normaux [1] produit X le temps d'éjection). Lors et les patients coronariens,[2] les meilleures corrélations avec la MVO_2 s'obtiennent en utilisant le double produit ($r = 0.78$ à 0.90).

L'effort dynamique entraîne une augmentation significative de l'activité sympathique laquelle résulte en une élévation de la pression artérielle systolique, de la fréquence cardiaque et de l'état contractile du myocarde. Cette élévation des demandes énergétiques du myocarde pourrait être équilibrée par une augmentation du débit coronaire ou de l'extraction myocardique d'oxygène.

Tableau I

Facteurs majeurs qui déterminent la consommation d'oxygène du myocarde



Consommation d'oxygène du myocarde = débit coronaire × différence artérioveineuse coronaire en oxygène

Du fait que l'extraction myocardique en oxygène est déjà élevée au repos (~ 70%), le mécanisme principal d'augmentation de la MVO_2 à l'effort est le débit coronaire. Une relation étroite existe entre la MVO_2 et la diminution de la résistance des artères coronaires permettant une élévation parallèle du débit coronaire. Ce système de contrôle local risque d'être compromis en présence d'obstruction des artères coronaires. Le coeur se différencie du muscle squelettique car il a peu de capacité de métabolisme anaérobie. En effet, la production myocardique de lactate indique une pathologie d'ischémie myocardique.

Limitations à l'effort chez le patient porteur de maladie coronarienne

La tolérance à l'effort de patients porteurs de la maladie coronarienne est souvent inférieure au sujet normal à cause 1) de l'apparition des signes ou symptômes d'ischémie myocardique, tels l'angor, les arythmies importantes et les anomalies significatives du segment ST de l'électrocardiogramme; 2) d'une dysfonction ventriculaire secondaire à l'ischémie transitoire ou à une nécrose myocardique suite à l'infarctus et 3) de l'état de déconditionnement des muscles squelettiques employés pour effectuer l'effort. La nature hétérogène de la maladie coronarienne détermine la présence ou la plus ou moins grande importance de chacun de ces trois facteurs limitatifs chez un patient, dépendant d'une atteinte mono ou pluritronculaire, de l'angine de poitrine, d'un infarctus ancien, d'un pontage aortocoronarien, de la prise de divers médicaments et du niveau d'activité physique habituel.

Chez le patient présentant un angor à l'effort, la capacité maximale d'effort est souvent inférieure à celle des patients non symptomatiques (Tableau II). Ils ne réussissent pas à atteindre une vraie VO_2 max physiologique. A l'apparition de l'angine, la fréquence cardiaque est en dessous du maximum prédit selon l'âge. Conséquemment, le débit cardiaque maximal est aussi inférieur à la normale à cause de cette ischémie transitoire. Le niveau d'acide lactique sanguin demeure bas, ce qui indique que le métabolisme du muscle squelettique n'est pas sollicité au maximum. Des résultats physiologiques semblables se présentent chez ceux dont l'épreuve d'effort est terminée par l'apparition d'une arythmie et d'anomalies du segment ST.

Cette basse fréquence cardiaque maximale est secondaire à une faible réserve du débit coronaire et de la MVO_2 (Tableau III). Chez les patients avec angor typique, la douleur apparaît à un niveau reproductible du double produit.[4] Alors que les sujets normaux peuvent augmenter en moyenne de trois ou quatre fois la MVO_2, le débit coronaire et le double produit entre le repos et l'effort maximal,[5] les patients symptomatiques ne dépassent pas deux fois.[6] Comme compensation partielle, la différence artérioveineuse coronaire augmente significativement (11.04 à 12.99 ml/litre; 15%), chez les patients seulement. Lors des épreuves d'effort de Bruce sur tapis roulant, le segment ST des patients avec obstructions pluritronculaires devient positif plus tôt et le double produit à ce seuil arbitraire d'ischémie est plus bas que ceux avec une seule artère obstruée (Tableau IV).[7]

Récemment la technique de ventriculographie radio - isotopique (Technetium; ^{99m}Tc) a été employée à l'effort en position couchée afin de déterminer les modifications de la fraction d'éjection, de la dysfonction ventriculaire régionale et des volumes télésystolique et télédiastolique.[8-11] Chez le sujet avec coronaires normales la fraction d'éjection augmente du repos à l'effort intense grâce à une diminution du volume télésystolique avec peu de changement du volume télédiastolique.[10] Par contre, la fraction d'éjection diminue

Une étude
de la féminité
PORTRAITS PRÉMARINE

Une observation médicale empruntée aux dossiers d'un éminent gynécologue canadien.

Mai 1967: Femme de 48 ans qui a des symptômes de ménopause depuis deux ans: bouffées de chaleur augmentant en fréquence et en gravité se produisent en moyenne six fois la nuit, interrompant son sommeil, et toutes les demi-heures le jour. Un an auparavant, elle avait commencé un traitement aux œstrogènes à raison de 0,625 mg par jour mais les bouffées de chaleur se manifestent de plus belle. Elle a abandonné le traitement trois ou quatre mois avant la présente consultation. Ses antécédents cataméniaux, deux ans et demi auparavant, étaient normaux, ses règles survenant tous les 28 ou 30 jours et ayant une durée de quatre à cinq jours. A compter de ce moment, ses règles sont moins fréquentes. Aucune hémorragie intermenstruelle; ses dernières règles datent de février 1967. A part une cholécystectomie, et une scarlatine infantile, elle n'a pas eu d'autres maladies. Résultats de l'examen physiologique: une tension artérielle de 120/70; pouls à 88, régulier; l'examen du cœur et des poumons est négatif. La thyroïde est normale, sans hypertrophie palpable. L'examen abdominal est négatif sauf la cicatrice de la cholécystectomie. L'examen des seins ne révèle aucune anomalie. La peau est claire et normale. Les organes génitaux externes paraissent normaux; atrophie peu marquée de la muqueuse vaginale; le col est petit, propre et sain. L'utérus est de taille moyenne, en antéversion, mobile et normal. Aucune masse dans les régions annexes. L'épreuve de Papanicolaou donne un résultat négatif. Le diagnostic est celui de syndrome ménopausique. On met en route un traitement à la Prémarine comportant 1,25 mg en cycles de 21 jours avec 5 mg de médroxyprogestérone par jour les 10 derniers jours du cycle. *Juin 1967:* Mme C rapporte qu'elle a toujours des bouffées de chaleur, qu'elle n'a pas eu d'hémorragie de retrait à la fin des cycles. La posologie des œstrogènes est augmentée à 2,5 mg par jour pendant 21 jours avec progestine incluse dans le même comprimé les dix derniers jours de chaque cycle. *Février 1968:* La patiente tolère très bien la médication. L'hémorragie de retrait, de quantité moyenne, survient régulièrement, dure cinq ou six jours. Les bouffées de chaleur sont enrayées. Mme C se porte beaucoup mieux. L'examen physiologique est négatif. Tension artérielle 120/60. On maintient le même traitement. *Avril 1969:* la patiente a des douleurs dans le dos, surtout dans la région cervicale. Les rayons X indiquent un rétrécissement de C 5-6 avec ostéophytes marginaux envahissant le foramen intervertébral à C 5-6 et C 4-5 à droite et à 5-6 seulement sur la gauche. Pas de traces d'ostéoporose. Une consultation avec un chirurgien révèle une dégénérescence discale dans la région lombosacrée et le cou; aucun traitement recommandé. La patiente est vue à intervalles de six mois; les bouffées de chaleur sont soulagées pendant les cycles de Prémarine mais persistent au cours de l'intervalle de sept jours entre les cycles. En 1971, les doses d'œstrogènes conjugués sont diminuées de 2,5 à 1,25 mg mais on continue la médroxyprogestérone à 5 mg par jour pendant les huit à dix derniers jours des cycles. L'hémorragie de retrait, d'intensité moyenne, continue de façon régulière pendant quatre à cinq jours. *Octobre 1978:* la patiente s'accommode très bien de l'œstrogénothérapie substitutive. Les bouffées de chaleur persistent au cours des intervalles entre les cycles. Les règles, d'intensité moyenne, durent quatre jours. Pas d'hémorragie perthérapeutique. Tension artérielle, 140/90 inchangée depuis juin 1976. L'examen physiologique périodique avec examen des seins est négatif. Les organes génitaux externes paraissent normaux; le vagin est profond et bien œstrogénisé. Le col est propre et sain. On procède à un frottis de Papanicolaou. Le contour et la taille de l'utérus sont normaux et les régions annexes libres. On considère la possibilité d'interrompre le traitement aux œstrogènes mais l'intensité des bouffées de chaleur dans les intervalles entre les traitements aux œstrogènes laisse supposer que la patiente connaîtrait des problèmes gênants si on interrompait la Prémarine. On diminue les œstrogènes conjugués à 0,625 mg mais en conservant les mêmes doses de médroxyprogestérone. Révision dans quatre mois.

Des millions de femmes, dans le monde entier, ont bénéficié du traitement à la PRÉMARINE. L'observation médicale ci-contre est l'histoire d'une femme.

(portrait de Laszlo)

(Le nom du médecin est dévoilé sur demande)

Œstrogénothérapie convenant à tous les stades de carence en œstrogènes... PRÉMARINE (comprimés d'œstrogènes conjugués C.S.D.)

INDICATIONS: Thérapeutique substitutive dans les états carentiels survenant spontanément ou provoqués par une opération chirurgicale et associés au climatère et aux syndromes ménopausique et postménopausique; vaginite sénile; hypogonadisme chez la femme; insuffisance ovarienne primaire et thérapeutique de l'ostéoporose induite par une carence en œstrogènes, associée à d'autres mesures importantes telles que régime alimentaire équilibré, apport calcique, physiothérapie et les pratiques courantes visant à conserver un bon état général; cancer du sein traitement uniquement palliatif chez les femmes en ménopause depuis cinq ans et porteuses d'un cancer évolutif inopérable ou résistant à la roentgenthérapie).

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

AVERTISSEMENT: Avant l'instauration d'un traitement à la PRÉMARINE, procéder à un examen général comportant une détermination de la tension artérielle, un examen des seins et des voies génitales, une cytologie ou épreuve de Papanicolaou et une biopsie de l'endomètre. Après six mois de traitement, puis tous les ans par la suite, procéder à un examen de révision comprenant les mesures décrites plus haut.

En cas de chirurgie, l'anatomopathologiste doit être averti que la patiente reçoit de la PRÉMARINE. Établir périodiquement un bilan hépatique en présence d'une affection du foie avérée ou lorsqu'on soupçonne la présence d'une telle affection. Bien que la teneur en œstrogènes des anticonceptionnels oraux ait été associée à l'accroissement des risques de maladies thromboembolique, thrombotique et vasculaire, on n'a pas constaté jusqu'ici une augmentation du risque chez les postménopausées prenant des œstrogènes. Cependant, le médecin doit surveiller les manifestations précoces de troubles de cet ordre (thrombophlébite, thrombose rétinienne, embolies cérébrale ou pulmonaire) et interrompre l'œstrogénothérapie dès qu'apparaissent les premiers symptômes ou qu'il en soupçonne la manifestation. Procéder avec circonspection en présence de carcinome avec métastases et d'hypercalcémie. En cas d'hémorragie vaginale intempestive en cours de traitement, on doit procéder à un curetage ou à une biopsie diagnostique par aspiration afin de dépister éventuellement le cancer de l'utérus. Dans le cadre de plusieurs études rétrospectives indépendantes, l'augmentation des risques de carcinome de l'endomètre a été associée à l'œstrogénothérapie postménopausique. La possibilité qu'il existe une relation entre les œstrogènes et le carcinome de l'endomètre doit être pesée en clinique. On ne peut établir en ce moment, cependant, et à partir des données existantes, un lien de cause à effet entre le traitement aux œstrogènes et le carcinome de l'endomètre.

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

RÉACTIONS INDÉSIRABLES†: *Gastro-intestinales:* nausées, ictère cholestatique et augmentation de poids. *Génito-urinaires:* rétention hydrique et sodique, hémorragies perthérapeutiques, hémorragies de sevrage, mouchetures sanguines, augmentation des sécrétions cervicales, hyperplasie de l'endomètre, réactivation de l'endométriose. *Endocriniennes et métaboliques:* œdème et sensibilité mammaire, hyperglycémie, baisse de la tolérance au glucose; chez les hommes, gynécomastie, impuissance, féminisation. *Système nerveux central:* céphalées, augmentation ou diminution de la libido. *Dermatologiques—allergiques:* allergie, érythème, chloasma. *Cardiovasculaires:* élévation de la tension artérielle chez les sujets sensibilisés et aggravation de migraines.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION: On administre généralement les œstrogènes en traitement cyclique de 21 à 25 jours avec pauses intermédiaires de 5 à 7 jours; dans certains cas, on ajoute de la progestinogène ou des androgènes afin de prévenir la stimulation indue des seins et de l'endomètre. L'addition de progestogènes en quantités suffisantes pour favoriser la conversion de l'endomètre s'impose chez les sujets qui reçoivent les œstrogènes non opposés en quantité suffisante pour provoquer des hémorragies vaginales ou l'hyperplasie de l'endomètre. Il est évident que les hémorragies vaginales de cet ordre appellent des mesures diagnostiques promptes. On doit adopter la posologie la plus faible possible et réévaluer périodiquement les indications de l'œstrogénothérapie. *Syndrome ménopausique:* 0,625 à 1,25 mg par jour en traitement cyclique. Ajuster la posologie selon la gravité des symptômes et la réponse du sujet. En cure d'entretien, adopter la plus faible posologie efficace. Chez la femme qui n'a pas eu de règles depuis deux mois ou plus, instaurer le traitement sans égard à la date. Chez la femme réglée, commencer l'administration du médicament le 5ème jour des règles. En présence d'hémorragie perthérapeutique, augmenter la dose jusqu'au niveau suffisant pour tarir le saignement. Administrer la posologie majorée également au cycle suivant puis diminuer graduellement jusqu'au niveau requis pour supprimer les symptômes.

Dans certains cas, il peut être préférable d'administrer la PRÉMARINE cyclique associée au méthyltestostérone. On provoque l'hémorragie périodique au besoin par l'addition d'une progestinogène pendant les 5 à 10 derniers jours du régime PRÉMARINE. *Postménopause*—à titre de mesure protectrice contre les lésions de dégénérescence (par exemple, l'ostéoporose, la vaginite atrophique, le kraurosis vulvaire): 0,3 à 1,25 mg par jour en administration cyclique. Ajuster la posologie au plus faible niveau efficace. *Carcinome mammaire*—(à titre palliatif chez les femmes atteintes de cancer progressif, inopérable ou radio-résistant survenant plus de 5 ans après la ménopause): on suggère des doses de 10 mg, trois fois par jour pendant au moins trois mois. *Hypogénitalisme*—dans la recherche de la maturation sexuelle et somatique: 2,5 à 7,5 mg par jour, divisés en prises égales, pendant 21 jours. Observer un repos intermédiaire de 10 jours avant de reprendre le traitement. Si les règles ne sont pas déclenchées, répéter le traitement. Le nombre des traitements cycliques nécessaires varie selon la réponse de l'endomètre.

Si les règles commencent avant la fin de l'intervalle de 10 jours, on reprend un régime cyclique de PRÉMARINE-progestinogène de 20 jours comme dans les cas d'aménorrhée.

PRÉSENTATION: N° 865 comprimés dosés à 2,5 mg (violets). Flacon de 100. N° 866 comprimés dosés à 1,25 mg (jaunes). Flacons de 100, 1000, et PREM-PAC (4 x 21). N° 864 comprimés dosés à 0,9 mg (roses). Flacon de 100. N° 867 comprimés dosés à 0,625 mg (marron). Flacons de 100, 1000, et PREM-PAC (4 x 21). N° 868 comprimés dosés à 0,3 mg (verts). Flacon de 100.

†Pour de plus amples informations sur les actions, les symptômes et le traitement du surdosage de PRÉMARINE ainsi que les réactions indésirables rapportées suite à la prise d'anticonceptionnels oraux contenant des œstrogènes mais non encore associés à l'œstrogénothérapie ménopausique ou postménopausique cyclique, consulter la monographie PRÉMARINE délivrée sur demande.

Une étude de la féminité

AVEC PRÉMARINE

Les avantages de l'œstrogénothérapie substitutive sont reconnus dans le monde entier. PRÉMARINE, renfermant des œstrogènes extraits exclusivement de sources naturelles est de loin le produit d'œstrogènes le plus largement prescrit.

PRÉMARINE

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

un produit de la recherche canadienne
des Laboratoires Ayerst

CCPP
MEMBRE
ACIM

*marque déposée

2262

LABORATOIRES AYERST
division de Ayerst, McKenna & Harrison, inc.
Montréal, Canada

Il n'y a pas de substitut pour la qualité

Ayerst

Tableau II

Données maximales du système de transport d'oxygène d'après Detry et coll.[2]

Groupe	VO_2 (litre/mn)	FC (cont/mn)	VES ml/cont	DC (litre/mn)	A-VO_2 (ml/mn)
I Angor avec infarctus	1.31	137	69	9.4	14.0
II Angor sans infarctus	1.41	137	84	11.5	12.3
III Infarctus sans angor	1.96	171	77	13.2	14.8

FC = fréquence cardiaque; VES = volume d'éjection systolique; DC = débit cardiaque;
A-VO_2 = différence artérioveineuse en oxygène.

Tableau III

Circulation coronarienne au repos et à l'effort maximal chez les normaux[2] et patients angineux[6]

	Normaux		Angineux	
	Repos	Effort	Repos	Effort
MVO_2 (ml/mn)	13.0	55.0	10.7	25.2
DSC (ml/mn)	111	433	95	200
A-$V_{cs}O_2$ (ml/litre)	11.62	12.63	11.04	12.99
FC (cont/mn)	84	180	78	132
Psyst (mmHg)	119	164	149	183
DP $\mathbf{m}\ 10^{-3}$	100	295	116	242

MVO_2 = consommation d'oxygène du myocarde; DSC = débit du sinus coronaire; A-$V_{cs}O_2$ = différence artérioveineuse coronaire en oxygène; FC = fréquence cardiaque; Psyst = pression artérielle systolique; DP = double produit ou Psyst × FC × 10^{-2}.

chez l'angineux à cause d'une augmentation du volume télésystolique. Une augmentation du volume télédiastolique a aussi été rapportée chez les patients à l'effort en position assise.[11] Chez les patients asymptomatiques la fraction d'éjection demeure inchangée[10] à l'effort, ou diminuée.[8] Borer et coll.[9] ont démontré l'utilité de cette méthode dans le diagnostic de la maladie coronarienne. Ces anomalies de fraction d'éjection et de dysfonction ventriculaire à l'effort sont améliorées par la nitroglycérine.[9]

Les effets cardiovasculaires de l'entraînement physique

Une période d'entraînement physique peut augmenter la capacité à l'effort chez les patients avec angor stable, après l'infarctus du myocarde et à la suite d'un pontage aortocoronarien. L'amélioration de malades symptomatiques (31%) s'avère proportionnellement plus grande que chez les asymptomatiques (18%).[12]

L'augmentation typique du volume d'éjection systolique maximal à l'entraînement n'est pas toujours observée chez le malade coronarien (Tableau V). Chez les patients post-infarctus, Bjernulf[13] a constaté que le volume d'éjection systolique et le débit cardiaque n'augmentent que chez les moins âgés (<55 ans) et que la présence de l'angor n'était pas favorable à cette adaptation. En plus, il semble que le volume d'éjection systolique maximal s'accroît dans les premiers mois suivant l'infarctus et ceci a été observé chez les patients entraînés et non entraînés.[14] Detry et coll.[15] ont trouvé que l'augmentation de la différence artérioveineuse maximale en oxygène est un mécanisme d'adaptation important à l'entraînement et ceci reflète des changements de la capacité oxydative du muscle squelettique (adaptation périphérique).

Il y a peu d'études systématiques concernant l'adaptation à l'entraînement du patient après le pontage aortocoronacien. Oldridge et coll.[16] ont observé des améliorations de la capacité oxydative du muscle nement. Suivant une amélioration de la capacité fonctionnelle secondaire à la chirurgie, Ahmadpour et coll.[17] ont noté une diminution de la capacité fonctionnelle chez les patients non actifs (13%) et une amélioration (22%) chez les patients actifs. Sur le plan fonctionnel, quelques bons effets de la chirurgie sont gaspillés par le retour à une vie sédentaire.

Le déséquilibre entre l'apport et la demande d'oxygène créé par l'effort chez le malade coronarien et l'influence de l'ischémie sur la fonction ventriculaire suggèrent trois voies possibles de thérapie : 1) l'amélioration de la contraction ventriculaire, 2) la réduction des besoins énergétiques du myocarde et 3) l'augmentation du débit coronaire. Les inotropes positifs, la nitroglycérine et les bêta-bloquants, la revascularisation myocardique remplissent respectivement ces rôles, et l'amélioration de la capacité fonctionnelle des patients a été démontrée après ces traitements médicaux et chirurgicaux.

Par quel mécanisme l'entraînement physique augmente-t-il la capacité à l'effort ? Il paraît que ce traitement n'a pas d'influence directe

Tableau IV

Durée de l'effort sur tapis roulant et le double produit au seuil ischémique† d'après Chaitman et coll.[7]

Nombre de vaisseaux atteints ⩾ 70%	Durée de l'effort (sec)	Double produit†
1	450	245
2	305	226
3	225	188

†Décalage du segment ST de 0.1 mv pendant 0.08 secondes.

Tableau V

Données sous-maximales et maximales du système de transport d'oxygène avant et après l'entraînement chez les patients post-infarctus d'après Detry et coll.[15]

	VO_2 litre/mn	FC cont/mn	VES ml/cont	DC litre/mn	A-VO_2 ml/litre
	Effort sous-maximal				
Avant entraînement	1.39	142	86	11.9	11.8
Après entraînement	1.48	126	95	11.7	12.8
	Effort maximal				
Avant entraînement	2.02	174	77	13.4	15.1
Après entraînement	2.32	170	84	14.3	16.2

Abréviations semblables à celles du Tableau II.

sur la fonction ventriculaire des patients coronariens. La chute du volume d'éjection systolique et l'augmentation de la pression télédiastolique du ventricule gauche ont lieu aussi après l'entraînement, quoique ceci arrive à une intensité d'effort plus élevée.[15] Chez le rat, mais pas chez le chien, l'entraînement a augmenté l'activité de myosine ATPase, enzyme lié à la vitesse de contraction myocardique.[18] Chez les adultes normaux De Maria et coll.[19] n'ont trouvé que des changements très modestes dans les dimensions échocardiographiques à la suite de l'entraînement. Ceci rendrait le développement d'une hypertrophie cardiaque secondaire à l'entraînement peu probable chez le coronarien.

Dès 1957, Eckstein [20] a trouvé que les chiens, chez qui une obstruction partielle a été créée dans une artère coronaire, ont eu une augmentation de perfusion rétrograde distale à l'obstruction. Cette hypothèse d'une augmentation de la circulation collatérale avec l'entraînement n'a pas été démontrée à l'aide de la coronarographie répétée avant et après un programme d'entraînement chez le coronarien.[21-23] Le manque d'augmentation de perfusion rétrograde chez le chien avec artères coronaires normales [18] concorde avec l'hypothèse que la circulation collatérale se développe suite à l'obstruction importante de l'artère et pas après l'entraînement physique. Sur le plan fonctionnel, Ferguson et coll.[6] n'ont pas trouvé de différence significative du débit du sinus coronaire, mesuré à l'effort au seuil de l'angine avant et après six mois d'entraînement; et Sim et Neill [23] ont rapporté des résultats semblables lors d'un pacing auriculaire à une fréquence cardiaque quelque peu en-dessous du seuil d'angine. En plus, Detry et coll.[24] ont démontré qu'à l'effort maximal le segment ST était plus abaissé après qu'avant l'entraînement. Ainsi, après l'entraînement, il est possible que le myocarde soit amené encore plus loin dans l'ischémie plutôt que d'avoir un apport accru d'oxygène. Cependant, dans une étude récente de Heaton et coll.,[25] qui ont employé la technique des microsphères chez le chien, l'entraînement a été associé avec une meilleure perfusion d'une région sous-endocardique fournie exclusivement par la circulation collatérale. L'importance régionale de la circulation collatérale était soulevée par Fuster et coll.[26] qui expliquent l'existence de faux négatifs au cours de certaines épreuves par la présence des vaisseaux collatéraux.

Le mécanisme principal de l'adaptation à l'entraînement chez l'angineux semble être une réduction des besoins en oxygène du myocarde (Tableau VI). Pour une même intensité d'effort (VO_2) la MVO_2, le débit coronaire, le double produit, la fréquence cardiaque et la pression systolique sont plus bas. Une intensité de travail (VO_2) qui provoque l'ischémie avant entraînement ne le fait pas après parce que la MVO_2 est inférieure à la maximale (fig. 1). La diminution des catécholamines plasmatiques à l'effort [27] associée aux changements des facteurs qui déterminent MVO_2 indique que l'activité sympathique est réduite pour une même intensité de travail absolue. Clausen [28] suggère que le changement de l'activité sympathique est secondaire aux adaptations métaboliques des muscles squelettiques qui influencent le centre vasomoteur par le feedback des afférents musculaires. Un feedback des afférents musculaires du chat avec influence sur la pression artérielle a été démontré lors de l'effort isométrique par McCloskey et Mitchell.[29]

La nature spécifique et périphérique de cette diminution de la MVO_2 a été identifiée par Clausen [28] et par Saltin et coll.[30] qui ont constaté qu'une bradycardie importante à l'effort chez les sujets normaux a lieu seulement si l'effort est effectué avec un groupe de muscles entraînés. Ce dernier a comparé la diminution de la fréquence cardiaque avec l'entraînement, 1) à l'effort effectué avec une jambe entraînée sur bicyclette ergométrique et 2) à l'effort effectué avec l'autre jambe qui n'a pas été entraînée. Chez ces sujets la capacité oxydative (l'activité de la succinate déshydrogénase, SDH) n'a été augmentée que dans le muscle de la jambe entraînée. Des changements semblables de l'activité SDH du muscle squelettique ont été observés chez les patients angineux après six mois d'entraînement.[31] La manière dont les adaptations métaboliques périphériques influencent les afférents musculaires n'a pas été élucidée. Ce même mécanisme d'adaptation serait responsable de l'augmentation de la différence maximale artérioveineuse en oxygène mentionnée ci-haut. De la même façon, le fait que les signes électrocardiographiques d'ischémie apparaissent à des intensités d'effort plus élevées à la suite d'un entraînement suggère que la réduction des besoins énergétiques du myocarde opèrent aussi chez les patients asymptomatiques, et que cela contribue aussi à l'élévation de la capacité à l'effort avec l'entraînement.

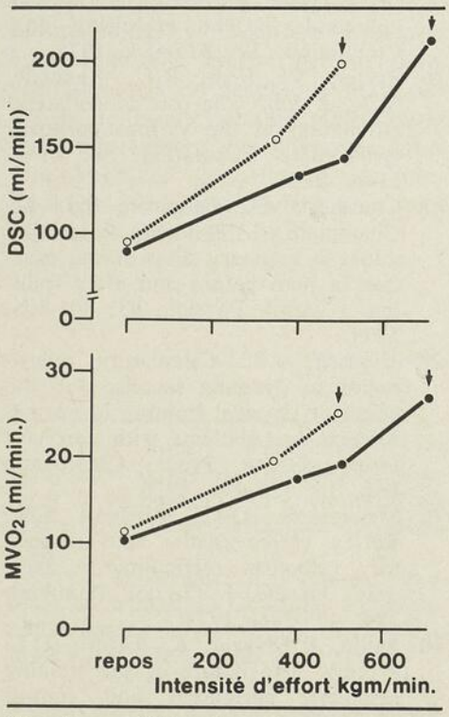


Fig. 1 — Débit du sinus coronaire (DSC) et consommation d'oxygène du ventricule gauche (MVO_2) à l'effort avant (ligne pointillée) et après (ligne continue) entraînement chez les patients angineux (n = 10). Les flèches indiquent le seuil d'angine.

Tableau VI

Diminution de l'activité sympathique pour une même intensité d'effort (400 kgM/mn) après entraînement chez le patient angineux (n = 14) d'après Cousineau et coll.[27] et Ferguson et coll.[6]

	Avant entraînement	Après entraînement
Catécholamines (ng/ml)	1.46 ± 0.18	1.24 ± 0.15
Fréquence cardiaque (cont/mn)	124 ± 4	109 ± 4
Pression systolique (mmHg)	179 ± 10	168 ± 10
Double produit × 10^{-3}	22.8 ± 1.0	18.2 ± 11
Débit sinus coronaire (ml/mn)	163 ± 36	135 ± 21
MVO_2 (ml/mn)	20.1 ± 5.2	17.3 ± 3.6

Resumé

L'effort est employé comme technique d'évaluation et de réadaptation chez le patient coronarien. La capacité d'effort des patients est inférieure aux sujets normaux à cause de l'apparition de symptômes ou signes d'insuffisance coronarienne, d'une dysfonction ventriculaire due à l'ischémie transitoire ou à une nécrose post-infarctus, et du déconditionnement des muscles squelettiques. L'amélioration de la capacité d'effort chez ces patients dépend principalement des adaptations métaboliques des muscles squelettiques entraînés permettant une meilleure extraction d'oxygène. Cette adaptation périphérique serait aussi responsable d'une réduction de l'activité sympathique à l'effort et, conséquemment, d'une diminution des besoins du myocarde en oxygène. Après entraînement, une intensité d'effort plus intense serait requise avant de provoquer une ischémie myocardique.

Summary

Exercise is employed in the evaluation and rehabilitation of patients with coronary artery disease. The exercise capacity of patients may be limited by symptoms or signs of coronary insufficiency, by ventricular dysfunction secondary to transient myocardial ischemia or to chronic myocardial damage after infarction, and by deconditioned skeletal muscles. Improvements in exercise capacity with physical training seem to be mainly secondary to adaptations in trained skeletal muscles which enhance skeletal muscle oxygen extraction. These peripheral adaptations are also related to a reduction in sympathetic activity and consequently myocardial oxygen demand, thereby permitting a greater exercise intensity to be accomplished before the onset of myocardial ischemia.

Bibliographie

1. Kitamura, K., Jorgensen, C.R., Gobel, F.L. et coll.: Hemodynamic correlates of myocardial oxygen consumption during upright exercise. J. Appl. Physiol., 32: 516-522, 1972.
2. Ferguson, R.J., Gauthier, P., Côté, P. et coll.: Coronary hemodynamics during upright exercise in patients with angina pectoris (abstr). Circulation, 52: Suppl. II: 115, 1975.
3. Detry, J.M., Mengeot, P., Brasseur, L.A. et coll.: Ventricular function in coronary heart disease. Adv. Cardiol., 24: 37-46, 1978.
4. Robinson, B.F.: Relation of heart rate and systolic blood pressure to the onset of pain in angina pectoris. Circulation, 35: 1073-1083, 1967.
5. Bertrand, M.E., Carre, A.G., Ginestet, A.P. et coll.: Maximal exercise in normal subjects. Europ. J. Cardiol., 5/6: 481-491, 1977.
6. Ferguson, R.J., Côté, P., Gauthier, P. et coll.: Changes in exercise coronary sinus blood flow with training in patients with angina pectoris. Circulation, 58: 41-47, 1978.
7. Chaitman, B.R., Bourassa, M.G., Wagniart, P. et coll.: Improved efficiency of theadmill exercise testing using a multiple leal ECG system and basic hemodynamic exercise response. Circulation, 57: 71-79, 1978.
8. Borer, J.S., Bacharach, S.L., Green, M.V. et coll.: Effect of nitroglycerin on exercise-induced abnormalities of left ventricular regional function and ejection fraction in coronary artery disease. Circulation, 57: 314-320, 1978.
9. Borer, J.S., Kent, K.M., Bacharach, S.L. et coll.: Sensitivity, specificity and predictive accuracy of radionuclide cineangiography during exercise in patients with coronary artery disease. Comparison with exercise electro-cardiography. Circulation, 60: 572-580, 1979.
10. Slutsky, R., Karliner, J., Ricci, D. et coll.: Response of left ventricular volume to exercise in man assessed by radio-nuclide equilibrium angiography. Circulation, 60: 565-571, 1979.
11. Rerych, S.K., Scholz, P.M., Newman, G.E. et coll.: Cardiac function at rest and during exercise in normals and in patients with coronary heart disease. Ann. Surg., 187: 449-464, 1978.
12. Detry, J.M., Rousseau, M., Vandenbrouke, G. et coll.: Increased arteriovenous oxygen difference after physical training in coronary heart disease. Circulation, 44: 109-118, 1971.
13. Bjernulf. A.: Heamodynamic effects of physical training after myocardial infarction. Acta Med. Scand., Suppl. 548, 1-49, 1973.
14. Rousseau, M., Degre, S., Brasseur, L.A. et coll.: Hemodynamic effects of early physical training after acute myocardial infarction; comparison with a control untrained group. Europ. J. Cardiol., 1/2: 39-45, 1974.
15. Detry, J.M., Rousseau, M.F., Brasseur, L.A.: Early hemodynamic adaptations to phycisal training in patients with healed myocardial infarction. Europ. J. Cardiol., 2/3: 307-313, 1975.
16. Oldridge, N.B., Nagle, F.J., Balke, B. et coll.: Aortocoronary bypass surgery: effects of surgery and 32 months of physical conditioning on treadmill performance. Arch. Phys. Med. Rehab., 59: 268-275, 1978.
17. Ahmadpour, H., Blessey, R.L., Gaarder, T.D. et coll.: Long term effects of coronary surgery versus exercise training on physical work capacity (abstr.). Circulation, 58: Suppl. II, 141, 1978.
18. Cohen, M.V., Yipintsoi, T., Malhotra, A. et coll.: Effect of exercise on collateral development in dogs with normal coronary arteries. J. Appl. Physiol., 45: 797-805, 1978.
19. De Maria, A.N., Neumann, A., Lee, G. et coll.: Alterations in ventricular mass and performance induced by exercise training in man evaluated by echocardiography. Circulation, 57: 237-244, 1978.
20. Eckstein, R.W.: Effect of exercise and coronary artery narrowing on coronary collateral circulation. Circulation Res., 5: 230-235, 1957.
21. Ferguson, R.J., Petitclerc, R. Choquette, G. et coll.: Effect of physical training on treadmill exercise capacity, collateral circulation and progression of coronary disease. Am. J. Cardiol., 34: 764-769, 1974.
22. Nolewajka, A.J., Kostuk, W.J., Rechnitzer, P.A. et coll.: Exercise and human collateralization: an angiographic and scintigraphic assessment. Circulation, 60: 114-121, 1979.
23. Sim, D.N., Neill, W.A.: Investigation of the physiological bases for increased exercise threshold for angina pectoris after physical conditionnig. J. Clin. Invest., 54: 763-770, 1974.
24. Detry, J.M., Piette, F., Brasseur, L.: Hemodynamic determinants of evercise ST-segment depression in coronary patients. Circulation, 42: 593-599, 1970.
25. Heaton, W.H., Marr, K.C., Capurro, N.L. et coll.: Beneficial effect of physical training on blood flow to myocardium perfused by chronic collaterals in the exercising dog. Circulation, 57: 575-581, 1978.
26. Fuster, V., Frye, R.L., Kennedy, M.A. et coll.: The role of collateral circulation in the various coronary syndromes. Circulation, 59: 1137-1144, 1979.
27. Cousineau, D., Ferguson, R.J., De Champlain, J. et coll.: Catecholamines in coronary sinus during exercise in man before and after training. J. Appl. Physiol., 43: 801-806, 1977.
28. Clausen, J.P.: Circulatory adjustments to dynamic exercise and the effect of physical training in normal subjects and patients with coronary artery disease. Progr. Cardiovasc. Dis., 18: 459-495, 1976.
29. McCloskey, D.J., Mitchell, J.H.: Reflex cardiovascular and respiratory responses originating in exercising muscle. J. Physiol. (London), 224: 173-186, 1972.
30. Saltin, B., Nazar, K., Costill, D.L. et coll.: The nature of the training response, peripheral and central adaptations to one-legged exercise. Acta Physiol. Scand., 96: 289-305, 1976.
31. Ferguson, R.J., Charlebois, J., Taylor, A.W. et coll.: Peripheral adaptations with training in patients with angina pectoris (abstr.). Circulation, in press.

L'échocardiographie bidimensionnelle dans les cardiopathies courantes de l'adulte

Robert Petitclerc[1], Bernard Lespérance[2], Fred Winsberg[3]

L'échocardiographie conventionnelle dite en mode M est devenue un outil diagnostique très utilisé qui apporte de nombreux renseignements sur l'anatomie et la physiologie cardiaque. Bien que ce mode d'enregistrement permette une bonne analyse dans le temps des différents événements de la physiologie cardiaque, il reste limité dans son orientation spaciale et ne ressemble pas aux structures cardiaques qu'il doit étudier. L'échocardiographie bidimensionnelle s'est développée pour tenter de compenser certaines limites de l'échocardiographie conventionnelle en permettant d'obtenir non pas un graphique mais une image de bonne qualité, instantanée et en mouvement. Le diagnostic échographique des altérations de la morphologie cardiaque devient ainsi plus rapide et plus facile.

1) Robert Petitclerc, M.D., Professeur agrégé de clinique, Département de Radiologie, Université de Montréal et Institut de Cardiologie de Montréal.

2) Bernard Lespérance, Etudiant en médecine, Université de Montréal. Stagiaire d'été et boursier du Ministère des Affaires Sociales.

3) Fred Winsberg, M.D., Professeur titulaire, Département de Radiologie, Université McGill, Consultant dans le Département de Radiologie, Institut de Cardiologie de Montréal.

Correspondance: Robert Petitclerc, M.D., Institut de Cardiologie de Montréal, 5000 Est, rue Bélanger, Montréal, Québec, H1T 1C8, Canada.

Technique

Pour produire une image échographique des structures cardiaques, il est nécessaire d'imprimer un balayage rapide au faisceau d'ultrason. Ce balayage peut être obtenu mécaniquement ou électroniquement.[1,4] Nous utilisons un système développé commercialement (Picker, Cardiac Imager) qui n'utilise qu'un seul cristal et qui forme une image au moyen d'un balayage mécanique. La sonde est contenue dans un boîtier et un petit moteur électrique lui imprime un mouvement arciforme variable de 15 à 60° à une vitesse variable de 30 à 60 cycles par seconde. L'image produite est captée par un système de télévision puis enregistrée sur bande magnétoscopique pour analyse ultérieure à une vitesse normale ou ralentie. De plus, il est possible de photographier ou filmer l'écran de télévision afin de conserver des documents permanents.

Rappel anatomique

L'image obtenue n'est en fait qu'une coupe tomographique du coeur dont le plan varie selon la localisation et l'angulation de la sonde sur la paroi thoracique du malade.[5] Chez l'adulte, les approches précordiale et apicale sont les plus fréquemment utilisées.

1 — Approche précordiale: axe longitudinal (Fig. 1)

La sonde est placée en position parasternale gauche vers le quatrième espace intercostal et l'axe du balayage est parallèle à une ligne qui irait de l'épaule droite au flanc

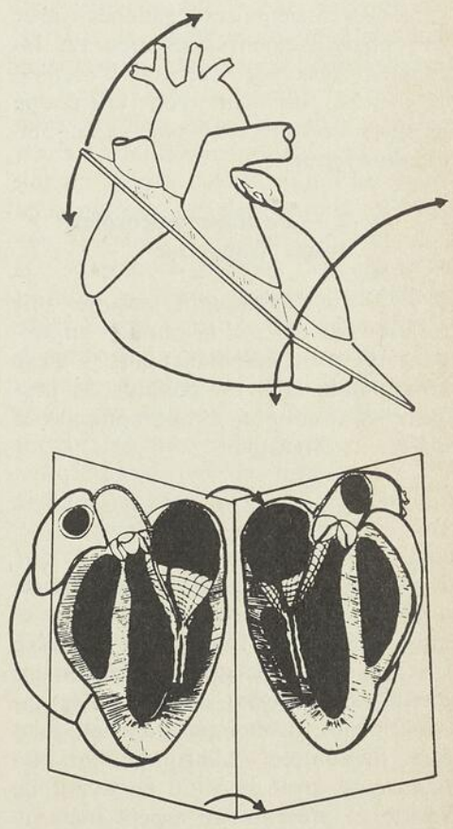


Fig. 1 — Position précordiale: axe longitudinal.

gauche. L'image obtenue correspond alors au grand axe du ventricule gauche. Pour des raisons d'électronique, la pointe du secteur est orientée vers le haut, la paroi thoracique se situe en haut de l'écran tandis que le ventricule gauche est en bas de l'image. L'aorte ascendante est à gauche tandis que l'apex du ventricule gauche est à droite. La racine aortique est facilement reconnue avec sa paroi antérieure et sa paroi postérieure. Entre les parois de l'aorte, on peut voir les feuillets de la valve aortique qui sont souples et minces. En diastole, les feuillets valvulaires s'accolent au milieu de la racine aortique tandis qu'en systole, ils prennent une orientation parallèle à la paroi aortique. Il y a continuité anatomique entre la paroi antérieure de l'aorte et le septum interventriculaire, en avant du septum interventriculaire on retrouve le ventriculaire droit. La paroi postérieure de l'aorte est en continuité avec le feuillet antérieur de la valve mitrale qui est plus grand que le feuillet postérieur. Ce feuillet postérieur est attaché à l'anneau mitral. Les feuillets valvulaires mitraux sont minces, leur souplesse et leur mobilité sont facilement appréciées. Les cordages tendineux et les muscles papillaires sont bien démontrés. On peut distinguer la paroi postérieure du ventricule gauche de celle de l'oreillette gauche. La contraction des parois ventriculaires gauches avec leur épaississement systolique est facilement observée. Derrière l'oreillette gauche, on peut voir en coupe le sinus coronaire et une veine pulmonaire gauche.

2 — Position précordiale: coupe transverse

En appliquant ensuite une rotation de 90° à la sonde, on obtient un plan perpendiculaire à l'axe longitudinal et il est possible de produire des coupes tomographiques à différents niveaux.

a) Niveau de la valve aortique (Fig. 2)

Au centre de l'image, on reconnaît une racine aortique circulaire et les trois feuillets de la valve aortique sont, en général, facilement identifiés. L'origine des branches coronariennes droites et gauches peut être démontrée. L'infundibulum du ventricule droit se situe en avant de l'aorte et présente un aspect incurvé. L'oreillette gauche se situe derrière l'aorte.

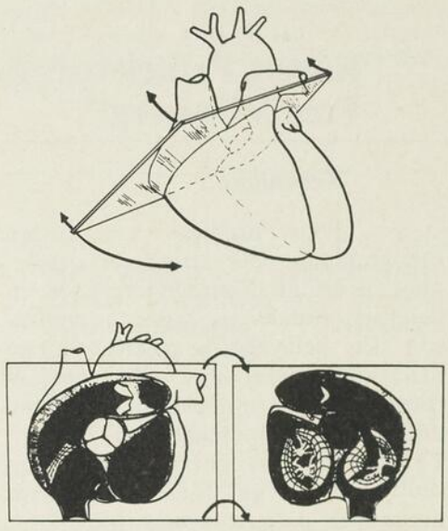


Fig. 2 — Position précordiale: coupe transverse, niveau aortique.

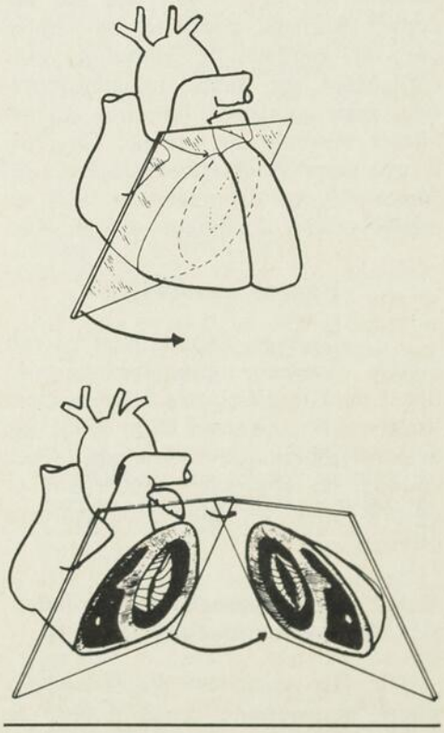


Fig. 3 — Position précordiale: coupe transverse, niveau mitral.

b) Niveau de la valve mitrale et du ventricule gauche (Fig. 3)

Cette coupe anatomique s'obtient en glissant ou en angulant vers le bas la sonde, à partir du niveau aortique. Les deux feuillets de la valve mitrale sont bien démontrés et donnent, en diastole, un aspect en *bec de poisson*. On obtient alors, une coupe de l'orifice mitral et il est possible de mesurer l'aire valvulaire mitral. En glissant la sonde légèrement vers la région apicale, on reproduit une coupe transverse du ventricule gauche qui présente un aspect circulaire avec épaississement systolique concentrique de son myocarde. En glissant un peu plus vers l'apex, on obtient une vue en coupe des muscles papillaires avec rétrécissement progressif de la cavité ventriculaire gauche. Le ventricule droit se situe en avant du ventricule gauche.

3 — Position apicale (Fig. 4)

La sonde est, par la suite, déplacée vers la pointe du coeur et on oriente le faisceau d'ultrason vers l'épaule droite. Les quatre chambres cardiaques sont alors démontrées simultanément. Les oreillettes sont séparées des ventricules par la valve tricuspide et la valve mitrale. Le septum interauriculaire est en général bien démontré et on peut distinguer

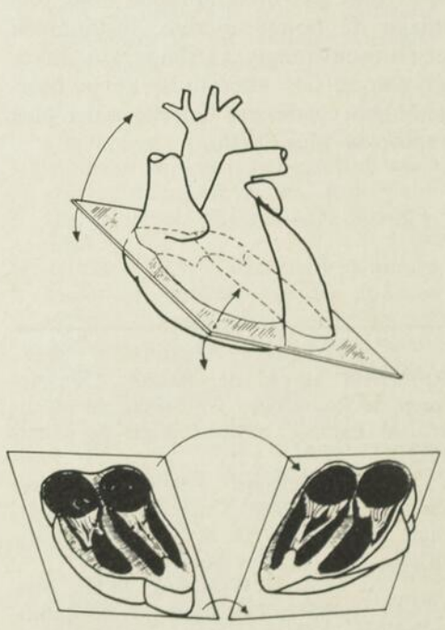


Fig. 4 — Position apicale.

la portion membraneuse de la portion musculaire du septum interventriculaire. En angulant légèrement la sonde vers la droite on obtient une meilleure démonstration de la valve tricuspide et de l'oreillette droite.
et de l'oreillette droite.

Après cette revue de l'anatomie, les paragraphes suivants décriront la sémiologie échographique dans les cardiopathies courantes de l'adulte.

Epanchement péricardique

L'épanchement péricardique se caractérise par un espace sonotransparent qui varie selon la quantité de liquide dans le sac péricardique. L'épanchement léger est habituellement localisé derrière la paroi postérieue du ventricule gauche. Quand l'épanchement devient plus important le liquide péricardique s'interpose antérieurement entre le ventricule droit et la paroi thoracique, postérieurement il remonte plus haut que l'anneau mitral derrière l'oreillette gauche. Quand l'épanchement péricardique est très important, l'accumulation de liquide en périapical devient alors impressionnante et le coeur est hyperkinésique.[6]

Racine aortique et voie d'éjection du ventricule gauche

1 — Valve aortique bicuspide

La bicuspidie aortique se démontre surtout sur une coupe transverse. La racine aortique normale est circulaire et ses trois feuillets sont en général facilement visualisés. Dans la bicuspidie, la racine aortique est ovale et montre deux feuillets asymétriques dont l'accolement diastolique est habituellement excentrique.

2 — Endocardite

Dans l'endocardite, l'échocardiographie bidimensionnelle peut montrer des végétations qui se caractérisent par des zones d'épaississement valvulaire dont la mobilité est variable. Ces végétations peuvent être pédiculées et tombent dans la voie d'éjection du ventricule gauche en diastole tandis qu'elles sont projetées dans l'aorte ascendante en systole. Si ceci s'accompagne d'une régurgitation aortique sévère, il y a fermeture prématurée de la valve mitrale avec dilatation et hyperkinésie du ventricule gauche. On peut également voir des végétations de la valve mitrale; si elles sont mobiles, elles sont projetées dans l'oreillette gauche lors de la systole ventriculaire. La vue apicale permet églaement de retrouver la présence de végétations sur la valve tricuspide.[7]

3 — Sténose aortique

Lors de son ouverture, les feuillets d'une valve aortique normale se posent en position parallèle à la paroi de l'aorte. Dans la sténose aortique congénitale, la valve vient bomber dans l'aorte ascendante et montre une déformation en dôme, l'orifice aortique résiduel peut alors être mesuré.[8] Dans la sténose rhumatismale ou dégénérative, les feuillets de la valve aortique sont épaissis et souvent calcifiés et leur mobilité est diminuée (Fig. 5). L'axe longitudinal permet de mesurer le degré de séparation des feuillets aortiques et d'évaluer ainsi la sévérité de la sténose.[9]

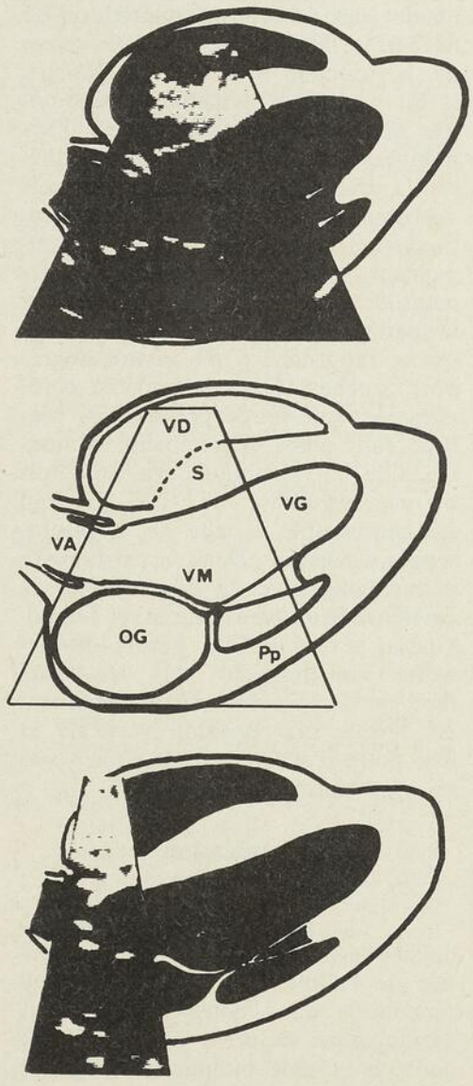


Fig. 5 — En haut: axe longitudinal, ouverture aortique normale. En bas: sténose aortique. OG = oreillette gauche; Pp = paroi postérieure; S = septum interventriculaire; VA = valve aortique; VD = ventricule droit; VG = cavité ventriculaire gauche; VM = valve mitrale.

4 — Anomalies sous-valvulaires aortiques

L'étude de la voie d'éjection du ventricule gauche dans l'axe longitudinal peut très bien montrer les obstructions sous-valvulaires aortiques et distinguer les formes membraneuses des formes fibro-musculaires.[10] Dans la cardiomyopathie hypertrophique obstructive, l'examen démontre une hypertrophie ventriculaire gauche avec bombement du septum interventriculaire dans la voie d'éjection du ventricule gauche. Le mouvement systolique antérieur de l'extrémité du feuillet antérieur de la valve mitrale est également bien mis en évidence tant sur une coupe longitudinale que sur une coupe transverse et ceci permet d'apprécier la dynamique et la sévérité de cette forme d'obstruction sous-valvulaire aortique.[11,12]

Anomalies de la valve mitrale

1 — Sténose mitrale

Sur l'axe longitudinal, l'extrémité d'un feuillet valvulaire mitral antérieur normal vient presque rejoindre le septum interventriculaire en diastole, de plus, l'orifice mitral est large. Dans la sténose mitrale, les deux feuillets montrent un épaississement variable parfois difficile à distinguer d'une calcification. Le feuillet antérieur est peu mobile près de son insertion à l'anneau mitral et à son extrémité distale, cependant sa portion moyenne demeure mobile et vient bomber en diastole dans la voie d'éjection du ventricule gauche. L'écartement entre les deux feuillets mitraux est diminué et le feuillet postérieur est attiré vers le septum interventriculaire par le mouvement du feuillet antérieur (Fig. 6). Sur la coupe transverse, on peut délimiter l'orifice mitral et apprécier la diminution de sa surface en centimètres carrés. Si les précautions techniques nécessaires sont prises, on obtient alors des valeurs comparables à celles obtenues hémodynamiquement par la formule de Gorlin.[13-15]

2 — Prolapsus mitral

Le prolapsus mitral s'apprécie sur une coupe longitudinale. En début de systole les deux feuillets valvulaires mitraux normaux s'accolent à un point qui se situe du côté ventriculaire de l'anneau mitral, durant la systole l'anneau mitral descend vers la pointe du ventricule gauche et l'appareil mitral suit ce mouvement en bloc. Dans le prolapsus mitral, le point d'accolement des feuillets valvulaires se fait plutôt du côté auriculaire, quand l'anneau mitral descend vers l'apex les feuillets de la valve mitrale remontent vers l'oreillette gauche à un degré qui varie selon leur redondance.[16] Si l'extrémité de l'un des feuillets mitraux s'oriente d'emblée vers l'oreillette gauche, il faut envisager la possibilité d'une rupture de cordage tendineux.[17]

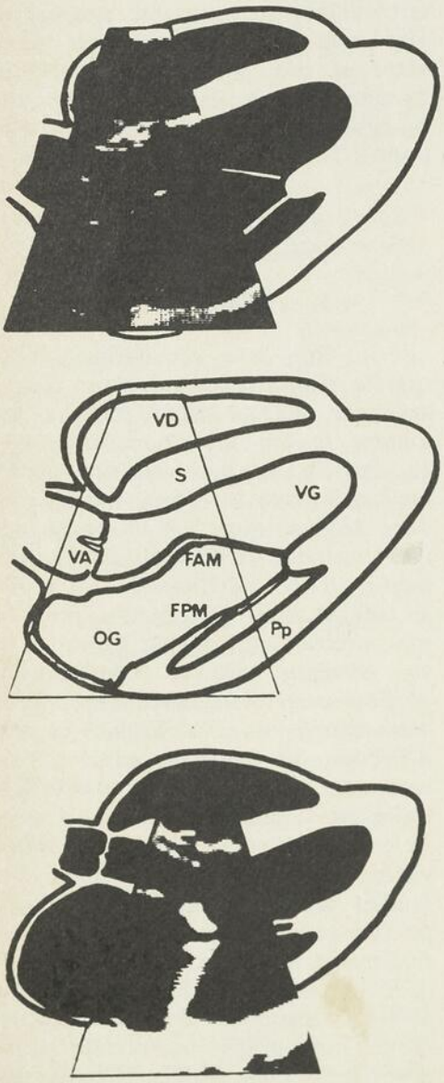


Fig. 6 — En haut: axe longitudinal, ouverture mitrale normale. En bas: sténose mitrale. FAM = feuillet mitral antérieur; FPM = feuillet mitral postérieur; OG = oreillette gauche; Pp = paroi postérieure. S = septum interventriculaire; VA = ventricule droit; VG = cavité ventriculaire gauche.

3 — Prothèses valvulaires

La technique s'est avérée très décevante dans l'étude des prothèses à bille et des prothèses à disque tant en position aortique qu'en position mitrale. Leur contenu métallique apporte trop de déformation et d'échos parasites pour permettre un diagnostic fiable de dysfonction. Toutefois, l'étude des dysfonctions des hétérogreffes porcines semble prometteuse.[18]

Dysfonction ventriculaire gauche

L'angle de balayage étroit obtenu par le type d'appareil utilisé ne permet pas une étude quantitative de la fonction ventriculaire gauche. Il est cependant possible de démontrer qualitativement sous forme d'hypokinésie, d'akinésie ou de dyskinésie, la dysfonction localisée des parois ventriculaires gauches.[19] Les altérations morphologiques qui les accompagnent se voient également facilement de sorte que l'on obtient, chez le patient qui s'y prête, une image qui se rapproche d'une ventriculographie gauche.[20] Dans la maladie coronarienne, une étude préliminaire réalisée dans notre département, démontre que la technique n'a toutefois qu'une sensibilité de 63% ce qui est comparable à celle de la fluoroscopie cardiaque. Dans la cardiomyopathie congestive, la dilatation de la cavité ventriculaire gauche et l'hypokinésie sévère de ses parois deviennent évidentes, de plus les deux feuillets de la valve mitrale prennent en systole une position verticale et leur point d'accolement se situe vis-à-vis de l'anneau mitral.[21]

Communication interauriculaire

La communication interauriculaire est la cardiopathie congénitale de l'adulte la plus fréquemment rencontrée dans notre milieu. Cette cardiopathie se prête bien à l'étude par échographie bidimensionnelle car le septum interauriculaire est, en général, bien démontré par l'approche apicale.[22] Les communications interauriculaires de type ostium primum sont diagnostiquées en démontrant l'interruption du septum interauriculaire qui ne rejoint pas la portion membraneuse du septum interventriculaire. Dans les anomalies des coussins endocardiques, la coupe transverse peut démontrer une faille du feuillet antérieur de la valve mitrale souvent mieux que ne le ferait un examen angiographique.[23] L'interprétation est cependant plus délicate dans la C.I.A. de type ostium secundum, cette anomalie intéresse la portion supérieure du septum interauriculaire et il est possible à cet endroit de produire techniquement une fausse image de déhiscence. L'étude révèle également les modifications secondaires de la C.I.A. que sont la dilatation des cavités cardiaques droites et la mobilité anormale du septum interventriculaire.[24]

Conclusion

Actuellement, l'échocardiographie bidimensionnelle ne remplace pas le mode conventionnel, elle le complémente en apportant des données morphologiques qui augmentent la précision des diagnostics. Les manufacturiers tentent de produire des appareils qui donnent une image encore plus précise avec un champ plus étendu, ces nouveaux appareils permettent même d'utiliser cette "fluoroscopie" pour choisir le plan d'enregistrement du mode M et éviter ainsi les pièges d'une échographie conventionnelle plus ou moins obtenue à l'aveuglette. L'étape de la reconnaissance de l'image et de la sémiologie est réalisée. Il faut maintenant analyser la valeur de la méthode en terme de spécificité et sensibilité et la comparer aux autres modes non invasifs de diagnostic des cardiopathies.

Résumé

L'échocardiographie bidimensionnelle est une technique récente qui permet d'obtenir, par ultrasons, une image instantanée et en mouvement des structures cardiaques. Actuellement, cette méthode complémente l'échocardiographie conventionnelle. Cet article revoit l'anatomie des diverses coupes tomographiques obtenues au niveau du coeur et décrit la sémiologie des diverses altérations morphologiques et dynamiques rencontrées dans les cardiopathies courantes de l'adulte.

Summary

Two-dimensional echocardiography is a recently developed non-invasive technique that uses ultrasound for real-time imaging of the anatomy and motion of cardiac structures. This method is complementary to M-mode echocardiography. This paper reviews the normal and abnormal findings in investigating cardiac disease in adult patients.

Bibliographie

1. Griffith, J.M., Henry, W.L.: A sector scanner for real-time two-dimensional echocardiography. Circulation, 49: 1147-1152, 1974.
2. Bom, N., Roelandt, J., Hugenholtz, P.G.: A multielement system in cardiac imaging. In: Cardiac Ultrasound, St. Louis, Mosby, Gramiak, R., Waag, R., (eds), 1976, chap. 18, 255-263.
3. Thurstone, F.L.: Electronic beam scanning applied to cardiac imaging. In: Cardiac Ultrasound, St. Louis, Mosby, Gramiak, R., Waag, R., (eds), 1976, chap. 16, 239-244.
4. Kisslo, J.A., Ramm, V., Thurstone, F.L.: Techniques for real-time two-dimensional echocardiography. Cardiovasc. Clin., 9: 21, 1978.
5. Tajik, A.J., Seward, J.B., Hagler, D.J. et coll.: Two-dimensional real-time ultrasonic imaging of the heart and great vessels. Technique, image orientation, structure identification, and validation. Mayo Clin. Proc., 53: 271-303, 1978.
6. Martin, R.P., Rakowski, H., French, J. et coll.: Localization of pericardial effusion with wide angle phased array echocardiography. Amer. J. Cardiol., 42: 904-912, 1978.
7. Gilbert, B.W., Haney, R.S., Crawford, F. et coll.: Two-dimensional echocardiographic assessment of vegetative endocarditis. Circulation, 55: 346-353, 1977.
8. Weyman, A.E., Feigenbaum, H., Hurwitz, R.A. et coll.: Localization of left ventricular outflow obstruction by cross-sectional echocardiography. Amer. J. Med., 60: 33-38, 1976.
9. Weyman, A.E., Feigenbaum, H., Dillon, J.C. et coll.: Cross-sectional echocardiography in assessing the severity of valvular aortic stenosis. Circulation, 52: 828-834, 1975.
10. Weyman, A.E., Feigenbaum, H., Dillon, J.C. et coll.: Cross-sectional echocardiography in the diagnosis of discrete subaortic stenosis. Amer. J. Cardiol., 37: 358-365, 1976.
11. Henry, W.L., Clark, C.E., Griffith, J.M. et coll.: Mechanism of left ventricular outflow obstruction in patients with obstructive asymmetric septal hypertrophy (idiopathic hypertrophic subaortic stenosis). Amer. J. Cardiol., 35: 337-345, 1975.
12. Winsberg, F., Stewardt, J., Petitclerc, R.: Echographic demonstration of systolic eversion of the anterior leaflet of the mitral valve in a patient with obstructive cardiomyopathy. J. Clin. Ultrasound, 6: 419-420, 1978.
13. Henry, W.L., Griffith, J.M., Michaelis, L.L. et coll.: Measurement of mitral orifice area in patients with mitral valve disease by real-time, two-dimensional echocardiography. Circulation, 51: 827-831, 1975.
14. Wann, L.S., Weyman, A.E., Feigenbaum, H. et coll.: Determination of mitral valve area by cross-sectional echocardiography. Ann. Intern. Med., 88: 337-341, 1978.
15. Martin, R.P., Raicowski, H., Jay, H.K. et coll.: Reliability and reproducibility of two-dimensional echocardiography measurement of the stenotic mitral valve orifice area. Amer. J. Cardiol., 43: 560-568, 1979.
16. Gilbert, B.W., Schatz, R.A., Vonramm, O.T. et coll.: Mitral valve prolapse. Two-dimensional echocardiography angiographic correlation. Circulation, 54: 716-723, 1976.
17. Mintz, G.S., Kotler, M.N., Segal, B.L. et coll.: Two-dimensional echocardiographic recognition of ruptured chordae tendineae. Circulation, 57: 244-250, 1978.
18. Schappira, J.N., Martin, R.P., Fowles, R.E. et coll.: Two dimensional echocardiographic assessment of patients with bioprosthetic valves. Amer. J. Cardiol., 43: 510-519, 1979.
19. Weyman, A.E., Peskoe, S.M., Williams, E.S. et coll.: Detection of left ventricular aneurysms by cross-sectional echocardiography. Circulation, 54: 936-944, 1976.
20. Kisslo, J.A., Robertson, D., Gilbert, B.W. et coll.: A comparison of real-time, two-dimensional echocardiography and cineangiography in detecting left ventricular asynergy. Circulation, 55: 134-141, 1977.
21. Stewart, J.A., Morin, F.R., Winsberg, F.: Malapposition of the mitral valve: A two-dimensional echocardiographic sign of left ventricular dysfunction. Radiology, 130: 399-402, 1979.
22. Dillon, J.C., Weyman, A.E., Feigenbaum, H. et coll.: Cross-sectional echocardiographic examination of the interatrial septum. Circulation, 55: 115-119, 1977.
23. Hagler, D.J., Tajik, A.J., Seward, J.B. et coll.: Real-time wide-angle sector echocardiography: atrioventricular canal defects. Circulation, 59: 140-150, 1979.
24. Weyman, E.A., Wann, S., Feigenbaum, H. et coll.: Mechanism of abnormal septal motion in patients with right ventricular volume overload: A cross sectional study. Circulation, 54: 179-186, 1976.

LORELCO*
PROBUCOL

AGENT ANTIHYPERCHOLESTÉROLÉMIQUE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Les effets secondaires moins fréquents sont: hyperhidrose, sudation fétide et oedème angioneurotique; ces effets se manifestent chez moins de 1 patient sur 500.

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

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

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

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

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

Monographie sur demande.

DOW*

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

MEMBRE ACIM PAAB CCPP

*Marque de commerce de The Dow Chemical Company

Utilité de l'échocardiographie unidimensionnelle dans l'investigation des signes et symptômes cardiaques chez l'adulte

Lise-Andrée Mercier[1]

L'avènement de l'échocardiographie à la fin des années 60 a profondément modifié le diagnostic, l'investigation et le suivi de plusieurs maladies cardiovasculaires, en fournissant à la cardiologie clinique un outil de diagnostic non invasif, indolore et sans aucun risque pour le malade. L'examen complété en 15 minutes peut être répété à volonté, et s'effectue facilement même dans des situations d'urgence. Tous ces avantages ont fait que cette méthode est rapidement devenue une investigation de routine en cardiologie, dans certaines situations au même titre que l'électrocardiogramme.

L'élément principal de l'appareil est une sonde émettant des ultrasons inaudibles à l'oreille humaine. Ces ultrasons, dirigés vers le coeur, voyagent dans des milieux de densité (acoutique) différente; à chaque interface rencontrée, au niveau du péricarde, du muscle cardiaque, des cavités ventriculaires et des valves, les ultrasons sont en partie réfléchis vers la sonde et recaptés par l'instrument. Il est alors possible de déterminer la distance entre la sonde et chaque structure. En enregistrant sur papier ces différents repères, on introduit la notion de temps ce qui permet de suivre le mouvement de chaque valve et la dynamique des parois ventriculaires. Cette technique, appelée échocardiographie unidimensionnelle ou échocardiographie T. M. doit devenir de plus en plus accessible aux médecins comme instrument de diagnostic de routine des maladies cardiaques. La courte revue qui suit tentera d'établir l'apport des divers paramètres fournis par l'échocardiogramme dans l'évaluation clinique des signes et symptômes cardiaques couramment rencontrés chez l'adulte.

Malgré les lacunes de toute classification, les signes et symptômes habituellement rencontrés chez le patient suspect d'une atteinte cardiaque peuvent se diviser en 5 catégories :
1) les anomalies à l'auscultation (souffles et bruits anormaux),
2) les douleurs thoraciques,
3) les arythmies et palpitations,
4) les signes et symptômes suggestifs d'insuffisance cardiaque (cardiomégalie, dyspnée),
5) les embolies systémitiques.

1° Les anomalies à l'auscultation

Si l'on exclut la maladie coronarienne, la grande majorité des pathologies cardiaques se manifeste, entre autres, par une auscultation anormale. Si on s'attache aux conséquences hémodynamiques de ces maladies on peut faire la division suivante :

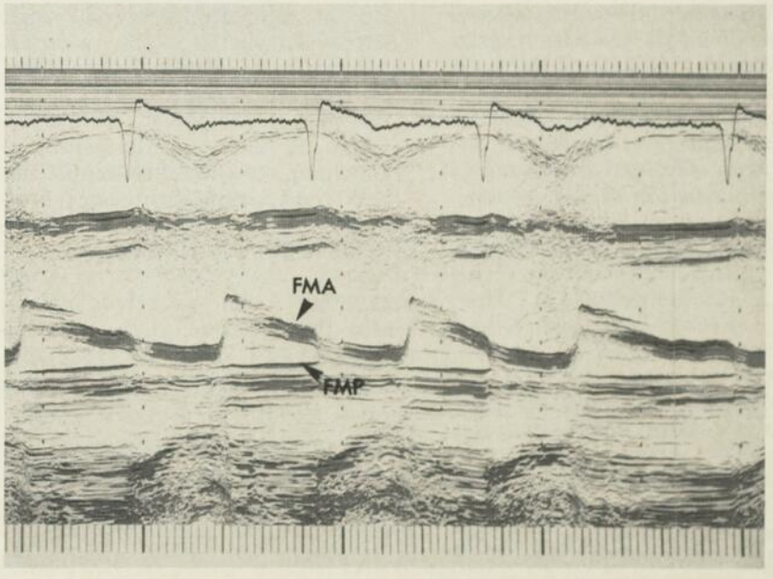


Fig. 1 — Sténose mitrale. Le feuillet antérieur de la valve mitrale (FMA) est épaissi; le feuillet postérieur (FMP) est immobile soudé au feuillet antérieur.

1) M.D., Département de Médecine, Institut de Cardiologie de Montréal, Montréal, Québec, Canada.

Correspondance: Lise-Andrée Mercier, M.D., Institut de Cardiologie de Montréal, 5000 Est, rue Bélanger, Montréal, Québec, H1T 1C8, Canada.

a) **Lésions obstructives**

La sténose mitrale est facilement diagnostiquée à l'échocardiogramme. Un profil valvulaire mitral normal exclut une atteinte rhumatismale, alors qu'une valve mitrale épaissie, ou le feuillet postérieur fusionné au feuillet antérieur exhibe un mouvement antérieur (Figure 1), signe le diagnostic. L'examen renseigne aussi sur les dimensions de l'oreillette gauche et du ventricule droit et donc sur les répercussions anatomiques en amont de l'obstruction mitrale. L'évaluation demeure qualitative mais pourra éventuellement être couplée à une étude Doppler du flot trans-mitral [1] et ainsi fournir une estimation plus concrète des répercussions hémodynamiques de la sténose.

La sténose aortique se manifeste par un épaississement et une diminution de l'ouverture des feuillets aortiques (Figure 2). L'examen permet d'évaluer le degré d'hypertrophie ventriculaire gauche secondaire à l'obstruction aortique et décèle de plus les cas de bicuspidie aortique; [9] cette anomalie congénitale peut évoluer vers la sténose aortique et prédispose aux endocardites bactériennes. Pour ces deux raisons, le souffle d'éjection qu'elle produit doit être différencié des souffles bénins souvent entendus chez les patients asymptomatiques.

La sténose pulmonaire valvulaire entraîne une malformation caractéristique à l'échocardiogramme si le gradient pulmonaire est de plus de 50 mmHg.[2] L'évaluation de la dilatation du ventricule droit et de l'épaisseur des parois renseigne de plus sur les répercussions hémodynamiques de l'obstruction pulmonaire.

La sténose sous-aortique hypertrophique asymétrique ou cardiomyopathie hypertrophique obstructive se traduit à l'échocardiogramme par des modifications caractéristiques (Fig. 3) et permet de déterminer la sévérité de l'atteinte myocardique.[3] L'examen prend une importance spéciale dans cette maladie où l'auscultation porte souvent à confusion (suggérant le diagnostic d'insuffisance mitrale ou de sténose aortique) et où les symptômes de douleurs thoraciques sont fréquemment attribués à l'athéromatose coronarienne. Etant donné l'incidence familiale de la cardiomyopathie, un échocardiogramme doit être fait chez tous les membres de la famille du patient atteint, afin de déceler les formes asymptomatiques d'hypertrophie septale.

b) **Lésions amenant une surcharge de volume**

L'échocardiographie permet d'établir l'étiologie d'un souffle de régurgitation mitrale. Si la fuite mitrale est d'origine rhumatismale, la valve mitrale démontre le profil caractéristique déjà décrit mais on note de plus une dilatation et un hyperdynamisme cardiaque dû à la surcharge de volume du ventricule gauche. Les mêmes signes de surcharge se retrouveront dans l'insuffisance mitrale secondaire à un prolapsus (cf infra), à une rupture de cordage ou à une dilatation ventriculaire mais dans chaque cas, le profil de la valve mitrale rendra possible un diagnostic étiologique.

La régurgitation aortique entraîne aussi une surcharge volumique du ventricule gauche et très fréquemment de fines vibrations au niveau de la valve mitrale; ce signe, reflet du flot régurgitant venant faire vibrer l'appareil mitral en diastole, permet de déterminer l'origine aortique de la fuite valvulaire.

Lorsqu'il y a surcharge de volume du ventricule droit, comme dans la communication interauriculaire, l'insuffisance tricuspidienne ou la maladie d'Ebstein, le ventricule droit se dilate et amène un mouvement anormal du septum. La morphologie de la valve tricuspide et les atteintes valvulaires associées permettent habituellement d'identifier l'étiologie.

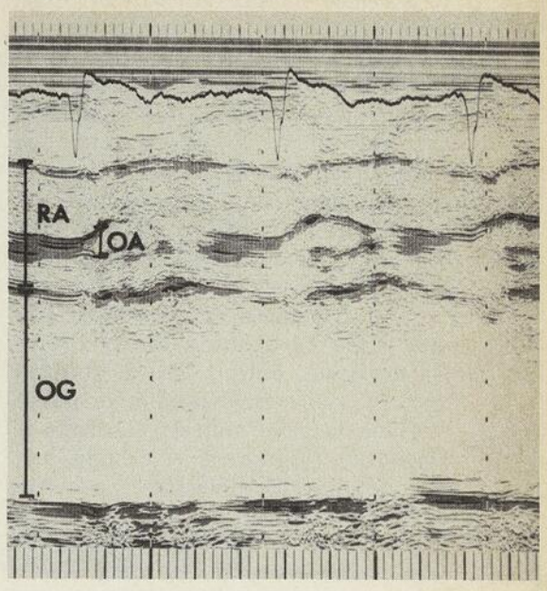


Fig. 2 — Sténose aortique. La racine aortique (RA) est de dimensions normales mais les feuillets valvulaires aortiques sont épaissis et leur ouverture systolique (OA) est diminuée. L'oreillette gauche (OG) est dilatée secondairement à une atteinte mitrale associée.

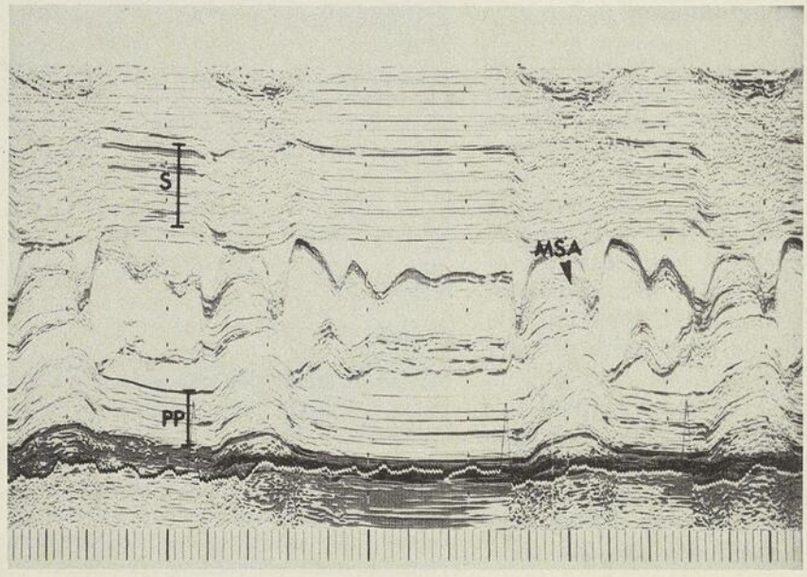


Fig. 3 — Cardiomyopathie hypertrophique obstructive. Le septum interventriculaire (S) est hypertrophié et hypokinétique alors que la paroi postérieure (PP) demeure de dimension et kinétique normales. La valve mitrale exhibe un mouvement systolique antérieur (MSA) contribuant à l'obstruction dynamique.

2° Les douleurs thoraciques

L'athéromatose coronarienne et le prolapsus mitral sont les deux causes cardiaques les plus fréquentes de douleur thoracique. L'échocardiographie unidimensionnelle apporte peu dans l'évaluation de la maladie coronarienne. Les patients atteints d'insuffisance coronarienne sans infarctus ancien ont un myocarde qui se contracte normalement en dehors des périodes d'ischémie et leur échocardiogramme est dans les limites de

la normale. Chez les patients porteurs d'infarctus du myocarde ou d'anévrisme ventriculaire, l'examen peut démontrer la zone akinétique ou dyskinétique mais l'utilité diagnostique reste faible, le muscle cardiaque étant atteint de façon segmentaire et la technique unidimensionnelle ne permettant de visualiser qu'une portion du ventricule, soit le septum et la paroi postérieure.

L'examen est cependant très utile dans l'évaluation du syndrome du prolapsus mitral. La démonstration du mouvement systolique postérieur de la valve mitrale confirme le diagnostic (Figure 4) et l'étude permet de plus d'évaluer les signes indirects d'insuffisance mitrale. Il est à noter que la fréquence d'un examen positif est nettement plus élevée chez les patients qui, en plus d'avoir des douleurs thoraciques atypiques et/ou des arythmies, ont un souffle télésystolique apical de régurgitation mitrale précédé ou non d'un clic systolique.

3° Les arythmies et les palpitations

Même si la recherche par l'échocardiogramme d'une étiologie spécifique chez les patients porteurs d'arythmie se révèle fréquemment négative, l'examen permet dans certains cas de mettre en évidence un prolapsus mitral, une hypertrophie septale asymétrique, une cardiomyopathie congestive ou une communication interauriculaire. En effet, une étude récente de Markiewicz et coll.[4] faite sur 1000 patients chez qui un échocardiogramme a été pratiqué, indique que chez les patients référés pour arythmie ou douleurs thoraciques, l'examen échographique a pu mettre en évidence une étiologie insoupçonnée dans 20% des cas.

4° Les signes et symptômes suggestifs d'insuffisance cardiaque

Les patients de cette catégorie peuvent aussi bénéficier de l'étude échocardiographique dans des situations aussi variées que la cardiomégalie asymptomatique, l'élargissement rapide de la silhouette cardiaque en période postopératoire et l'oedème aigu inexpliqué. Dans ces situations, l'examen différencie rapidement la dilatation ventriculaire gauche par atteinte myocardique intrinsèque de l'épanchement péricardique (Figure 5) et peut aussi mettre en évidence une atteinte valvulaire insoupçonnée.

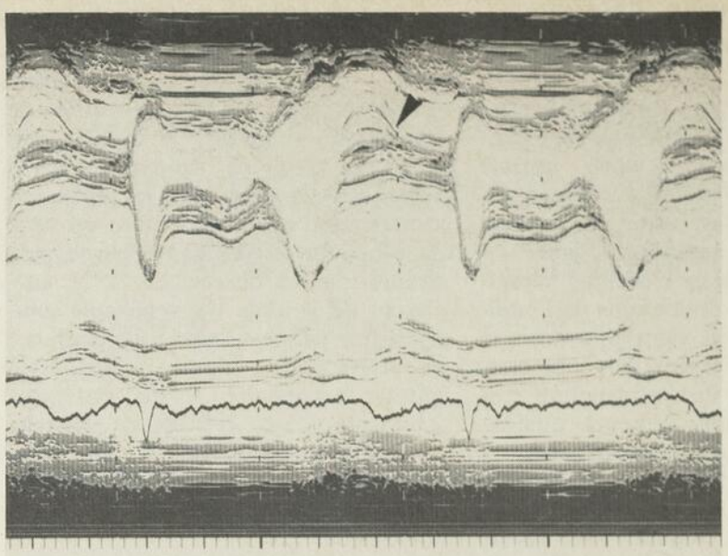


Fig. 4 — Prolapsus de la valve mitrale. La flèche indique le mouvement télésystolique postérieur caractéristique du prolapsus mitral.

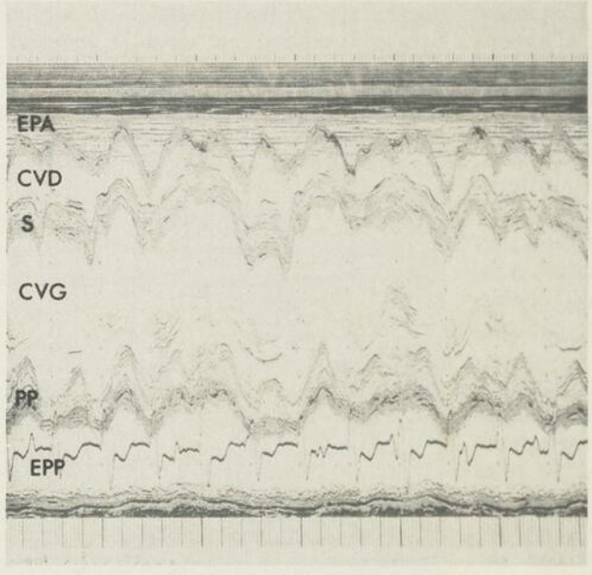


Fig. 5 — Epanchement péricardique : Le tracé montre de haut en bas l'épanchement péricardique antérieur (EPA), la cavité ventriculaire droite (CVD), le septum (S), la cavité ventriculaire gauche (CVG), la paroi postérieure (PP) et l'épanchement péricardique postérieur (EPP).

5° Les embolies systémiques

L'échocardiogramme doit figurer dans l'investigation des embolies systémiques d'origine indéterminée. Il permet de mettre en évidence une sténose mitrale avec dilatation auricularie gauche, situation qui prédispose à la formation de caillots intra-auriculaires. Il permet aussi d'éliminer un myxome de l'oreillette : cette maladie à forte tendance emboligène, bien que très rare, doit être recherchée à cause de la sévérité de son histoire naturelle d'une part et du caractère curatif de sa chirurgie d'autre part.[5]

Conclusion

Certaines maladies qui peuvent être responsables de signes et symptômes dans chacune des catégories mentionnées, restent difficilement diagnostiquées par l'échocardiogramme unidimensionnel; par exemple, bien qu'il soit parfois possible de diagnostiquer une sténose supra-aortique, une coarctation de l'aorte ou un anévrisme disséquant (Figure 6), ces anomalies situées au-dessus de la valve aortique sont surtout mises en évidence par l'étude bidimensionnelle, tout comme les végétations endocardiques — en particulier lorsqu'elles sont situées sur une valve rhumatismale ou une prothèse valvulaire. L'examen peut rester dans les limites de la normale dans les communications interauriculaires ou interventriculaires avec petit shunt gauche-droit,[6] et des techniques plus spécialisées comme l'étude du flot trans-septal par Doppler, sont nécessaires pour mettre l'anomalie en évidence.[7] La quantification des lésions valvulaires mixtes reste difficile et une appréciation plus précise de la sévérité de telles lésions devra éventuellement inclure une étude de flot par Doppler.

Dans chacune des catégories mentionnées, l'échocardiogramme contribue, malgré ces limitations, à faciliter le diagnostic. De plus, une fois le diagnostic établi, l'examen devient un outil non invasif de réévaluation périodique. C'est les patients non chirurgicaux, il permet de suivre la progression de la maladie. Chez les patients où on prévoit un remplacement valvulaire, l'examen préopératoire sert de point de comparaison lorsqu'on soupçonne une dysfonction prosthétique postopératoire. La progression d'une dilatation ventriculaire après l'opération peut représenter soit une fuite prosthétique si le ventricule demeure hyperdynamique, soit une atteinte myocardique intrinsèque s'il y a diminution du degré de contraction des parois ventriculaires. On peut aussi déterminer, en étudiant le remplissage ventriculaire gauche, s'il y a obstruction au niveau d'une prothèse mitrale.[8]

L'échocardiogramme unidimensionnel s'avère donc, chez de nombreux patients, un outil de diagnostic précieux, s'insérant dans l'investigation souvent au même titre que l'électrocardiogramme et la radiographie pulmonaire et permettant une détection rapide et non invasive de maladies cardiaques parfois insoupçonnées.

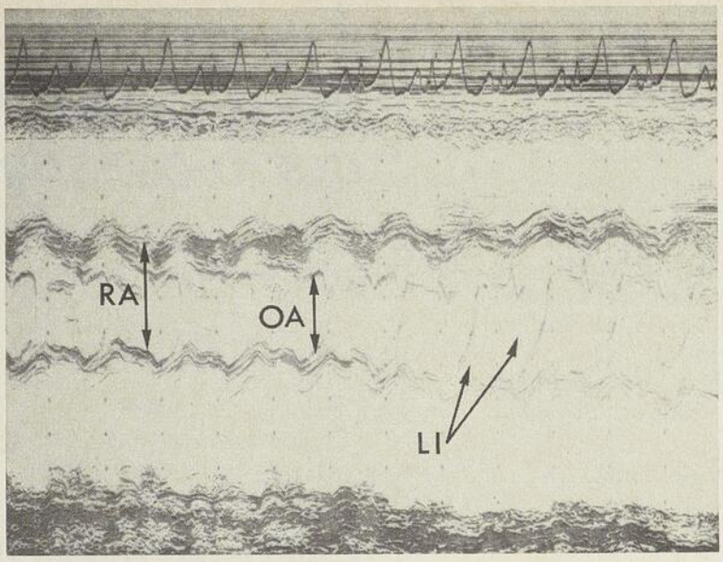


Fig. 6 — Anévrisme disséquant. Le diamètre de la racine aortique (RA) va en augmentant de gauche à droite du tracé en aval de l'ouverture aortique (OA). Un lambeau intimal (LI) ballotte dans l'aorte dilatée en aval des feuillets valvulaires.

Résumé

L'article est une brève revue de l'utilité et des limites de l'échocardiographie unidimensionnelle chez le patient adulte. Les principaux signes et symptômes rencontrés en pathologie cardiovasculaire adulte sont énumérés avec, dans chaque catégorie, l'apport de l'examen échocardiographique au diagnostic clinique.

Summary

This article reviews briefly the utility and limitations of M mode echocardiography in the adult patient. Major signs and symptoms usually encountered in the patient suspected of cardiovascular disease are listed with the possible echocardiographic findings that may help elucidate the diagnosis.

Bibliographie

1. Thuillez, C., Théroux, P., Bourassa, M.G. et coll.: Pulsed Doppler echocardiographic study of mitral stenosis. Circulation, 1979 (sous presse).
2. Weyman, A.E.: Pulmonary valve echo motion in clinical practice. Amer. J. Med., 62: 843-855, 1977.
3. Sanderson, J.E., Traill, T.A., St-John Sutton, M.G. et coll.: Left ventricular relaxation and filling in hypertrophic cardiomyopathy: an echocardiographic study. Brit. Heart J., 40: 596-601, 1978.
4. Markiewicz, W., Peled, B., Hammerman, H. et coll.: Contribution of M mode echocardiography to cardiac diagnosis. Amer. J. Med., 65: 803, 1978.
5. Mercier, L.A., St-John Sutton, M.G., Lie, J.T. et coll.: A review of 40 patients with atrial myxoma seen over a 20-year period (abstr.). Amer. J. Cardiol., 41: 437, 1978.
6. Radtke, W.E., Tajik, A.J., Gau, G.T. et coll.: Atrial septal defect: echocardiographic observations. Ann. Int. Med., 84: 246-253, 1976.
7. Goldberg, S.J., Areias, J.C., Spitaels, S.E.C. et coll.: Use of time interval histographic output from echo Doppler to detect left to right atrial shunts. Circulation, 58: 147-152, 1978.
8. St-John Sutton, M.G., Traill, T.A., Ghafour, A.S. et coll.: Echocardiographic assessment of left ventricular filling after mitral valve surgery. Brit. Heart J., 39: 1283-1291, 1977.
9. Henry, W.L., Clarck, E.C., Epstein, S.E.: Asymmetric septal hypertrophy. Echocardiographic identification of pathognomonic anatomic abnormality of IHSS. Circulation, 47: 225-233, 1973.

Facteurs de retour au travail après pontage aorto-coronarien

Paul David, Hélène David, Martial G. Bourassa, Henriette Tenaille

Le présent travail concerne une série de 1534 malades qui ont été traités par pontage aorto-cononarien entre le 1er janvier 1973 e le 1er septembre 1977. Le but de cette compilation est d'identifier le rôle d'un certain nombre de facteurs dans le retour au travail de ces opérés.

Méthode

Nous avons éliminé 235 femmes (15%), 33 malades qui avaient atteint ou dépassé l'âge de la retraite à la date de leur opération (2%) et 86 patients décédés (6%). Un formulaire de 21 questions a été envoyé aux autres 1180 opérés. De ce nombre, 978 (83%) ont répondu tandis que 202 (17%) n'ont pas retourné le document. Notre étude porte donc sur 978 hommes qui ont répondu à la plupart ou à la totalité des questions.

L'âge moyen des malades était de 50 ans à l'opération (33 à 64 ans) et de 53 ans au moment de l'enquête. Entre les deux, une moyenne de 39 mois (5 à 56) s'est écoulée.

Les patients ont été divisés en trois groupes :

Groupe I : ceux qui travaillent au moment de l'enquête;

Groupe II : ceux qui ont repris le travail après leur opération mais qui ne travaillent plus au moment de l'enquête;

Groupe III : ceux qui ne sont jamais retournés sur le marché du travail après leur opération.

Evaluation subjective de l'état de santé

Cette étude (Tableau I) montre que 98% des opérés du groupe I se disent en très bonne ou bonne santé comparativement à 90% pour ceux du groupe II et à 83% du groupe III. Il est surprenant de constater le très fort pourcentage favorable d'évaluation subjective de leur état de santé par les malades qui ont repris et abandonné leur travail et par ceux qui n'ont jamais travaillé à la suite de leur opération. Cette observation nous porte à croire que le facteur médical ne serait pas l'élément principal pouvant expliquer le retour d'un opéré à un travail stable. Cette évaluation du malade montre par ailleurs l'excellent résultat symptomatique de l'opération.

Attitude de l'employeur

A la question *"L'employeur a-t-il refusé de vous reprendre ?"*, 96% des malades du groupe I, 90% du groupe II et 77% du groupe III ont répondu que leur employeur s'était montré disposé à les reprendre (Tableau I). Cet obstacle possible à la reprise du travail ne semble donc pas un facteur capital d'invalidité après l'opération.

Convalescence postopératoire

Dans le groupe I, on constate que 87% ont eu une convalescence inférieure à sept mois. Dans le groupe II, ce pourcentage diminue à 69% (Tableau I). Ce paramètre

Tableau I

Retour au travail et l'état de santé, attitude de l'employeur au temps de convalescence.

À l'enquête	% série	Très bon et bon état de santé	Attitude positive employeur	Convalescence postopératoire ⩽ 6 mois
Travaillent (groupe I)	63%	98%	96%	87%
Ont travaillé et cessé (groupe II)	12%	90%	90%	69%
N'ont jamais retravaillé (groupe III)	25%	83%	77%	—

Cette recherche a été faite à l'Institut de Cardiologie de Montréal (Canada) affilié à la faculté de médecine de l'Université de Montréal, grâce à une subvention des Fondations Joseph Rhéaume.

Correspondance : Paul David, OC, M.D., Institut de Cardiologie de Montréal, 5000 est, rue Bélanger, Montréal, Québec, H1T 1C8, Canada.

est significatif ($p<.005$). Il joue donc un rôle qui semble important dans le retour stable à un emploi.

Age des malades

Pour analyser l'influence de l'âge des patients sur le retour au travail, nous les avons divisés en trois catégories (Tableau II). Trois cent quatre-vingt-huit opérés avaient entre 20 et 49 ans au moment de leur opération (40%), 463 entre 50 et 59 ans (47%) et 126 entre 60 et 64 ans (13%).

Dans la catégorie de malades qui avaient entre 20 et 49 ans, 85% sont retournés au travail. Au moment de l'enquête, 73% faisaient partie du groupe I, 12% du groupe II et 15% du groupe III.

Chez les malades de 50 à 59 ans, le pourcentage de retour au travail fut de 74% mais 12% ont ensuite cessé tandis que 26% n'avaient jamais retravaillé.

Enfin, dans le groupe de 60 à 64 ans, les résultats montrent que seulement 48% ont repris le travail et 17% avaient ensuite cessé. Cinquante-deux pour cent de ces malades étaient demeurés inactifs depuis leur opération.

Il est étonnant de constater que respectivement 27% et 38% des patients âgés de 20 à 49 ans et de 50 à 59 ans ne travaillent pas, bien que plus de 83% de ces opérés disent aller très bien et bien et que l'attitude des employeurs est positive dans plus de 77%.

Nous rappelons que l'âge moyen des malades était de 50 ans au moment de l'opération et de 53 ans à l'enquête. L'espérance de travail jusqu'à l'âge de la retraite à 65 ans était pour l'ensemble des opérés de 12 années.

Scolarité

Nous avons étudié le niveau de scolarité des malades qui ont été partagés en deux groupes (Tableau II) :

1) scolarité faible ou moyenne : 12 ans ou moins d'études (80% de la série);

2) scolarité élevée : 13 ans ou plus d'études (20% de la série).

Dans le premier groupe, 72% des opérés ont repris un travail et 14% l'ont abandonné par la suite. Dans le second groupe, 87% sont retournés au travail et 5% seulement ont ensuite cessé.

Il existe une relation statistiquement significative ($p<.005$) entre ces deux groupes.

Nous croyons que les résultats favorables du groupe très scolarisé s'expliquent par trois facteurs principaux :

— cet individu occupe généralement un emploi n'exigeant pas d'efforts physiques considérables;

— son travail lui apporte plus de satisfaction intellectuelle et sociale;

— le revenu est probablement beaucoup plus élevé que les bénéfices d'allocations d'invalidité, de rente ou de retraite prématurée.

Type de travail avant l'opération

Des 924 patients qui ont décrit l'emploi qu'ils occupaient avant l'opération (Tableau II), 485 avaient un emploi exigeant un effort physique modéré ou léger (52%) et 439 un effort physique considérable (48%). Parmi ceux de la première catégorie, 69% travaillent encore au moment de l'enquête par rapport à 54% des malades de la deuxième. Il est surprenant de constater que 31% des malades qui effectuaient un effort léger ou modéré à leur travail n'y sont jamais retournés ou l'ont abandonné après l'avoir repris comparativement à 46% de ceux qui avaient un travail lourd.

Ce paramètre est un facteur significatif ($p<.005$) dans la reprise stable du travail.

Inactivité préopératoire

L'importance de ce facteur est illustrée dans le tableau II. Dans cette série, 491 malades (53%) ont eu une inactivité préopératoire de quelques jours à trois mois. On observe que 90% sont retournés au travail avec un abandon de 13% au moment de l'enquête. Pour le groupe de 141 opérés (15%) dont l'inactivité fut de 4 à 6 mois, on constate que 76% ont travaillé dont 13% avaient cessé au moment de l'enquête. Par ailleurs, dans le groupe des 290 malades (31%) qui avaient eu une inactivité supérieure à sept mois, 48% seulement avaient repris le travail avec 10% d'abandon. Dans cette catégorie, 52% des malades n'avaient jamais retravaillé. Ce résultat est très significatif ($p<.005$).

Discussion

Les pourcentages de retour au travail de ces 978 opérés masculins de moins de 65 ans peuvent être évalués de différentes façons. Les malades qui sont retournés sur le marché du travail après l'opération donnent un pourcentage de 75%. Ce résultat se compare à celui d'études favorables.[1-4] Le pourcentage tombe à 63% si on analyse la situation photographique au moment de l'enquête qui s'étale sur une période moyenne de 39 mois (5 à 56 mois) puisque 12% des opérés qui avaient repris le travail ont abandonné par la suite. Ce résultat ressemble à notre étude antérieure [5-7] et à celui de travaux moins satisfaisants.[8-10] Si on ajoute les décès au nombre de malades qui ne travaillent plus, le pourcentage d'opérés travaillant au moment de l'enquête baisserait à 58%.

Ces trois pourcentages différents dans l'analyse des résultats d'une même série expliquent, en partie, les grands écarts trouvés dans les articles peu nombreux de la littérature sur ce sujet.

Tableau II

Retour au travail et âge, scolarité, type de travail ou temps d'inactivité préopératoire.

		% série	Groupe I	Groupe II	Groupe III
Âge	20-49	40%	73%	12%	15%
	50-59	47%	62%	12%	26%
	60-64	13%	31%	17%	52%
Scolarité	⩽ 12 ans	80%	58%	14%	28%
	⩾ 13 ans	20%	82%	5%	13%
Type de travail	modéré/léger	52%	69%	10%	21%
	lourd	48%	54%	15%	31%
Inactivité préopératoire	⩽ 3 mois	53%	77%	13%	10%
	4 à 6 mois	16%	63%	13%	24%
	⩾ 7 mois	31%	38%	10%	52%

On constate, en effet, des pourcentages de retour au travail qui varient entre 50% et 81% d'un centre médical à l'autre. Cette variation peut s'expliquer :

1) par des types différents de clientèle du point de vue médical ou socio-économique;

2) par la diversité des méthodes utilisées pour évaluer le retour au travail (stable ou temporaire);

3) par la longueur du suivi des patients;

4) par l'exclusion ou non des femmes, des malades âgés et des décès.

Pour comparer les résultats de notre série, il importe de souligner la distinction qui est faite entre les opérés qui sont retournés travailler (75%), ceux qui ont repris le travail et arrêté (12%), ceux qui n'ont jamais retravaillé (25%) et ceux qui travaillent au moment de l'enquête (63%).

Notre objectif principal fut cependant de cerner des paramètres qui jouent un rôle dans les trois groupes étudiés. Malgré les inconvénients d'une étude rétrospective, nous pensons que ce travail suggère les principaux facteurs influençant l'opéré à retourner à une vie productive.

Il semble exister un fossé entre le bien-être éprouvé par le malade et sa capacité de travailler puisque 83% de ceux qui n'ont jamais repris le travail et 90% de ceux qui ont travaillé et cessé se disent en très bonne ou bonne santé. Afin d'obtenir des faits objectifs, nous nous proposons de faire des corrélations appuyées sur la classe fonctionnelle d'invalidité avant l'opération, le nombre de coronaires obstruées ou rétrécies à plus de 70%, la normalité ou non de la ventriculographie, de la fraction d'éjection et l'épreuve d'effort. Pour le moment, nous pouvons néanmoins affirmer que chez les 946 opérés qui ont apprécié leur état de santé, 94% ont déclaré qu'il était très bon ou bon. Cette observation nous a portés à chercher d'autres facteurs jouant un rôle dans l'éventuel retour au travail.

Dans le groupe des malades opérés entre 60 et 64 ans (13% des malades de la série), nous constatons qu'à peine un malade sur deux a repris le travail (48%) et que 17% l'ont ensuite cessé. Au moment de l'enquête, 31% seulement de ces malades travaillaient. Compte tenu de l'âge habituel de la retraite à 65 ans, ce résultat était prévisible. On peut cependant s'interroger sur le 27% des inactifs qui furent opérés entre 20 et 49 ans et le 38% de ceux qui avaient entre 50 et 59 ans. Ces résultats nous paraissent décevants pour ces malades qui ont une espérance de travail de plus de 15 ans pour les premiers et de 6 à 15 ans pour les seconds. Des facteurs psychologiques, sociaux et économiques expliquent possiblement ces résultats et méritent des études détaillées.

Le travail lourd semble un facteur défavorisant. Il traduit probablement une appréhension d'inadaptation à l'effort qui pourrait être corrigée par un programme graduel et individualisé d'entraînement physique. Ce groupe comprend possiblement le plus grand nombre de malades peu scolarisés dont les revenus sont les plus modiques. Cette association de facteurs non médicaux est sans doute importante dans l'interprétation des résultats.

La longueur de l'inactivité préopératoire joue un rôle déterminant dans la reprise du travail. Ainsi, si cette période atteint ou dépasse sept mois, 52% des malades demeureront définitivement inactifs. La durée de la convalescence postopératoire semble tout aussi capitale. Ces faits doivent être retenus par la profession médicale qui joue un rôle majeur dans la détermination de ces deux paramètres. Lorsqu'un pontage aorto-coronarien est envisagé, les examens qui s'y rapportent doivent être faits rapidement ainsi que l'intervention. Il en est de même pour la durée de la convalescence postopératoire.

Conclusion

Cette étude rétrospective de 978 hommes de moins de 65 ans qui ont subi un pontage aorto-coronarien a mis en évidence plusieurs paramètres qui jouent un rôle dans la reprise du travail de ces opérés.

Les facteurs favorables au retour au travail sont principalement une inactivité préopératoire ne dépassant pas trois mois, une convalescence inférieure à sept mois, un travail léger ou modéré, une forte scolarité et un âge inférieur à 60 ans.

Parmi les facteurs défavorables, il faut ajouter à ces paramètres une attitude négative de l'employeur et un état de santé médiocre ou mauvais.

Nous préconisons l'établissement de programmes de réadaptation afin d'étudier les interactions des divers paramètres que nous avons soulignés et d'offrir à nos opérés les connaissances d'une équipe pluri-disciplinaire pour les intégrer dans leur milieu de travail, vaincre leur anxiété, régler des problèmes psychologiques, sociaux ou économiques et leur procurer des moyens de conditionnement physique.

Remerciements

Les auteurs remercient chaleureusement Mme Marie Blain et Mme Rollande Alain du service social pour leur active collaboration à l'envoi des questionnaires et à la collecte des données; les docteurs Daniel Fagret et Nicolas Danchin ainsi que M. Martin Juneau pour l'analyse des renseignements médicaux; M. Jean Gauthier et Mme Marthe Groulx pour la composition des tableaux et Mme Francine Gratton pour tout le travail clérical.

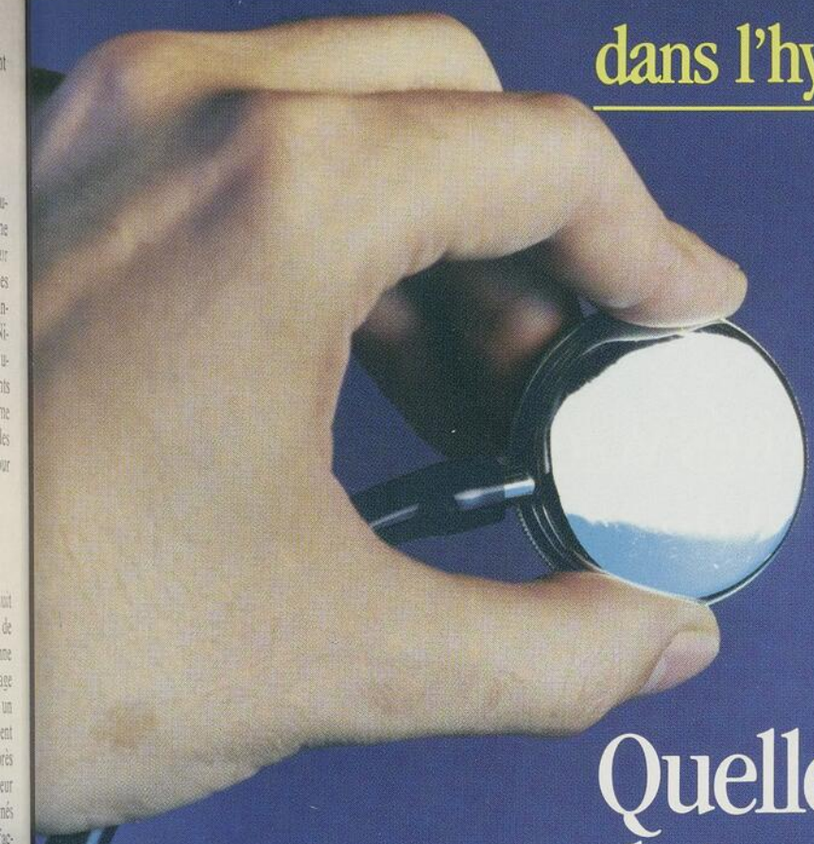
Résumé

Neuf cent soixante-dix-huit malades de sexe masculin de moins de 65 ans, dont la maladie coronarienne fut traitée chirurgicalement par pontage aorto-coronarien, ont répondu à un questionnaire. Les résultats montrent que 75% des malades ont travaillé après leur opération, 12% ont suspendu leur travail et 25% ne sont jamais retournés sur le marché du travail. Parmi les facteurs étudiés, les éléments favorables au retour au travail sont un âge inférieur à 60 ans au moment de l'opération, une inactivité préopératoire ne dépassant pas trois mois, une convalescence postopératoire inférieure à sept mois, un emploi qui ne demande pas de gros efforts physiques et une bonne scolarité. Un mauvais état de santé et une attitude négative de l'employeur constituent deux facteurs défavorables. Ces renseignements devraient influencer la profession médicale à corriger certains facteurs de sa compétence (délai d'inactivité pré et postopératoire). Ils ont permis de structurer un programme individuel de réadaptation susceptible d'améliorer ces résultats.

Summary

Nine hundred and seventy-eight patients under the age of 65 suffering from coronary artery disease and who underwent an aorto-coronary bypass operation have responded to a questionnaire. The results show that 75% of the patients returned to work after operation, 12% were no longer working at the time of the survey and 25% had never worked. Among the factors studied, the favorable ones concerning the work status were : age under 60 at operation, a period of inactivity of three months or less before operation and six months or less after operation, a job requiring slight or moderate physical effort and a good level of scolarity. A poor health status and a negative attitude of the employer were two unfavorable factors. This information should prompt the medical profession to correct factors which are within its competence (pre- and postoperative length of inactivity). They emphasize the need for individual rea-

dans l'hypertension et l'angor



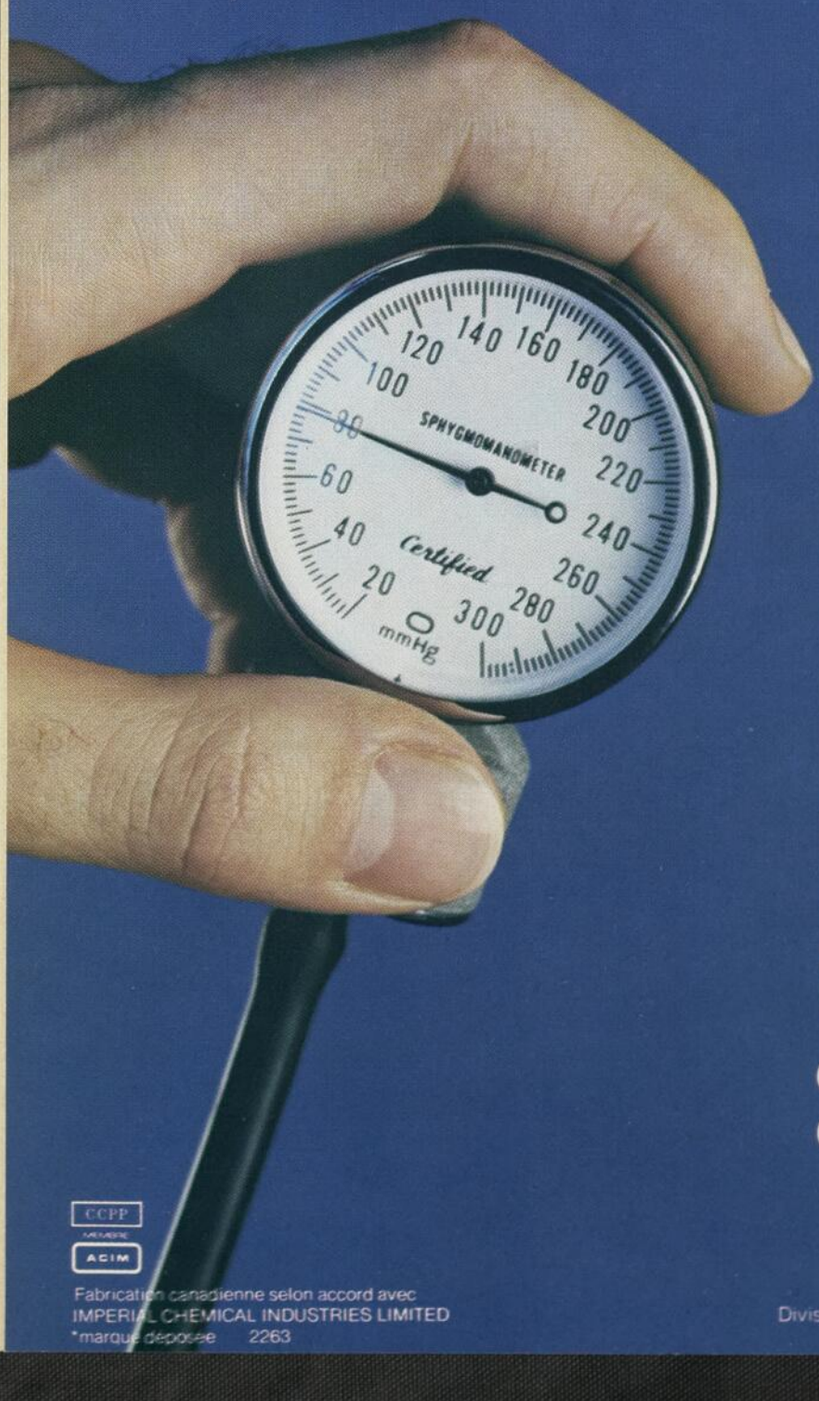
Quelle importance doit-on accorder aux bêta-bloqueurs de la «nouvelle génération»?

Offrent-ils des avantages réels en comparaison avec ceux de la 1ère génération?

dans les faits

Aucun bêta-bloqueur ne s'est révélé supérieur à INDÉRAL.

La plupart des autorités voient dans INDÉRAL le standard de comparaison des produits de sa classe.



Le Lancet[1] déclare:

«Aujourd'hui, il semble qu'il n'y ait que deux raisons substantielles de préférer un bêta-bloqueur à un autre. D'abord, la toxicité spécifique peut faire rejeter d'emblée un médicament, practolol en est le meilleur exemple, bien que d'autres spécialités aient connu une carrière très courte après leur mise sur le marché.

Deuxièmement, il peut être nécessaire de recourir à un antagoniste des récepteurs bêta-1 (cardiosélectif) lorsque le blocage des récepteurs bêta-2 des bronches risque d'exacerber les bronchospasmes et de causer des troubles respiratoires. Même dans ces cas, la distinction entre ces récepteurs n'est pas absolue et un agent cardiosélectif peut néanmoins exacerber une affection bronchique obstructive[2].

Les autres considérations dans le choix des bêta-bloqueurs ne revêtent qu'une importance mineure; il semblerait opportun, cependant, d'exercer une préférence raisonnable à l'endroit du médicament utilisé en clinique depuis le plus longtemps, c'est-à-dire le propranolol.»

Bibliographie
1. Editorial, The Lancet, 11 septembre 1976, pp. 551-552.
2. Bernecker, C., I. Roetscher, The Lancet, 1970, ii, p. 662.

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

indéral*

(propranolol)

devance les autres bêta-bloqueurs d'une décennie.

CCPP
ACIM

Fabrication canadienne selon accord avec
IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED
*marque déposée 2263

LABORATOIRES AYERST
Division de Ayerst, McKenna & Harrison Inc.
Montréal, Canada

Il n'y a pas de substitut pour la qualité

Ayerst

daptation programs which could improve the present results.

Bibliographie

1. Lawrie, G.M., Morris, G.C., Howell, J.F. et coll.: Results of coronary bypass more than five years after operation in 434 patients. Amer. J. Cardiol., 40: 665-672, 1977.
2. Tremblay, G., Biron, P., Pelletier, L.C. et coll.: Retour au travail après pontage aorto-coronarien. Union Méd. Canada, 105: 1206-1208, 1976.
3. Rimm, A.A., Barboriak, J.J., Anderson, A.J. et coll.: Changes in occupation after aorto-coronary vein bypass operation. J. Amer. Med. Assoc., 236: 361-364, 1976.
4. Laks, H., Kaiser, G.C., Barner, H.B. et coll.: Coronary revascularization under age 40 years. Amer. J. Cardiol., 41: 584-589, 1978.
5. David, H., Juneau, M.: Enquête sur les conséquences socio-économiques du pontage aorto-coronarien. Vie Méd. Canada Français, 3: 1089-1093, 1974.
6. David, H., Juneau, M.: Le pontage aorto-coronarien. Etude socio-économique. Actualités Cardiovasculaires Médico-Chirurgicales 7ième série, 1975, pp 94-105.
7. David, P., Tenaille, H., Blain, M. et coll.: Etude sur les facteurs de non-retour au travail des cardiaques opérés. Union Méd. Canada, 105: 1199-1205, 1976.
8. Logue, B., King, S.B., Douglas, J.S.: A practical approach to coronary artery disease with special reference to coronary artery bypass surgery. Cur. Prob. Cardiol., 1: 5, 1976.
9. Barnes, G.K., Oberman, A., Kouchoukos, N.T. et coll.: Changes in work status in patients undergoing saphenous vein bypass surgery (abstr). Circulation, 51 and 52 (Suppl II): 118, 1975.
10. Hammermeister, K.E., De Rouen, T.A., English, M.T. et coll.: The effect of surgical versus medical therapy of cononary disease on return to work (abstr). Amer. J. Cardiol., 41: 409, 1978.

indéral*

(Chlorhydrate de propranolol)

Un agent bloqueur des récepteurs adrénergiques bêta

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

La monographie du produit est délivrée sur demande.

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

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

CCPP MEMBRE ACIM

*marque déposée
2263

Intérêt diagnostique de l'association de l'électrocardiogramme et du Thallium 201 à l'effort suivant la fréquence de la maladie coronarienne

Julio F. Tubau[1], Bernard R. Chaitman[2], Georges Dupras[3], David D. Waters[4], Martial G. Bourassa[5]

L'électrocardiogramme d'effort chez la femme a été considéré classiquement comme peu fiable en raison de l'incidence élevée de faux positifs.[1] Bien que ce mythe ait été récemment clarifié par la démonstration qu'il n'y a pas de différence entre une population d'hommes ou de femmes[2], tous deux ayant une prédominance égale de la maladie coronarienne, il demeure difficile, en clinique, d'évaluer la douleur thoracique chez la femme.

La scintigraphie au thallium 201, à l'effort et au repos, s'est avérée une technique diagnostique importante ces derniers temps, et elle a été comparée à l'électrocardiogramme d'effort dans plusieurs publications.[3,5]

Le propos de cette étude était de comparer l'électrocardiogramme d'effort avec 14 dérivations et la scintigraphie au thallium 201 chez des groupes d'hommes et de femmes ayant subi une coronarographie.

Institut de Cardiologie de Montréal.

[1]Moniteur de Recherche Clinique

[2]Chef du Service des Techniques Noninvasives

[3]Chef du Service de Médecine Nucléaire

[4]Cardiologue

[5]Directeur des Services de la Recherche

Correspondance: Martial G. Bourassa, M.D., Institut de Cardiologie de Montréal, 5000 Est, rue Bélanger, Montréal, Québec, H1T 1C8, Canada.

Matériel et méthodes

Patients

Cent trente-trois malades, 74 hommes et 59 femmes, dont l'âge moyen était de 47 ± 8 et 48 ± 9 ans respectivement, référés pour coronarographie et ayant subi une épreuve d'effort avec 14 dérivations associée à une scintigraphie au thallium 201 ont été évalués.

Dans la sélection de nos patients, nous avons exclu les malades avec angine instable, défaillance cardiaque, maladie valvulaire rhumatismale, hypertension sévère ou autres conditions empêchant la réalisation du test à l'effort. Afin de constituer des groupes homogènes, nous avons également exclu les patients avec infarctus du myocarde documenté à l'électrocardiogramme.

Méthodes

L'épreuve d'effort a été pratiquée sur un tapis roulant suivant le protocole de Bruce modifié.[6] Un électrocardiogramme avec 14 dérivations fut obtenu, avant le test, à chaque minute au cours de l'effort et pendant la période de récupération jusqu'à la normalisation de l'électrocardiogramme ou jusqu'à la cinquième minute après la fin de l'effort.[7] La pression artérielle était mesurée au brassard aux mêmes intervalles que l'électrocardiogramme.

Les causes d'arrêt de l'examen étaient les suivantes: atteinte de la fréquence cardiaque maximale prédite, présence de douleurs angineuses incapacitantes, dyspnée ou fatigue importante, présence d'un segment ST sous décalé de plus de 3 mm par rapport au tracé de base, apparition d'arythmie sévère, survenue d'étourdissements empêchant la marche ou hypotension soutenue de plus de 20 mmHg par rapport au palier précédent.

Scintigraphie au thallium 201

Deux millicuries de thallium 201 étaient injectés en bolus pendant la dernière minute de l'effort, au moyen d'une aiguille Medicut[R] installée au préalable dans une veine de l'avant bras. La scintigraphie était pratiquée par la suite dans l'intervalle le plus bref possible, d'habitude en moins de 10 minutes, comprenant les projections AP, OAG 45° et latérale et utilisant une caméra à scintillation Picker Dyna 4/15.

La scintigraphie au repos était pratiquée avec un délai minimum de trois jours par rapport à l'examen à l'effort. Toute médication, à l'exception des nitrates, était discontinuée au moins 48 heures avant l'épreuve d'effort. Aucun patient ne recevait un traitement digitalique.

Interprétation des résultats

L'épreuve d'effort était considérée comme positive lorsque le segment ST était sous-décalé horizontalement ou avec une pente descendante de plus d'un mm, ou lorsque le segment ST était lentement ascendant et sous-décalé de plus de 2 mm à 0.08 sec. du point J par comparaison au tracé de base. Lorsque l'épreuve d'effort était électriquement négative et que la fréquence cardiaque atteinte était inférieure à 85% de la fréquence prédite pour l'âge, le test était refusé et considéré comme ininterprétable.

La scintigraphie au thallium 201 était interprétée sans connaître l'anatomie coronarienne ni le résultat de l'épreuve d'effort. Le scintigramme était considéré positif quand il y avait un déficit de perfusion, apprécié qualitativement, dans au moins deux incidences (Figure 1). L'interprétation était faite par 3 des auteurs et lorsqu'il y avait disparité d'opinion, un concensus était obtenu.

La coronarographie pratiquée avec la technique percutanée en utilisant des cathéters Bourassa®, était réalisée dans un intervalle maximum de 30 jours après le test à l'effort. Dans aucun des cas, il n'y avait eu de changement des symptômes faisant soupçonner une progression de la maladie.

La coronarographie était interprétés par un expert radiologue qui jugeait une sténose significative lorsque le diamètre de l'artère était réduit de >70%, à l'exception du tronc commun où une réduction de 50% était considérée comme significative.

Résultats

Sujets de sexe masculin

La fréquence de la maladie chez les hommes était de 65% (48/74), plus élevée que chez les femmes où elles était de 34% (20/50) $p < .001$.

Le tableau I illustre la corrélation entre les symptômes et la présence de maladie coronarienne.[10] L'angor typique chez l'homme est associé à une fréquence de la maladie coronarienne de 94%, significativement plus élevée que l'angor probable 50% et que la douleur non spécifique 38% ($p<0.001$).

L'épreuve d'effort avec 14 dérivations chez l'homme est capable de déceler la présence de la maladie coronarienne chez 73% des sujets (Figure 2) et elle possède une valeur prédictive de 74% en présence d'un test positif (Figure 3). Si on utilise uniquement la dérivation V_5, la sensibilité (c'est-à-dire le nombre de patients avec maladie coronarienne décelée) diminue à 63% (30/48), mais la précision avec laquelle un test négatif exclut la présence de la maladie coronarienne (spécificité) augmente à 77% (Tableau II).

Chez ce même groupe d'hommes, le thallium 201 s'est avéré aussi fiable que l'électrocardiogramme d'effort. La sensibilité et les valeurs prédictives des deux techniques ne sont pas statistiquement différentes (Figures 2 et 3).

La combinaison des deux techniques permet d'améliorer la va-

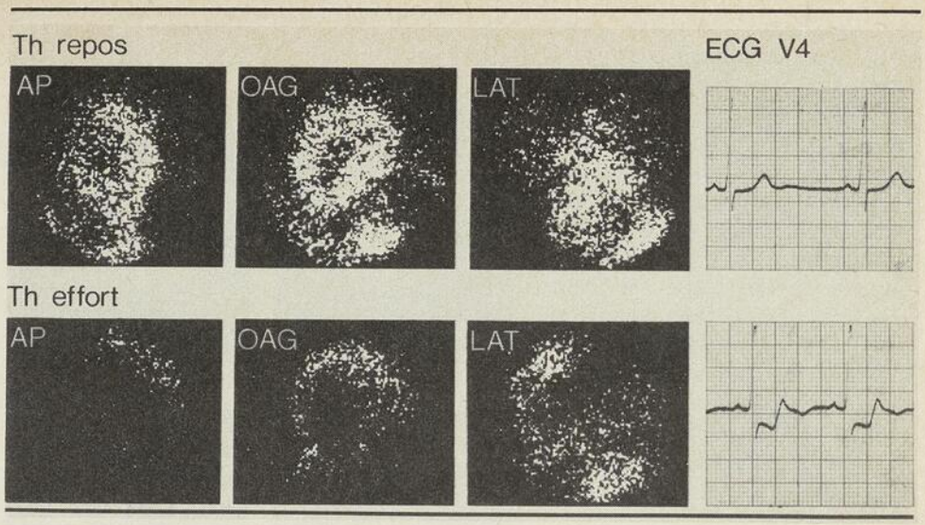


Fig. 1 — Patient de 59 ans avec des sténones de 100% des trois troncs. Le Thallium à l'effort montre une diminution de la perfusion à la paroi inférieure et septale. L'électrocardiogramme montre un sous-décalage du segment ST à l'effort.

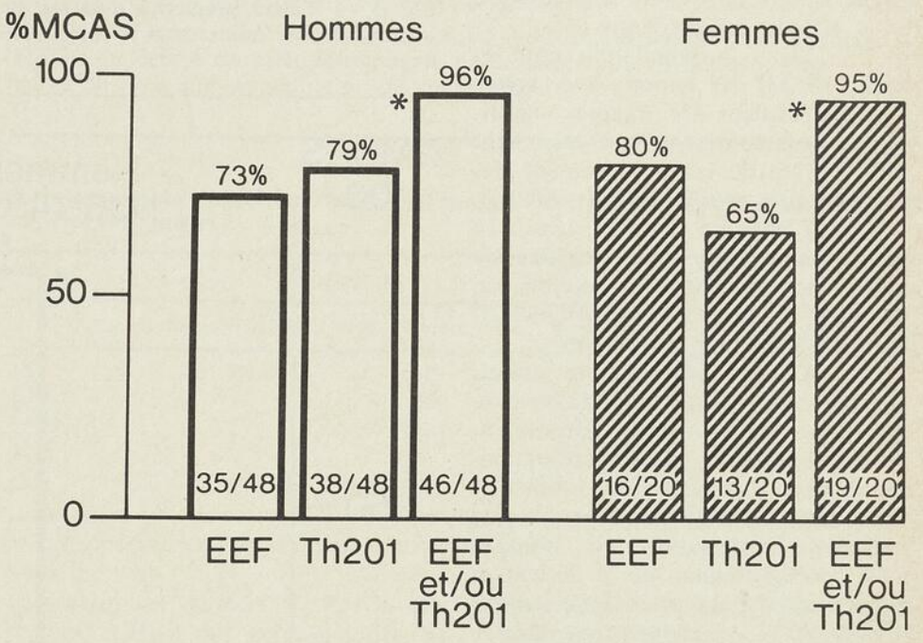


Fig. 2 — **Sensibilité.** La détection de la maladie coronarienne (MCAS) est significativement plus élevée (95-96%) lorsque l'épreuve d'effort (EEF) et/ou le Thallium 201 sont positifs.
* $p < 0.05$.

Tableau I

Fréquence de la maladie coronarienne suivant le sexe et l'incapacité fonctionnelle des sujets (Classification de la Société Canadienne de Cardiologie[10])

	Hommes	Femmes
Angor typique	30/32 (94%)	9/16 (56%)*
Angor probable	8/16 (50%)	7/17 (41%)
Douleur non-spécifique	10/26 (38%)	4/26 (15%)

*: diffférence entre les hommes et les femmes: $p < 0.005$.

leur prédictive de sorte que : si les deux tests sont positifs, 93% (27/29) des sujets ont des sténoses coronariennes (Figure 3) et si les deux tests sont négatifs, 80% (8/10) n'ont pas de maladie coronarienne significative.

Lorsque les deux tests montrent des résultats discordants (Figure 4), il existe 56% de chances que la maladie coronarienne soit démontrée. Dans ces cas, la connaissance de l'histoire clinique devient critique, augmentant les chances d'avoir la maladie dans le cas d'angor typique à 88% (14/16) ou les diminuant à 20% (2/10) dans le cas de douleurs non spécifiques ($p<0.005$).

Sujets de sexe féminin

La symptomatologie est souvent difficile à préciser chez la femme mais elle représente quand même un paramètre utile pour la prédiction de la maladie coronarienne.

Dans la population étudiée, 48% (16/33) des femmes avec angor probable avaient des sténoses significatives comparativement à seulement 15% (4/26) de celles présentant des douleurs non spécifiques ($p<0.02$).

L'épreuve d'effort avec 14 dérivations montre une sensibilité de 80% chez la femme; toutefois, la présence de faux positifs (Figure 3) réduit la puissance de l'épreuve.

Comme le montre le tableau II, chez cette population à faible prédominance de la maladie coronarienne, l'utilisation de l'électrocardiogramme d'effort à plusieurs dérivations ne se montre pas avantageuse et une meilleure information est obtenue avec l'enregistrement de la dérivation V_5. En effet, pour une même sensibilité de 80%, V_5 montre une spécificité de 82%, plus élevée qu'avec 14 dérivations 56% ($p<0.05$).

L'utilité de la scintigraphie au thallium chez la femme, n'a pas encore été sufffisamment étudiée. Dans cette étude, nous avons noté la présence d'artéfacts qui ressemblaient à des défauts de perfusion dans 66% (39/59) des cas. Ces fausses images situées dans la partie supérieure du septum dans la projection OAG 45°, étaient présentes aussi bien au repos qu'à l'effort, et pouvaient être modifiées (Figure 5) lorsque le sein changeait légèrement de position (enlèvement du soutien-gorge).

Une fois éliminés ces artéfacts, la scintigraphie au thallium s'avère plus efficace que l'épreuve d'effort avec 14 dérivations. Ainsi un test positif au thallium est associé à la présence de maladie coronarienne dans 72% des cas (13/18) tandis qu'une épreuve d'effort positive l'est

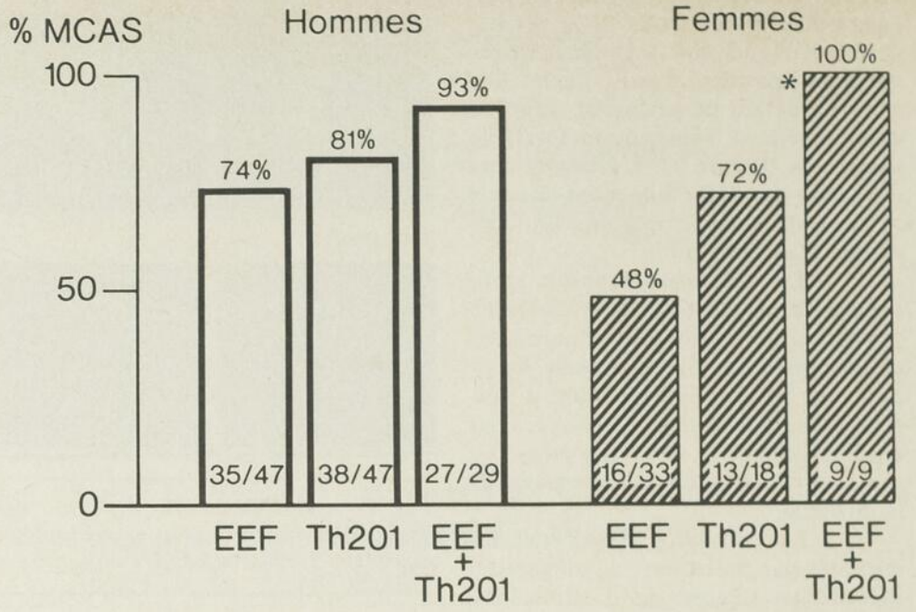


Fig. 3 — **Valeur prédictive d'un test positif:** La combinaison des deux tests positifs se montre plus fiable dans le diagnostic de la maladie coronarienne.
* $p < 0.025$.

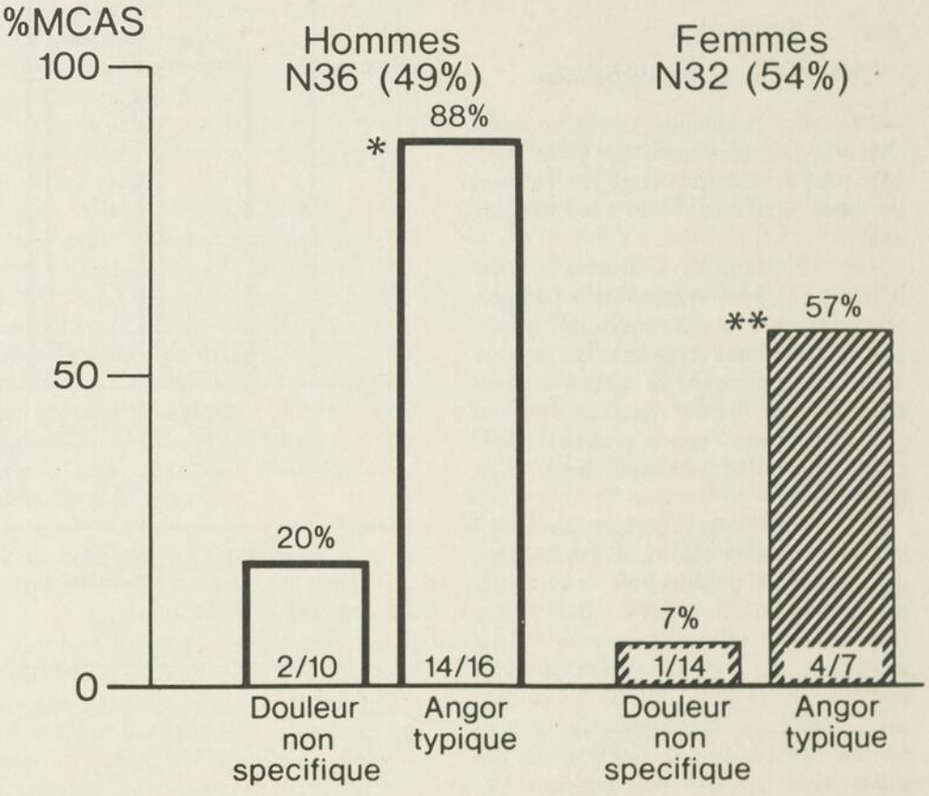


Fig. 4 — Quand les deux tests sont en désaccord, la clinique étayera le diagnostic.
* $p < 0.005$; ** $p < 0.05$.

seulement dans 48% (16/33) (Figure 3).

En associant les deux tests, on détecte la présence de maladie coronarienne chez 100% (9/9) des cas lorsque les deux épreuves sont positives ($p<0.025$) et on l'exclut chez 95% (18/19) des sujets lorsque les deux épreuves sont négatives.

Lorsqu'un des tests est positif et l'autre négatif, une histoire clinique de douleurs non spécifiques permet d'exclure la maladie coronarienne chez 93% (13/14) des cas; cependant la présence d'une douleur d'angor typique n'augmente qu'à 57% (4/7) les chances d'avoir des sténoses coronariennes significatives ($p<0.05$).

Discussion

L'utilisation de tests non invatifs pour la détection de la maladie coronarienne a conduit au développement de méthodes d'étude de la perfusion myocardique à l'aide des radio-isotopes.[4,5,11]

Jusqu'ici, l'utilité de cette méthode a été comparée à celle de l'épreuve d'effort conventionnelle,[4,5] avec des résultats comparables à ceux que nous avons obtenus. La scintigraphie au thallium 201 possède une sensibilité d'environ 70% avec une valeur prédictive en présence d'un test positif de 80 à 90% selon les études (81% et 72% dans la nôtre).

Pour que ces méthodes d'exploration soient réellement utiles, elles devraient permettre la détection de la maladie coronarienne dans plus de 90% des cas.[3,5] Ceci ne peut actuellement être réalisé que par l'association de plusieurs tests positifs, soit l'électrocardiogramme de repos, celui d'effort et la scintigraphie au repos et à l'effort. Dans notre étude, bien que le tracé électrocardiographique de base ait été toujours normal, on a pu quand même déceler la présence de maladies coronarienne dans 95-96% des cas.

Cependant, il semble bien que la précision d'un test diagnostique soit renforcée lorsque l'autre test est concordant (soit en ce qui concerne la présence ou l'absence de maladie coronarienne). Dans notre étude, on a pu prédire la présence de la maladie coronarienne chez 93% des hommes et chez 100% des femmes lorsque les deux tests étaient positifs, et à l'opposé, on pouvait l'exclure chez 80 à 95% respectivement quand les deux tests étaient négatifs.

La présence ou l'absence de symptômes et leurs caractéristiques cliniques utilisés comme modificateurs d'un test diagnostique ont été rapportées récemment à propos de l'électrocardiogramme d'effort.[12,13] Par la suite, ces critères ont été appliqués au thallium et aussi à l'association des deux techniques.[3,12]

Comme nous l'avons montré dans cette étude, les données cliniques, prises isolément, ne sont de bons indicateurs de la maladie coronarienne que chez l'homme présentant des douleurs typiques. Cependant la présence de douleurs typiques, ou angor probable, et des deux tests positifs est associée à la présence de maladie coronarienne chez l'homme comme chez la femme dans 100% des cas.

Quand la douleur angineuse est considérée non spécifique et que les deux tests sont négatifs, la maladie coronarienne est rarement retrouvée (0% chez la femme et 25% chez l'homme).

On doit, toutefois, réaliser que dans environ 50% des cas les deux tests sont en désaccord. Dans ces circonstances, l'utilisation de l'incapacité fonctionnelle du malade constitue une aide précieuse pour classer correctement le nombre maximum des patients.

Dans le futur, des études précises seront faites concernant l'utilité de ces tests diagnostiques en tenant compte de la prédominance de la maladie coronarienne[3,15] Comme pour l'épreuve d'effort, on constatera probablement qu'il n'y a pas de différence dans la sensibilité du thallium chez l'homme et chez la femme lorsqu'on compare des populations avec prédominance égale de la maladie coronarienne. La technique devra être soigneuse et, chez la femme, la possibilité d'artéfacts susceptibles d'être éliminés avec des manoeuvres simples devra être reconnue.

Des améliorations techniques ultérieures de l'appareillage, permettant une analyse quantitative de la perfusion myocardique, apporteront certainement un accroissement du potentiel diagnostique de ces méthodes non invasives.

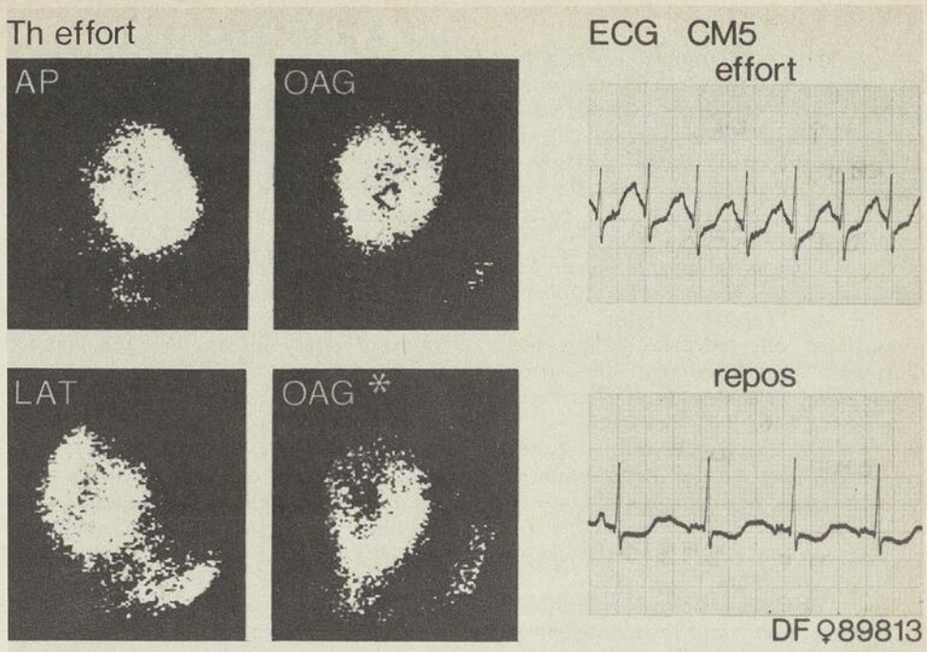


Fig. 5 — Femme avec coronaires normales. Le thallium montre dans la projection OAG* un défaut de perfusion dans la partie supérieure du septum. Sans soutien-gorge on note une normalisation de l'image (OAG).

Tableau II

Rendement de l'épreuve d'effort au moyen de différentes dérivations électrocardiographiques

	Hommes		Femmes	
	Sensibilité (%)	**Spécificité** (%)	**Sensibilité** (%)	**Spécificité** (%)
V_5	63	77	80	82*
CM_5	71	62	80	62
CM_5 CC_5 CL	71	54	80	64
14	73	54	80	56*

*: différences entre V_5 et 14 dérivations ($p < 0.05$)

Résumé

La scintigraphie au thallium 201 combinée à l'électrocardiogramme d'effort avec 14 dérivations montre une sensibilité de 95-96% dans la détection de la maladie coronarienne. Lorsque les deux tests sont positifs, 93% des hommes et 100% des femmes sont porteurs de maladie coronarienne.

Chez la femme, la valeur de la scintigraphie se compare favorablement à celle de l'épreuve d'effort avec 14 dérivations; elle permet de poser un diagnostic positif de maladie coronarienne dans 72% des cas et d'en exclure la présence dans 83% des cas.

Dans la situation fréquente (50% des cas) où les deux tests sont en désaccord, une histoire clinique détaillée constitue une aide valable pour affirmer ou exclure la présence de maladie coronarienne.

Bien que la prédominance de la maladie joue un rôle important lors de l'évaluation d'un test quelconque, la scintigraphie au thallium 201 associée à l'épreuve d'effort conventionnelle peut être très utile dans la détection de la maladie coronarienne chez la femme.

Summary

Thallium 201 exercise scintigraphy combined with 14 lead exercise electrocardiography, detects coronary artery disease in 95-96% of the patients whether men or women. When both tests were positive, 93% of the men and 100% of the women had coronary artery disease.

In women, thallium 201 seems to do better than 14 lead exercise electrocardiogram; detecting the presence of coornary artery disease in 72% and its absence in 83% of the cases.

In approximately 50% of the cases, the results of thallium 201 and multiple lead exercise testing were discordant; in these cases, an accurate clinical history is helpful in diagnosing or excluding the presence of coronary artery disease.

Although the prevalence of coronary artery disease in a population is an important factor when considering the utility of any diagnostic test, it is reasonable to believe that thallium combined with exercise electrocardiogram will be also very useful in women.

Bibliographie

1. Sketch, M., Mohuddin, S.M., Lynch, J.D. et coll.: Significant sex differences in the correlation of electrocardiographic exercise testing and coronary arteriogram. Amer. J. Cardiol. 36: 169-173, 1975.
2. Weiner, D., Ryan, T., McCabe, C. et coll.: Correlations among history of angina, ST segment response and prevalence of coronary artery disease in the coronary artery surgery study (CASS). N. Engl. J. Med. 301: 230-235, 1979.
3. Trobaugh, G.B., Ritchie, J.L., Hamilton, G.W.: Rest exercise imaging in coronary artery disease. Thallium 201 myocardial imaging, Raven Press, New York, 1978.
4. Ritchie, J., Zaret, B.L., Strauss, H.W. et coll.: Myocardial imaging with thallium 201. A multicenter study in patients with angina pectoris or acute myocardial infarction. Amer. J. Cardiol. 42: 345-350, 1978.
5. Bailey, I., Griffith, L., Rouleau, J. et coll.: Thallium 201 myocardial perfusion imaging at rest and during exercise. Circulation 55: 79-87, 1977.
6. Bruce, R.A., Hornsten, T.R.: Exercise stress testing in evaluation of patients with ischemic heart disease. Progr. Cardiovasc. Dis. 11: 371-390, 1969.
7. Chaitman, B.R., Bourassa, M.G., Wagniart, P. et coll.: Improved efficiency of treadmill exercise testing using a multiple lead ECG system and basic hemodynamic exercise response. Circulation 57: 71-79, 1978.
8. Bourassa, M.G., Mossard, J.M.: Coronarographie sélective percutanée. Technique et résultats basés sur une expérience de près de 3,000 examens. J. Radiol. Electrocardiography 53: 583, 1972.
9. Bourassa, M.G., Lespérance, J., Campeau, L.: Selective coronary angiography using a percutaneous femoral technique. Can. Med. Assoc. J. 102: 172, 1970.
10. Campeau, L.: Grading of angina pectoris. Circulation 54: 522, 1976.
11. Ebotvinick, E., Tarddash, M., Shames, D. et coll.: Thallium 201 myocardial perfusion scintigraphy for the clinical clarification of normal abnormal and equivocal electrocardiographic stress tests. Amer. J. Cardiol. 41: 43-50, 1978.
12. Chaitman, B.R., Waters, D.D., Bourassa, M.G. et coll.: The importance of clinical subsets in tnterpreting maximal treadmill exercise test results: the role of multiple-lead ECG systems. Circulation 59: 560-570, 1979.
13. Detry, J., Kapita, B.M., Cosyns, J. et coll.: Diagnostic value of history and maximal exercise electrocardiography in men and women suspected of coronary heart disease. Circulation 56: 756, 1977.
14. Hamilton, G., Trobaugh, G., Ritchie, J. et coll.: An analysis of the clinical usefulness of thallium 201 for detection of coronary artery disease based on Bayes theorem (abstract). Circulation 55: suppl. III: 111-140, 1977.
15. Diamond, G., Forrester, J.: Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary artery disease. N. Engl. J. Med. 300: 1979.

AMOXIL*
(amoxicilline)

AMOXIL* (amoxicilline)—Une pénicilline à large spectre de la nouvelle génération. **INDICATIONS**: Dans le traitement des infections causées par les souches sensibles des germes gram négatifs suivants: H. influenzae, E. coli, P. mirabilis et N. gonorrhoeae et gram positifs suivants: streptocoques, D. pneumoniae et staphylocoques pénicillino-sensibles. Dans les cas urgents, on peut, en attendant les résultats de l'antibiogramme, instaurer le traitement avec AMOXIL en se fondant sur l'aspect clinique. **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**: Dans les infections à streptocoques, à pneumocoques et à staphylocoques pénicillino-sensibles des oreilles, du nez et de la gorge; dans les infections à H. influenzae des voies respiratoires supérieures; dans les infections des voies génito-urinaires à colibacilles, à P. mirabilis et à S. faecalis; dans les infections à streptocoques, à staphylocoques pénicillino-sensibles et à colibacilles de la peau et des tissus mous: **Doses ordinaires**: Adultes—250 mg aux 8 heures. Enfants—50 mg/kg/jour aux 8 heures, fractionnés en prises égales. Les prises ne doivent pas dépasser la posologie recommandée pour les adultes. Dans les infections graves ou lorsque des germes réfractaires sont impliqués, la dose pour adultes est de 500 mg aux 8 heures et pour enfants, elle est de 50 mg/kg/jour aux huit heures, fractionnés en prises égales. Dans les infections à streptocoques, à pneumocoques, à staphylocoques pénicillino-sensibles et à H. influenzae des voies respiratoires inférieures: **Doses ordinaires**: Adultes—500 mg aux 8 heures. Enfants—50 mg/kg/jour aux huit heures, fractionnés en prises égales. Les prises ne doivent pas dépasser la posologie recommandée pour les adultes. Dans l'urétrite à N. gonorrhoeae: 3 g en une prise unique. Chez les sujets atteints de blennorragie, qui pourrait être associée à une syphilis, on doit procéder à un examen microscopique sur fond noir avant d'administrer AMOXIL et à une épreuve sérologique mensuelle pendant 4 mois. Dans le traitement des infections urinaires chroniques, il faut procéder à de fréquentes determinations bactériologiques et cliniques. Ne **pas** administrer de doses plus faibles que celles qui sont recommandées plus haut. Les infections tenaces requièrent parfois des traitements de plusieurs semaines à des doses plus élevées. On recommande de contrôler périodiquement la sensibilité bactériologique. Il peut être nécessaire de continuer la révision clinique ou bactériologique pendant plusieurs mois après l'interruption du traitement. Poursuivre le traitement pendant au moins 48 à 72 heures après la disparition des symptômes ou jusqu'à preuve de l'éradication bactérienne. Contre toute infection à streptocoques ß-hémolytiques, traiter le malade au moins 10 jours pour prévenir les séquelles de rhumatisme articulaire aigu ou de glomérulonéphrite. **CONTRE-INDICATIONS**: Antécédents de réactions allergiques aux pénicillines ou aux céphalosporines. **PRÉCAUTIONS**: On recommande au cours de traitement prolongé avec AMOXIL, de procéder à des vérifications périodiques des fonctions rénale, hépatique et hématopoïétique. À l'instar des autres pénicillines, AMOXIL est excrété en grande part par le rein. Chez les sujets porteurs d'une lésion de la fonction rénale, réduire la posologie en fonction du taux de fonctionnement de l'organe. On ne doit pas perdre de vue la possibilité d'une surinfection à germes mycotiques ou bactériens pathogènes. En cas de surinfection (les plus fréquentes sont à Aerobacter, à Pseudomonas ou à Candida), interrompre le traitement et prendre les mesures appropriées. **RÉACTIONS INATTENDUES**: De même que pour toutes les pénicillines, on peut s'attendre à ce que les réactions les plus communes se manifestent sous forme de sensibilité comme c'est le cas avec l'ampicilline. Elles sont plus aptes à se produire chez les sujets qui ont des antécédents d'hypersensibilisation aux pénicillines, d'allergie, d'asthme, de fièvre des foins ou d'urticaire. (Renseignements détaillés dans la monographie délivrée sur demande). **PRÉSENTATION**: AMOXIL-250, gélules dosées à 250 mg d'amoxicilline, en flacons de 100 et de 500. AMOXIL-500, gélules dosées à 500 mg d'amoxicilline, en flacons de 100. AMOXIL-125, suspension dosée à 125 mg d'amoxicilline aux 5 ml, en flacons de 75, 100 et 150 ml. AMOXIL-250, suspension dosée à 250 mg d'amoxicilline aux 5 ml, en flacons de 75, 100 et 150 ml. AMOXIL, gouttes pédiatriques dosées à 50 mg d'amoxicilline au ml, en flacons de 15 ml.

LABORATOIRES AYERST
division de Ayerst, McKenna & Harrison, Limitée
Montréal, Canada
Fabrication canadienne selon accord avec
*déposé BEECHAM, INC.

Utilisation de l'ultrasonographie Doppler dans l'étude de la pathologie artérielle

Gilles Hudon[1], Daniel Fagret[2], Martial G. Bourassa[3], Jacques Lespérance[4]

Afin de vérifier la fiabilité de l'ultrasonographie Doppler, nous avons entrepris de faire une confrontation entre l'examen Doppler et l'artériographie en pathologie artérielle: cette étude a porté chez 52 malades dont 22 étaient référés pour artériographie des gros vaisseaux du cou et 30 envoyés pour artériographie des membres inférieurs.

Principe de l'ultrasonographie Doppler et de l'instrumentation

Lorsqu'un faisceau d'ultrasons se propage dans les tissus du corps humain, une partie de ces ondes ultrasonores est réfléchie lors de leur passage au niveau des diverses interfaces rencontrées, interfaces qui sont dites d' "impédances acoustiques différentes". Lorsque ces interfaces sont immobiles, la fréquence des ultrasons réfléchis est identique à celle des ultrasons incidents; mais lorsque la structure échogène est en mouvement, on note une variation de fréquence entre l'onde ultrasonore incidente et l'onde ultrasonore réfléchie, ce décalage de fréquence étant seusiblement proportionnel à la vitesse de déplacement de la structure réfléchissante suivant l'axe du faisceau ultrasonore: ceci constitue l'effet Doppler.[1]

Les éléments figurés du sang étant capables de réfléchir les ultrasons, il est donc possible d'appliquer l'effet Doppler pour détecter la vitesse du sang circulant dans les vaisseaux.

Un appareil d'ultrasonographie Doppler est essentiellement un oscillateur électronique utilisé pour stimuler un cristal piezo-électrique et ainsi émettre un faisceau d'ultrasons continus. Ce cristal piezo-électrique émetteur ainsi que son homologue fonctionnant en récepteur sont contenus dans une sonde-crayon qui est placée sur la peau en regard du vaisseau à examiner; un gel de contact assure la propagation des ultrasons de la sonde vers la peau. Les ultrasons utilisés ont une fréquence de 4 méga-Hertz, donc inaudible pour l'homme; cependant, la différence de fréquence entre l'émission et la réception se situe dans l'intervalle audible pour l'homme (de 0 à 5 kiloHertz), pour les vitesses d'écoulement normal du flux sanguin. Ce signal est envoyé soit à un écouteur ou à un haut-parleur, permettant un repérage facile et rapide du vaisseau sous-jacent, soit à un enregistreur graphique qui va reproduire ce signal sous forme de courbe de vitesse instantanée. L'appareil d'ultrasonographie Doppler est donc un vélocimètre permettant d'apprécier la vitesse du flux sanguin dans le vaisseau étudié.

L'effet Doppler peut être énoncé comme suit:[2]

$$\triangle f = \frac{2fo\ V.\ Cos.\ \theta}{C}$$

Où V = vélocité instantanée du flux; C = célérité des ultrasons dans le tissu; $\triangle F$ = différence de fréquence Doppler; fo = fréquence d'émission du faisceau d'ultrasons et Cos. Θ = l'angle du faisceau incident d'ultrasons par rapport au vaisseau à examiner. Comme la fréquence d'émission et la vitesse de propagation des ultrasons dans les tissus sont connues et fixes, le décalage de fréquence ($\triangle f$) devient directement proportionnel à la vélocité du flux sanguin, en fonction du Cos. Θ (i.e. en fonction de l'angle auquel on tiendra la sonde émettrice-réceptrice par rapport à la peau; ainsi, on essaiera de tenir cette sonde toujours dans l'angle qui nous permettra d'enregistrer le signal Doppler à son maximum d'intensité).

Deux types d'appareils d'ultrasonographie Doppler ont été construits: celui à émission pulsée et celui à émission continue. L'appareil à émission pulsée a été utilisé surtout pour étude des valves cardiaques, moins pour l'étude de la circulation artérielle.[3]

L'appareil que nous avons utilisé (Fig. 1) est un appareil Doppler à émission continue mis au point par Pourcelot en 1968*. Il s'agit d'un vélocimètre directionnel enregistrant un signal Dopppler qui correspond exactement au phénomène hémodynamique étudié et nous ren-

(1) Radiologiste chargé du Laboratoire d'Investigation Vasculaire du Département de Radiologie, Institut de Cardiologie de Montréal.

(2) Boursier des Echanges pour la Coopération Technique France-Québec.

(3) Directeur des Services de la Recherche, Institut de Cardiologie de Montréal.

(4) Radiologiste, I.C.M.

Correspondance : Gilles Hudon, M.D., Institut de Cardiologie de Montréal, 5000 Est, rue Bélanger, Montréal, Québec, H1T 1C8, Canada.

* Modèle DUD 400 à enregistreur graphique associé. Commercialisé par AHS/France

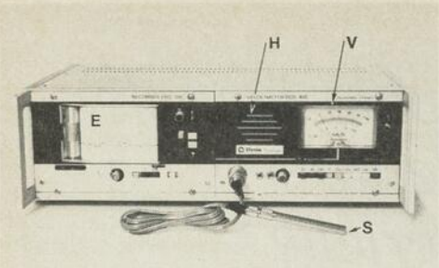


Fig. 1 — Appareil d'ultrasonographie Doppler. E: enregistreur graphique: H: haut-parleur; S: sonde émettrice-réceptrice; V: vélocimètre.

seigne sur la direction du sang dans le vaisseau sous-jacent: ainsi, dans l'étude artérielle des membres inférieurs, l'appareil nous montrera l'avance systolique du flux sanguin avec son reflux proto-diastolique physiologique; au niveau de la circulation cérébrale, l'appareil montrera les éventuelles inversions dans la circulation des circuits de suppléance (artère ophtalmique) lors des sténoses sévères ou thromboses carotidiennes ipsilatérales.

Matériels et méthodes

Les examens artériographiques ont tous été faits selon la technique habituelle de Seldinger et interprétés par le même angiographiste d'expérience (G.H.); les examens Doppler ont tous été faits par le même opérateur possédant une bonne expérience en ultrasonographie Doppler (D.F.). Les examens Doppler ont été faits avant ou après l'examen artériographique, mais toujours dans l'ignorance préalable des résultats de l'artériographie. Une fois l'examen artériographique et l'examen ultrasonographique Doppler interprétés, les résultats de ces examens ont été confrontés et analysés selon les définitions précisées dans le tableau I.

Etude artérielle cervicale

L'examen artériographique a consisté en une double injection de 60 ml de produit de contraste en 2 secondes dans l'aorte thoracique ascendante, le patient étant successivement en position oblique postérieure gauche et oblique postérieure droite. Des clichés de soustraction ont été faits dans tous les cas où les films obtenus après injection du produit de contraste n'amenaient pas une excellente opacification de tous les gros vaisseaux du cou. Au cours de l'interprétation angiographique, le seul critère de positivité retenu est qu'une sténose est considérée présente si elle est égale ou supérieure à 50%.

Quant à l'enregistrement du signal Doppler[2] (Fig. 2), il a été fait systématiquement sur la carotide primitive (tiers proximal, tiers moyen et tiers distal), sur la bifurcation et la portion proximale de la carotide interne et de la carotide externe; également, le signal Doppler a été recherché sur la portion haute des vertébrales derrière la mastoïde; sur les artères ophtalmiques dans le coin interne de l'oeil avec note de la direction du flux sanguin; enfin, la recherche du signal Doppler a été faite sur les sous-clavières dans le creux sus-clavier des deux côtés, ce qui peut nous renseigner non seulement sur une lésion sténosante mais également sur un vol sous-clavier[4] ou une insuffisance aortique.

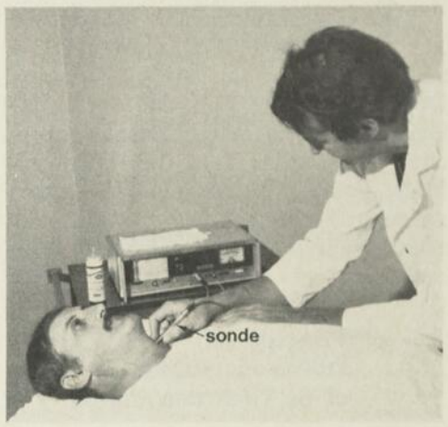


Fig. 2 — Examen de la bifurcation carotidienne gauche.

Il est important de noter que dans le cas de la carotide primitive, de la bifurcation et de la portion proximale de la carotide interne et externe, la sonde Doppler est lentement déplacée sur tout le trajet de ces artères. Il s'agit d'un véritable balayage qui nous informe sur l'état de la circulation immédiatement sous-jacente à la sonde; ce sont les caractéristiques auditives du signal Doppler, plutôt que son aspect graphique, qui permettent ici de poser un diagnostic. Dans le cas de l'enregistrement sur la vertébrale, l'ophtalmique ou la sous-clavière, il n'y a plus qu'un seul point d'enregistrement sans balayage: le signal Doppler nous renseigne plutôt sur la normalité ou la pathologie vasculaire en amont du point d'enregistrement.

Les critères de positivité retenus en cours d'interprétation ont été:

Tableau I
Définition des termes utilisés dans l'analyse des résultats

Résultats Doppler \ Résultats Artériographie	Segment artériel étudié +	Segment artériel étudié −	Total
+	A Résultats vrais positifs	B Résultats faux positifs	A + B
−	C Résultats faux négatifs	D Résultats vrais négatifs	C + D
Total	A + C	B + D	A + B + C + D

A + B + C + D = nombre total d'artères étudiées

$$\text{Sensibilité} = \frac{A}{A+C} \times 100 = \frac{\text{Résultats vrais positifs}}{\text{Nombre total d'artères avec pathologie présente (à l'artériographie)}}$$

Il s'agit de la sensibilité de l'examen Doppler à déceler la pathologie artérielle réellement présente.

$$\text{Spécificité} = \frac{D}{B+D} \times 100 = \frac{\text{Résultats vrais négatifs}}{\text{Nombre total d'artères avec pathologie absente (à l'artériographie)}}$$

Il s'agit de la sensibilité de l'examen Doppler à déceler la normalité de l'artère étudiée.

$$\text{Valeur prédictive d'un test positif} = \frac{A}{A+B} \times 100 = \frac{\text{résultats vrais positifs}}{\text{total résultats des positifs}}$$

$$\text{Valeur prédictive d'un test négatif} = \frac{D}{C+D} \times 100 = \frac{\text{résultats vrais négatifs}}{\text{total résultats des négatifs}}$$

$$\text{Degré de précision du test} = \frac{A+D}{A+B+C+D} = \frac{\text{résultats vrais positifs + vrais négatifs}}{\text{nombre total des patients}}$$

Critères de thrombose carotidienne[2,5]

1° Baisse du débit diastolique dans la carotide primitive (c'est-à-dire index de résistance de Planiol-Pourcelot supérieur à 0.75, cet index se calculant en soustrayant la vitesse diastolique de la vitesse systolique maximale et en divisant cette différence par la vitesse systolique, selon la formule $\frac{A - D}{A}$, où A = vitesse systolique et D = vitesse diastolique (Fig. 3).
2° Carotide interne non perçue.
3° Circulation ophtalmique inversée (dans 80% des cas), normale ou réduite (16%) ou absente (4%).

Critères de sténose carotidienne[2,5]

1° Présence d'une zone localisée de turbulence ou d'accélération du flux: les caractéristiques acoustiques du signal Doppler sont ici très importantes.
2° Circulation ophtalmique normale, réduite ou même parfois inversée.
3° Courbe de vitesse post-turbulence plus ou moins amortie.
4° Index de résistance plus ou moins élevé.

Le premier critère est nécessaire pour affirmer la présence d'une sténose; les trois derniers critères permettent d'évaluer l'importance relative de cette sténose.

Les critères d'analyse pour la vertébrale se limitent à:[5]
1° Vertébrale perçue: présence d'un débit diastolique
2° Vertébrale déficitaire: absence de débit diastolique
3° Vertébrale non perçue: correspond à une occlusion en amont ou à une vertébrale très grêle.

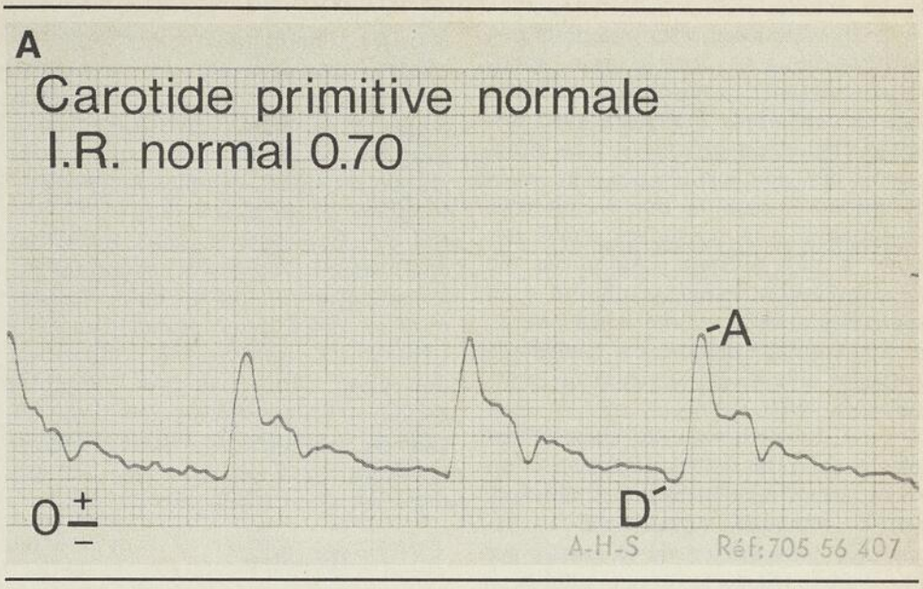


Fig. 3A — Carotide primitive normale. La vitesse diastolique reste toujours nettement supérieure à 0, indiquant un débit diastolique constant. A = 21 et D = 5, d'où $\frac{A - D}{A} = \frac{21 - 5}{21} = 0,70$ = index de résistance normal.

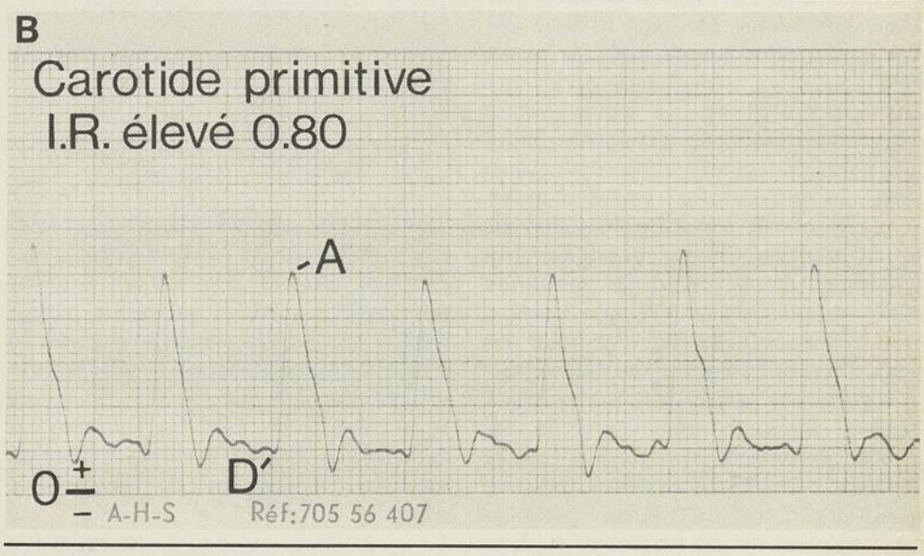


Fig. 3B — Carotide primitive avec index de résistance élevé, où A = 25 et D = 5, d'où I.R. = 0, 80.

Tableau II
Résultats chez 22 malades étudiés pour pathologie artérielle des vaisseaux du cou

	Carotide n = 44						Vertébrale n = 44	
	Primitive		Interne		Externe			
Artériographie								
Doppler	+	−	+	−	+	−	+	−
+	9	1	19	3	8	6	9	2
−	1	33	1	21	1	29	9	24
Sensibilité	90%		95%		88%		50%	
Spécificité	97%		87%		82%		92%	
Valeur prédictive								
d'un test positif	90%		86%		57%		81%	
d'un test négatif	97%		95%		97%		73%	
Degré de précision	95%		90%		84%		75%	

Etude artérielle des membres inférieurs

L'examen artériographique a consisté en une aortographie abdominale et une artériographie bilatérale des membres inférieurs avec prise de clichés en oblique sur la bifurcation des iliaques ou des fémorales communes lorsqu'un doute était soulevé quant à la possibilité d'une sténose à ces niveaux. Au cours de l'interprétation angiographique, un seul critère de positivité a été retenu, à savoir qu'une sténose est considérée présente si elle est strictement supérieure à 60%.

La recherche du signal Doppler a été faite sur la fémorale commune au niveau du ligament fémoral, sur la fémorale superficielle en regard du tiers moyen de la cuisse, sur la poplitée dans le creux poplité à l'interligne articulaire du genou avec le patient en décubitus ventral, ainsi que sur la tibiale antérieure au tiers inférieur de la jambe et sur la tibiale postérieure à la région malléolaire. L'enregistrement Doppler a donc été fait en 5 points sur chacun des membres inférieurs, sans aucun balayage: l'enregistrement en un point donné nous renseigne donc sur la normalité ou la pathologie vasculaire en amont. Ainsi, la recherche du signal Doppler sur la fémorale commune juste avant sa bifurcation, nous renseigne non seulement sur la fémorale commune mais également sur l'iliaque externe et sur l'iliaque primitive; l'examen des deux fémorales communes renseignera également sur l'aorte abdominale distale. L'enregistrement sur la fémorale superficielle renseigne sur le segment artériel compris depuis la fémorale commune basse jusqu'au tiers moyen de la fémorale superficielle; l'enregistrement sur la poplitée renseigne sur la moitié distale de la fémorale superficielle et la moitié proximale de la poplitée; enfin, l'enregistrement sur la portion toute distale des tibiales antérieures et postérieures renseigne sur la circulation distale depuis l'interligne articulaire du genou. A chaque niveau d'examen, c'est l'aspect de l'enregistrement graphique du signal Doppler qui permettra d'établir le diagnostic.

Les critères d'interprétation de l'examen Doppler des membres inférieurs (fig. 4) : on dit qu'il y a sténose si, entre deux points d'enregistrement, on note soit la disparition du reflux protodiastolique physiologique, soit un amortissement significatif de la courbe de vitesse (allongement du tracé de descente, allongement du front de montée).

Résultats

Le tableau I définit les termes utilisés dans l'analyse des résultats.

Circulation cervicale:

22 patients, représentant 44 axes carotidovertébraux.

—Au niveau de la carotide primitive (tableau II)

Sur 10 cas positifs à l'artériographie, 9 cas sont reconnus au Doppler et un cas est dit négatif (sténose de 50% à la partie proximale). Sur 34 cas négatifs à l'artériographie, 33 sont reconnus au Doppler et un cas est dit positif (il existe une sténose de 50% à l'origine de la carotide interne et une occlusion complète à l'origine de la carotide externe).

D'où un degré de précision de 95% avec une sensibilité de 90% et une spécificité de 97%.

—Au niveau de la carotide interne (tableau II)

Sur 20 cas positifs à l'artériographie, 19 cas sont reconnus au Doppler et un cas est dit négatif (sténose de 70% à la portion moyenne).

Sur 24 cas négatifs à l'artériographie, 21 cas sont reconnus au Doppler et 3 cas sont dits positifs, (dans 2 cas il existait une sténose de 35 à 40% à l'origine de la carotide interne et dans un cas, une sténose de 60% à la portion distale de la carotide primitive).

D'où un degré de précision de 90% avec une sensibilité de 95% et une spécificité de 87%.

Il faut noter que parmi les 20 cas positifs à l'artériographie, il existe 2 cas d'occlusion complète à l'origine de la carotide interne qui tous deux ont été reconnus comme tels au Doppler. Par contre, le Doppler a diagnostiqué une troisième occlusion complète qui correspondait en fait à une sténose d'environ 90-95% à l'origine.

—Au niveau de la carotide externe (tableau II)

Sur 9 cas positifs à l'artériographie, 8 cas sont reconnus au Doppler et un cas est dit négatif (le Doppler ayant répondu sténose alors qu'il s'agit d'une thrombose de l'externe à l'origine associée à une sténose de 50% de l'interne à son origine).

Sur 35 cas négatifs à l'artériographie, 29 cas sont reconnus au Doppler et 6 cas sont dits positifs (dans 4 cas il s'agit d'une externe normale mais associée dans 2 cas avec une sténose de l'interne d'au moins 50% à son origine et dans 2 cas d'une sténose de la portion distale

Tableau III
Résultats chez 30 malades étudiés pour artériopathies des membres inférieurs

	Fémorale supercifielle commune et amont m = 60		½ proximale m = 59		Femorale supercificielle ½ distale et poplitée ½ proximale		Tibiales et ½ distale poplitée			
							tibiale antérieure		tibiale postérieure	
Artériographie					**n = 60**		**n = 51**		**n = 51**	
Doppler	+	−	+	−	+	−	+	−	+	−
+	21	5	18	1	8	6	6	4	8	2
−	0	34	4	36	4	42	1	40	1	40
Sensibilité	100%		82%		67%		86%		88%	
Spécificité	87%		97%		88%		92%		95%	
Valeur prédictive										
d'un test positif	80%		95%		57%		60%		80%	
d'un test négatif	97%		90%		91%		98%		97%	
Degré de précision	92%		92%		83%		90%		94%	

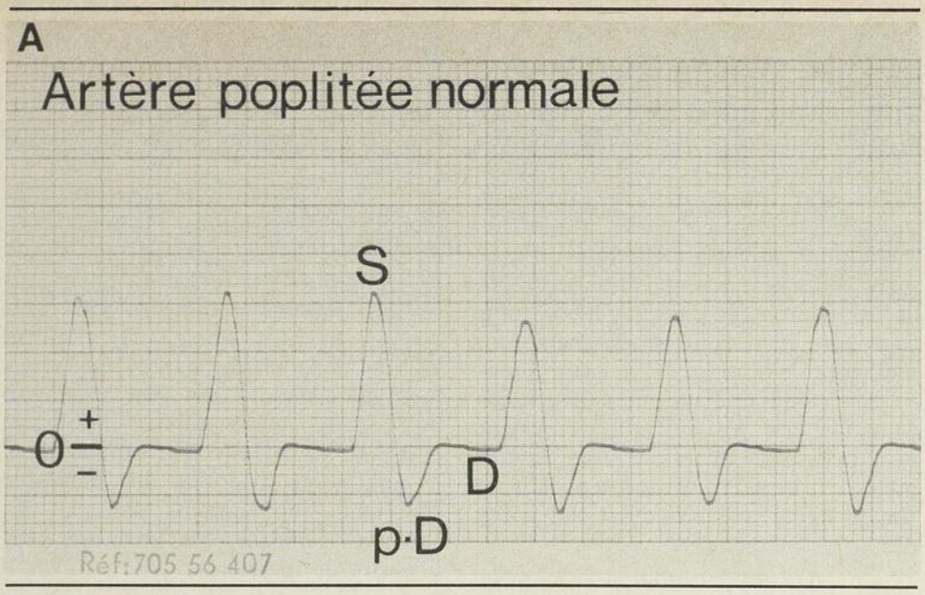


Fig. 4A — Type de courbe normale, retrouvée à tous les niveaux du membre inférieur. S = vitesse systolique; p-D = reflux physiologique protodiastolique; D = vitesse diastolique.

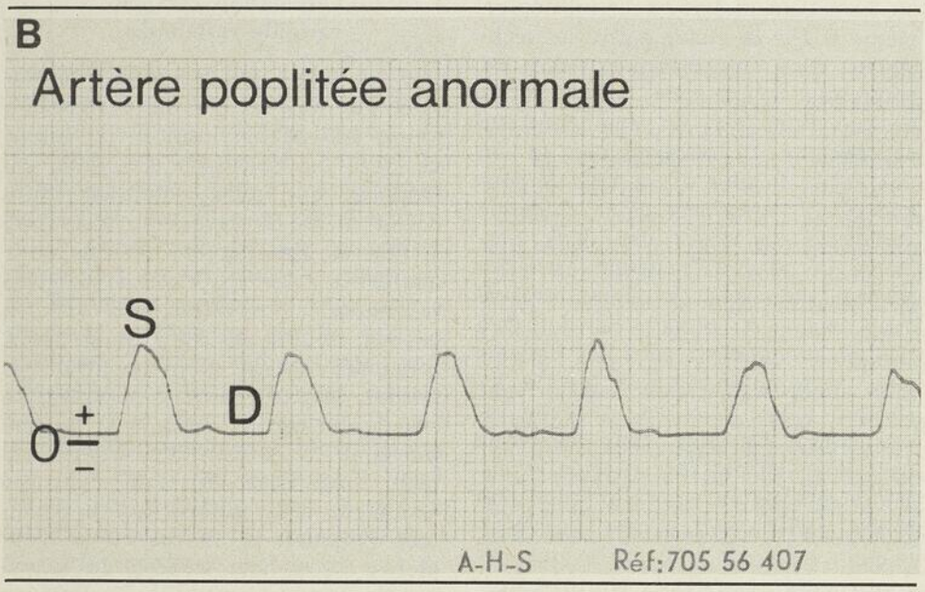


Fig. 4B — Courbe pathologique — rein circulatoire modéré en amont; disparition du reflux protodiastolique.

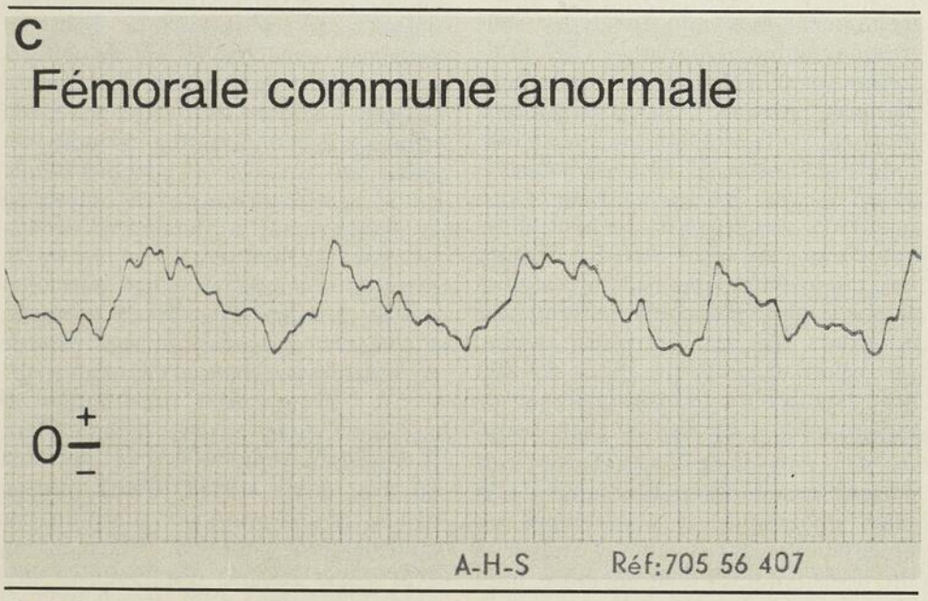


Fig. 4C — Courbe pathologique — frein circulatoire sévère en amont; allongement du front de montée, allongement du tracé de descente, avec fort débit continu.

de la carotide primitive de 60 à 75%, dans un cas l'externe est normale et le Doppler n'a entendu qu'une zone d'accélération, et dans leur dernier cas il s'agit d'une sténose de 35% à l'origine de la carotide externe).

Le degré de précision est de 84% avec une sensibilité de 88% et une spécificité de 82%.

—Au niveau de la vertébrale (Tableau II)

Sur 18 cas positifs à l'artériographie, 9 cas sont reconnus au Doppler et 9 cas sont dits négatifs (dans 6 cas il s'agit d'une sténose de 50% à l'origine, dans un cas d'une sténose de 75% et dans 2 cas d'une occlusion complète à l'origine).

Sur 26 cas négatifs à l'artériographie, 24 sont reconnus au Doppler et 2 sont dits positifs (dans les 2 cas il s'agit d'une sténose de 40 à 50% à l'origine).

D'où un degré de précision de 75% avec une sensibilité de 50% et une spécificité de 92%.

Circulation des membres inférieurs:

30 patients représentant 60 axes artériels, sauf pour les tibiales antérieures et postérieures (42 axes artériels chacune).

—En amont de la fémorale commune (tableau III)

Sur 21 cas positifs à l'artériographie, 21 cas sont reconnus au Doppler.

Sur 39 cas négatifs, 34 cas sont reconnus au Doppler et 5 sont dits positifs (5 sténoses de 30 à 40%).

D'où un degré de précision de 92% avec une sensibilité de 100% et une spécificité de 87%.

—Moitié supérieure de la fémorale superficielle (tableau III)

Sur 22 cas positifs à l'artériographie, 18 cas sont reconnus au Doppler et 4 cas sont dits négatifs (4 occlusions complètes de la fémorale superficielle à l'origine avec fémorale profonde normale alimentant la circulation de suppléance).

Sur 37 cas négatifs à l'artériographie, 36 sont reconnus au Doppler et un cas dit positif (sténose de 25% à l'origine).

Un cas a dû être rejeté du fait d'une mauvaise visualisation de la sévérité de la sténose à l'artériographie.

D'où un degré de précision de 92% avec une sensibilité de 82% et une spécificité de 97%.

—Au niveau fémoro-poplitée (tableau III)

Sur 12 cas positifs à l'artériographie, 8 cas sont reconnus au Doppler et 4 cas sont dits négatifs (4 sténoses de la partie inférieure de la fémorale superficielle de 60-70%, 80%, 95% et 100%).

Sur 48 cas négatifs à l'artériographie, 42 cas sont reconnus au Doppler et 6 cas sont dits positifs (3 fémorales superficielles normales et 3 sténoses de 35 et 50%).

D'où un degré de précision de 83% avec une sensibilité de 57% et une spécificité de 88%.

—Au niveau poplitée-tibiale antérieure (tableau III)

Sur 7 cas positifs à l'artériographie, 6 cas sont reconnus au Doppler et un cas est dit négatif (occlusion complète proximale de la tibiale antérieure).

Sur 44 cas négatifs à l'artériographie, 40 cas sont reconnus au Doppler et 4 cas sont dits positifs (2 cas de sténose proximale de la tibiale antérieure de 35% et 2 tibiales antérieures normales).

Neuf cas ont été rejetés du tableau car le segment distal n'était pas vu à l'artériographie.

D'où un degré de précision de 90% avec une sensibilité de 86% et une spécificité de 91%.

—Au niveau poplitée-tibiale postérieure (tableau III)

Sur 9 cas positifs à l'artériographie, 8 cas sont reconnus au Doppler et un cas est dit négatif (malgré une obstruction proximale complète de la tibiale postérieure).

Sur 42 cas négatifs à l'artériographie, 40 cas sont reconnus au Doppler et 2 cas sont dits positifs (2 tibiales postérieures normales).

Neuf cas ont été rejetés du tableau pour les mêmes raisons que les tibiales antérieures.

D'où un degré de précision de 94% avec une sensibilité de 88% et une spécificité de 95%.

Discussion

En 1976, un comité a été formé par "The Intersociety Commission for Heart Disease Resources", commission mise sur pied par l'American Heart Association, afin d'étudier l'instrumentation médicale dans l'investigation de la maladie vasculaire périphérique. L'une des conclusions du rapport remis par ce groupe de travail était la suivante: "Le comité croit que l'étude objective du système vasculaire périphérique peut être faite avec un haut degré de confiance grâce à l'instrumentation et aux techniques d'examens actuelles. L'application correcte de ces techniques dans un laboratoire vasculaire bien contrôlé amènera une meilleure définition de la symptomatologie vasculaire, une meilleure identification des patients qui pourraient éventuellement bénéficier d'un traitement chirurgical ou médical et, en fin de ligne, une réduction des coûts des soins médicaux".[16]

L'artériographie est la technique qui apporte le plus d'informations anatomiques dans l'étude de la pathologie artérielle ou veineuse; elle est actuellement largement utilisée et, même si elle se classe parmi les techniques dites traumatiques, elle est empreinte de peu de complications lorsque faite par un angiographiste expérimenté.[7] L'artériographie a en fait été le facteur qui a le plus contribué à l'avancement de la chirurgie vasculaire au cours des deux dernières décades. Cependant, l'artériographie reste une technique invasive assez longue et coûteuse qui doit être réalisée uniquement chez des patients dont la symptomatologie justifie les risques, même minimes, de cette investigation. De plus, cette technique peut difficilement être répétée à plusieurs reprises au cours du suivi d'un même patient soit pendant un traitement médical, soit après une reconstruction vasculaire chirurgicale.

Parallèlement à l'artériographie se sont donc développées des techniques dites non invasives: l'ultrasonographie Doppler,[1,2,7,8,9,10] l'ultrasonographie bidimensionnelle,[11] la pléthysmographie,[10] la phono-angiographie,[9,10] l'oscillométrie,[10] l'ophtalmodynamométrie[9,10] et la thermographie.[10,12] Les trois dernières, manquant de spécificité et de sensibilité, ont connu un essor limité.[10] Quant aux quatre premières techniques, elles se sont considérablement développées au cours des six dernières années; on estime que depuis 1972, environ 400 laboratoires d'investigation vasculaire ont été établis aux Etats-Unis.[9]

Aux Etats-Unis, Raines s'est surtout orienté dans le champ de la pléthysmographie et a développé un appareil qui est capable d'évaluer à un niveau donné d'un membre inférieur la variation du volume sanguin déplacé par chacune des pulsations cardiaques. Par ailleurs, Pourcelot en France s'est orienté vers l'ultrasonographie Doppler et ce sont ses techniques que nous avons utilisées à l'Institut de Cardiologie de Montréal, dans l'investigation de la pathologie artérielle.

Il semble que parmi les méthodes d'exploration atraumatiques de la circulation périphérique, c'est la technique par effet Doppler qui se soit imposée comme la plus précise et la plus fiable.[1] On l'utilise surtout dans l'investigation de la pathologie artérielle des gros vaisseaux du cou et des membres inférieurs; elle peut également être utilisée dans la pathologie artérielle des membres supérieurs tout comme dans la pathologie veineuse des membres supérieurs et inférieurs.

Discussion de nos résultats

Circulation cervicale carotido-vertébrale

Tout d'abord nous constatons que, mises à part les vertébrales, toutes les sténoses isolées de moins de 35% ne sont pas reconnues au Doppler, que celles comprises entre 35 et 50% (7 cas) sont reconnues 3 fois et non perçues 4 fois, alors que celles $\geqslant$ 50% (39 cas) sont toutes reconnues à l'exception de 3 cas: un cas de sténose de 50% à la partie proximale de la carotide primitive, portion parfois difficile d'accès; un cas de sténose de 70% à la portion moyenne de la carotide interne qui peut s'expliquer par une mauvaise écoute de cette portion lors de l'examen Doppler; et un cas où le Doppler présente une sténose de la carotide externe alors qu'ils s'agit d'une occlusion complète à l'origine. On considère ce dernier cas comme faux négatif car la turbulence mise en évidence au Doppler ne peut correspondre à cette artère. En fait, le Doppler perçoit des turbulences au niveau de la bifurcation (sténose vérifiée de 80% à la portion distale de la carotide primitive) ce qui oblige le manipulateur à remonter vers l'aval pour enregistrer la courbe de la carotide externe et ainsi peut l'amener, comme dans le cas présent, à obtenir une courbe non pas de l'externe mais d'une collatérale.

D'autre part, nous notons 10 cas faussement positifs. Dans 2 cas, il s'agit de l'interne et de l'externe en aval d'une sténose de la portion distale de la primitive; dans un cas d'une externe normale, également en aval d'une sténose distale de la primitive associée à une sténose de l'interne. Ces 3 faux positifs peuvent s'expliquer par la présence du flux

turbulent créé par la sténose de la carotide primitive immédiatement en amont.

Dans 3 cas, il s'agit d'une sténose de 35-40%. La sténose au Doppler étant reconnue sur la présence de turbulence, il faut admettre que ces 3 sténoses malgré leurs degrés anatomiques modérés créent un flux turbulent, donc qu'elles sont positives du point de vue hémodynamique.

Pour les 4 cas restants nous n'avons actuellement aucune explication satisfaisante. Dans 2 cas, il s'agit du même patient qui présentait une carotide primitive et une carotide externe normales associées à une sténose de 50% de la carotide interne à son origine. Au Doppler, nous avons entendu des turbulences à la bifurcation et les avons interprétées comme étant une sténose de la partie distale de la primitive et des origines des carotides interne et externe.

Dans un cas, il s'agit également d'une carotide externe normale associée à une sténose de 75% de l'origine de la carotide interne. Au Doppler la sténose de l'interne est reconnue mais nous avons également perçu des turbulenecs sur l'externe.

Enfin, le dernier cas correspond à 3 artères normales alors que le Doppler a perçu une zone d'accélération à l'origine de la carotide externe. L'appréciation d'une zone d'accélération localisée étant souvent délicate, on pourrait concevoir qu'il s'agit d'une erreur de manipulation.

En ce qui concerne la vertébrale, les résultats sont nettement moins bons. Sur 18 vrais positifs à l'artériographie, 9 seulement sont reconnus au Doppler. Cependant, parmi les 9 faux négatifs, on retrouve à l'artériographie 6 sténoses limites de 50%, et une seule sténose significative de 75% sur une artère par ailleurs de très gros calibre. Dans les deux derniers cas de faux positifs, il existait une occlusion complète à l'origine de la vertébrale. Ces deux derniers faux positifs mettent en évidence la difficulté à reconnaître avec certitude la vertébrale, difficulté d'exploration qui a déjà été soulignée par Pourcelot.[2] Quant à nos 2 faux positifs, ils correspondent à une sténose de 40 à 50% à l'artériographie.

Circulation des membres inférieurs

Au niveau aorto-iliaque, on note que les 21 sténoses strictement supérieures à 60% ont été diagnostiquées au Doppler et que les 16 axes normaux ou avec des sténoses strictement inférieures à 30% ont tous été négatifs au Doppler. En fait, les 5 faux positifs correspondent à des cas où existaient une ou des sténoses comprises entre 30 et 60%; par ailleurs, 18 de ces cas avec sténoses comprises entre 30 et 60% avaient des examens Doppler négatifs.

Au niveau des gros troncs fémoro-poplités, les faux positifs et les faux négatifs peuvent s'expliquer suivant 2 phénomènes:

— Lorsqu'il existe une sténose hémodynamiquement significative le tracé est amorti en aval et il devient parfois difficile et délicat d'affirmer ou non une sténose sous-jacente. C'est le cas de nos 8 faux négatifs et de 6 de nos faux positifs.

— Une sténose strictement inférieure à 60% peut être hémodynamiquement significative: c'est le cas de nos 6 autres faux positifs où l'on retrouve des sténoses allant de 30 à 50% alors qu'il n'existe aucune lésion en amont.

— Au niveau de la circulation distale, il est plus difficile de corréler le Doppler à l'artériographie. En effet, lors de l'examen artériographique, certains patients présenteront un vaso-spasme des extrémités, ce qui ralentira la progression du produit de contraste vers les pieds; de plus, cette hypertonie artérielle favorisera un retour veineux précoce du produit de contraste au niveau des cuisses. Ainsi, si le temps d'exposition est trop court ou si l'on n'utilise pas systématiquement le bloc local tibial postérieur[11] et/ou l'hyperhémie réactionnelle,[12] il y aura fréquemment absence d'opacification de la moitié distale des artères jambières, soit parce que le produit de contraste n'est pas encore rendu au moment de la dernière exposition radiologique, soit encore par épuisement du produit de contraste avant son arrivée dans cette portion distale des artères jambières; ceci ne permet donc pas de corrélation avec les résultats distaux obtenus au Doppler. C'est pourquoi nous avons été obligés de retirer 9 tibiales antérieures et 9 tibiales postérieures du tableau. Parmi celles qui restent, l'on dégage néanmoins 2 faux négatifs et 6 faux positifs. Dans tous les cas, nous retrouvons une ou plusieurs lésions sur le système artériel en amont, associées dans 2 cas de faux positifs à une sténose proximale de 35% sur ces artères jambières elles-mêmes.

Conclusion

Nous croyons avoir démontré une excellente corrélation entre les résultats de l'ultrasonographie Doppler et ceux de l'artériographie, qu'il s'agisse de la circulation carotidienne ou de la circulation des membres inférieurs; la spécificité et la sensibilité ont en général été très bonnes, de même que la valeur prédictive d'un test négatif.

Les possibilités de l'examen Doppler carotidien sont de démontrer l'absence ou la présence de lésions stenosantes, voire de thromboses, de spécifier leur niveau et de renseigner sur leur signification hémodynamique. On pourra pratiquer avec intérêt un tel examen aussi bien chez un patient asymptomatique porteur d'un souffle carotidien que chez un patient souffrant d'ischémie cérébrale chronique ou bien de déficit constitué ou transitoire.

Les possibilités de l'examen Doppler pour les membres inférieurs sont de démontrer l'absence ou la présence de lésions sténosantes ou occlusives, d'en spécifier le niveau approximatif mais surtout d'apprécier la valeur fonctionnelle de la circulation ainsi que des voies de suppléance. L'examen sera indiqué pour préciser le diagnostic chez un patient dont la symptomatologie clinique est floue, pour confirmer ou préciser le diagnostic d'artérite décelée cliniquement ou enfin comme complément à l'artériographie afin soit d'évaluer la signification hémodynamique d'une sténose mal démontrée à l'angiographie, soit encore d'évaluer le lit d'aval jambier qui aurait été incomplètement opacifié.

Les perspectives d'avenir sont encourageantes.[7] On verra bientôt l'apparition, dans un premier temps, d'appareils Doppler pulsés multisondes multiportes permettant d'obtenir une carte détaillée, en temps réel, du sang circulant au niveau de la bifurcation carotidienne ou fémorale, et par là de mettre en évidence des turbulences localisées aux alentours d'une plaque responsable d'accident ischémique transitoire (Pourcelot, 1977).

Dans un deuxième temps, on verra l'apparition d'appareils couplant le Doppler en temps réel à l'échographie, de haute fréquence et de haute résolution, permettant de voir simultanément et en temps réel les parois des artères et le sang circulant. En attendant ces appareils plus complexes, rappelons que la fiabilité de la technique actuelle dépend de la qualité de l'appareillage utilisé et surtout de l'expérience du manipulateur.

Résumé

Parallèlement à l'artériographie, se sont développées au cours des récentes années plusieurs méthodes d'exploration atraumatique de la circulation périphérique. Parmi elles, il semble que ce soit celle par ultrasonographie Doppler qui se soit imposée comme la plus précise et la plus fiable. Afin de vérifier la fiabilité de cette technique, une corrélation artériographie-examen Doppler a été entreprise chez 52 patients référés pour artériographie (22 patients référés pour artériographie des gros vaisseaux du cou et 30 patients référés pour artériopraphie des membres inférieurs).

Le principe de l'effet Doppler est rapidement discuté, avec présentation des résultats obtenus lors de l'examen Doppler et confrontation de ces résultats avec ceux de l'artériographie (sensibilité, spécificité, valeur prédictive d'un test négatif et d'un test positif, et degré de précision). En général, il existait une très bonne corrélation entre l'examen Doppler, tel que fait par un opérateur expérimenté, et l'artériographie; de plus, l'examen Doppler peut apporter des données hémodynamiques complémentaires à l'information anatomique obtenue par angiographie.

Summary

Along with arteriography, many noninvasive techniques for assessment of peripheral vascular disease have been developed in the last few years. Among these, Doppler ultrasonography seems to be the most precise and reliable. In order to assess this technique, a correlation between arteriography and Doppler ultrasonography was undertaken in 52 consecutive or near consecutive patients referred for angiography (22 patients for evaluation of extracranial cerebral vessels and 30 patients for evaluation of lower limbs).

Principle of Doppler effect is explained. The results obtained in examining patients with this technique are presented and correlated with those of angiography (sensitivity, specificity, predictive value of a negative and of a positive test, and accuracy index).

A very good correlation generally existed between data collected by Doppler examination as performed by expert hands, and those of arteriography; moreover, Doppler ultrasonography may contribute hemodynamic data which can be a complement to the anatomic information gained with angiography.

Bibliographie

1. Pourcelot, L. : Indications de l'ultrasonographie Doppler dans l'étude des vaisseaux périphériques. Année Praticien, 25 : 4671-4680, 1975.
2. Pourcelot, L. : Applications cliniques de l'examen Doppler transcutané. Dans : Vélocimétrie ultrasonore Doppler. Séminaire I.N.S.E.R.M., Paris, 7-11 oct. 1974. Editions I.N.S.E.R.M., 34 : 213-240, 1974.
3. Diebold, B., Théroux, P. Bourassa, M.G. et coll. : Noninvasive assessment of aortocoronary bypass graft patency using pulsed Doppler echocardiography. Amer. J. Cardiol., 43 : 10-16, 1979.
4. Pourcelot, L., Ribodeau-Dumas, J.L., Fagret, D. et coll.: Apport de l'examen Doppler dans le diagnostic du vol sous-clavier. Rev. Neurol. Paris, 133: 309-323, 1977.
5. Boudin, G., Guillard, A., Romion, A. : Confrontation examen Doppler-artériographie en pathologie artérielle cervicale. Nouv. Presse Méd., 6 : 2423-2426, 1977.
6. Bergan, J.J., Darling, R.C., De Wolfe, V.G. et coll. : Report of the Inter-Society Commission for Heart Disease Resources — Medical Instrumentation in Peripheral Vascular Disease. Circulation, 54 : A1-A9, 1976.
7. Barsotti, J., Pourcelot, L., Gréco, J. et coll. : Utilisation de l'effet Doppler en pathologie et chirurgie vasculaire périphérique. Ann. Chir. Thorac. Cardiovasc., 11 : 387-393, 1972.
8. Barnes, R.W., Slaymaker, E.E., Hahn, F.J.Y. : Thromboembolic complications of angiography for peripheral arterial disease : Prospective assessment by Doppler ultrasound. Radiology, 122 : 459-461, 1977.
9. Raines, J., Larsen, P.B. : Practical guidelines for establishing a clinical vascular laboratory. Cardiovascular Diseases Bulletin Texas Heart Inst., 6 : 93-123, 1979.
10. Kempszinski, R.F., Rutherford, R.B.: Current status of the vascular diagnostic laboratory. Advances in Surgery, 12 : 1-52. Year Book Medical Publishers, 1978.
11. Cooperberg, P.L., Robertson, W.D., Fry, P. et coll.: High resolution real time ultrasound of the carotid bifurcation. J. Clin. Ultrasound, 7: 13-17, 1979.
12. Planiol, T.H., Pourcelot, L. Pottier, J.M. et coll. : Etude de la circulation carotidienne par les méthodes ultrasoniques et la thermographie. Rev. Neurol. Paris, 126 : 127-141, 1972.
13. Roy, P. : Peripheral angiography in ischemic arterial diseases of the limbs. Rad. Clin. North America, 5 : 467-496, 1967.
14. D'Souza, V., Formanek, A., Castaneda, W. et coll.: Peripheral angiograph enhancement by long leg pneumatic boots. Radiology, 120 : 209-212, 1976.

Dalmane® Roche®

Résumé posologique

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

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

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

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

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

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

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

Monographie disponible sur demande.

®Marque déposée

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

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

Can. 8076

PAAB CCPP

La protection peropératoire du myocarde: Modalités actuelles et perspectives d'avenir[1]

Pascal R. Vouhé, Jacques Hélias, Claude M. Grondin

La chirurgie cardiaque a connu un essor très rapide au cours des 15 dernières années. Des lésions de plus en plus complexes, acquises ou congénitales, sont devenues accessibles à une correction chirurgicale complète. La minutie exigée par ces gestes chirurgicaux, impose cependant le plus souvent l'obtention d'un champ opératoire exsangue et immobile. De telles conditions ne peuvent être obtenues qu'en privant le coeur de l'apport sanguin coronaire par clampage de l'aorte ascendante; c'est-à-dire, en induisant un arrêt cardiaque ischémique. Or, dans les conditions habituelles de normothermie, après 30 à 45 minutes d'arrêt cardiaque ischémique, des lésions irréversibles du tissu myocardique apparaissent. Les différentes mesures que l'on peut mettre en oeuvre, pour prolonger le temps d'arrêt cardiaque ischémique tout en évitant la survenue de lésions myocardiques, sont regroupées sous le terme général de méthodes de protection myocardique.

Avant d'envisager les techniques de protection myocardique quotidiennement utilisées en chirurgie cardiaque, il convient de revoir brièvement les conditions physiopathologiques créées par un arrêt cardiaque ischémique.

I. Physiopathologie de l'arrêt cardiaque ischémique

Au cours d'un arrêt cardiaque ischémique, des lésions du tissu myocardique peuvent survenir:

— bien évidemment durant la période d'ischémie cardiaque globale par clampage aortique;

— mais également, durant les premières minutes de la reperfusion, lorsque l'apport sanguin coronaire est restauré.

A. Pendant le temps de clampage aortique

Les lésions ischémiques résultent d'un déséquilibre entre les besoins et les apports énergétiques du myocarde, les apports ne réussissant plus à couvrir les besoins.

1) Les besoins et les apports myocardiques en énergie pendant une période de clampage aortique

a) Les besoins

α) L'activité électro-mécanique

Bien que ne battant plus, le coeur conserve une activité électrique et mécanique (fibrillation ventriculaire) qui consomme, en particulier en normothermie, beaucoup d'énergie. Cette activité électro-mécanique persiste jusqu'à ce que les réserves cellulaires en composés énergétiques soient totalement épuisées.

β) Le métabolisme basal et l'intégrité membranaire

Pour assurer son métabolisme basal, la cellule myocardique, même dépourvue de toute activité électro-mécanique, consomme de l'énergie. En particulier, elle doit préserver son intégrité membranaire et le fonctionnement des "pompes" ioniques membranaires, garants de la constance du milieu intracellulaire.

γ) Le métabolisme d'excrétion de l'ion calcium (Ca^{++})

Dans des conditions ischémiques, la perméabilité membranaire au Ca^{++} augmente, ce qui entraîne une accumulation intracellulaire de cet ion. Ce calcium a tendance à précipiter au niveau des mitochondries, créant ainsi des lésions cellulaires irréversibles. Un mécanisme autorégulateur tend à éviter ce phénomène en excrétant le Ca^{++} dans le réticulum endoplasmique. Ce mécanisme d'excrétion calcique consomme de l'énergie et disparaît lorsque les réserves énergétiques cellulaires sont épuisées, laissant ainsi le Ca^{++} se fixer sur les mitochondries.

b) Les apports

α) Le métabolisme anaérobie

Dans des conditions anoxiques, le métabolisme myocardique du glucose se fait par la voie anaérobie. Cette voie ne produit que peu de composés énergétiques: 2 molécules d'adénosine triphosphate (ATP) par molécule de glucose. Elle est de plus inhibée par l'acidose cellulaire et l'accumulation intracellulaire d'acide lactique, conséquences inévitables de l'arrêt cardiaque ischémique.

1) Travail du Département de Chirurgie de l'Institut de Cardiologie de Montréal.

Correspondance: Claude M. Grondin, M.D., Institut de Cardiologie de Montréal, 5000 Est, rue Bélanger, Montréal, Québec, H1T 1C8, Canada.

β) Les réserves cellulaires en composés énergétiques

Les réserves en composés énergétiques: adénosine triphosphate (ATP) et créatine phosphate (CP) présentes dans les cellules myocardiques au moment du clampage aortique sont immédiatement disponibles pour être utilisées par le métabolisme cellulaire.

γ) La circulation non coronaire du coeur

Provenant des vaisseaux médiastinaux et bronchiques et gagnant le coeur essentiellement par la paroi des veines pulmonaires et de l'oreillette gauche, elle est d'importance variable mais assure, en moyenne, 5 à 10% de l'apport sanguin cardiaque total. Cette circulation non coronaire persiste sous clampage aortique et présente deux intérêts:

— elle apporte de l'oxygène et des substrats énergétiques (glucose); ce qui explique que, même sous clampage aortique, une partie du glucose myocardique est métabolisée par la voie aérobie et fournit donc 36 molécules d'ATP par molécule de glucose;

— elle élimine les déchets du métabolisme cellulaire et en particulier l'acide lactique et les déchets acides, favorisant ainsi la dégradation anaérobie du glucose.

2) Les méthodes de protection myocardique ont pour but de préserver l'équilibre nécessaire entre les besoins et les apports énergétiques:

— en augmentant les apports;
— et surtout en diminuant les besoins.

a) La diminution des besoins énergétiques

α) La diminution du métabolisme basal

Les besoins énergétiques nécessaires au métabolisme basal cellulaire sont considérablement diminués par l'hypothermie. Alors qu'un coeur arrêté consomme 1 ml d'O_2/100 gm/min à 37°C, il ne consomme plus que 0.3 ml d'O_2/100 gm/min à 22°C.[1]

β) L'abolition de l'activité électro-mécanique

Il est possible, en modifiant l'équilibre ionique transmembranaire, d'inhiber les transferts d'ions et de faire disparaître ainsi toute activité électrique et mécanique. C'est à proprement parler la cardioplégie, ou mieux la membranoplégie. Cette membranoplégie diminue considérablement la consommation énergétique myocardique.

γ) La diminution du métabolisme d'excrétion du Ca^{++}

L'entrée intracellulaire de Ca^{++} qui accompagne l'ischémie myocardique et nécessite son excrétion dans le réticulum endoplasmique, peut être diminuée en induisant une membranoplégie par le magnésium[2] ou par les antagonistes du calcium.[3,4]

b) L'augmentation des apports énergétiques

α) La préservation des réserves énergétiques cellulaires

La persistance d'une fibrillation ventriculaire lors de l'arrêt cardiaque ischémique, entraîne une déplétion progressive des réserves énergétiques cellulaires, même en hypothermie. La création d'un arrêt cardiaque par membranoplégie, immédiatement après le clampage aortique, permet au contraire de préserver en grande partie ces composés énergétiques.

β) La stimulation du métabolisme anaérobie

Il est possible de stimuler le métabolisme anaérobie en apportant du glucose aux cellules myocardiques et surtout d'empêcher son inhibition en évitant l'acidose cellulaire et l'accumulation intracellulaire d'acide lactique par l'infusion répétée dans l'arbre coronaire d'une solution à pH alcalin.

γ) L'apport de composés énergétiques

Les composés énergétiques (ATP et CP) qui ne franchissent pas normalement la membrane cellulaire, semblent pouvoir pénétrer dans la cellule myocardique lorsque la perméabilité membranaire est modifiée par l'ischémie et peuvent ainsi être directement fournis au myocarde.[5]

La conjonction de la diminution des besoins et de l'augmentation des apports énergétiques permet, théoriquement, de préserver l'équilibre nécessaire entre les apports et les besoins et d'éviter ainsi la survenue de lésions cellulaires ischémiques irréversibles durant la période de clampage aortique.

B. Pendant la période de reperfusion

Si les méthodes de protection utilisées pendant le temps de clampage aortique ont été parfaitement efficaces, c'est-à-dire si aucune cellule myocardique ne se trouve en état d'ischémie, la restauration du flot sanguin coronaire ne saurait être dangereuse.

Malheureusement, bien souvent, en particulier lorsque le temps de clampage aortique est prolongé ou qu'il existe des sténoses des artères coronaires, une partie du tissu contractile se trouve en état ischémique, même s'il ne s'est pas encore développé de lésion cellulaire irréversible. Ces cellules ischémiques présentent une perméabilité membranaire augmentée, en particulier à l'égard du calcium. La restauration brutale de l'apport sanguin coronaire entraîne une entrée intracellulaire de Ca^{++}. Les cellules étant ischémiques, ne peuvent excréter dans leur réticulum endoplasmique ce calcium qui se fixe sur les mitochondries créant des lésions cellulaires irréversibles.[6,7] Ces lésions de reperfusion ne sont donc pas liées à la reperfusion elle-même mais touchent des cellules insuffisamment protégées pendant le clampage aortique. Au maximum, elles réalisent le classique "stone heart"; elles expliquent également la fréquence, après chirurgie coronarienne, des infarctus touchant un territoire myocardique parfaitement revascularisé par un pontage perméable.[8]

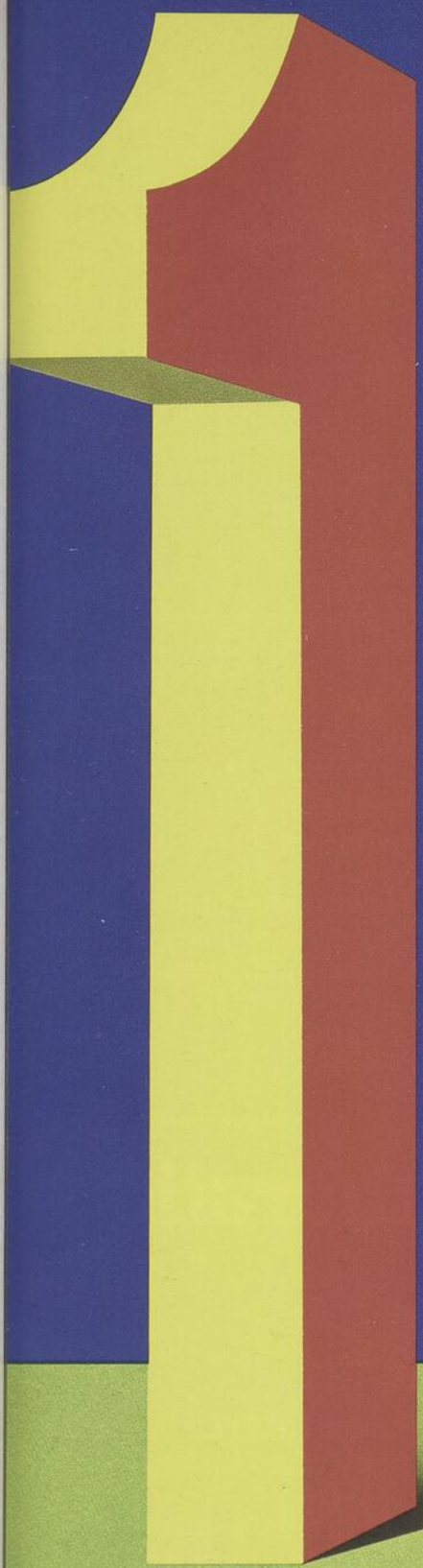
II. Les techniques de protection myocardique actuellement utilisées

A. Pendant le temps de clampage aortique

La technique de protection myocardique actuellement la plus utilisée porte le nom de cardioplégie hypothermique et pharmacologique. Elle associe:

— une hypothermie myocardique;
— un arrêt cardiaque par membranoplégie;
— une protection médicamenteuse du myocarde.

Ces effets sont obtenus par injection dans la racine aortique ou directement dans les ostia coronaires (lorsque l'aorte ascendante doit être ouverte), d'une solution froide, contenant une substance membranoplégique et des médicaments dits "protecteurs".



On reconnaît que les bêta-bloquants

sont à la fine pointe du progrès

dans la maîtrise de
la haute pression

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

maîtrise efficacement

la haute pression.[1]

BLOCADREN*

(comprimés de maléate de timolol)

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

BLOCADREN*

(comprimés de maléate de timolol)

2 La simplicité-

Une posologie biquotidienne simple

3 La commodité-

Un réglage posologique facile

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

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

4 Une grande collaboration des patients à leur traitement-

BLOCADREN* est habituellement bien toléré

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

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

Quatre avantages qui pourraient faire de

BLOCADREN*

(comprimés de maléate de timolol)

un médicament de choix dans l'hypertension

Frosst

CHARLES E. FROSST ET CIE
CP 1005, POINTE-CLAIRE
DORVAL, QUÉBEC H9R 4P8

Merck Sharp & Dohme Canada Limitée, titulaire de la marque déposée
harles E. Frosst et Cie, usager inscrit

BLOCADREN*

(comprimés de maléate de timolol)

Désormais - pour de nombreux hypertendus qui prennent moins de 20 mg par jour, la commodité d'une dose quotidienne unique.

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

AGENT ANTIANGINEUX ET ANTIHYPERTENSIF

INDICATIONS

BLOCADREN* est indiqué dans l'angine de poitrine attribuable à une cardiopathie ischémique. Il est aussi indiqué pour le traitement de l'hypertension légère ou modérée; on peut l'administrer avec d'autres antihypertenseurs, notamment avec des diurétiques thiazidiques, ou seul.

RÉSUMÉ POSOLOGIQUE

Angine de poitrine: La dose d'attaque est de 5 mg, 2 ou 3 f.p.j. On peut l'augmenter à intervalles d'au moins trois jours, selon le résultat obtenu. La première augmentation ne devrait pas dépasser 10 mg par jour et les augmentations subséquentes doivent se limiter à 15 mg par jour en doses fractionnées. La posologie quotidienne maximale est de 45 mg. Après la période d'ajustement, le traitement d'entretien chez certains malades peut se faire au moyen de deux prises par jour.

Hypertension: La posologie doit être adaptée en fonction des besoins de chaque patient. Chez les patients qui prennent déjà d'autres antihypertenseurs, la dose d'attaque doit être de 5 à 10 mg, deux fois par jour. On peut augmenter la dose de 5 mg deux fois par jour à intervalles de deux semaines. La dose quotidienne maximale ne doit pas excéder 60 mg. Lorsqu'on administre BLOCADREN* seul, la dose initiale est de 10 mg, deux fois par jour et on peut augmenter la posologie, si nécessaire, suivant le régime posologique décrit plus haut.

Chez les patients dont la tension est suffisamment abaissée avec des doses quotidiennes de 20 mg ou moins, on peut essayer d'administrer la dose totale en une seule fois le matin. En effet, des études ont montré que la réponse thérapeutique à cette posologie était bonne.

CONTRE-INDICATIONS

Insuffisance cardiaque (voir MISE EN GARDE); insuffisance ventriculaire droite attribuable à une hypertension pulmonaire; cardiomégalie importante; bradycardie sinusale; bloc auriculo-ventriculaire du 2e et du 3e degré; choc cardiogène; rhinite allergique; bronchospasme (y compris asthme bronchique) ou affection pulmonaire grave et chronique de nature obstructive (voir MISE EN GARDE); utilisation d'agents anesthésiques, tels que l'éther et le chloroforme, produisant une action dépressive sur le myocarde.

MISE EN GARDE

Insuffisance cardiaque: Il est nécessaire de porter une attention particulière aux malades ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque, car l'action du bêta-bloquant risque de causer une dépression subséquente sur la contractilité du myocarde et de provoquer une insuffisance cardiaque. Même dans le cas de certains malades n'ayant pas de tels antécédents, une dépression continue au niveau du myocarde peut provoquer une insuffisance cardiaque. C'est pourquoi il faut surveiller les malades afin de déceler une insuffisance imminente et au premier signe, les digitaliser ou leur administrer un diurétique ou encore combiner les deux. BLOCADREN* n'inhibe pas l'effet de la digitale, toutefois, l'effet inotrope négatif du maléate de timolol peut réduire l'effet inotrope positif de la digitale. Les effets dépressifs de BLOCADREN* et de la digitale sur la conduction auriculo-ventriculaire sont additifs. Si l'insuffisance persiste, cesser l'administration de BLOCADREN* (voir ci-après).

Arrêt brusque du traitement avec BLOCADREN*: On a rapporté des cas de grave exacerbation de l'angine et d'infarctus du myocarde ou des arythmies ventriculaires chez des angineux survenant après l'arrêt brusque du traitement aux bêta-bloquants y compris BLOCADREN*. Lorsqu'on prévoit l'arrêt du traitement, il faut réduire graduellement la posologie, garder la même fréquence d'administration et surveiller de près les malades. Dans les situations d'extrême urgence, cesser l'administration du maléate de timolol étape par étape et garder le malade sous étroite surveillance. Si l'angine s'aggrave de façon marquée ou qu'une insuffisance coronarienne aiguë se développe, reprendre immédiatement le traitement avec BLOCADREN*, du moins temporairement.

On a rapporté diverses éruptions cutanées et xéroses conjonctivales; un grave syndrome (syndrome oculo-muco-cutané) comprenant des conjonctivites sèches et des éruptions cutanées psoriasiformes ainsi que des otites et des sérites sclérosantes, s'est manifesté avec l'administration prolongée d'un seul bêta-bloquant, mais pas avec BLOCADREN*. Les médecins doivent être conscients que de telles réactions peuvent se manifester, et le cas échéant, qu'il faut cesser le traitement. Si une bradycardie sinusale grave se manifeste, administrer de l'atropine par voie intraveineuse et s'il n'y a a aucune amélioration, de l'isoprotérénol par voie intraveineuse. Chez les malades souffrant de thyréotoxicose, le timolol peut diminuer les manifestations périphériques d'hyperthyroïdie sans améliorer la fonction thyroïdienne; accorder une attention particulière aux malades souffrant en plus d'insuffisance cardiaque.

PRÉCAUTIONS

Administrer BLOCADREN* avec circonspection aux malades prédisposés au bronchospasme d'origine non allergique; aux malades qui peuvent développer une hypoglycémie spontanée, ainsi qu'aux diabétiques qui reçoivent de l'insuline ou des hypoglycémiants oraux. Lorsqu'on administre BLOCADREN* avec d'autres antihypertenseurs, il faut en régler la posologie selon les besoins de chaque patient (voir POSOLOGIE). Suivre de près les malades qui reçoivent aussi des médicaments provoquant une déplétion des catécholamines comme la réserpine ou la guanéthidine. Effectuer des examens de laboratoire pertinents et se montrer prudent pendant le traitement en présence de malades qui souffrent d'insuffisance de la fonction rénale ou hépatique. Il faudra probablement réduire la posologie chez les malades atteints d'insuffisance rénale. À la suite de l'administration par voie orale d'une dose de 20 mg de BLOCADREN*, on a observé de l'hypotension marquée chez des malades atteints d'insuffisance rénale grave lors d'une hémodialyse. **Malades devant subir une intervention chirurgicale:** Chez les angineux que l'on projette d'opérer, cesser graduellement l'administration de BLOCADREN* (voir MISE EN GARDE). Pour les interventions chirurgicales urgentes, les effets de BLOCADREN* peuvent être inversés, si nécessaire, en administrant de l'isoprotérénol ou du lévartérénol à des doses suffisantes. **Emploi durant la grossesse:** BLOCADREN* ne devrait pas être administré à des femmes enceintes, faute d'expérience clinique durant la grossesse. Si on l'administre en cas de grossesse éventuelle, il faut soupeser les avantages espérés du médicament en regard des risques possibles. **Emploi en pédiatrie:** Aucune étude n'a été effectuée avec BLOCADREN* dans le traitement des enfants.

RÉACTIONS DÉFAVORABLES

Réactions cardio-vasculaires: insuffisance cardiaque (voir MISE EN GARDE); effets secondaires attribuables à une diminution du débit cardiaque, comprenant: syncope, vertiges, faiblesse, hypotension orthostatique, réduction de l'irrigation rénale; bradycardie grave. Réactions moins fréquentes: allongement de l'intervalle P-R, bloc auriculo-ventriculaire du 2e et du 3e degré, arrêt sinusal (si une atteinte du noeud sino-auriculaire a été décelée antérieurement), extrémités froides, phénomène de Raynaud, claudication ou paresthésie, hypotension. **Réactions respiratoires:** dyspnée, bronchospasme; rarement, laryngospasme. **Réactions du système nerveux central:** fréquemment: céphalées; moins fréquemment: faiblesse, somnolence, anxiété, vertiges, tinnitus, étourdissements, asthénie, insomnie, torpeur, dépression mentale; rarement, rêves mémorisés. **Réactions allergiques et dermatologiques:** éruptions cutanées, y compris un cas d'éruption cutanée psoriasiforme, et prurit; rarement, dermatite exfoliative. **Réactions gastro-intestinales:** vomissements, diarrhée, constipation, épigastralgie, nausée. **Réactions oculaires:** sécheresse des yeux. **Examens en laboratoire:** élévation de l'azote uréique du sang ou de la SGPT (transaminase glutamopyruvique sérique).

MONOGRAPHIE SUR DEMANDE

PRÉSENTATION

Ca 8866—Le comprimé bleu pâle, plat, au rebord biseauté, sécable et portant d'un côté le nom Frosst, contient 10 mg de maléate de timolol. Flacons de 100 et de 500.

Ca 8911—Le comprimé blanc, plat, au rebord biseauté, sécable et portant d'un côté le nom Frosst, contient 5 mg de maléate de timolol. Flacons de 100.

1. Données consignées au dossier.
2. Veterans Administration Cooperative Study Group on antihypertensive agents, "Propranolol in the treatment of essential hypertension", *JAMA, 237, (21),* mai 1977, p. 2303-2310.
3. Fleminger, R., "Visual hallucinations and illusions with propranolol", *Brit. Med. J., 1, (6121),* mai 1978, p. 1182.

PAAB
CCPP

MEMBRE
ACIM

Frosst

CHARLES E. FROSST ET CIE
C.P. 1005, POINTE-CLAIRE
DORVAL, QUÉBEC H9R 4P8

9-446a-JA-F

1) L'hypothermie myocardique

Elle est obtenue:

— tout d'abord, avant le clampage aortique, par abaissement de la température corporelle vers 25°C, grâce à la circulation extracorporelle;

— puis, l'aorte étant clampée, par injection dans l'arbre coronaire d'une solution froide.

Cette hypothermie se doit d'être profonde, permanente et homogène.

a) Profonde

Le niveau thermique optimal semble se situer entre 10 et 15°C.[9] L'injection d'une solution à 4°C permet généralement d'obtenir une température myocardique de cet ordre.

b) Permanente

L'apport sanguin de la circulation non coronaire du coeur réchauffe progressivement le myocarde et après 30 à 45 minutes, la température myocardique a rejoint la température de perfusion de la circulation extracorporelle (22 - 24°C). Il est donc indispensable de maintenir un niveau thermique satisfaisant en réinjectant au moins toutes les 30 minutes de la solution froide.[10] Cette réinjection périodique permet également de réinduire la membranoplégie et d'éliminer les déchets acides du métabolisme cellulaire.

c) Homogène

Tous les territoires et toutes les couches myocardiques doivent être également refroidis. Cet objectif se heurte à deux obstacles:

— *l'hypertrophie ventriculaire gauche*

Les couches profondes, sous-endocardiques, du myocarde sont plus difficiles à refroidir en présence d'une hypertrophie ventriculaire gauche. Il est alors nécessaire d'injecter une quantité suffisante de solution froide jusqu'à ce que le sous-endocarde atteigne un niveau thermique suffisant.

— *la présence de sténoses coronaires*

Les territoires myocardiques situés en aval d'une sténose coronaire, se refroidissent moins bien que les autres. Il convient donc, devant une maladie coronarienne artériosclérotique, d'injecter suffisamment de solution hypothermique et surtout à une pression de perfusion suffisante (80-100 mmHg) pour obtenir un refroidissement homogène du coeur.

Au total, il paraît très utile de surveiller en permanence la température myocardique grâce à une aiguille thermo-résistante, de façon à s'assurer que toutes les zones du myocarde sont, tout au long du clampage aortique, suffisamment refroidies.

2) L'arrêt cardiaque par membranoplégie

Introduite dès 1955 par Melrose, cette technique a été abandonnée puis reprise de façon extensive en Europe et aux Etats-Unis en 1972-1973. Il est bien démontré que la membranoplégie n'est efficace qu'en hypothermie et s'avère d'un piètre intérêt dans des conditions normothermiques.[11]

a) Diverses substances sont utilisées pour induire une membranoplégie. Aucune d'entre elles ne s'est, pour l'instant, montrée nettement supérieure à une autre.

α) Le potassium

Une hyperkaliémie (20 à 30 mEq/*L*) entraîne une asystolie par dépolarisation de la membrane cellulaire et produit un état de diastole prolongée tant que la concentration du potassium extracellulaire demeure élevée.

Le potassium n'est cependant pas dénué d'inconvénients:
d'une part, l'hyperkaliémie s'accompagne d'une entrée intracellulaire de calcium et augmente ainsi les besoins énergétiques du myocarde;[12]
d'autre part, la toxicité de fortes concentrations de potassium sur l'endothélium vasculaire est bien connue et s'exerce peut-être sur la paroi des artères coronaires ou d'éventuels greffons saphènes aorto-coronaires.

β) Le magnésium

Une hypermagnésie extracellulaire (15 mEq/*L*) entraîne une membranoplégie en bloquant l'entrée de Ca^{++} dans la cellule myocardique, les ions Mg^{++} prenant la place des ions Ca^{++} au niveau des sites membranaires de transfert du calcium.[2]

Malgré cet avantage théorique (diminution de l'entrée intracellulaire de calcium), la protection assurée par le magnésium n'apparaît pas supérieure à celle obtenue par le potassium.[10]

γ) La procaïne

Le mécanisme par lequel la procaïne induit une membranoplégie est mal élucidé. La présence de procaïne dans une solution cardioplégique améliore la protection myocardique obtenue par l'administration d'une seule dose de solution cardioplégique au potassium mais apparaît inutile lorsque la solution hyperpotassique est périodiquement réinjectée.[10]

b) Une remarque identique à celle qui a été faite à propos de l'hypothermie s'impose:

L'apport sanguin non coronaire élimine progressivement la substance cardioplégique, si bien qu'au bout d'un certain temps, variable en fonction de l'importance de la circulation non coronaire, une activité électro-mécanique réapparaît, favorisée d'ailleurs par le réchauffement myocardique. Il est donc indispensable de réinjecter périodiquement, au moins toutes les 30 minutes, la solution cardioplégique.[10]

3) Les facteurs physico-chimiques dits "protecteurs"

Plusieurs facteurs permettant d'améliorer l'efficacité d'une solution cardioplégique ont été soulignés.

a) Des facteurs chimiques

α) Les substrats énergétiques

Il apparaît nécessaire d'apporter aux cellules myocardiques du glucose, substrat indispensable au métabolisme anaérobie. Cependant, la persistance de cette dégradation anaérobie du glucose s'accompagne d'une accumulation d'acide lactique. A nouveau, la réinjection périodique de solution cardioplégique permet l'élimination de ce déchet indésirable du métabolisme cellulaire.[13] L'addition d'insuline, favorise la pénétration intracellulaire du glucose.

β) La concentration en Ca^{++}

Alors qu'une hypercalcémie est dangereuse, de même, l'absence totale de calcium s'accompagne de dégâts cellulaires importants.[14] Il est donc indispensable d'obtenir une faible concentration de calcium (0.5

mEq/*L*) dans la solution cardioplégique.

γ) Les "protecteurs" membranaires

La présence de "protecteurs" de membrane (procaïne, stéroïdes) s'avère utile lorsqu'une seule dose cardioplégique est administrée mais semble inutile lorsque la membranoplégie est maintenue par la réinjection périodique de solution cardioplégique.[13]

b) Des facteurs physiques

α) L'osmolarité

Une solution légèrement hyperosmolaire (360/380 mosM/*L*) permet de diminuer l'oedème cellulaire lié à l'ischémie myocardique. Cette hyperosmolarité est généralement obtenue par addition de mannitol.[15]

β) Le pH

Une solution alcaline (pH = 7.7 à 7.8) permet de combattre l'acidose cellulaire et représente un pH physiologique en hypothermie.[15] L'addition de bicarbonate de sodium ou de THAM permet d'obtenir une telle alcalinité.

B. Au moment de la reperfusion

Le meilleur moyen d'éviter les dégâts dits de "reperfusion" consiste, bien entendu, à obtenir une protection cellulaire parfaite durant le temps de clampage aortique. Cependant, comme cela n'est pas toujours le cas, les caractéristiques d'une reperfusion la moins traumatisante possible, ont été récemment soulignées:[15]

— la reperfusion initiale doit se faire avec un liquide alcalin et hypocalcémique;
— la pression de perfusion doit être ni trop basse ni trop élevée, le chiffre idéal paraissant se situer autour de 70 mmHg;
— il est préférable de défibriller le coeur dès que possible en réduisant au minimum le temps de fibrillation ventriculaire;
— le coeur doit être décomprimé durant toute la période de reperfusion.

Au total, la meilleure méthode de protection peropératoire du myocarde, actuellement disponible, semble consister à injecter dans l'arbre coronaire:

— de manière répétée (toutes les 30 minutes);
— une solution
  - froide (4 à 5°C)
  - contenant un membranoplégique (potassium ou magnésium)
  - apportant du glucose et de l'insuline
  - hypocalcémique
  - alcaline et légèrement hyperosmolaire.

Ces considérations ont amené certains auteurs[16] à proposer une méthode de cardioplégie par administration de sang, refroidi et rendu hyperkaliémique et hypocalcémique. Cette technique, apparemment très efficace, se heurte cependant à des contingences pratiques qui alourdissent sensiblement le protocole opératoire.

III. L'avenir: les antagonistes du calcium?

Bien qu'en règle générale efficaces, les modalités actuelles de protection myocardique se révèlent cependant, dans certaines circonstances, insuffisantes, en particuler en présence de lésions sténosantes des artères coronaires. Les territoires myocardiques irrigués par une branche coronaire obstruée ou sévèrement sténosée, apparaissent expérimentalement insuffisamment protégés par une cardioplégie hyperpotassique.[17,18] Il nous semble que l'utilisation comme membranoplégiques, des antagonistes du calcium, pourrait en partie remédier à cette insuffisance. Divers arguments théoriques et expérimentaux viennent étayer une telle hypothèse.

A. Les arguments théoriques

En bloquant le transfert transmembranaire de Ca^{++}, les antagonistes du calcium peuvent induire une membranoplégie d'apparition rapide et prolongée. Cette technique de cardioplégie présente deux avantages théoriques:

1° Empêchant l'entrée intracellulaire de Ca^{++}, elle économise l'énergie nécessaire au métabolisme d'excrétion de cet ion dans le réticulum endoplasmique.

2° Au moment de la reperfusion, elle inhibe l'entrée intracellulaire de Ca^{++} et sa fixation sur les mitochondries, réduisant ainsi les dégâts de reperfusion.

B. Les arguments expérimentaux

La protection myocardique obtenue chez l'animal avec deux antagonistes du calcium (vérapamil et nifédipine) apparaît de bonne qualité.[3,4] Cependant, l'action cardiodépressive à fortes doses de ces drogues, doit rendre prudent dans leur utilisation en clinique humaine. Cet inconvénient nous a amenés à étudier expérimentalement le diltiazem, qui semble être le moins cardiodépresseur des antagonistes du calcium actuellement connus.

Deux solutions cardioplégiques, l'une contenant du chlorure de potassium (20 mEq/*L*) et l'autre du diltiazem (150 µg/kg) ont été étudiées sur des chiens soumis à un arrêt cardiaque ischémique et hypothermique de deux heures.[18]

1° Dans un premier temps, l'expérimentation a été conduite sur des animaux présentant des artères coronaires normales. Dans ces conditions, la cardioplégie au potassium assure une protection myocardique de bonne qualité, le coeur recouvrant, après une heure de reperfusion, une fonction subnormale (80% de l'état basal). Avec le diltiazem, la protection myocardique est encore meilleure, la fonction cardiaque revenant à son état basal.

2° Dans un deuxième temps, une sténose critique (définie par l'abolition de la réaction hyperhémique) a été créée sur l'artère circonflexe et la fonction myocardique régionale des deux territoires, sténosé (circonflexe) et non sténosé (interventriculaire antérieur) a été évaluée par une technique sonomicrométrique.

La préservation myocardique obtenue par le potassium se montre alors nettement insuffisante. Après une heure de reperfusion, une diminution importante (45%) de la fonction du territoire sténosé n'est que partiellement compensée par une augmentation (48%) de la contractilité du territoire non sténosé, la fonction cardiaque globale ne recouvrant que 60% de sa valeur basale.

Au contraire, avec la cardioplégie au diltiazem, le territoire sténosé est significativement mieux protégé et sa contractilité ne diminue que de 30%. Cet hypofonctionnement est complètement compensé par une augmentation de la fonction du territoire non sténosé (35%) si bien que la fonction cardiaque globale revient à sa valeur initiale.

Ainsi, la protection myocardique obtenue par le diltiazem apparaît expérimentalement supérieure à celle qu'assure le potassium, en par-

ticulier lorsqu'il existe des sténoses coronaires.

En conclusion

Actuellement, les résultats à court et à long terme de la chirurgie cardiaque dépendent en grande partie de l'efficacité des méthodes de protection peropératoire du myocarde.[19] La cardioplégie hypothermique a, incontestablement, représenté dans ce domaine un progrès décisif. Son efficacité est cependant parfois insuffisante, en particulier lorsque les artères coronaires sont porteuses de lésions sténosantes. Des progrès sont donc encore à espérer et il nous semble que l'utilisation des antagonistes du calcium et en particulier du diltiazem, pourrait représenter l'un d'entre eux.

Résumé

Les méthodes de protection peropératoire du myocarde ont pour but de permettre un temps prolongé d'arrêt cardiaque ischémique, tout en évitant la survenue de lésions myocardiques irréversibles. La technique actuellement la plus utilisée associe une hypothermie myocardique, un arrêt cardiaque par membranoplégie au potassium et une protection pharmacologique du myocarde. L'efficacité, en règle générale remarquable de cette méthode, apparaît moindre en présence de sténoses des artères coronaires. Une étude expérimentale semble suggérer que l'utilisation d'un antagoniste du calcium (Diltiazem) comme membranoplégique, pourrait remédier à cet inconvénient.

Summary

Several methods of intraoperative myocardial protection have been devised which allow prolonged ischemic cardiac arrest. The current technique utilizes deep myocardial hypothermia, cardiac standstill through potassium infusion and various pharmacological agents which either protect the myocardial membrane or paralyze nearly all cellular activity. At present, it appears that the association of potassium and cold would be sufficient and would provide adequate protection during arrest. Recent studies tend to indicate that in the presence of coronary stenoses, membranoplegia with potassium may not be uniform. Experimental work in our laboratory suggests that the use of a calcium antagonist (diltiazem) as a cardioplegic agent may obviate this difficulty.

Bibliographie

1. Buckberg, G.D., Brazier, J.R., Nelson, R.L., Golstein, S.M., Mc Connell, D.H. et Cooper, N.: Studies of the effects of hypothermia on regional myocardial blood flow and metabolism during cardiopulmonary bypass. I. The adequately perfused beating, fibrillating and arrested heart. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 73: 87-94, 1977.
2. Hearse, D.J. Stewart, D.A. et Braimbridge, M.V.: Myocardial protection during ischemic cardiac arrest. The importance of magnesium in cardioplegic infusates. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 75: 877-885, 1978.
3. Clark, R.E., Ferguson, T.B., West, P.N., Shuchleib, R.C. et Henry, P.D.: Pharmacological preservation of the ischemic heart. Ann. Thorac. Surg., 24: 307-314, 1977.
4. Robb-Nicholson, C., Currie, W.D. et Wechler, A.S.: Effects of verapamil on myocardial tolerance to ischemic arrest. Comparison to potassium arrest. Circulation, 58 (Suppl I): I-119-124, 1978.
5. Hearse, D.J., Stewart, D.A. et Braimbridge, M.V.: Cellular protection during myocardial ischemia. The development and characterization of a procedure for the induction of reversible ischemic arrest. Circulation, 54: 193-202, 1976.
6. Kloner, R.A., Ganote, C.E., Whallen, D.A. et Jennings, R.B.: Effect of a transient period of ischemia on myocardial cells. II. Fine structure during the first few minutes of reflow. Amer. J. Pathol., 74: 399-413, 1974.
7. Engelman, R.M., Chandra, R., Baumann, G. et Goldman, R.A.: Myocardial reperfusion, a cause of ischemic injury during cardiopulmonary bypass. Surgery, 80: 266-276, 1976.
8. Bulkley, B.H. et Hutchins, G.M.: Myocardial consequences of coronary artery bypass graft surgery. The paradox of necrosis in areas of revascularization. Circulation, 56: 906-913, 1977.
9. Tyers, G.F.O., Williams, E.H., Hughes, H.C. et Todd, G.J.: Effect of perfusate temperature on myocardial protection from ischemia. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 73: 766-771, 1977.
10. Engelman, R.M., Auvil, J., O'Donoghue, M.J. et Levitsky, S.: The significance of multidose cardioplegia and hypothermia on myocardial preservation during ischemic arrest. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 75: 555-563, 1978.
11. Engelman, R.M., Levitsky, S., O'Donoghue, M.J. et Auvil, J.: Cardioplegia and myocardial preservation during cardiopulmonary bypass. Circulation, 58 (Suppl I): I-107-113, 1978.
12. Rich, T.L. et Brady, A.J.: Potassium contracture and utilization of high-energy phosphates in rabbit heart. Amer. J. Physiol., 226: 105-113, 1974.
13. Buckberg, G.D.: A proposed "solution" to the cardioplegic controversy. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 77: 803-815, 1979.
14. Jynge, P., Hearse, D.J. et Braimbridge, M.V.: Myocardial protection during ischemic arrest. A possible hazard with calcium-free cardioplegic infusates. J. Thorac Cardiovasc. Surg., 73: 848-855, 1977.
15. Follette, D.M., Fey, K., Mulder, D.M., Maloney, J.V. et Buckberg, G.D.: Prolonged safe aortic cross-clamping by combining membrane stabilization, multidose cardioplegia and physiological reperfusion. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 74: 682-690, 1977.
16. Follette, D.M., Mulder, D.G., Maloney J.V. et Buckberg, G.D.: Advantages of blood cardioplegia over continuous coronary perfusion or intermittent ischemia. Experimental and clinical study. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 76: 604-619, 1978.
17. Hilton, C.J., Teubl, W., Acker, M. et Mc Enany, M.T.: Inadequate cardioplegic protection with obstructed coronary arteries. Ann. Thorac. Surg., (sous presse).
18. Vouhé, P.R., Hélias, J. et Grondin, C.M.: Myocardial protection through cold cardioplegia with potassium (K) or diltiazem (abstract). Circulation (sous presse), 1979.
19. Kirklin, J.W., Conti, V.R. et Blackstone, E.H.: Prevention of myocardial damage during cardiac operations. N. Engl. J. Med., 301: 135-141, 1979.

La maladie coronarienne et les antagonistes du calcium

Pierre Théroux, Martial G. Bourassa

La maladie cardiovasculaire est la première cause de mortalité en Amérique du Nord et son impact sur notre société contemporaine est énorme.[1] Depuis quelques années, des progrès considérables ont été accomplis dans notre compréhension de la maladie cardiaque ischémique. L'avènement de la coronarographie et les progrès de la chirurgie de revascularisation du myocarde ont complètement modifié l'approche du diagnostic et du traitement de l'angine de poitrine.[2] Le développement des unités coronariennes a permis, au-delà de leur but premier de détection et de traitement des arythmies, une approche physiopathologique et thérapeutique plus logique des problèmes de l'ischémie du myocarde et de la performance du ventricule gauche.[3]

Dans cet article, nous essaierons de définir un concept de la maladie coronarienne basé sur des notions d'anatomie et de physiopathologie en faisant ressortir le rôle récemment mis en évidence du spasme coronarien. Des considérations sur la circulation coronarienne nous permettront de réévaluer le rôle des vasodilatateurs coronariens et, en particulier, les antagonistes du calcium, qui représentent une nouvelle classe de médicaments, seront discutés.

Département de Médecine, Institut de Cardiologie de Montréal et Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada.

Travail supporté en partie par la Fondation J.L. Lévesque.

Correspondance: Pierre Théroux, M.D., Institut de Cardiologie de Montréal, 5000 Est, rue Bélanger, Montréal, Québec, H1T 1C8, Canada.

La maladie coronarienne

Notre conception actuelle est fortement influencée par la démonstration anatomique post-mortem[4,5] et angiographique in vivo[6,7] de la présence d'athéromatose coronarienne accompagnant presque toujours l'insuffisance coronarienne clinique. Nous considérons, à juste titre, que le syndrome angineux et l'infarctus du myocarde s'accompagnent presque toujours de lésions obstructives coronariennes, que ces lésions sont généralement significatives si elles obstruent la lumière de l'artère de 70% ou plus et que la gravité et le pronostic de la maladie ont une relation directe avec l'étendue de l'atteinte coronarienne.[8] On parle ainsi volontiers de maladie mono, bi ou pluritronculaire.

Si, à ces notions anatomiques, le clinicien ajoute certains éléments de physiologie, il obtient la conception physiopathologique suivante de la maladie coronarienne: l'angine de poitrine et l'infarctus du myocarde sont des manifestations cliniques de l'ischémie; celle-ci est secondaire à une obstruction coronarienne qui compromet l'apport en oxygène au muscle cardiaque alors que les besoins peuvent être augmentés par les facteurs déterminant la consommation en oxygène du myocarde, principalement la fréquence cardiaque, la tension intramyocardique due à une charge de volume ou de pression et l'état inotrope du ventricule gauche.

Le schéma peut être élargi pour fournir un algorithme de traitement. Deux approches thérapeutiques sont possibles, soit de diminuer les besoins en oxygène du myocarde ou soit d'en augmenter les apports. Les besoins seront diminués surtout par le repos, la nitroglycérine et les agents β-bloquants. Les apports seront augmentés par une correction chirurgicale des lésions obstructives.

Cependant, il existe des circonstances cliniques de plus en plus fréquentes où le déséquilibre ne semble pas dû à une augmentation des besoins et où l'ischémie se rencontre sans l'obstruction anatomique attendue du flot coronarien. Ainsi, l'angor avec coronaires normales existe et l'angor de Prinzmetal en est le prototype.[9] Plusieurs cas d'infarctus du myocarde avec coronaires normales ont été rapportés.[10,11] L'angor postprandial, l'angor nocturne et l'angor émotionnel peuvent être associés à une augmentation des besoins en oxygène du myocarde. Mais l'augmentation des besoins est-elle alors de l'ordre de celle qui induit l'angor d'effort typique chez le même patient? Quels sont les mécanismes qui déclenchent l'angor instable? Des études hémodynamiques faites chez ces patients montrent que, souvent, il n'y a pas d'augmentation de la consommation en oxygène du myocarde avant la crise angineuse au repos.[12,13] D'autres observations comme l'incidence faible de thrombose dans la mort soudaine[5] et chez certains patients avec infarctus du myocarde,[5,14] tout comme la démonstration de spasme coronarien lors de coronarographie faite en phase aiguë de l'infarctus,[15,16] laissent supposer que le rôle du spasme est important comme facteur étiologique de l'ischémie myocardique.

Rôle du spasme coronarien dans l'angine de poitrine

Le spasme coronarien est démontré dans l'angor de Prinzmetal. Le segment ST se surélève avant l'apparition de la douleur angineuse et avant l'augmentation de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle.[12] Des injections coronariennes faites à ce moment montrent une obstruction habituellement complète d'une coronaire; [17] des scintigraphies radio-isotopiques au Thallium-201 montrent un défaut de perfusion dans la région de la surélévation du segment ST[18] et des études échocardiographiques des anomalies de contraction qui apparaissent et qui sont réversibles.[19]

L'incidence d'angor de Prinzmetal n'est pas définie et elle est probablement reliée au degré de suspicion clinique. A l'Institut, ce diagnostic est posé chez 4% des patients admis à l'unité coronarienne. Ce pourcentage représente en chiffres absolus environ deux patients par mois.

La moitié environ de ces malades n'ont pas de lésions coronariennes obstructives. Si un spasme peut créer une obstruction localisée d'une artère normale, il est facile de supposer qu'un spasme, même partiel, puisse rendre significative une lésion qui par ailleurs ne le serait pas. Des études de dynamique coronarienne faites par Gould et collaborateurs[20] ont en effet montré que le flux coronarien peut changer drastiquement avec de faibles variations du diamètre de l'artère. Une sténose de 20% ou plus cause une baisse importante de la réserve coronarienne, appréciée par la mesure de la réaction hyperhémique, tandis que le flot basal chute rapidement lorsque la sténose passe de 60 à 100%. Ces constatations ont été retrouvées dans notre laboratoire avec des sténoses graduées de 80 à 95% de la circonflexe en même temps que l'on notait une détérioration progressive de la fonction myocardique régionale[21] qui est un témoin précoce et sensible de l'ischémie.[22] Chez l'humain, il semble que le diamètre des coronaires puisse varier selon l'état métabolique et selon le degré d'activité sympathique.[23,24] Des spasmes coronariens ont de plus été démontrés à l'effort chez des patients avec coronaires anatomiquement normales.[25]

La circulation coronarienne doit donc être perçue comme un processus dynamique. Plus les lésions coronariennes sont sévères et nombreuses, plus la maladie sera manifeste cliniquement et plus le déséquilibre sera dû à une augmentation désordonnée des besoins par rapport aux apports d'oxygène. Cependant, le rôle du spasme qui diminue les apports de façon aiguë doit être reconnu. Il est bien démontré chez des patients avec coronaires normales ou presque normales et son existence est fort probable chez des patients avec athéromatose coronarienne significative. Un spasme coronarien chez un patient avec athéromatose coronarienne légère induira une surélévation du segment ST parce que l'ischémie en l'absence de collatérale est transmurale. Par contre, chez un patient avec athéromatose coronarienne sévère et circulation collatérale bien développée, l'ischémie avec spasme pourra n'être que sous-endocardique et se manifester par un sous-décalage du segment ST (Tableau I). Ce concept permet de redéfinir le rôle des vasodilatateurs coronariens dans le traitement de la maladie coronarienne.

Tableau I
Athéromatose coronarienne et angine de poitrine

	Athéromatose absente ou légère	Athéromatose sévère
Incidence d'angor	rare	fréquente
Manifestations cliniques	angor spontané surtout	angor à l'effort surtout
Manifestations électriques	surélévation de ST	sous-décalage de ST
Causes de l'angor	– diminution des apports en oxygène (par spasme)	– augmentation des besoins en oxygène – diminution des apports en oxygène (par spasme ou lésion fixe)

La circulation coronarienne et les vasodilatateurs coronariens

La circulation coronarienne comprend deux types de vaisseaux: à capacitance et à résistance. Les vaisseaux à capacitance mesurent plus d'un millimètre de diamètre; ils sont extramuraux et sont visualisés à la coronarographie. Les vaisseaux à résistance mesurent moins de 500 μ; ils sont intramuraux et non visualisés à la coronarographie. Une circulation collatérale pourra être présente et être d'autant plus développée que les lésions obstructives seront plus sévères. Ces collatérales originent en amont des vaisseaux à résistance.

L'angor peut se manifester (i) à l'effort par vasodilatation coronarienne dans le territoire sain, ce qui diminue la résistance artériolaire et, par conséquent, le gradient de pression entre les zones saines et ischémiques. L'angor est ainsi dû à un vol ou à une réduction du flot collatéral présent au repos, favorisé alors par la vasodilatation locale en aval de la sténose. L'angor peut aussi apparaître avec (ii) certains médicaments, tel le dipyridamole qui diminue la résistance vasculaire des zones saines et donc le flot collatéral. L'angor peut finalement être causé par (iii) un spasme sur des vaisseaux sténosés ou des vaisseaux sains diminuant ainsi directement le flot antérograde. Ce spasme se manifeste sur les vaisseaux extramuraux et produit une ischémie en diminuant soit directement le flot de l'artère sténosée, soit indirectement le flot collatéral originant d'une artère saine. La thérapie anti-angineuse idéale doit s'attaquer à ces causes d'angor en permettant, par une vasodilatation des vaisseaux à capacitance sans dilatation des vaisseaux à résistance, de dériver une portion du flux total et du flux collatéral vers les zones ischémiques.

La thérapie vasodilatatrice actuellement disponible comprend les nitrates et les antagonistes du calcium.

Les vasodilatateurs artériolaires, du type dipyridamole ou adénosine, peuvent être nuisibles.

A) Nitroglycérine

La nitroglycérine est le traiment classique de l'angine de poitrine. Chez le patient avec angor instable au repos, la nitroglycérine en perfusion intraveineuse diminue le nombre d'épisodes angineux. Cet effet salutaire survient sans changement hémodynamique majeur.[26] Chez l'animal avec une sténose coronarienne, la nitroglycérine produit une redistribution favorable du flot sanguin vers les zones ischémiques sans modifier le flot coronarien total de l'artère sténosée. Une étude de la perfusion coronarienne, effectuée dans notre laboratoire à l'aide de microsphères radioactives, a montré que la nitroglycérine rétablit à 0.8 le rapport de perfusion endocarde/épicarde qui, de 1 à l'état normal, est réduit à 0.5 dans les zones en bordure de l'ischémie pendant une sténose de la coronaire circonflexe.

L'efficacité de la nitroglycérine pour traiter l'insuffisance coronarienne semble donc être due non seulement à ses effets périphériques mais aussi à son action sur la circulation collatérale et sur les vaisseaux à capacitance. Sa durée d'action est cependant brève. Une autre catégorie de vasodilatateurs, récemment décrite, semble posséder des effets intéressants pour le traitement de l'insuffisance coronarienne: il s'agit des antagonistes du calcium.

B) Les antagonistes du calcium

Des études par Fleckenstein et collaborateurs[27] sur le muscle papillaire isolé permettent de comprendre le mécanisme d'action de ces agents pharmacologiques. Lorsque la nifédipine à dose croissante est ajoutée au liquide de perfusion, le potentiel d'action du muscle papillaire est peu altéré, mais la tension qu'il développe diminue progressivement. Une dissociation électromécanique peut ainsi être provoquée et, à l'extrême, le muscle cardiaque se comporte comme un nerf, conservant une activité électrique mais sans activité mécanique. Cette diminution par les antagonistes du calcium de la tension développée se retrouve aussi au niveau des muscles lisses de la paroi vasculaire, et en particulier des vaisseaux coronariens à capacitance.[28] La nitroglycérine a aussi un effet de relâchement sur les muscles lisses, mais de façon moins marquée et moins soutenue.

Les antagonistes du calcium agissent en diminuant l'entrée intracellulaire du calcium et sa libération du réticulum sarcoplasmique (Fig. 1). La diminution de ce calcium intracytoplasmique a pour effet de ralentir la réaction ATP → ADP + P catalysée par l'ATPase et le calcium. Le lien phosphate à haute énergie libéré par cette réaction favorise la contraction du muscle lisse et l'activation actine-myosine. Les antagonistes du calcium, en inhibant cette réaction, produisent un relâchement de la paroi vasculaire et une diminution de la force contractile de la fibre myocardique. De plus, comme le calcium est en partie responsable de la portion tardive de la phase 0 et de la phase 2 du potentiel d'action au niveau du noeud sinusal et du noeud auriculo - ventriculaire, ces agents peuvent diminuer la vitesse de la pente et la durée de la dépolarisation.[29,30] Ces effets sont variables en puissance relative; par exemple, avec la nifédipine, l'effet sur le muscle lisse est marqué; sur la force contractile, il n'est rencontré qu'à des concentrations dix fois supérieures tandis que sur le potentiel d'action, il est très fruste.

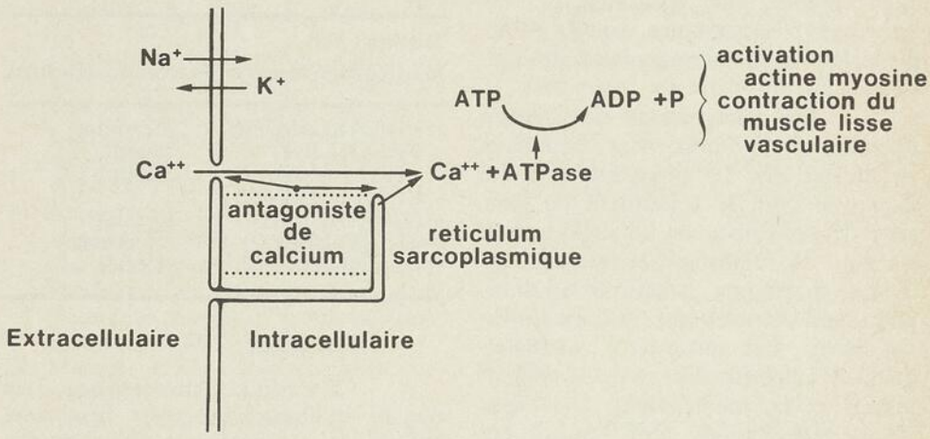


Fig. 1 — Représentation schématique du site et du mécanisme d'action des antagonistes du calcium. La diminution du calcium intracellulaire inhibe la libération de lien phosphate à haute énergie et en conséquence l'activation actine-myosine et la contraction du muscle lisse vasculaire.

Les effets pharmacologiques des antagonistes du calcium peuvent être résumés de la façon suivante: ils diminuent la consommation d'ATP, la tension intramyocardique, la consommation en oxygène du myocarde, le tonus des parois vasculaires et causent ainsi une vasodilatation coronarienne et périphérique. Ils peuvent aussi diminuer la durée du potentiel d'action de la cellule myocardique.

Ces effets sont intéressants cliniquement non seulement pour le traitement du spasme coronarien mais aussi pour diminuer la consommation en oxygène du myocarde et le travail cardiaque. Ainsi, ils peuvent être utiles pour le traitement de l'angor d'effort, de type Heberden, et de l'angor au repos, de type Prinzmetal. Ils peuvent aussi être utiles dans l'hypertension artérielle, dans certaines tachyarythmies et dans la réduction de l'étendue de l'infarctus du myocarde. Ce dernier aspect semble particulièrement attrayant puisque la prévention de l'accumulation de calcium intracellulaire peut retarder l'apparition de la nécrose myocardique.[30,31]

Le tableau II illustre les actions centrales et périphériques des différents médicaments antiangineux. Le flot régional est augmenté par la nitroglycérine et les antagonistes du calcium. Le dipyridamole a un effet nocif tandis que les β-bloquants n'ont pas d'effet significatif sur ce flot. Les besoins en oxygène sont réduits par la nitroglycérine, les β-bloquants et les antagonistes du calcium. Le spasme coronarien est aboli par les médicaments qui agissent sur les vaisseaux à capacitance, soit la nitroglycérine et les antagonistes du calcium.

Les antagonistes du calcium actuellement connus sont énumérés au tableau III. La prénylamine a été employée pour le traietment de l'angine de poitrine mais ce médicament n'a que de faibles propriétés anticalciques; il est peu spécifique et diminue aussi l'entrée du sodium intracellulaire. Les propriétés anticalciques de la perhexiline sont également faibles et ce médicament a d'autres effets systémiques qui constituent souvent des effets secondaires et qui limitent son emploi clinique. Les antagonistes du calcium les plus purs et les plus puissants sont la nifédipine, le diltiazem et le vérapamil. Le D600 est un dérivé direct du vérapamil. La nifédipine s'est avérée un des médicaments les plus utiles pour le contrôle de l'angor de Prinzmetal.[32] Le diltiazem et le vérapamil ont aussi des effets salutaires dans cette maladie.[33] La nifédipine a été utilisée avec succès pour le traitement de l'hypertension artérielle[34] et le vérapamil s'est avéré extrêmement utile pour le traitement des tachycardies supraventriculaires.[35] Chacun de ces antagonistes du calcium possède une certaine spécificité d'action qui fait que ces agents s'avèrent particulièrement souples et que l'un pourra être préféré à un autre suivant l'action recherchée pour un sujet donné. Ainsi, dans une étude hémodynamique chez des patients après infarctus du myocarde, la nifédipine s'est avérée un vasodilatateur puissant avec augmentation secondaire du débit cardiaque.[36] Le diltiazem, par contre, s'est montré particulièrement utile pour diminuer la consommation en oxygène du myocarde surtout par son effet bradycardisant.[37]

Remerciements

Nous remercions Madame Diane Asselin-Roy pour sa précieuse collaboration à la rédaction de ce manuscrit.

Tableau II
Mécanisme d'action des médicaments antiangineux

	Flux régional	Consommation en oxygène du myocarde	Spasme coronarien
Nitroglycérine	↑	↓	↓
β-bloquants	=	↓	↑
Antagonistes de calcium	↑	↓	↓
Dipyridamole	↓	=	=

↑ augmentation; ↓ diminution; = pas d'effet.

Tableau III
Médicaments antagonistes de calcium

– PRENYLAMINE	(Segontin)
– FENDILINE	(Sensit)
– VERAPAMIL	(Isoptin)
– COMPOSÉ D600	
– NIFEDIPINE	(Adalat)
– DILTIAZEM	(Herbesser)
– PERHEXILINE	(Pexid)

Résumé

L'ischémie myocardique est due à un déséquilibre entre besoins et apports en oxygène et la réduction des apports, secondaire à un spasme coronarien, peut être un facteur étiologique de l'insuffisance coronarienne plus important que soupçonné auparavant. Devant cette notion, il faut repenser la physiologie coronarienne et reconsidérer le traitement médical antiangineux.

Les agents β-bloquants sont utiles dans l'angor d'effort car ils bloquent la réaction cardiaque à l'effort. Cependant dans l'angor au repos, ils peuvent ne pas être utiles ou être parfois nuisibles. Les vasodilatateurs ont alors une place de choix car ils préviennent le spasme coronarien, favorisent une redistribution du flot coronarien et diminuent la consommation en oxygène du myocarde. Les vasodilatateurs à utiliser sont ceux qui agissent sur les vaisseaux extramuraux, soit la nitroglycérine et ses dérivés ainsi que les antagonistes du calcium. La nitroglycérine est le médicament de choix, mais parfois les antagonistes du calcium lui sont supérieurs et peuvent être indispensables, en particulier dans l'angor de Prinzmetal. Ils représentent une nouvelle classe de médicaments d'autant plus attrayante que, même entre eux, l'effet prédominant varie. Ainsi, nous savons présentement que la nifédipine est le vasodilatateur de choix pour prévenir le spasme coronarien par son effet central et pour augmenter le débit cardiaque par son effet périphérique de réduction de l'impédance aortique. Le diltiazem semble par ailleurs supérieur si le but recherché est une diminution de la consommation en oxygène du myocarde car il a un effet chronotrope négatif et une absence de réaction sympathique. Le vérapamil semble d'abord posséder des effets sur le noeud sinusal et auriculo-ventriculaire et sera probablement le médicament de choix pour traiter les tachycardies supraventriculaires.

Summary

Myocardial ischemia is caused by an imbalance between the oxygen supply and the oxygen requirements of the heart muscle. A reduction in coronary blood supply secondary to coronary spasm appears to be much more important, as an etiologic factor of coronary insufficiency, than has been previously suspected. The present review of coronary physiology and treatment of angina pectoris takes this new concept into account.

Beta-adrenergic blocking agents are useful in the treatment of effort angina because they inhibit cardiac reactions during exercise. However, they may not be indicated or may even be harmful in rest angina. Vasodilator drugs may be the treatment of choice in these situations since they prevent coronary spasm, effect a redistribution of coronary flow and reduce myocardial oxygen consumption. The useful vasodilators are those affecting the extramural blood vessels, such as nitroglycerin and calcium antagonists. Nitroglycerin is the drug of choice, except in some instances where calcium antagonists may be more effective or even essential, as in Prinzmetal's angina. They represent a new class of pharmacological agents and they are especially attractive because their predominant effect varies from one product to the other. Thus we now know that nifedipine is the vasodilator of choice to prevent spasm in the coronary circulation and to raise cardiac output by its peripheral effect of a reduction of aortic impedance. Diltiazem seems to more effectively reduce myocardial oxygen consumption because of its negative chronotropic effect and absence of sympathetic reaction. Verapamil has its major effects on the sinus and atrio-ventricular nodes and is possibly the drug of choice for the treatment of supraventricular arrhythmias.

Bibliographie

1. Mortalité, morbidité et facteurs de risque reliés aux maladies du système circulatoire au Québec. Ministère des Affaires Sociales, Gouvernement du Québec, avril 1978.
2. Anderson, R., Baird, R., Campeau, L. et coll.: Coronary artery surgery. (I). Manifestations and natural history of coronary artery disease; development and evaluation of aorto-coronary bypass surgery. (II). Results, indications and recommendations. Can. Med. Assoc. J., 117: 451-459, 1977.
3. Ross, J. Jr.: Hemodynamic changes in acute myocardial infarction. Dans: The Myocardium: failure and infarction, E. Braunwald, éditeur, HP Publishing Company Inc., New York, 1975, pp 261-271.
4. Lenègre, J., Himbert, J.: Critical study of the relationship between angina pectoris and coronary atherosclerosis. Amer. Heart J., 58: 539-542, 1959.
5. Roberts, W.C., Buja, L.M.: The frequency and significance of coronary arterial thrombi and other observations in fatal acute myocardial infarction. A study of 107 necropsy patients. Amer. J. Med., 52: 425-443, 1972.
6. Campeau, L., Bourassa, M.G., Bois, M.A. et coll.: Clinical significance of selective coronary angiography. Can. Med. Assoc. J., 99: 1063-1068, 1968.
7. Proudfit, W.L., Shirey, E.K., Sones, R.M.: Selective cinecoronary arteriography: correlation of the clinical findings in 1000 patients. Circulation, 33: 901-910, 1966.
8. Moberg, C.H., Webster, J.S., Sones, F.M.: Natural history of severe proximal coronary disease as defined by cineangiography (abstr). Amer. J. Cardiol., 29: 282, 1972.
9. Cheng, T.O., Bashour, T., Kelser, G.A. et coll.: Variant angina of Prinzmetal with normal coronary arteriograms. A variant of the variant. Circulation, 47: 476-485, 1973.
10. Campeau, L., Lespérance, J., Bourassa, M.G. et coll.: Myocardial infarction without obstructive disease at coronary arteriography. Can Med. Assoc. J., 99: 837-843, 1968.
11. Rosenblatt, A., Selzer, A.: The nature and clinical features of myocardial infarction with normal coronary arteriogram. Circulation, 55: 578-580, 1977.
12. Guazzi, M., Polese, A., Fiorencini, C. et coll.: Left ventricular performance on related hemodynamic changes in Prinzmetal's variant angina pectoris. Br. Heart J., 33: 84-94, 1971.
13. Figueras, J., Singh, B.N., Ganz, W. et coll.: Mechanism of rest and nocturnal pain: Observations during continuous hemodynamic and electrocardiographic monitoring. Circulation, 59: 955-968, 1979.
14. Erlich, J.C., Shinohara, Y.: Low incidence of coronary thrombosis in myocardial infarction. A restudy by serial block technique. Arch. Pathol., 78: 432-445, 1964.
15. Oliva, P.B., Breckenbridge, J.C.: Arteriographic evidence of coronary arterial spasm in acute myocardial infarction. Circulation, 56: 366-374, 1977.
16. Maseri, A., L'Abbate, A., Baroldi, G. et coll.: Coronary vasospasm as a possible cause of myocardial infarction. N. Engl. J. Med., 299: 1271- 1277, 1978.
17. Dhurandar, R.W., Watt, D.L., Silver, M.D. et coll.: Prinzmetal's variant form of angina with arteriographic evidence of coronary arterial spasm. Amer. J. Cardiol., 30: 902-905, 1972.
18. Maseri, A., Parodi, O., Severi, S. et coll.: Transient transmural reduction of myocardial blood flow demonstrated by Thallium-201 scintigraphy, as a cause of variant angina. Circulation, 54: 280-288, 1976.
19. Mercier, L.A.: Communication personnelle.
20. Gould, K.L., Lipscomb, K.: Effects of coronary stenoses on coronary flow reserve and resistance. Amer. J. Cardiol., 34: 48-54, 1974.
21. Genain, C., Thuillez, C., Théroux, P. et coll.: Subendocardial and subepicardial left ventricular function during graded coronary stenosis in dogs. Circulation, 58: Suppl II: 251, 1978.
22. Théroux, P., Franklin, D., Ross, J., Jr. et coll.: Regional myocardial function during acute coronary artery occlusion and its modification by pharmacologic agents in the dog. Circ. Res., 35: 896-908, 1974.
23. Ricci, D.R., Orlick, A.E., Cipriano, P.R. et coll.: Altered adrenergic activity in coronary arterial spasm: insight into mechanism based on study of coronary hemodynamics and the electrocardiogram. Amer. J. Cardiol., 43: 1073-1079, 1979.
24. Yasue, H., Omote, S., Takazama, A. et coll.: Circadian variation of exercise capacity in patients with Prinzmetal's variant angina: role of exercise-induced coronary arterial spasm. Circulation, 59: 938-948, 1979.
25. Waters, D.D., Chaitman, B.R., Dupras, G. et coll.: Coronary artery spasm during exercise in patients with variant angina. Circulation, 59: 580-585, 1979.
26. Dauwe, F., Affaki, G., Waters, D.D. et coll.: Intravenous nitroglycerin in refractory unstable angina (abstr). Amer. J. Cardiol., 43: 417, 1979.
27. Fleckenstein, A., Tritthart, H., Döring, H.J. et coll.: Bay a 1040 — ein hochaktiver Ca^{++} — anta gonisticher inhibitor der elektromechanischen koppelungsprozesse in warmblüter-myokard. Arzneimittel-Forsch., 22: 22-33, 1972.
28. Fleckenstein, A., Byon, K.Y.: Prevention by Ca-antagonistic compounds (verapamil, D600) of coronary smooth muscle contractures due to treatment with cardiac glycosides. Naunyn Schmiedeber's Arc. Pharmacol., (Suppl) 282: R20, 1974.
29. Landmark, K., Refsum, H.: The effect of adalat on the mechanical and electrical activity of isolated rat cardiac muscle, with special reference to calcium antagonism of the compound. Dans: New Therapy of Ischemic Heart Disease, Lochner W et Braasch W, éditeurs, Springer-Verlag, Berlin, 1975, pp 101-110.
30. Katz, A.M., Reuter, H.: Cellular calcium and cardiac cell death. Amer. J. Cardiol., 44: 188-190, 1979.
31. Fleckenstein, A.: Specific inhibitors and promoters of calcium action in the excitation — contraction coupling of heart muscle and their role in the prevention or production of myocardial lesion. Dans: Calcium and the Heart, P. Harris et L.H. Opie, éditeurs, Academic Press, London and New York, 1971, pp 135-188.
32. Théroux, P., Waters, D.D., Affaki, G.S. et coll.: Provocative testing with ergonovine to evaluate the efficacy of treatment with calcium antagonists in variant angina. Circulation, 60: 504-510, 1979.
33. Waters, D.D., Théroux, P., Dauwe, F. et coll.: Ergonovine testing to assess the effects of calcium antagonist drugs in variant angina (abstr). Circulation, sous presse.
34. Olivari, M.T., Bartorelli, C., Polese, A. et coll.: Treatment of hypertension with nifedipine, a calcium antagonist agent. Circulation, 59: 1056-1062, 1979.
35. Schamroth, L., Krikler, D.M., Garrett, C.: Immediate effects of intravenous verapamil in cardiac arrhythmias. Br. Med. J., 1: 660-662, 1972.
36. Debaisieux, J.C., Théroux, P., Waters, D.D. et coll.: Hemodynamic effects of nifepine after an acute myocardial infarction (abstr). Amer. J. Cardiol., 43: 342, 1979.
37. Debaisieux, J.C., Théroux, P., Waters, D.D. et coll.: Hemodynamic effects of nifedipine and diltiazem after an acute myocardial infarction (abstr). Circulation, sous presse.

Topicort® d'abord

pour une multiplicité de dermatoses

Topicort, agent anti-inflammatoire et antiprurigineux a démontré son efficacité pour le soulagement de manifestations inflammatoires de dermatoses répondant à une corticothérapie. Il est utilisé pour des lésions sèches et suintantes, et pour les cas aigus et chroniques. Il est également bien toléré.

efficacité supérieure au stéroïde topique le plus prescrit lors d'essais cliniques de courte et de longue durée[1]

des études à double-insu avec groupes parallèles démontrent la supériorité de Topicort sur la crème de valérate de bétaméthasone 0.1% lors d'un traitement de 2 semaines de la dermite atopique et du psoriasis, et lors d'un traitement de 6 mois du psoriasis.[1]

excipient unique de crème émolliente

la composition spéciale de Topicort, émulsion d'eau dans l'huile associe la douceur d'un onguent aux propriétés cosmétiques d'une crème.

OTTO BOHM

Fit ses études à Prague, à Paris et au Musée des Beaux-Arts de Montréal où il fut l'élève d'Arthur Lismer et de Moe Reinblatt.

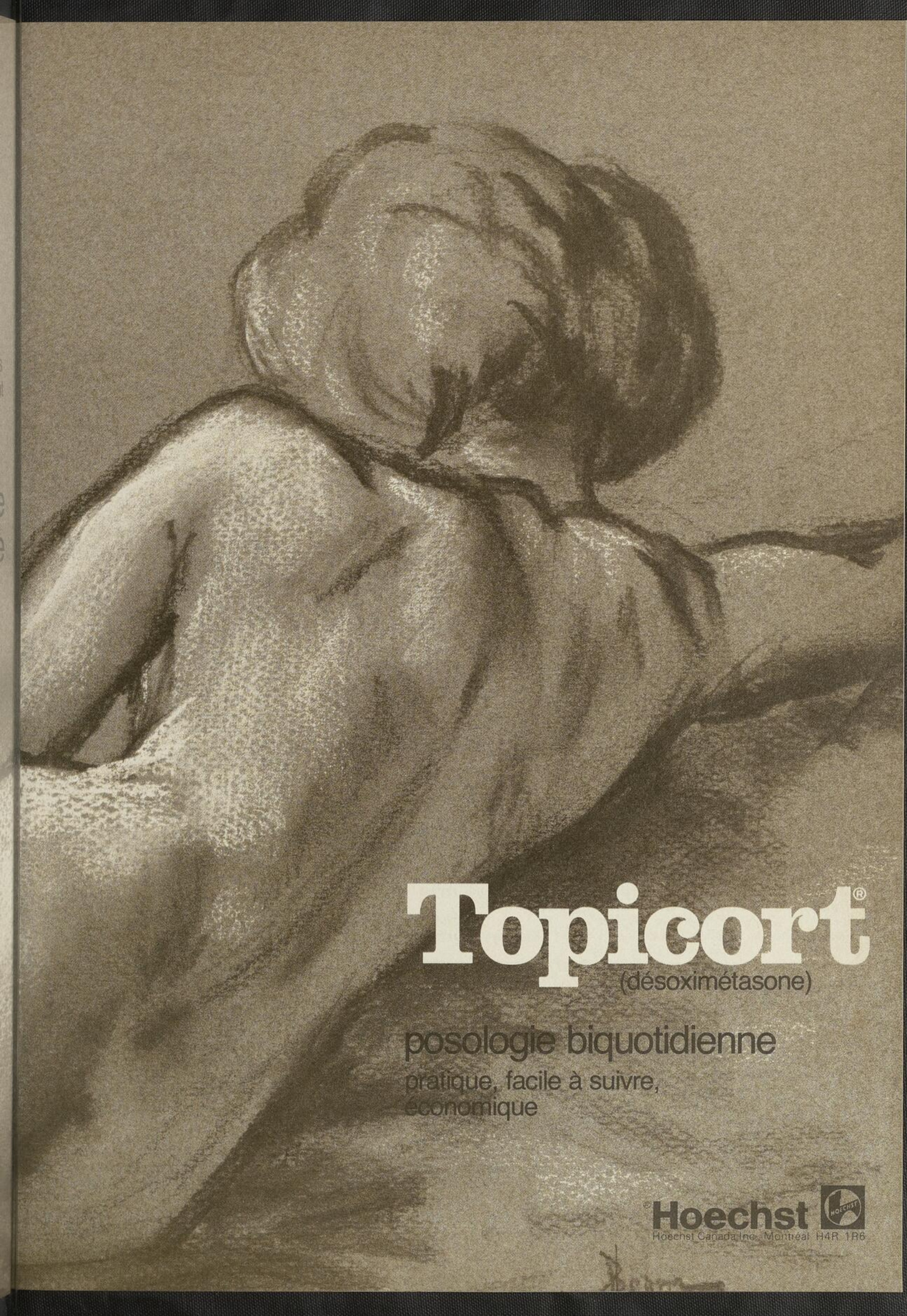
Il a exposé dans des dizaines d'expositions de groupe et plusieurs galeries montréalaises lui ont consacré des expositions solo, y compris l'Atelier J. Lukacs en 1976.

Bohm travaille à l'aquarelle, au pastel et au charbon de bois.

CCPP

1589/7029F

®Marque déposée de HOECHST, RFA Allemagne


Topicort®
(désoximétasone)
posologie biquotidienne
pratique, facile à suivre,
économique
Hoechst
Hoechst Canada Inc. Montréal H4R 1R6

étayer un diagnostic de coronaires normales, en vue de réhabilitation future. On n'a pas encore pu montrer que le pontage aorto-coronarien prolongeait la survie, ou prévenait la survenue éventuelle d'accidents coronariens, chez la plupart des malades souffrant de maladie coronarienne.

Les malades avec sténose égale ou supérieure à 50% du tronc commun gauche, et sténose associée de la coronaire droite ou dysfonction du ventricule gauche, constituent une exception. Puisqu'il est peu probable que ces derniers soient asymptomatiques ou présentent une symptomatologie hybride, une approche logique, chez les sujets avec douleurs thoraciques non spécifiques, chez les femmes avec syndrome angineux atypique, et chez les individus asymptomatiques dont l'épreuve d'effort est légèrement positive, consisterait à modifier les facteurs de risque coronarien (traitement de l'hypertension, de l'hyperlipidémie et arrêt du tabac), à répéter l'épreuve d'effort annuellement, ou tous les 2 ans et à rassurer le malade, en lui affirmant qu'un diagnostic de maladie coronarienne est peu probable dans son cas. Toutefois, il devra aviser son médecin, si la symptomatologie se précise, et devient plus typique de l'angine de poitrine.

Résumé

Le théorème de Bayes, appliqué au diagnostic en cardiologie, permet d'estimer le degré de probabilité qu'une maladie coronarienne soit démontrée chez un malade de sexe masculin ou féminin, avec syndrome angineux typique, atypique ou peu suggestif suivant que l'épreuve d'effort est positive ou négative. Ce degré de précision peut être renforci par l'addition de multiples dérivations de l'ECG à l'effort, ainsi que de paramètres physiologiques tels que la durée totale de l'effort ou le produit maximum pression-fréquence. Certaines méthodes d'exploration ancillaires au cours de l'effort telles la scintigraphie au Thallium-201, la détermination de la fraction d'éjection au moyen de l'albumine sérique marquée au Technetium ou la cardiokymographie augmentent le rendement diagnostique de l'épreuve d'effort. Enfin, en présence d'une épreuve d'effort fortement positive chez un sujet peu symptomatique, la coronarographie peut permettre d'exclure une atteinte sévère du tronc commun de la coronaire gauche ou une maladie des trois troncs coronariens. Par contre, chez les sujets avec douleurs non spécifiques ou asymptomatiques et épreuve d'effort légèrement positive, une attitude logique peut consister à modifier les facteurs de risque coronarien et à répéter l'épreuve d'effort annuellement ou tous les 2 ans.

Summary

Bayes theorem of conditional probability allows estimation of post-exercise test odds of coronary disease being present or absent using pretest information such as prevalence of coronary disease in clinical patient subsets. The degree of precision can be improved using multiple exercise ECG lead systems and physiological parameters recording during exercise (treadmill work time, pressure-rate product at ischemia). Ancillary diagnostic tests which improve diagnostic accuracy include myocardial perfusion scans with Thallium-201 and radionuclide cineventriculography during exercise used to detect reversible left ventricular wall motion abnormalities. A strongly positive exercise test in asymptomatic patients at a low workload is an indication for further diagnostic investigation which might include coronary angiography to eliminate left main coronary or severe triple vessel disease. In asymptomatic patients or those with nonspecific chest pain, a positive stress test at a high workload should classified as another risk factor for coronary disease and not an indication for coronary angiography. A logical approach in the latter group of patients would be treatment of coronary risk factors and repeat stress testing every 1-2 years.

Bibliographie

1. Master, A.M., Jaffe, H.L. : The electrocardiographic changes after exercise in angina pectoris. J. Mt. Sinai Hosp., 7 : 629-636, 1941.
2. Master, A.M., Friedman, R., Dack, S. : The electrocardiogram after standard exercise as a functional test of the heart. Amer. Heart J., 24 : 777-787, 1942.
3. Chaitman, B.R., Waters, D.D., Bourassa, M.G. et coll. : The importance of clinical subsets in interpreting maximal treadmill exercise test results : Role of multiple lead ECG systems. Circulation, 59 : 560-570, 1979.
4. Borer, J.S., Brensike, J.F., Redwood, D.R. et coll. : Limitations of the electrocardiographic response to exercise in predicting coronary-artery disease. N. Engl. J. Med., 293 : 367-371, 1975.
5. Rifkin, R.D., Hood, W.B., Jr. : Bayesian analysis of electrocardiographic exercise stress testing. N. Engl. J. Med., 297 : 681-686, 1977.
6. Welch, C.C., Proudfit, W.L., Sones, F.M., Jr. et coll. : Cinecoronary arteriography in young men. Circulation, 42 : 647-652, 1970.
7. Proudfit, W.L., Shirey, E.K., Sones, F.M. : Selective cinecoronary angiography : Correlation with clinical findings in 1000 patients. Circulation, 33 : 901-910, 1966.
8. Friesinger, G.C., Smith, R.F. : Correlation of electrocardiographic studies and arteriographic findings with angina pectoris. Circulation, 46 : 1173-1183, 1972.
9. Campeau, L. Bourassa, M.G., Bois, M.A. et coll. : Clinical significance of selective coronary cinearteriography. Can. Med. Assoc. J., 99 : 1063-1068, 1968.
10. Bourassa, M.G., Mossard, J.M. : Coronarographie sélective percutanée. Technique et résultats basés sur une expérience de près de 3,000 examens. J. Radiol. Electrol., 53 : 583-591, 1972.
11. Chaitman, B.R., Bourassa, M.G., Wagniart, P. et coll : Improved efficiency of treadmill exercise testing using a multiple lead ECG system and basic hemodynamic exercise response. Circulation, 57 : 71-79, 1978.
12. Ritchie, J.L., Zaret, B.L., Strauss, H.W. et coll. : Myocardial imaging with Thallium-201 : A multicenter study in patients with angina pectoris or acute myocardial infarction. Amer. J. Cardiol., 42 : 345-351, 1978.
13. Bailey, I.K., Griffith, L.S.C., Rouleau, J. et coll. : Thallium-201 myocardial perfusion imaging at rest and during exercise. Comparative sensitivity to electrocardiography in coronary artery disease. Circulation, 55 : 79-87. 1977.
14. Botvinick, E.H., Taradash, M.R., Shames, D.M. et coll. : Thallium-201 myocardial perfusion scintigraphy for the clinical clarification of normal, abnormal and equivocal electrocardiographic stress tests. Amer. J. Cardiol., 41 : 43-50, 1978.
15. Borer, J.S., Baccharach, S.L., Green, M.V. et coll. : Effect of nitroglycerin on exercise-induced abnormalities of left ventricular reginal function and ejection fraction in coronary artery disease. Assessment by radionuclide cineangiography in symptomatic and asymptomatic patients. Circulation, 57 : 314-320, 1978.
16. Diamond, G.A., Chag, M., Vas, R. et coll. : Cardiokymography : quantitative analysis of regional ischemic left ventricular dysfunction. Amer. J. Cardiol., 41 : 1249, 1978.

La nitroglycérine: nouvelles indications pour un ancien médicament[(1)]

David D. Waters, Guy B. Pelletier, Georges S. Affaki

En 1879, il y a exactement 100 ans, Murrell utilisait, pour la première fois, la nitroglycérine comme traitement dans le syndrome angineux. En 1951, Wegria et collaborateurs[1] démontraient que le médicament causait une vasodilatation des artères coronaires normales; c'est ainsi que l'on a longtemps présumé que l'effet bénéfique de la nitroglycérine résultait d'une dilatation des artères coronaires sténosées. Cependant, depuis 25 ans, plusieurs études[2,8] ont approfondi notre compréhension des actions physiologiques de ce médicament.

C'est en démontrant que la nitroglycérine n'augmente pas le flux coronarien chez des patients angineux que Gorlin et collaborateurs[2] ont mis en relief l'importance des effets périphériques de la drogue. Subséquemment, Ganz et Marcus[5] ont démontré que, malgré une augmentation du flot coronarien par l'injection intracoronaire de nitroglycérine (annulant ainsi les effets périphériques), l'angor induit par un pacing auriculaire n'était pas soulagé. Par contre, après administration intraveineuse du médicament, le flux coronarien demeurait inchangé, mais l'angor induit était rapidement amélioré. La nitroglycérine cause une dilatation veineuse et artériolaire,[3] entraînant ainsi une diminution de la précharge et de la post-charge du ventricule gauche.

Bien que le flux coronarien global ne soit pas augmenté par la nitroglycérine, les études chez le chien suggèrent que le flot vers la région ischémique est amélioré, et ce, par la voie des collatérales.[6] D'ailleurs, une amélioration de la fonction régionale de la zone ischémique peut être mise en évidence en association avec une augmentation du flux causée par nitroglycérine.[7] Il est à noter que les effets des nitrates sont uniques et diffèrent des autres soi-disant vasodilatateurs coronariens plus puissants, tel le dipyridamole.[8]

Avec l'amélioration de notre compréhension des mécanismes d'action physiologiques de la nitroglycérine, ses indications cliniques se sont multipliées. Avant de les présenter, une revue des effets hémodynamiques s'impose.

Nitroglycérine: Effets hémodynamiques

Suite à l'administration sublinguale de la nitroglycérine, l'effet principal sera la dilatation veineuse causée par une diminution du tonus musculaire veineux.[3] Ainsi, le retour veineux diminue, et les pressions et volumes télédiastoliques des ventricules sont abaissés. Il est à noter que l'administration sublinguale produit également une dilatation artériolaire, mais cette dernière est beaucoup moins marquée qu'au niveau veineux. Cependant, si la drogue est administrée sous forme de bolus intraveineux, la vasodilatation artériolaire est plus prononcée, et il s'en suit une chute de la tension artérielle. La consommation d'oxygène du myocarde est étroitement reliée à la contractilité, à la tension intramyocardique durant le cycle cardiaque et à la fréquence cardiaque. La nitroglycérine diminue la tension myocardique, et ainsi, les besoins d'oxygène du myocarde, en diastole par la réduction du retour veineux, et en systole par la diminution de la résistance périphérique.

Les altérations du débit cardiaque sont déterminées par l'état hémodynamique basal et par la voie d'administration. Ordinairement, la diminution du retour veineux occasionne une chute du débit cardiaque; cependant, en présence d'un bas débit cardiaque accompagné d'une élévation de la pression télédiastolique, un bolus intraveineux peut augmenter le débit secondaire à la diminution de la résistance périphérique, ce qui facilite ainsi l'éjection sanguine du ventricule gauche. De la même façon, à l'état basal et en l'absence d'insuffisance ventriculaire, la fréquence cardiaque augmente par un phénomène réflexe, suite à la baisse de la tension artérielle. Cependant, ce réflexe peut être souvent gêné, s'il y a prise de β-bloqueurs.

Nitroglycérine: Un traitement d'urgence pour la défaillance cardiaque?

Du point de vue hémodynamique, la défaillance cardiaque aiguë se caractérise par une élévation anormale de la pression et du volume télédiastolique du ventricule gauche. Le débit cardiaque demeure souvent alors dans les limites de la normale.

1) Département de Médecine, Institut de Cardiologie de Montréal et Université de Montréal, Montréal, Québec.

Travail supporté en partie par la Fondation J.L. Lévesque.

Correspondance: David D. Waters, M.D., Institut de Cardiologie de Montréal, 5000 Est, rue Bélanger, Montréal, Québec, H1T 1C8, Canada.

Le traitement classique à l'aide de la digitale et des diurétiques corrige ordinairement l'anomalie hémodynamique et les symptômes associés, mais parfois ce traitement est insuffisant, ou contre-indiqué. Parce que la nitroglycérine a pour effet principal de rectifier les séquelles hémodynamiques de l'insuffisance ventriculaire aiguë, on peut se demander si ce médicament peut être utile et pratique pour le traitement de cette condition. Cette question nous amène à considérer deux autres problèmes de plus grande envergure: le traitement de la défaillance cardiaque aiguë devrait-il être spécifiquement adapté aux anomalies hémodynamiques du malade et, si oui, est-ce qu'un monitoring hémodynamique serait souhaitable, voire même nécessaire, chez ces patients?

Dans l'infarctus aigu, le pronostic est étroitement lié au degré de dysfonction hémodynamique.[9] Les paramètres hémodynamiques importants, c'est-à-dire le débit cardiaque et la pression de remplissage du ventricule gauche, peuvent être mesurés au chevet du malade à l'aide d'un cathéter Swan-Ganz inséré dans l'artère pulmonaire.[10,11] Lorsque les deux paramètres sont normaux, la mortalité hospitalière est de 3%. Par ailleurs, si le débit cardiaque est normal, mais que la pression de remplissage est élevée, la mortalité est de 11%. Dans le cas d'un débit cardiaque bas, accompagné d'une pression télédiastolique normale, la mortalité s'élève à 23%. Enfin, si le débit est bas et la pression télédiastolique est élevée, la mortalité grimpe à 51%.[9,11,12]

Etant donné qu'il y a une bonne corrélation entre les signes et symptômes cliniques d'insuffisance ventriculaire gauche, et les valeurs mesurées à l'aide du Swan-Ganz,[9,13] le monitoring invasif n'est pas nécessaire pour déterminer l'état hémodynamique initial dans la majorité des patients en insuffisance cardiaque aiguë, sauf si l'on considère l'emploi intraveineux de vasodilatateurs puissants, telle la nitroglycérine.

En pratique, la nitroglycérine intraveineuse n'est pas le médicament de premier choix dans la défaillance aiguë, car elle entraîne assez souvent une baisse du débit cardiaque. C'est pourquoi le nitroprussiate, qui lui augmente le débit cardiaque par une diminution de la résistance périphérique, jouit d'une place de premier choix, malgré quelques études expérimentales controversées suggérant que ce médicament puisse augmenter la zone ischémique de l'infarctus aigu.[14] La perfusion initiale du nitroprussiate doit se faire à petites doses, augmentant graduellement selon la réponse hémodynamique.[12,15]

Nitroglycérine intraveineuse dans l'angor instable

Le traitement habituel de l'angor instable comprend l'hospitalisation, les nitrates par voie orale, sublinguale ou cutanée, et les β-bloqueurs. Malgré ce traitement, dans environ 10 à 20% des cas, les douleurs angineuses persistent au repos. C'est ici que, traditionnellement, la coronarographie est indiquée sans délai, en vue d'un pontage aortocoronarien possible. C'est précisément dans ce groupe de patients que la nitroglycérine intraveineuse s'est avérée très utile pour contrôler, ou éliminer l'angor,[16] ceci nous permettant de retarder les interventions, et par conséquent, d'en diminuer le risque. La figure 1 démontre l'effet de la drogue en perfusion sur la fréquence des douleurs angineuses chez quatre patients qui, comme on le voit, ont tous bien répondu au traitement. La figure 2 illustre une série de 14 patients consécutifs[16], où le nombre de crises quotidiennes est diminué de 3.5 à 0.7 ($p<0.025$). Tous recevaient déjà de 240 à 640 mg de propranolol par jour. La dose de nitroglycérine employée varie de 10 à 180 µgm à la minute, selon la réponse clinique et/ou l'effet hémodynamique. Les patients ont reçu le médicament durant une moyenne de trois jours précédant la coronarographie, sans qu'aucune complication ne survienne, et tous ont pu subir le cathétérisme sans incident, toujours sous nitroglycérine intraveineuse. Après avoir poursuivi le traitement une moyenne de 3 jours suivant la coronarographie, 12 des 14 patients ont subi un pontage aortocoronarien; chez deux patients jugés inopérables, la nitroglycérine intraveineuse a été cessée graduellement, pour être remplacée par les nitrates oraux ou sublinguaux.

Chez ce groupe de malades, aucun changement significatif n'a été noté de la fréquence cardiaque, du débit cardiaque, de la tension artérielle ou de la pression pulmonaire bloquée, suggérant que l'effet bénéfique du médicament ne serait pas périphérique, mais bien plutôt central. Dans ces cas, il est possible que la nitro-

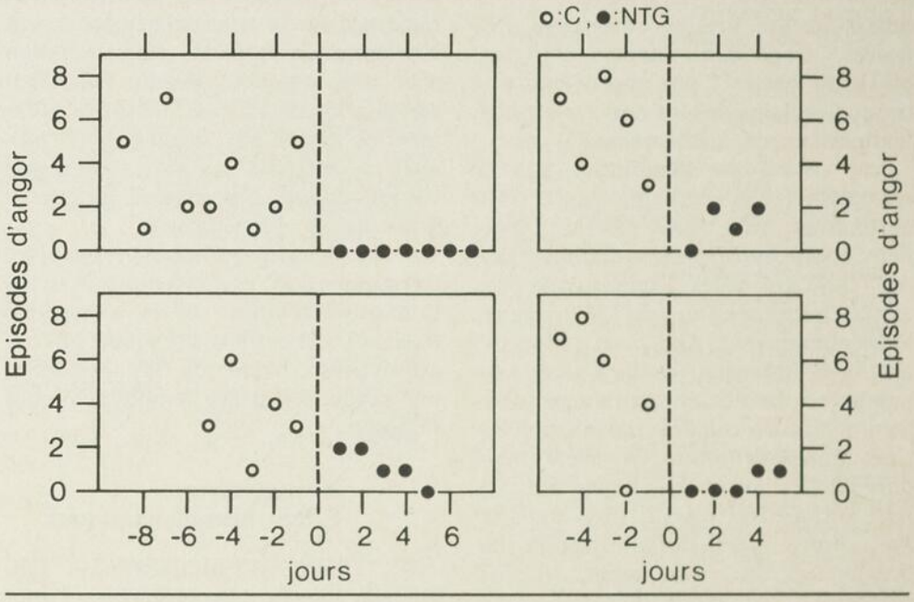
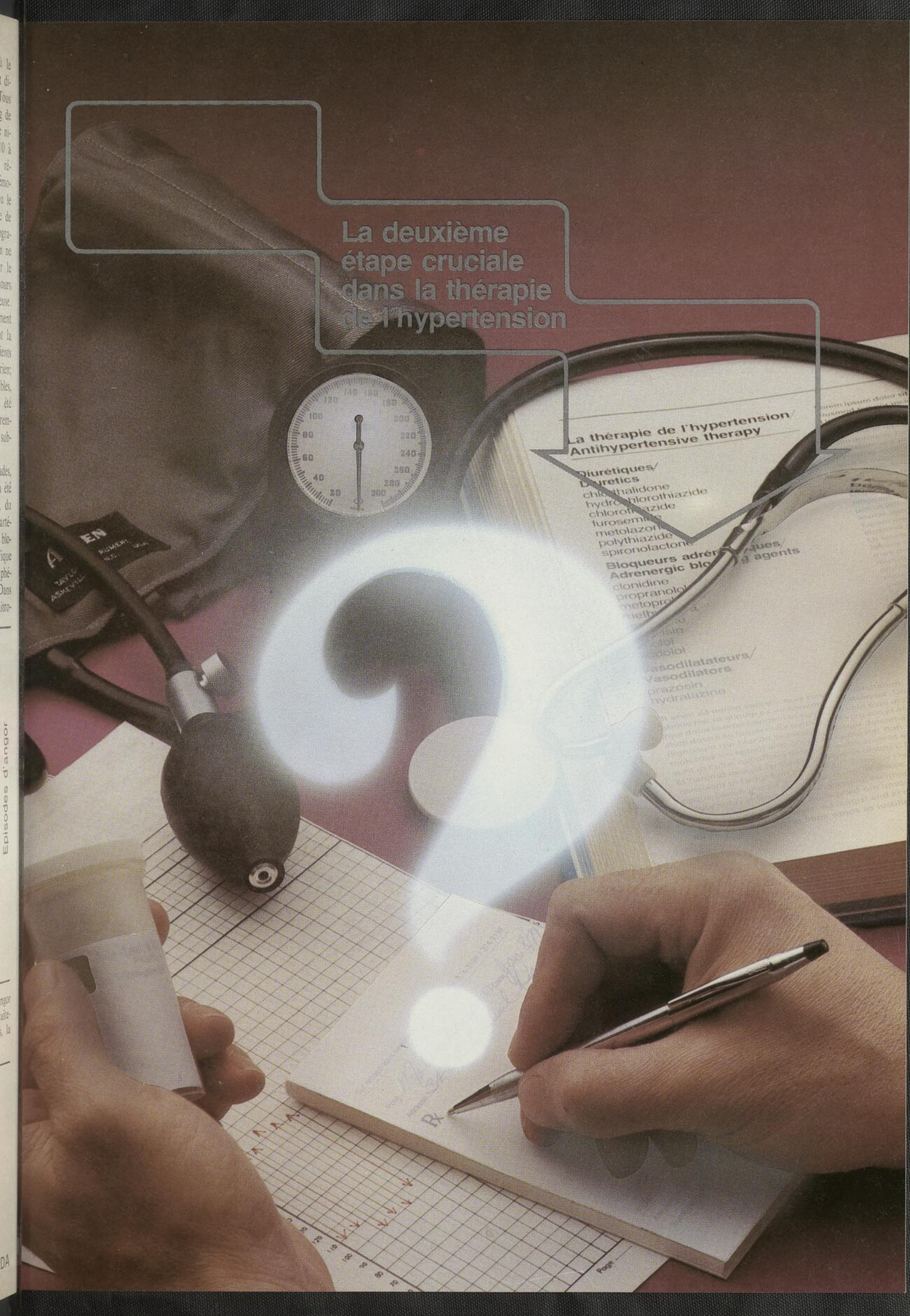


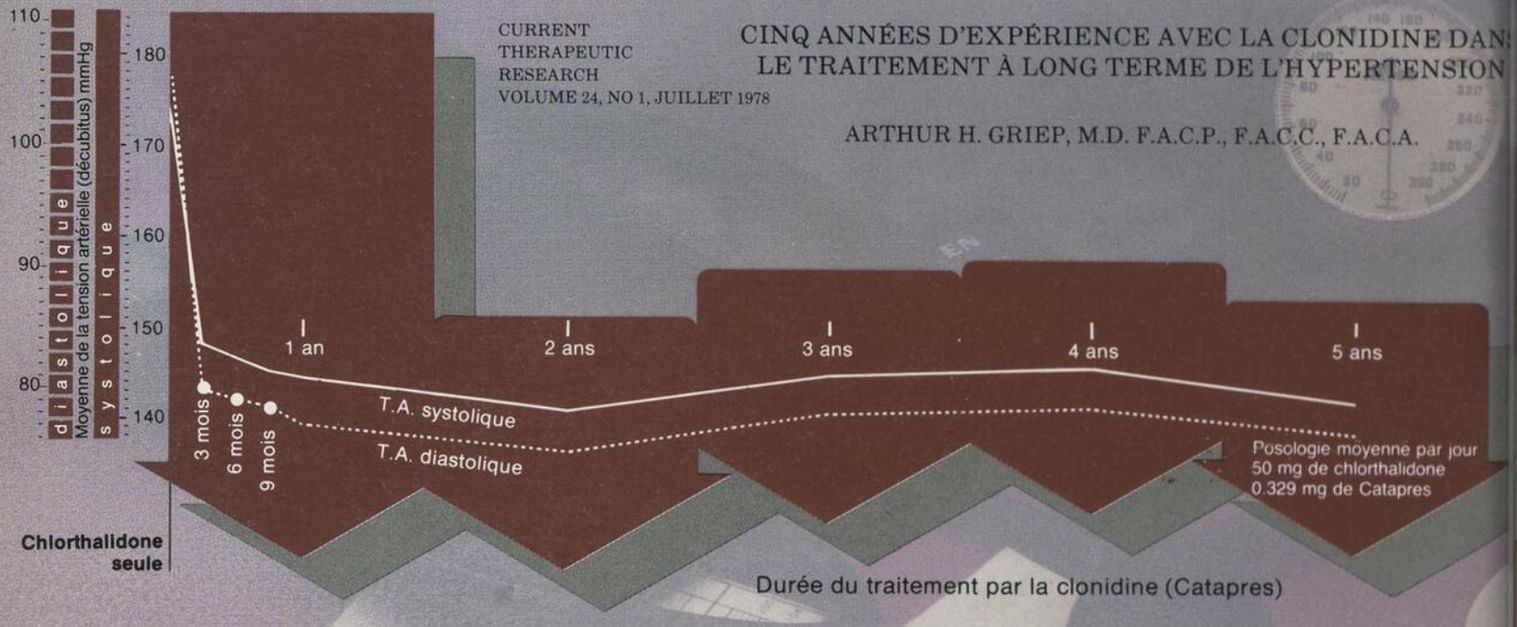
Fig. 1 — Effets de la nitroglycérine intraveineuse chez 4 patients avec angor instable. Les cercles ouverts démontrent le nombre de crises par jour avant traitement et les cercles fermés, le nombre pendant traitement. Dans chaque cas, la nitroglycérine diminue la fréquence des épisodes.


La deuxième étape cruciale dans la thérapie de l'hypertension
La thérapie de l'hypertension
Antihypertensive therapy
Diurétiques/
Diuretics
chlorthalidone
hydrochlorothiazide
chlorothiazide
furosemide
metolazone
polythiazide
spironolactone
Bloqueurs adrénergiques/
Adrenergic blocking agents
clonidine
propranolol
metoprolol
dolol
Vasodilatateurs/
Vasodilators
prazosin
hydralazine

Catapres®

pour la deuxième étape

compatible avec un diurétique



« Un contrôle efficace et sans complication, à long terme, fut obtenu moyennant des doses très modérées de clonidine (Catapres) lorsque la tension artérielle était très élevée. Ces doses purent être maintenues à des niveaux relativement stables pendant des années de traitement continu. »

« Les effets secondaires courants rencontrés durant la première année de traitement par la clonidine, c'est-à-dire la xérostomie, la somnolence et la fatigue, étaient totalement compatibles avec les effets sédatifs et antisécrétoires bien connus de la clonidine. Jamais ces effets secondaires ne nécessitèrent l'interruption de la thérapie. »

Catapres®

quelque soit le malade

ns la thérapie de l'hypertension

un vasodilatateur

« La clonidine (Catapres) et le propranolol déprime tous les deux la fréquence et le débit cardiaques; toutefois, la clonidine agit par stimulation des récepteurs alpha-adrénergiques inhibiteurs du centre cardio-vasculaire, alors que le propranolol inhibe les récepteurs bêta dans le coeur. »

W. Pettinger et coll.
Clin. Pharmacol. Ther., août 1977

CURRENT
THERAPEUTIC
RESEARCH
VOL. 23, NO 3, MARS 1978

ÉTUDE CLINIQUE RANDOMISÉE DE LA CLONIDINE ET DU PROPRANOLOL CHEZ DES HYPERTENDUS RECEVANT UN DIURÉTIQUE ET UN VASODILATATEUR.

WILLIAM J. MROCZEK, M.D. ET MICHAEL E. DAVIDOV, M.D.

Diurétique + Vasodilatateur

Décubitus 158/100
Debout 154/113
Pouls 94

Diurétique + Vasodilatateur

Décubitus 160/106
Debout 150/107
Pouls 95

« ...l'adjonction de la clonidine (Catapres) ou du propranolol aux régimes antihypertensifs comprenant un vasodilatateur et un diurétique diminua efficacement la tension artérielle élevée autant en décubitus que debout. Les malades tolérèrent bien les deux régimes médicamenteux. La clonidine et le propranolol éliminèrent totalement les symptômes induits par le vasodilatateur. »

Diurétique + Vasodilatateur + Catapres®

Décubitus 133/94
Debout 125/96
Pouls 77

Diurétique + Vasodilatateur + Propranolol

Décubitus 142/95
Debout 132/93
Pouls 67

Catapres®
Élément de la "triple thérapie"

« La clonidine (Catapres) peut être associée à un vasodilatateur et un diurétique comme élément d'une "triple thérapie" nouvelle, très efficace. Ce "triple régime médicamenteux" possède de nombreux avantages théoriques et pratiques. Son utilité est exceptionnelle dans le traitement des cas d'hypertension modérée ou grave, en clinique externe. »

F. G. McMahon
Management of Essential Hypertension

sa médication

chlorhydrate de clonidine

Catapres®

Guide thérapeutique

pour la deuxième étape dans la thérapie de l'hypertension

Catapres®

quel que soit le malade et sa médication

Au cours de 18 études publiées englobant 741 malades, 50 sujets seulement - moins de 7% - abandonnèrent l'essai clinique probablement en raison des effets secondaires.

93,25% Bonne tolérance

6,75% Abandons en raison des effets secondaires

F. G. McMahon
Management of Essential Hypertension
Futura Publishing Co., Inc., 1978.

Catapres®

Efficace dans les cas d'hypertension bénigne, modérée ou grave • On ne connaît aucune contre-indication absolue à la clonidine • Elimination presque totale de l'hypotension orthostatique ou post-exercice • La fonction sexuelle n'est que rarement altérée • Les effets secondaires sont transitoires et fonction de la dose • Le débit cardiaque a tendance à retourner aux valeurs de contrôle au cours d'une thérapie prolongée • La résistance périphérique reste faible durant le traitement à long cours • Le taux de filtration glomérulaire et la perfusion rénale demeurent inchangés • L'activité rénine plasmatique est réduite

COMPOSITION
Chlorhydrate de 2-(2,6-dichloro-phénylamino) 2-imidazoline

INDICATIONS
Catapres s'est révélé efficace dans le traitement de l'hypertension à t stades.

CONTRE-INDICATIONS
On ne connaît aucune contre-indication absolue à Catapres.

MISE EN GARDE
En cas d'arrêt du traitement par Catapres, pour quelque raison que ce devra procéder graduellement sur plusieurs jours. On rapporte de rares crises hypertensives réactionnelles à la suite d'un arrêt brusque du traite fortes doses. La reprise de la thérapeutique à la dose antérieure met fi poussées hypertensives; cependant, si une maîtrise plus rapide s'impo perfusion i.v. d'agents alpha-inhibiteurs, tels que la phentolamine (5 à 10 minutes d'intervalle, jusqu'à un maximum de 30 mg), permettra de dim pression sanguine.

PRÉCAUTIONS À PRENDRE
Les malades présentant des antécédents dépressifs et soumis à un tra par Catapres doivent faire l'objet d'une étroite surveillance, car l'on a quelques récidives chez des sujets prédisposés.
Comme le brusque retrait de Catapres entraîne, en de rares cas, un surc catécholamines du sang circulant, la prudence s'impose quant à l'admin concomitante de médicaments affectant le métabolisme ou l'absorption d de ces amines (IMAO et antidépresseurs tricycliques respectivement).
On a signalé quelques cas d'un syndrome du type Raynaud; il convient do montrer prudent chez les malades atteints de la maladie de Raynau thrombo-angéite oblitérante.
Catapres exerce un effet dessiccatif sur la muqueuse oculaire, ce qui a pe de rares ulcérations de la cornée.
Comme c'est le cas de tout médicament éliminé en majeure partie c urines, des doses plus faibles de Catapres se révéleront souvent efficac les malades présentant une certaine insuffisance rénale.
On observera les précautions habituelles durant le premier trimestre de sesse. Les expériences effectuées sur des animaux n'ont révélé auc délétère sur le foetus, bien que l'on ait constaté une diminution de la fé

EFFETS SECONDAIRES
Les plus courants sont une légère sédation et de la xérostomie en d traitement. Ces réactions ne présentent d'ordinaire aucune gravité et son souvent transitoires et fonction de la dose.
On a rapporté quelques cas de rétention liquidienne et de gain pondéral e de traitement. Il s'agit là d'une réaction habituellement passag l'administration concomitante d'un diurétique aura raison de l'oedème.
Parmi les autres effets médicamenteux indésirables, l'on signale: c céphalées, sécheresse, picotement des yeux ou sensation de c ulcérations de la cornée (en de rares cas), agitation nocturne, nausées, e constipation, impuissance (en de rares cas) et agitation après re médicament. On a parfois remarqué une pâleur faciale après administr fortes doses.
Des études de la formule sanguine et des fonctions rénale et hépatiq révélé aucune réaction toxique. La thérapeutique de long cours a démon absence de réaction adverse sur les taux d'azote uréique; chez les p présentant déjà une atteinte rénale, rien ne laisse prévoir une dété supplémentaire de la circulation rénale, malgré une chute de la tension art

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE
Symptômes - Pâleur, bradycardie, hypotension marquée, xérostomie et s profonde ou coma. Traitement - Le lavage gastrique et l'administrati analeptique et d'un vasoconstricteur permettent au sujet de se rétablir co ment en 24 heures.

POSOLOGIE
La dose d'attaque est de 0,05 à 0,1 mg, 4 fois par jour. On pourra augm dose à quelques jours d'intervalle jusqu'à obtention de l'effet théra optimal. *Si Catapres est administré seul,* la dose d'entretien se situe hi ment entre 0,2 et 1,2 mg par jour, en plusieurs prises. On recom d'administrer la dernière dose au coucher afin de maîtriser l'hypertensio le sommeil.
Catapres administré conjointement avec un diurétique.
Catapres a été administré, avec d'heureux résultats, conjointement a diurétiques tels la chlorthalidone, le furosémide et les dérivés de la thiazi l'emploi concomitant d'un diurétique, des doses plus faibles de Catapre diurétique suffisent habituellement à maîtriser l'hypertension. Dans ce tions, une posologie quotidienne de 0,3 à 0,6 mg de Catapres en dos tionnées parvient d'ordinaire à maîtriser *l'hypertension bénigne à mod Des cas d'hypertension grave* ont été maîtrisés à l'aide d'un diurétiq Catapres à *plus fortes* doses (allant souvent jusqu'à 1,2 mg par jour et atteindre parfois 5 mg par jour). Si l'on doit administrer des doses mas Catapres, il importe d'augmenter la posologie graduellement, sur une pé plusieurs mois.
Catapres administré conjointement avec d'autres antihypertenseurs.
On a employé Catapres conjointement avec le méthyldopa, la guanéth béthanidine et l'hydralazine; cette association a permis d'obtenir une bai prononcée de la tension artérielle.

PRÉSENTATION
1. Comprimé à 0,1 mg - Comprimé blanc, sécable, portant l'inscription une face et la marque Boehringer Ingelheim sur l'autre. Flacons de 100 et de 500 comprimés.
2. Comprimé à 0,2 mg - Comprimé orange, sécable, portant l'inscription une face et la marque Boehringer Ingelheim sur l'autre. Flacons de 50 et de 500 comprimés.

Pour de plus amples détails, veuillez consulter la monographie Catapres délégué médical Boehringer Ingelheim.

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

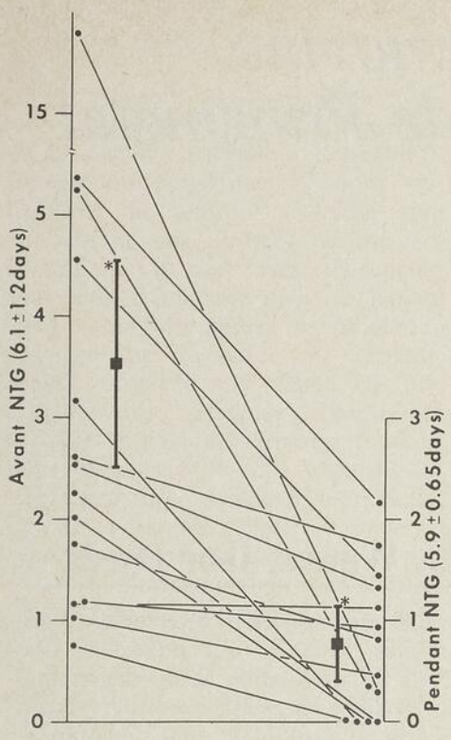


Fig. 2 — Episodes d'angor au repos avant et pendant tratiment avec la nitroglycérine intraveineuse chez 14 malades consécutifs avec angor instable reb. Le nombre moyende crises diminue de 3.5 à consécutifs avec angor instable rebel. Le nombre moyen de crises diminue de 3.5 à 0.7 par jour avec le tratement ($p<0.025$).

glycérine entraîne une redistribution du flux coronarien vers les zones potentiellement ischémiques, ou qu'elle bloque le spasme coronarien[1].

Depuis cette étude préliminaire, nous n'utilisons plus le monitoring hémodynamique lorsque nous employons la nitroglycérine intraveineuse dans l'angor instable. Dans plus de 60 cas, nous n'avons jamais observé d'ennuis hémodynamiques, telle l'hypotension. Les céphalées représentent les complications les plus fréquentes, mais ces dernières disparaissent en réduisant la posologie.

Résumé

La nitroglycérine soulage l'angine de poitrine par son action périphérique sur le retour veineux et la résistance systémique, de même que par une redistribution du débit coronaire vers les zones ischémiques du myocarde. Puisqu'elle diminue la précharge, la nitroglycérine peut être une médication utile dans le traitement actuel de l'insuffisance cardiaque. Enfin, une infu sion intraveineuse continue de nitroglycérine constitue une forme de traitement rapide, sûre et efficace de l'angine instable, rebelle aux agents bêta-bloqueurs et aux nitrates administrés par la voie orale.

Summary

Nitroglycerin relives angina by decreasing venous return and peripheral resistance and preferential, by directing coronary flow towards to ischemic zones. The preload-reducing properties of nitroglycerin make this drug a useful adjunct to conventional treatment of acute failure. Intravenous nitroglycerin appears to be a rapid, safe and efficacious treatment for unstable angina refractory to treatment with β-blockers and oral nitrates.

Bibliographie

1. Wegria, R., Nickerson, J.L., Case, R.B. et Holland, J..F: Effect of nitroglycerin on the cardiovascular system of normal persons. Amer, J. Med., 10: 414-418, 1951.
2. Gorlin, R., Brachfeld, N., McLeod, C. et Bopp, P.: Effect of nitroglycerin on the coronary circulation in patients with coronary artery disease or increased left ventricular work. Circulation, 19: 705-718, 1959.
3. Mason, D.T. et Braunwald, E.: The effects of nitroglycerin and amyl nitrite on arteriolar and venous tone in the human forearm. Circulation, 32: 755-766, 1965.
4. Williams, J.F., Jr., Glick, G. et Braunwald, E.: Studies on cardiac dimensions in tact unanesthetized man. V. Effects of nitroglycerin. Circulation, 32: 767-771, 1965.
5. Ganz, W. et Marcus, H.S.: Failure of intracoronary nitroglycerin to alleviate pacing-induced angina. Circulation, 46: 880-889, 1972.
6. Fam, W.M. et McGregor, M.: Effect of coronary vasodilator drugs on retrograde flow in areas of chronic myocardial ischemia. Circ. Res., 15: 355-365, 1964.
7. Cohen, M.V., Downey, J.M., Sonnenblick, E.H. et Kirk, E.S.: The effects of nitroglycerin on coronary collaterals and myocardial contractility. J. Clin. Invest., 52: 2836-2847, 1973.
8. Fam, W.M. et McGregor, M.: Effect of nitroglycerin and dipyridamole on regional coronary resistance. Circ. Res., 22: 649-659, 1968.
9. Forrester, J.S., Diamond, G.A. et Swan, H.J.C.: Correlative classification of clinical and hemodynamic function after acute myocardial infarction. Amer. J. Cardiol., 39: 137-145, 1977.
10. Swan, H.J.C., Ganz, W., Forrester, J., Marcus, H., Diamond, G. et Chonette D.: Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter. N. Engl. J. Med., 283: 447-451, 1970.
11. Forrester, J.S., Diamond, G., Chatterjee, K. et Swan, H.J.C.: Medical therapy of acute infarction by application of hemodynamic subsets. N. Engl. Med., 295: 1356-1362, 1404-1413, 1976.
12. Forrester, J.S. et Waters, D.D.: Hospital treatment of congestive heart failure. Management according to hemodynamic profile. Amer. J. Med., 65: 173-180, 1978.
13. Théroux, P., Waters, D.D., Affaki, G.S. et Mizgala, H.F.: Valeur et limite du monitoring hémodynamique de l'infarctus aigu du myocarde. Ann. Cardiol. Angéiol., 27: 439-442, 1978.
14. Miller, R.R., Awan, N.A. et Mason, D.T.: Nitroprusside therapy in acute and chronic coronary heart disease. Amer. J. Med., 65: 167-172, 1978.
15. Phaneuf, D.C., Théroux, P., Waters, D.D., Pelletier, G.B. et Mizgala, H.F.: Indications des vasodilateurs dans le traitement de l'insuffisance cardiaque aiguë et chronique. Union Méd. Canada, 108: 791-795, 1979.
16. Dauwe, F., Affaki, G., Waters, D.D., Théroux, P. et Mizgala, H.F.: Intravenous nitroglycerin in refractory unstable angina. Amer. J. Cardiol., 43: 416, 1979.

Utilité et risque du test à l'ergonovine dans l'angine de Prinzmetal

Pierre Théroux, David D. Waters, Ihor Dyrda

En 1959, Prinzmetal et collaborateurs[1] décrivaient une variante de l'angine de poitrine typique d'Heberden, variante caractérisée par des douleurs thoraciques survenant au repos et s'accompagnant d'une surélévation réversible du segment ST. Les auteurs postulaient comme facteur étiologique un spasme coronarien qui se manifestait sur une lésion athéromateuse sévère. L'hypothèse du spasme a par la suite été confirmée par sa démonstration au cours de coronarographies[2,3] et il est apparu que le spasme pouvait aussi se produire sur des artères coronaires saines ou avec lésions athéromateuses non significatives.[4]

Le diagnostic clinique de la maladie se fait par la démonstration d'une surélévation transitoire du segment ST lors des épisodes angineux. Cependant, l'évolution clinique de la maladie se caractérise par des variations spontanées des symptômes et des phases d'accalmie alternent souvent avec des phases d'exacerbation. De plus, les douleurs d'angine surviennent le plus souvent au repos et de façon typique la nuit. Dans ces circonstances, il devient parfois difficile de faire la démonstration de la surélévation du segment ST. Les renseignements apportés par le monitoring électrocardiographique au lit ou ambulatoire sont limités parce que de longues périodes d'observation sont parfois nécessaires et aussi par le fait qu'il faut enregistrer un électrocardiogramme avec multiples dérivations avant d'éliminer le diagnostic d'une angine de Prinzmetal. Par contre, l'importance du diagnostic de la maladie est critique considérant son caractère incapacitant pour le malade, son pronostic souvent défavorable et le traitement spécifique actuellement disponible.

C'est pourquoi, un test de provocation serait souhaitable qui permettrait, à l'instar de d'autres maladies cardiovasculaires, le diagnostic de la maladie. Un test diagnostique, pour être utile, doit être sensible, spécifique, reproductible, sans risque pour le patient et de préférence d'application facile et non invasive.

Depuis quelques années, plusieurs tests provocatifs ont été appliqués dans l'angine de Prinzmetal. La stimulation au froid, l'épreuve d'effort,[5-7] l'hyperventilation avec infusion d'une solution alcaline,[8] l'injection d'épinéphrine avec β-blocage,[9] de métacholine[10,11] et d'alcaloïdes de l'ergot[12,18] ont été employées. Bien que, sur de faibles séries de patients, la plupart de ces tests aient pu déclencher un épisode d'angine de Prinzmetal, celui qui s'est avéré le plus utile est sans contredit le test à l'ergonovine.

Les alcaloïdes de l'ergot et l'ergonovine

Les alcaloïdes de l'ergot représentent un groupe de substances avec des propriétés pharmacologiques puissantes et complexes. Ce sont des agents α-bloquants qui ont la propriété de stimuler directement les muscles lisses et qui possèdent des effets de stimulation et de dépression du système nerveux central.[19] Trois classes d'alcaloïdes sont reconnues avec, entre elles, des propriétés quelque peu différentes.[20] L'ergotamine est le prototype des alcaloïdes naturels. La dihydrogénation du noyau d'acide lysergique donne une deuxième classe dont le prototype est le dihydroergotamine. Ces deux classes produisent une stimulation vasculaire périphérique marquée, une dépression des centres vasomoteurs et un blocage des α-récepteurs. La dihydrogénation augmente la puissance relative du blocage adrénergique tout en diminuant l'action de vasoconstriction directe. La troisième classe d'alcaloïdes est caractérisée chimiquement par l'absence de chaîne latérale polypeptide et l'ergonovine en est le prototype; la vasoconstriction est alors moins marquée et les effets de blocage adrénergique sont inexistants.[19] L'ergonovine peut, au contraire, stimuler les récepteurs α-adrénergiques;[21] cette action est directe et non reliée à une libération de norépinéphrine.[22] Par cet effet adrénergique et aussi par stimulation directe, le produit agit sur le muscle vasculaire lisse pour augmenter la tension artérielle[23] et diminuer la compliance veineuse.[24] Malgré ces changements hémodynamiques, la fréquence cardiaque reste inchangée, possiblement parce que la réponse baroréceptrice est inhibée par l'action dépressive de l'ergonovine sur les centres vasomoteurs centraux.[19] Les coronaires réagissent aussi à l'ergonovine par une vasoconstriction et le diamètre des vaisseaux épicardiques mesuré à la coronarographie diminue de façon

Département de Médecine, Institut de Cardiologie de Montréal et Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada.

Travail subventionné en partie par la Fondation J.L. Lévesque.

Correspondance: Pierre Théroux, M.D., Institut de Cardiologie de Montréal, 5000 Est, rue Bélanger, Montréal, Québec, H1T 1C8, Canada.

diffuse et uniforme de 10 à 20% après l'injection intraveineuse du produit.[16,17] Cette diminution de diamètre est en relation avec la dose injectée.[17]

Stein[25] fut le premier à utiliser l'ergonovine pour le diagnostic de la maladie cardiaque ischémique. Le produit augmente le retour veineux et la tension artérielle tout en causant une vasoconstriction coronarienne; il peut donc déclencher une crise d'ischémie chez le patient dont l'équilibre apport et besoin en oxygène du myocarde est instable. Stein[26] rapporte une étude de 500 patients avec évidence clinique de maladie cardiaque athérosclérotique dans laquelle 81% des patients ont développé des douleurs thoraciques ou des anomalies électriques de la repolarisation après des doses de 0.2 à 0.6 mg d'ergonovine. Les critères diagnostiques employés dans cette étude sont toutefois imprécis et le test ne s'est pas généralisé. Des travaux plus récents suggèrent en fait que ce test n'est pas du tout utile pour provoquer l'ischémie sous-endocardique typique de la maladie cardiaque athérosclérotique.[16,17] Cependant, dans l'angine de Prinzmetal, l'ergonovine, même administrée à des doses plus faibles, provoque une ischémie transmurale bien montrée par la surélévation du segment ST à l'électrocardiogramme et par le déficit de perfusion à la scintigraphie au Thallium-201. L'ergonovine provoque alors un spasme localisé et une obstruction totale ou subtotale d'un segment coronarien.[12,14,17] Cette obstruction totale est bien différente de la vasoconstriction diffuse retrouvée comme réponse pharmacologique normale et ne semble pas se rencontrer même chez les patients avec athéromatose coronarienne sévère qui ne souffrent pas d'angine de Prinzmetal.[12,14,16,17] La raison de cette propension à un spasme coronarien suite à l'ergonovine chez les personnes susceptibles est inconnue, mais est probablement en relation avec une hyperactivité du système nerveux autonome.

Valeur et limite du test à l'ergonovine dans l'angine de Prinzmetal

A) Sensibilité du test

Le tableau I résume les résultats publiés dans la littérature de 7 séries de patients étudiés par un test à l'ergonovine.[12-18] Ces séries totalisent 428 patients. Soixante-neuf des 73 patients avec angine de Prinzmetal, soit 95%, ont eu un test à l'ergonovine positif. Quatre patients ont eu un test négatif et parmi eux, un était complètement asymptomatique cinq ans après documentation d'angine avec spasme coronarien à l'angiographie[17] et chez un autre, le test a été fait 10 minutes après administration de nitroglycérine.[12] Ces 4 patients avaient reçu, comme dose maximale en un bolus, 0.15, 0.2, 0.25 et 0.3 mg d'ergonovine.

Le test apparaît donc très sensible pour le diagnostic de l'angine de Prinzmetal. Cependant, on ne doute pas qu'un test puisse être négatif et une angine de Prinzmetal présente. Ce point a été prouvé par une étude faite chez 10 patients avec angor sévère:[18] le test de contrôle positif chez les 10 patients a été négatif chez 9 d'entre eux après nifédipine; chez tous les patients soumis à un troisième test sans nifédipine le test est revenu positif. Le traitement peut donc négativer un test. La dose d'ergonovine administrée peut aussi influencer les résultats du test et dans notre expérience, certains patients avec angine de Prinzmetal peu active présentant un test positif seulement à une dose de 0.3 et parfois même 0.4 mg. Une troisième circonstance clinique, où un test peut aussi probablement être négatif, est en période d'accalmie de la maladie; ce dernier point n'a pas encore été totalement élucidé, mais doit néanmoins être considéré car le syndrome clinique de Prinzmetal est souvent caractérisé par des phases asymptomatiques alternant avec des phases d'activité.

B) Spécificité du test

Dans 6 des 7 séries illustrées au tableau I, un groupe contrôle de patients a reçu l'ergonovine.[12-17] Ainsi, 355 patients présentant des douleurs thoraciques typiques ou atypiques ou un infarctus ancien, ou encore à la suite d'une transplantation cardiaque, ont été étudiés. Neuf parmi eux, soit 2.5% des patients, ont eu un test positif. La plupart de ces 9 patients pouvaient être suspects d'angine de Prinzmetal même si le diagnostic n'avait pas été documenté avant le test. Un certain nombre de faux positifs apparents peuvent donc en fait être de vrais positifs. Cette spécificité apparaît excellente mais doit néanmoins être interprétée avec une certaine prudence car les tests à l'ergonovine ont été faits après coronarographie et certains patients très malades ont sans doute été exclus. En particulier, une série n'a étudié que les patients avec lésion coronarienne obstructive inférieure à 50%.[12] Maseri et collaborateurs[27] ont étudié les patients avec moins de discrimination et ont fréquemment documenté des sous-décalages du segment ST après ergonovine. Ces sous-décalages représentent une ischémie sous-endocardique dont la cause est actuellement discutable. Dans certains cas, il s'agit certainement de spasme coronarien[27] et l'ischémie n'est alors que sous-endocardique parce qu'un réseau de collatérales bien développé peut protéger les régions sous-épicardiques des conséquences d'une obstruction complète aiguë d'un tronc coronarien important. Dans d'autres cas,[26] l'ischémie sous-endocardique est sans doute secondaire à l'augmentation par l'ergonovine des besoins du myocarde en oxygène, sans spasme coronarien associé. Des observations récentes,[12,14,16,17] faites chez des patients avec athéromatose coronarienne sévère ayant subi un test à l'ergonovine, suggèrent que cette dernière cause est moins fréquente que ne le laissaient supposer certains travaux antérieurs.[25,26]

Tableau I

Test à l'ergonovine chez les patients avec et sans angor de Prinzmetal documenté cliniquement

Auteurs	Présence d'angor de Prinzmetal		Absence d'angor de Prinzmetal		Nombre total de patients
	test positif	test négatif	test positif	test négatif	
Heupler[12]	10	1	3	84	98
Higgins[13]	3	1	0	10	14
Schroeder[14]*	10	1	0	46	57
Clark[15]	23	0	0	76	99
Curry[16]	5	0	3	52	60
Cipriano[17]	8	1	3	78	90
Théroux[18]**	10	0	—	—	10
Nombre total	69	4	9	346	428

*Les données présentées par l'auteur ont été réanalysées selon le diagnostic clinique plutôt que selon les données angiographiques.
**Cette série ne présente pas de groupe de contrôle.

C) Reproductibilité du test

Le test à l'ergonovine est récent, et il n'y a pas vraiment eu d'études jusqu'à présent portant sur sa reproductibilité. Cependant, si un test présente une bonne sensibilité et une bonne sensitivité, sa reproductibilité sera sans aucun doute bonne. A court terme, et en phase active de la maladie, notre expérience[18] suggère que non seulement un résultat positif est reproductible mais encore — et c'est plus important — que la dose d'ergonovine qui provoque le spasme est elle-même reproductible. Cette observation a permis d'évaluer de façon objective et quantitative la réponse au traitement par les antagonistes du calcium. Aucun résultat sur la reproductibilité à long terme n'est disponible pour l'instant. Cependant comme la réponse à l'ergonovine semble en relation avec l'activité clinique de la maladie, des tests répétés nous permettront peut-être de mieux connaître l'évolution naturelle de la maladie et l'influence de différentes formes de traitements sur cette évolution.

Risques, effets secondaires et leur traitement

Des complications sérieuses ont été rapportées au cours de l'usage obstétrical de l'ergonovine, en particulier des hypertensions sévères, des infarctus du myocarde, des hémorragies cérébrales et des décès.[28] En cardiologie, l'emploi de l'ergonovine présente des risques et des effets secondaires. Les risques les plus sérieux sont ceux associés à un test positif et sont en fait les complications de la maladie de base. L'ischémie myocardique aiguë secondaire au spasme coronarien peut se compliquer d'arythmies sévères et potentiellement fatales. Des extrasystoles ventriculaires surviennent dans 50% des tests positifs[29] et un bloc auriculo-ventriculaire dans 5%.[12,,16] Dans 10% des cas, une hypotension se développe. Cette hypotension secondaire à une dysfonction ventriculaire gauche aiguë sévère et à une chute du débit cardiaque peut compromettre l'efficacité du traitement. Occasionnellement, le test à l'ergonovine induit, pendant quelques heures, des douleurs thoraciques récidivantes accompagnées de surélévation transitoire du segment ST.[29] La nitroglycérine sublinguale[13,16,17] ou intraveineuse[14,15,18] a toujours été efficace pour corriger l'ischémie. A une occasion, le médicament a été injecté directement par voie intracoronarienne.[12] La nitroglycérine est en fait spécifique pour le spasme coronarien et soulage au même titre les épisodes provoqués d'angine de Prinzmetal et les épisodes spontanés. La correction de l'ischémie par la nitroglycérine est habituellement suffisante pour contrôler les complications d'un test positif, c'est-à-dire les arythmies ventriculaires, les blocs auriculo-ventriculaires et les hypotensions. Toutefois, par précaution, les mesures de réanimation doivent être disponibles: matériel de ventilation assistée, de défibrillation et de pacing intracardiaque, atropine, lidocaïne et autres antiarythmiques, métaraminol et autres vasopresseurs ainsi que nitroprussiate. L'emploi de l'aramine peut être nécessaire si une hypotension survient et que la nitroglycérine semble inefficace. L'hypotension alors empêche une perfusion coronarienne adéquate et sa correction permettra à la nitroglycérine d'atteindre le lieu d'action désiré et de lever le spasme coronarien. Le nitroprussiate intraveineux (50 mg/250 cc) peut non seulement contrôler les poussées hypertensives, mais aussi être efficace contre la vasoconstriction artériolaire périphérique et coronarienne.[30,31] La nitroglycérine en perfusion intraveineuse doit être utilisée si des douleurs récidivent dans les heures qui suivent le test.

Les complications secondaires aux propriétés pharmacologiques du produit se rencontrent avec les tests négatifs et positifs. Ces effets secondaires sont dans 50 à 70% des cas des douleurs thoraciques dont l'étiologie est incertaine,[16,29] dans 50% des cas des nausées et vomissements d'origine centrale,[14,29] dans 12% des cas une hypertension significative[12,14] et dans 5% des cas des arythmies ventriculaires.[29] D'autres effets communs sont des faiblesses et des crampes sévères dans les jambes, des coliques abdominales, des "bouffées de chaleur" et des céphalées. Ces effets secondaires sont désagréables pour le malade mais sont transitoires et ne nécessitent habituellement pas de traitement. Les anti-émétiques, type phénothyazine, peuvent contrôler les nausées et vomissements; à cette fin, il est préférable de ne pas employer l'atropine qui a le potentiel d'altérer les résultats du test à l'ergonovine.

Indication et protocole du test à l'ergonovine

Bien que jusqu'à présent le test à l'ergonovine ait pu être fait sans problèmes majeurs, ses complications potentielles incitent à être prudent dans son indication et dans son protocole d'exécution.

A) Indication du test

Comme l'angine de Prinzmetal est une maladie à haut risque et que le spasme peut être contrôlé beaucoup plus facilement en milieu hospitalier qu'en dehors de l'hôpital, le test à l'ergonovine apparaît comme un outil puissant pour diagnostiquer une maladie qui pourrait par ailleurs n'être pas reconnue. Si le diagnostic a déjà été posé par la démonstration d'une surélévation réversible du segment ST au moment de la douleur thoracique, le test est alors probablement superflu. Il est clairement indiqué chez les patients présentant une histoire clinique suggestive ou typique d'une angine de Prinzmetal et chez lesquels le diagnostic n'a pu être démontré par les moyens habituels. Nous ne croyons pas qu'il devrait être généralisé et appliqué aux patients dont l'histoire clinique est atypique car dans notre expérience, le test est habituellement alors négatif et les chances de trouver une angine de Prinzmetal peu élevées.

Pour le futur, nous entrevoyons d'autres indications du test à l'ergonovine comme par exemple, l'étude de l'histoire naturelle de la maladie, la vérification de la réponse au traitement et la caractérisation du rôle du spasme dans d'autres syndromes coronariens. Ces applications restent cependant actuellement du domaine de la recherche clinique et ne sont indiquées qu'à l'intérieur des cadres d'un projet de recherche structuré et accepté par les comités d'éthique médicale.

B) Protocole du test

Où faire le test?

A date, presque tous les investigateurs ont fait le test en salle de cathétérisme, pendant la coronarographie. La procédure consiste alors à visualiser les coronaires et à répéter les injections coronariennes quelques minutes après l'administration d'ergonovine. La plupart des auteurs ont utilisé 2 à 3 bolus successifs de doses variant entre 0.05 et 0.4 mg, administrés à des intervalles de 3 minutes. Cette procédure permet de visualiser l'effet de l'ergonovine sur les coronaires. Le test est, de plus, pratiqué dans un milieu spécialisé et la nitroglycérine peut éventuellement être donnée directement par voie intracoronarienne si nécessaire.

Récemment, le test a été fait à l'unité coronarienne[18,32] avec certains avantages et avec sécurité car les complications cardiaques sont en fait des complications courantes ren-

contrées à l'unité coronarienne. Le test peut être facilement standardisé sans les contraintes de temps normalement présentes en salle d'hémodynamique. La prémédication est évitée de même que les effets non physiologiques des cathéters et des produits de contraste. L'administration de doses d'ergonovine d'abord faibles, puis augmentées progressivement à des doses maximales, combine les avantages d'une prudence, par administration de la dose minimale qui induira le spasme, aux avantages d'une sensibilité optimale, par injection d'une dose adéquate. De multiples dérivations électrocardiographiques peuvent être enregistrées et d'autres études non invasives, en particulier échocardiographiques et radioisotopiques, peuvent être faites simultanément. Le test est alors non invasif et peut donc facilement être répété dans d'autres buts, comme par exemple pour objectiver la réponse au traitement. La visualisation angiographique du spasme n'aide pas au diagnostic car il a été bien démontré que le spasme accompagne invariablement la surélévation du segment ST et que presque toujours, il cause une obstruction totale ou subtotale segmentaire. La visualisation n'est par ailleurs que peu utile au traitement actuel de l'angine de Prinzmetal car le but premier de la thérapie est de contrôler la maladie spasmogène et non de corriger anatomiquement un segment coronarien.

Le test peut donc être fait dans le cadre d'une unité coronarienne. Cependant, à cause de notre expérience encore limitée, nous croyons qu'en aucun cas, il ne devrait être fait sans la connaissance préalable des lésions coronariennes telles que visualisées à la coronarographie. Dans certains cas de sténose critique, il sera sage de s'abstenir de faire le test.

Protocole d'unité coronarienne

A l'Institut, le test est fait en salle de cathétérisme ou à l'unité coronarienne sous surveillance d'une infirmière et d'un médecin. Le patient a eu une coronarographie récente. Les buts et les risques du test lui ont été expliqués et il a signé une formule de consentement. Les vasodilatateurs coronariens ont été arrêtés quelques heures avant le test. Un soluté est installé pour assurer une bonne voie veineuse. Les solutions d'ergonovine et de nitroglycérine pour injection intraveineuse sont préparées et bien identifiées. Des flacons d'atropine, de lidocaïne, d'aramine et de nitroprussiate sont aussi disponibles au lit du malade. Tandis que le patient repose confortablement dans son lit, une dérivation propice de l'électrocardiogramme est visualisée de façon continue sur un oscilloscope, un électrocardiogramme 12 dérivations est enregistré sur papier avec un appareil multipiste et la tension artérielle prise par un sphygmomanomètre est notée. Un bolus de 0.0125 mg d'ergonovine est alors administré rapidement et l'électrocardiogramme 12 dérivations ainsi que la tension artérielle sont enregistrés chaque minute pendant 4 minutes. Les symptômes subjectifs sont aussi notés. Cette procédure est répétée en augmentant progressivement les bolus d'ergonovine à 0.025, 0.05, 0.1, 0.2, 0.3 et 0.4 mg. Un test négatif prendra 30 à 45 minutes jusqu'à la fin. Si un épisode d'angine de Prinzmetal est provoqué, le test est arrêté et un bolus de 0.3 mg de nitroglycérine est administré par voie intraveineuse. Un test est considéré positif lorsqu'il provoque une douleur typique accompagnée d'un sus-décalage de 1 mm ou plus du segment ST. Souvent une douleur est provoquée sans que l'ischémie ne soit objectivée par des modifications électriques; le test est habituellement alors négatif mais les résultats doivent être évalués avec circonspection et parfois, il y aura indication de rechercher l'ischémie par une méthode autre et en particulier par la scintigraphie myocardique au Thallium-201.

Lorsque le test à l'ergonovine est fait pendant une coronarographie, la procédure devrait être simplifiée pour permettre de poser un diagnostic en assurant un maximum de prudence et de célérité. L'administration de trois doses successives de 0.125, 0.25 et 0.4 mg d'ergonovine suffit pour répondre à ces buts.

Remerciements

Les auteurs remercient Madame Diane Asselin-Roy pour son excellent travail de secrétariat.

Résumé

L'ergonovine cause une vasoconstriction vasculaire périphérique et peut induire chez les patients susceptibles une obstruction coronarienne par spasme. Le produit a été récemment employé en cardiologie comme test provocatif pour l'angine de Prinzmetal. La sensibilité du test semble excellente mais des résultats négatifs peuvent se rencontrer avec le traitement, avec des doses inadéquates d'ergonovine et peut-être en phase d'accalmie de la maladie. La spécificité du test semble excellente également mais les résultats doivent être interprétés avec prudence et en tenant compte de la dose administrée, de l'étendue de la maladie coronarienne, du type de modification du segment ST et aussi du caractère clinique des douleurs thoraciques. A cause des complications possibles, qui sont surtout les complications de la maladie, ce test ne devrait être fait qu'en milieu spécialisé, soit à la salle de cathétérisme ou à l'unité coronarienne et après avoir pris connaissance de la sévérité des lésions coronariennes. Un protocole utilisé à l'unité coronarienne qui permet d'obtenir des résultats quantitatifs avec un maximum de sécurité pour le patient, est décrit.

Summary

Ergonovine maleate induces generalized arteriolar vasoconstriction and in some patients, coronary artery spasm with complete occlusion. This drug has recently been used in cardiology as a diagnostic tool to detect Prinzmetal's angina. Its sensitivity is excellent although negative results can be found in patients receiving effective therapy, with the injection of insufficient doses of ergonovine and during the quiescent phase of the disease. The spécificity of the test appears excellent also but the results must be interpreted cautiously and with consideration of the dose injected, the extent of coronary artery disease, the pattern of ST segment shift and the clinical characteristics of the chest pain. Complications from the test can be serious but are similar to the complications of spontaneous episodes of Prinzmetal's angina. The test should be carried out during cardiac catheterization or in a coronary care unit environment after the coronary anatomy has been defined. Visualization of spasm no longer appears necessary. A coronary care unit protocol combining the advantages of optimal security for the patient with quantitative results from the test is described.

Bibliographie

1. Prinzmetal, M., Kennamer, R., Merliss, R. et coll.: Angina pectoris. I. Variant form of angina pectoris. Amer. J. Med., 27: 375-388, 1959.
2. Dhurandhar, R.W., Watt, D.L., Silver, M.D. et coll.: Prinzmetal's variant form of angina with arteriographic evidence of coronary arterial spasm. Amer. J. Cardiol., 30: 902-905, 1972.
3. Oliva, P.B., Potts, D.E., Pluss, R.G.: Coronary arterial spasm in Prinzmetal angina: documentation by coronary arteriography. N. Engl. J. Med., 288: 745-751, 1973.
4. Cheng, T.O., Bashour, T., Kelser, G.A., Jr. et coll.: Variant angina of Prinzmetal with normal coronary

arteriograms. A variant of the variant. Circulation, 47: 476-485, 1973.
5. Kemp, G.L.: Value of treadmill stress testing in variant angina pectoris. Amer. J. Cardiol., 30: 781-783, 1972.
6. Detry, J.M.R., Mengeot, P., Rousseau, M.F.: Maximal exercise testing in patients with spontaneous angina pectoris associated with transient ST segment elevation: risk and electrocardiographic findings. Br. Heart J., 37: 897-903, 1975.
7. Waters, D.D., Chaitman, B.R., Dupras, G. et coll.: Coronary artery spasm during exercise in patients with variant angina. Circulation, 59: 579-585, 1979.
8. Yasue, H., Nagao, M., Omote, S. et coll.: Coronary arterial spasm and Prinzmetal's variant form of angina included by hyperventilation and Tris-buffer infusion. Circulation, 58: 56-62, 1978.
9. Yasue, H., Touyama, M., Kato, H. et coll.: Prinzmetal's variant form of angina as a manifestation of alpha-adrenergic receptor-mediated coronary artery spasm: documentation by coronary arteriography. Am. Heart J., 91: 148-155, 1976.
10. Endo, M., Hirosawa, K., Kaneko, N. et coll.: Prinzmetal's variant angina. Coronary arteriogram and left ventriculogram during angina attack induced by methacholine. N. Engl. J. Med., 294: 252-261, 1976.
11. Yasue, H., Touyama, M., Shimamoto, M. et coll.: Role of autonomic nervous system in the pathogenesis of Prinzmetal's variant form of angina. Circulation, 50: 534-539, 1974.
12. Heupler, F.A., Jr., Proudfit, W.L., Razavi, M. et coll.: Ergonovine maleate provocative test for coronary artery spasm. Amer. J. Cardiol., 41: 631-640, 1978.
13. Higgins, C.B., Wexler, L., Silverman, J.F. et coll.: Clinical and electrocardiographic features of Prinzmetal's variant angina: documentation of etiologic factors. Amer. J. Cardiol., 37: 831-839, 1976.
14. Schroeder, J.S., Bolem, J.L., Quint, R.A. et coll.: Provocation of coronary spasm with ergonovine maleate. New test with results in 57 patients undergoing coronary arteriography. Amer. J. Cardiol., 40 : 487-491, 1977.
15. Clark, D.A., Quint, R.A., Mitchell, R.L. et coll.: Coronary artery spasm. Medical management, surgical denervation, and autotransplantation. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 73: 332-339, 1977.
16. Curry, R.C., Jr., Pepine, C.J., Sabom, M.G. et coll.: Effects of ergonovine in patients with and without coronary artery disease. Circulation. 56: 803-809, 1977.
17. Cipriano, P.R., Guthaner, D.F., Orlick, A.E. et coll.: The effects of ergonovine maleate on coronary arterial size. Circulation, 59: 82-89, 1979.
18. Théroux, P., Waters, D.D., Affaki, G.S. et coll.: Provocative testing with ergonovine to evaluate the efficacy of treatment with calcium antagonists in variant angina. Circulation, 60: 504-510, 1979.
19. Nickerson, M., Collier, B.: Drugs inhibiting adrenergic nerves and structures innervated by them. Dans: The Pharmacologic Basis of Therapeutics, 5e édition, Goodman LS, Gilman A, éditeurs, The MacMillan Company, New York, 1975, pp 540-541.
20. Brazeau, P.: Drugs affecting uterine mobility. Dans: The Pharmacologic Basis of Therapeutics, 5e édition, Goodman LS, Gilman A, éditeurs, The MacMillan Company, New York, 1975, pp 872-878.
21. Innes, I.R.: Identification of the smooth muscle excitatory receptors for ergot alkaloïds. Br. J. Pharmacol., 19: 120-128, 1962.
22. Wassef, M.R., Lal, H., Pleuvry, R.V.: The cardiovascular effects of ergometrine in the experimental animal in vivo and in vitro. Br. J. Anaesth., 46: 473-478, 1974.
23. Baillie, T.W.: Vasopressor activity of ergometrine. Br. Med. J., 1: 1477, 1963.
24. Brooke, O.G., Robinson, B.F.: Effect of ergotamine and of ergometrine on forearm venous compliance in man. Br. Med. J., 1: 139-142, 1970.
25. Stein, I.: Observation on the action of ergonovine on the coronary circulation and its use in the diagnosis of coronary artery insufficiency. Amer. Heart J., 36: 36-45, 1949.
26. Stein, I.: The ergonovine test for coronary insufficiency. Angiology, 14: 23-27, 1963.
27. Maseri, A., Pesola, A., Marzilli, M. et coll.: Coronary vasospasm in -angina pectoris. Lancet, 1: 713-717, 1977.
28. Ringrose, C.A.D.: The obstetrical use of ergot: a violation of the doctrine "Primum non nocere". Can. Med. Assoc. J., 87: 712-714, 1962.
29. Dauwe, F., Théroux, P., Waters, D.D. et coll.: Diagnostic utility and hazards of ergonovine testing in a coronary care unit environment (abstr). Circulation (sous presse).
30. Carliner, M.H., Denune, D.P., Finch, C.S., Jr. et coll.: Sodium nitroprusside treatment of ergotamine-induced peripheral ischemia. J.A.M.A., 227: 308-309, 1974.
31. Mukherjee, D., Feldman, M., Helfant, R.H.: Nitroprusside therapy: treatment of hypertensive patients with recurrent resting chest pain, ST elevation and ventricular arrhythmias. J.A.M.A., 235 : 2406-2409, 1976.
32. Nelson, C., Nowak, B., Childs, H. et coll.: Provocative testing for coronary arterial spasm : rationale, risk and clinical illustration. Amer. J. Cardiol., 40: 624-629, 1977.

Prolopa® Roche®

Résumé posologique

Indication
Traitement du syndrome Parkinsonien d'étiologie non médicamenteuse.

Contre-indications
En présence d'hypersensibilité à la lévodopa et au bensérazide. Chez les sujets pour qui les amines sympathomimétiques sont contre-indiquées. Simultanément avec des inhibiteurs de la MAO ou moins de deux semaines après la fin d'un traitement par ces produits. En présence de maladies cardio-vasculaires, endocriniennes, rénales, hépatiques, hématologiques ou pulmonaires non compensées confirmées par des examens cliniques ou par des analyses de laboratoire; en présence de glaucome à angle fermé (peut toutefois s'utiliser dans les cas de glaucome à angle ouvert où la pression intraoculaire est sous contrôle). Chez les sujets ayant des antécédents de mélanome ou des lésions cutanées douteuses non diagnostiquées.

Mise en garde
Discontinuer le traitement par la lévodopa au moins douze heures avant d'instaurer le traitement par 'Prolopa'. Augmenter graduellement la posologie du 'Prolopa' 100-25 pour éviter de provoquer des réactions indésirables du SNC (mouvements anormaux). Surveiller attentivement les malades pour déceler tout signe de dépression accompagnée de tendances suicidaires ou autres modifications graves du comportement. La prudence s'impose chez les malades ayant des antécédents de troubles psychotiques ou prenant de la réserpine, des phénothiazines ou des antidépresseurs tricycliques.
Administrer avec circonspection aux sujets ayant des antécédents d'infarctus du myocarde ou présentant des arythmies auriculaires, nodales ou ventriculaires.
L'innocuité de ce produit chez les sujets de moins de 18 ans n'a pas encore été établie. Chez la femme enceinte ou en âge de concevoir, il convient de soupeser les avantages prévus aux risques possibles pour la mère et l'enfant. On ne devrait pas administrer ce produit aux nourrices.

Précautions
Administrer avec prudence aux sujets ayant des antécédents de troubles convulsifs et envisager la possibilité d'hémorragies dans le tractus gastro-intestinal supérieur chez les sujets ayant des antécédents d'ulcère gastro-duodénal.
La reprise des activités normales doit être graduelle pour éviter les risques de blessures.
Administrer avec prudence aux sujets qui prennent des antihypertenseurs; cesser la médication douze heures avant l'anesthésie.
Surveiller la pression intraoculaire chez les malades atteints de glaucome à angle ouvert chronique.

Réactions indésirables
Les plus courantes sont les mouvements involontaires anormaux, qui sont habituellement fonction de la dose ingérée et qu'une réduction de la posologie peut faire disparaître ou rendre tolérables.
Les réactions les plus graves après un traitement prolongé sont les fluctuations périodiques de la capacité fonctionnelle (akinésie de fin de dose, phénomène du commutateur et akinésie paradoxale).
Les nausées, vomissements, arythmies et épisodes d'hypotension orthostatique surviennent moins souvent qu'avec un traitement par la lévodopa seule.
On a observé des toubles psychiatriques, y compris une légère exaltation, de la dépression, de l'anxiété, de l'agitation, de l'agression, des hallucinations et du délire.
Consulter la monographie pour une liste complète des réactions indésirables signalées.

Posologie
On recommande une dose d'attaque d'une capsule de 'Prolopa' 100-25 une ou deux fois par jour, à laquelle on ajoute prudemment une capsule aux trois ou quatre jours jusqu'à l'obtention d'un effet thérapeutique optimal sans dyskinésies.
À la limite posologique supérieure, les augmentations doivent être progressives à intervalles de deux à quatre semaines.
Pour la plupart des malades, la posologie optimale est de quatre à huit capsules de 'Prolopa' 100-25 par jour (400 à 800 mg de lévodopa) réparties en quatre à six prises. Ordinairement, six capsules de 'Prolopa' 100-25 par jour (600 mg de lévodopa) suffisent à la plupart des malades.
Lorsque l'on a déterminé la posologie optimale avec les capsules de 'Prolopa' 100-25, on peut substituer les capsules de 'Prolopa' 200-50 pour la posologie d'entretien. Un malade ne doit pas recevoir plus de cinq à six capsules de 'Prolopa' 200-50 par jour (1000 à 1200 mg de lévodopa) pendant la première année du traitement.
Chez les malades traités antérieurement par la lévodopa seule, il convient de discontinuer le traitement par la lévodopa au moins douze heures avant d'instaurer le traitement par 'Prolopa' 100-25 à une posologie qui représente environ 15% de la dose quotidienne antérieure de lévodopa. La dose d'attaque quotidienne ne doit cependant pas dépasser six capsules de 'Prolopa' 100-25 réparties en quatre à six prises.

Présentation
Capsule bleue et chair, gravée ROCHE C et PROLOPA 100-25 (à l'encre noire) alternativement sur le corps et l'embout, dosée à 100 mg de lévodopa et 25 mg de bensérazide.
Capsule bleue et caramel, gravée ROCHE C et PROLOPA 200-50 (à l'encre noire) alternativement sur le corps et l'embout, dosée à 200 mg de lévodopa et 50 mg de bensérazide.
Flacons de 100
Monographie du produit disponible sur demande.

PAAB CCPP

®Marque déposée

Le 'Prolopa' est inscrit dans la Liste de médicaments.

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

Tribune éditoriale

Henry F. Mizgala[1]

L'angine instable

L'insuffisance coronarienne aiguë, le syndrome préthrombotique, le syndrome intermédiaire, "l'acute coronary failure" et le "pre-infarction angina" sont tous des termes parmi beaucoup d'autres, utilisés dans le passé, pour définir un syndrome clinique de transition entre l'infarctus du myocarde et l'angine stable. Le tableau clinique était celui du malade avec douleur thoracique ischémique prolongée accompagnée d'anomalies transitoires du segment ST et de l'onde T sans évidence biologique d'infarctus aigu du myocarde. Ces syndromes sous-entendaient par leur définition même la menace d'un infarctus aigu. L'époque de l'anticoagulothérapie a d'ailleurs produit les premières publications traitant des résultats d'interventions médicales dans ce domaine. Les travaux de Wood, Beamish et Vakil ont loué les bénéfices du traitement par les anticoagulants et mis en évidence l'incidence élevée d'infarctus aigus du myocarde et de décès reliés à ce syndrome. Il est à noter cependant que ces travaux, quoique très louables pour cette époque, n'approchaient pas les critères de méthodologie et de rigueur scientifiques d'aujourd'hui. Les conclusions de ces travaux furent donc contestées. Depuis quelques années, ont été ajoutés à ces syndromes de menace l'angor d'apparition récente (angor de novo) et l'angor progressif (crescendo angina). A la suite d'études épidémiologiques, il fut démontré que, parmi les patients subissant un infarctus aigu du myocarde ou une mort subite, un interrogatoire des victimes, de la famille ou même des médecins concernés décelait dans une forte proportion de ces malades des symptômes prémonitoires d'ischémie myocardique durant les quelques semaines précédant l'événement aigu.

L'avènement de la technique du pontage aorto-coronarien et la multiplication des centres où se pratique la coronarographie sélective ont réanimé l'intérêt de la profession médicale envers ces syndromes menaçants. Ayant au préalable visionné sur l'écran des lésions coronariennes obstructives importantes, quoi de plus logique que le procéder en toute urgence au pontage aoto-coronarien dans le but de réétablir une circulation adéquate et d'éviter ainsi l'infarctus aigu et retarder théoriquement la mortalité ! Encouragée par les premières études chirurgicales non contrôlées dont les résultats en termes de symptomatologie, de morbidité et de mortalité se comparaient très favorablement aux études d'anticoagulothérapie, la chirurgie d'urgence des syndromes de menace devint le traitement de choix dans un grand nombre de centres de chirurgie cardiaque. Deux événements ont freiné cet enthousiasme initial : premièrement, l'impossibilité pratique de maintenir une équipe d'hémodynamiciens et de chirurgiens disponibles en tout temps pour répondre à ces traitements d'urgence sans bouleverser le fonctionnement habituel des hôpitaux et, deuxièmement, l'avènement des bêta-bloquants. L'utilisation de ces derniers dans le traitement immédiat des syndromes de menace a non seulement démontré qu'ils étaient sans danger mais très efficaces au point de vue symptomatique, semblant même réduire l'incidence d'infarctus aigus par la suite. Les résultats des études préliminaires sur l'usage des bêta-bloquants dans les syndromes de menace ont également démontré que l'incidence ultérieure d'infarctus aigus et la mortalité n'étaient guère aussi élevées que nous portaient à le croire les travaux de l'époque de l'anticoagulothérapie. Ces études ont aussi permis une définition plus rigide et précise de ces syndromes ainsi que leur regroupement sous la rubrique des angors instables. Depuis, une étude multicentre contrôlée a été réalisée aux Etats-Unis, comparant le traitement médical et chirurgical dans les angors instables. Quatre catégories générales d'angor instables sont maintenant reconnues:

1. **Angor d'apparition récente (angor de novo).** Est inclus dans cette catégorie tout patient asymptomatique au préalable chez qui est apparu dans un intervalle de moins de 3 à 6 semaines un syndrome clinique d'angor au repos ou à l'effort.

2. **Angor évolutif (angor progressif).** Nous incluons dans cette catégorie tout patient avec ou sans antécédent d'angor stable, chez qui on note une progression nette de la symptomatologie. Cette progression peut être très variable, étant parfois brutale ou graduelle et se manifeste soit par une augmentation de la fréquence et/ou de la sévérité des douleurs angineuses.

3. **Syndrome de douleur prolongée (insuffisance coronarienne aiguë).** En raison de leur douleur prolongée (15 à 30 minutes), ces patients sont habituellement vus à domicile, à l'urgence d'un centre hospitalier ou au cabinet du médecin. Il y a habituellement peu ou pas de soulagement après la prise de nitroglycérine sublinguale. La durée de la douleur permet de soupçonner un infarctus aigu qui doit être exclu. Ce syndrome peut survenir chez un coronarien connu ou chez un malade précédemment asymptomatique. L'électrocardiogramme met en évidence des altérations diffuses ou localisées du segment ST et/ou de l'onde T. Quoiqu'il puisse y avoir une légère augmentation dans

M.D., F.R.C.P.(C), F.A.C.C. Chef de l'Unité Coronarienne, Institut de Cardiologie de Montréal.

Correspondance : Henry F. Mizgala, M.D., Institut de Cardiologie de Montréal, 5000 Est, rue Bélanger, Montréal, Québec, H1T 1C8, Canada.

le taux des enzymes cardiaques celui-ci demeure habituellement normal.

4. **L'angor instable post-infarctus.** Il s'agit ici de patients qui ont récemment souffert d'un infarctus aigu du myocarde. Dans un délai variant de quelques jours à quelques semaines après la phase aiguë, on note l'apparition de douleurs thoraciques ischémiques transitoires et récidivantes, survenant au repos. Ces douleurs sont spontanées et parfois même progressives ou prolongées avec peu ou pas de réponse à la prise de nitroglycérine.

Pour confirmer le diagnostic d'angor instable les altérations transitoires du segment ST et de l'onde T devraient être documentées. Une mise en garde doit être également rapportée. Pour toute catégorie d'angor instable, il est important d'exclure au préalable tout facteur pouvant aggraver un syndrome coronarien. Il faut donc rechercher et corriger aussitôt que possible les troubles pouvant précipiter une instabilité telles que l'anémie occulte, l'arythmie, la défaillance cardiaque et parfois même l'hyperthyroïdie.

A la lumière des récentes publications sur le sujet, il demeure très difficile de se prononcer de façon catégorique sur le traitement idéal de l'angor instable. Cependant, certains principes peuvent être énoncés. Il n'est plus justifiable de considérer l'angor instable comme une indication d'urgence chirurgicale. Ces patients devraient être admis à l'hôpital, de préférence à l'unité des soins coronariens où une surveillance étroite peut leur être offerte. La grande majorité des malades deviendront asymptomatiques dans les 24 à 72 heures après le début d'un traitement médical optimal qui inclut les nitrates et les bêtabloquants à doses adéquates. Puisque 10% de ces patients auront une coronarographie normale et qu'un autre 10% auront une atteinte significative du tronc commun, une coronarographie est de rigueur pour tout patient souffrant d'angor instable. A notre avis, sur la base des résultats de nos études, celle-ci peut se pratiquer soit durant la première hospitalisation une fois le patient devenu asymptomatique, soit s'il demeure relativement asymptomatique, 12 à 14 semaines plus tard après une convalescence adéquate. Le traitement médical est poursuivi durant cette période et le patient est encouragé à augmenter graduellement ses activités. Après cette période de convalescence, il est possible de réévaluer le tout, et de prendre en considération la symptomatologie clinique du malade, sa performance ergométrique et les résultats de la coronarographie. La décision de pratiquer la coronarographie précocément ou après la convalescence dépandra de l'opinion courante du médecin traitant en ce qui concerne la valeur prophylactique du pontage aorto-coronarien. Donc, s'il y croit, la coronarographie se fait avant le départ du malade, suivie, lorsqu'indiqué, d'un traitement chirurgical. Si, par ailleurs, on considère le pontage aorto-coronarien comme traitement symptomatique, il peut être remis à plus tard.

Les essais cliniques multicentres à l'Institut de Cardiologie de Montréal

***Claude Goulet*[1],**
***Martial G. Bourassa*[2]**

Les études cliniques randomisées multicentres occupent aujourd'hui une place de choix dans la recherche en cardiologie. On peut faire remonter leur usage à plusieurs décennies; toutefois, c'est après le seconde guerre mondiale que sont apparues, avec une fréquence croissante, des études bien structurées sur l'efficacité de nouvelles thérapeutiques. Le rôle des antibiotiques dans le traitement de la tuberculose, démontré en Grande Bretagne, en est un exemple.[1, 2] Par la suite, ces essais cliniques se sont multipliés à l'échelle mondiale. Un relevé des octrois approuvés par le National Institute of Health aux Etats-Unis montre qu'en 1975, cet organisme subventionne 750 projets cliniques pour un budget de 640 millions de dollars.[3] L'Europe réalise en même temps plusieurs études similaires, nationales et internationales. Au cours de la même période, du moins en cardiologie, très peu d'études de ce genre sont réalisées au Canada à l'échelle nationale.

Randomisation et double-insu

Ce modèle expérimental est de plus en plus utilisé pour plusieurs raisons. Nos connaissances de l'histoire naturelle des maladies chroniques (diabète, hypertension artérielle, athérosclérose et ses complications) sont souvent restreintes. De nouvelles méthodes d'exploration permettent de découvrir la maladie plus tôt et dans un plus grand nombre de cas. Enfin, de nouveaux moyens thérapeutiques (médicaux ou chirurgicaux) nous permettent d'espérer en modifier l'évolution et en retarder les complications. Or, ces interventions doivent être validées lorsque leur efficacité n'atteint pas un seuil de 90%. On doit donc en évaluer les résultats, établir le bilan des risques par rapport aux bénéfices pour le malade, analyser leurs effets secondaires et, enfin, être en mesure d'apporter des réponses précises à toute question

[1] Derecteur-adjoint des Services de la Recherche.
[2] Directeur des Services de la Recherche.
Correspondance : Claude Goulet, M.D., Institut de Cardiologie de Montréal, 5000 est, rue Bélanger, Montréal, Québec, H1T 1C8, Canada.

formulée par les investigateurs. Or, l'outil privilégié pour un équilibre des biais dans la sélection des participants et des traitements demeure la randomisation,[4] c'est-à-dire le choix au hasard d'un groupe témoin et d'un groupe traité de façon contemporaine. De plus, la façon de réduire les biais entre deux observateurs, le malade et le clinicien, est de les soumettre tous deux à la technique du double-aveugle ou double-insu.

Un nombre aussi important d'études de ce genre réalisées dans le monde peut, à prime abord, laisser croire que l'élaboration et l'exécution de tels projets sont strictement une affaire de technique et que tous les obstacles sont surmontés. Or ces études, qui doivent être pratiquées sur de grands nombres de malades et avec la collaboration souvent de plusieurs institutions, exigent une planification à long terme, une supervision et un contrôle étroit, qui les rendent fort complexes et coûteuses.

Pour le chercheur, les motifs pouvant l'inciter à participer à ce genre d'étude sont multiples. Ces essais cliniques représentent souvent un défi de taille du point de vue scientifique et de l'éthique médicale. L'investigateur doit tout d'abord préciser ses hypothèses de travail, ses objectifs recherchés et la méthodologie utilisée. Il doit ensuite discuter en groupe du protocole et convenir avec les autres centres participants d'une approche identique. Ces décisions portent surtout sur les éléments suivants : sélection et recrutement des malades, choix des investigateurs, uniformisation des protocoles, contrôle de qualité, durée du projet et, enfin, normes de publication scientifique.

Essais cliniques à l'Institut de Cardiologie de Montréal

Nous participons actuellement à trois études multicentres et randomisées sur les sujets suivants :

1. Anturane Reinfarction Trial (ART)
2. Beta-blocker Heart Attack Trial (BHAT)
3. Coronary Artery Surgery Study (CASS)

Anturane Reinfarction Trial (ART)

Depuis quelques années, l'anturan ou sulfinpyrazone a fait l'objet de plusieurs discussions. Ce médicament, d'abord utilisé dans le traitement de la goutte, possède aussi des effets antiplaquettaires documentés.

En 1975, une étude multicentre, randomisée et à double-insu, a été structurée dans le but de déterminer si la sulfinpyrazone pouvait réduire la mortalité un ou deux ans après un infarctus du myocarde. Des données ont été accumulées chez 1 475 malades dans 26 centres différents (5 au Canada et 21 aux Etats-Unis), randomisés soit à un placebo ou soit à 800 mg par jour de sulfinpyrazone, le traitement débutant 25 à 35 jours après un infarctus aigu du myocarde.

A la fin de la période de recrutement, en juillet 1977, il était devenu évident que la sulfinpyrazone réduisait la mortalité de façon significative et les résultats *préliminaires* de cette étude furent publiés dans le New England Journal of Medicine en janvier 1978.[5] Ce rapport suscita un vif intérêt dans le mode scientifique et les média d'information ont interprété ces résultats comme étant une percée importante dans le contrôle des crises cardiaques. Soixante-neuf décès ont été observés, dont 68 d'origine cardiaque; 44 sont survenus dans le groupe témoin et 24 dans le groupe traité ($p = 0{,}18$). La différence majeure a été observée pour les morts subites : 29 dans le groupe témoin et 13 dans le groupe traité ($p = 0{,}015$). Le taux moyen des décès au cours d'une période de 8,4 mois a été de 9% dans le groupe traité et de 4,9% dans le groupe témoin par rapport au groupe traité, soit une réduction de 48.5%. Par ailleurs, la fréquence des morts subites a été de 6,3% dans le groupe témoin et de 2,7% dans le groupe traité, soit une réduction de 57%.

Il semble qu'après 24 mois, les courbes de survie demeurent parallèles, ce qui suggère que l'anturan réduit la fréquence des morts soudaines surtout au cours des 8 premiers mois après un infarctus aigu du myocarde.

Certaines critiques formulées lors du rapport préliminaire devraient être annulées lors d'un rapport complet à paraître à l'automne de 1979 et lors de publications futures.

Beta Blocker Heart Attack Trial (BHAT)

En juin 1978, débutait une étude randomisée à double-insu dont le but principal est de déterminer si le propranolol réduit la fréquence des décès chez des malades ayant souffert d'un infarctus aigu du myocarde. Trente-trois centres (un canadien, l'Institut de Cardiologie de Montréal, et 32 américains) étudieront 4 200 malades, dont le recrutement durera deux ans, de 1978 à 1980, et la période d'observation jusqu'en 1982.

En plus de rechercher la fréquence des décès dans le groupe témoin et le groupe traité, on vérifiera la fréquence des décès d'origine cardiaque, la survenue de complications (nouvel infarctus, insuffisance cardiaque), les effets secondaires du produit et, dans le groupe témoin, l'évolution de la maladie.

Après un an, environ 2000 malades sont recrutés, dont 136 à l'Institut. Des résultats préliminaires seront connus vers 1981 et le rapport final n'est pas prévu avant 1983.

Coronary Artery Surgery Study (CASS)

En 1972, un comité ad hoc du National Heart, Lung and Blood Institute aux Etats-Unis recommandait aux autorités l'établissement d'un programme de recherche dont le but était :

1) de réaliser une étude prospective randomisée de coronariens opérés ou traités médicalement, ces malades présentant des caractéristiques bien définies de la maladie coronarienne;

2) de réaliser une étude prospective en utilisant un registre pour tous les malades devant subir une coronarographie pour des malaises présumés coronariens.

Dès 1973, l'Institut de Cardiologie de Montréal, avec onze autres centres américains, participait à l'élaboration du projet. En 1974, chaque investigateur vérifiait, dans son centre, le bien-fondé des protocoles élaborés (Phase I). En 1975, débutait le projet, trois nouveaux centres américains s'étant joints aux onze premiers (Phase II).[6]

Le but principal de l'étude est de comparer l'évolution de malades opérés pour maladie coronarienne à des malades non opérés, suivant un modèle randomisé. L'admissibilité à l'étude est réservée à des malades présentant des caractéristiques bien définies au protocole : tous ayant au moins une lésion critique d'un tronc coronarien (de 70% ou plus) avec bon lit d'aval, fonction ventriculaire gauche acceptable

et incapacité fonctionnelle peu sévère, de grade I à II sur IV.

Parallèlement, on constitue un registre incluant tous les malades explorés angiographiquement pour des douleurs présumées coronariennes. Ce groupe contemporain du groupe randomisé permettra de suivre l'évolution de la maladie coronarienne sur un échantillonnage important. La période de recrutement s'échelonne de 1975 à 1979. A cette date, le registre comprend 24,195 malades et 780 sont randomisés, l'objectif de recruter environ 800 malades étant réalisé. La période d'observation se terminera en 1982 et les résultats préliminaires devraient être connus l'année suivante.

Conclusion

Bien que cette technique d'investigation constitue un outil puissant et privilégié, sa réalisation comporte souvent des difficultés qu'il ne faut pas sous-estimer. Cette recherche est longue, coûteuse et souvent frustrante pour l'investigateur, pour ne pas mentionner le malade. Le nombre des sujets admis dans l'étude est, en règle générale, 10 fois moindre que celui anticipé (Loi de Muench). De nombreux contrôles de qualité internes et externes sont nécessaires. Les protocoles ne doivent pas être modifiés au fil des années. Les publications rapportant les résultats sont souvent anonymes ou ne profitent qu'à un nombre restreint des investigateurs. Enfin, des problèmes d'éthique médicale sont soulevés de plus en plus : [7] par exemple, le consentement est-il bien éclairé ? Quand doit-on cesser l'étude et suivant quels critères ? Comment peut-on compenser le malade ayant reçu un traitement qui, finalement, s'est avéré inférieur ?

Pour obvier à ces problèmes, certaines alternatives souvent valables sont proposées, par exemple, l'utilisation de groupes contemporains appariés ("concurrent matched groups"), de groupes témoins appartenant à une période précédant l'essai thérapeutique ("historical controls") ou encore certaines analyses statistiques ("stepwise forward regression analysis"). Il reste à déterminer si ces méthodes pourront, dans certaines situations, remplacer les techniques rigoureuses de la randomisation et du double-aveugle.

Bibliographie

1. East African - British Medical Research Council Isoniazid Control Clinical Trial Investigation. Tubercle, 41: 83, 1960.
2. Report to the medical research council by their tuberculosis chemotherapy trials committee. Tubercle, 43: 201, 1962.
3. NIH inventory of clinical trials, fiscal year 1975, volumes I et II. Research analysis and evaluation branch, division of research grants, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland.
4. Reid, D.D.: The design of clinical experiments. Lancet, 2: 1293, 1954.
5. Anturane Reinfarction Trial Research Group: Sulphinpyrazone in the prevention of cardiac death after myocardial infarction. New Engl. J. Med., 298: 289, 1978.
6. Proposal and manual of operations for collaborative studies in coronary artery surgery, contract No 1-HV-32973, National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health, Department of Health, Education, and Welfare, February 28, 1975.
7. Cowan, D.H.: Some ethical considerations in clinical trials. Proceedings of the National Conference on Clinical Trials Methodology, Supplement to Clinical Pharm. Therapeutics, 25: 728, 1979.

MÉDECIN
(Omnipraticien)

Occasion de pratique solo dans un Centre de Santé nouvellement construit, bien équipé et financé par le gouvernement.
Contrat de service inclut:

- Bureau et salles de consultation et de traitement offerts gratuitement pour la première année et à prix modique par la suite.
- Service infirmier de 37½ heures par semaine et réceptionniste à mi-temps mis à disposition.
- Allocation annuelle de $500 pour matériel et médicaments.

Le médecin sera payé à l'acte à travers "Medicare". Situé à Pointe Verte, le Centre dessert une population d'environ 8,000 habitants à forte majorité francophone. Possibilité de privilèges à l'Hôpital Général Chaleur (242 lits) situé à 20 milles.

Pour information:

Centre de Santé Chaleur
a/s Thérèse Ton That, Directrice
HÔPITAL GÉNÉRAL CHALEUR
C.P. "S"
Bathurst, N.B.
E2A 4A4

CARRIÈRE DANS LA VILLE MODÈLE

Kapuskasing, aussi connue sous le nom de "Ville Modèle du Nord", a besoin de trois médecins dont l'un avec expérience en anesthésie ou entraînement dans l'entraînement en anesthésiologie, pour se joindre à une équipe médicale formée de quatre chirurgiens, sept praticiens généraux et deux radiologues.

Vous pouvez bénéficier d'une pratique stimulante et diversifiée. Il y a possibilité de pratiquer en groupe, et des modalités de revenu annuel garanti ou de subvention sous forme d'exemption d'impôt peuvent être envisagées.

Kapuskasing est une communauté charmante de 12,000 personnes, centre commercial d'une région de 30,000 habitants. Il y a d'excellents services d'éducation, de même qu'un centre commercial couvert contenant 60 magasins.

Située sur la Route 11, la Transcanadienne du Nord, Kapuskasing est bien desservie par les services de transport. Ceux-ci fournissent un vol quotidien vers Toronto et vers d'autres endroits du Nord, de même que les services d'autobus et de train.

Entrer en contact avec **M. M. B. Ord, secrétaire-trésorier, Health Care Recruitment Committee, Sensenbrenner Hospital, 10 Drury St., Kapuskasing, Ontario P5N 1K9. Téléphone: (705) 335-6041.**

SOYEZ NOTRE INVITÉ DANS LA VILLE MODÈLE

Nous aimerions rencontrer les médecins intéressés et il nous ferait plaisir de pouvoir leur faire visiter Kapuskasing à nos frais et leur montrer ce que la communauté peut leur offrir.

Nouvelles Scientifiques

L'exposition aux rayons ionisants

La population canadienne est soumise de façon non négligeable à un rayonnement ionisant d'origine tant naturelle que technique. La population générale reçoit son irradiation interne par l'ingestion involontaire de radionucléides présents dans l'air, les eaux et les produits alimentaires; la plupart de son irradiation externe provient de sources naturelles (environ 100 millirems par personne et par an). La radiographie à visée diagnostique ajoute 35 à 70 millirems, et le secteur nucléaire, en moyenne sur l'ensemble de la population, 2 millirems (mais les travailleurs du secteur nucléaire sont certainement beaucoup plus exposés). Il semble exister une corrélation entre l'incidence des cancers et l'exposition de longue durée à un faible rayonnement ionisant, mais la plupart de l'irradiation se produit au cours de l'extraction et le traitement mécanique des minerais uranifères et du stockage des déchets radioactifs.

La version anglaise de "Vue d'ensemble sur la contamination par le rayonnement ionisant au Canada" est disponible gratuitement; la version française le serait bientôt. Ecrire à:
Service des publications, Conseil des Services du Canada, 100 rue Metcalfe, Ottawa, Ont., K1P 5M1.

Un cyclotron miniature pour l'I.N.M.

L'Institut de Neurologie de Montréal a reçu cet été le premier cyclotron miniature au monde, mis au point au Japon. Ce mini-cyclotron fournira des radio-isotopes à vie courte, qui se désintègrent rapidement (entre deux minutes et deux heures) et qui seront suivis grâce à la caméra de détection cérébrale à positrons mise au point par les chercheurs de l'Institut.

L'appareil est donc un nouvel outil à la disposition des chercheurs de l'INM et leurs collaborateurs de McGill et de l'Université de Montréal, utilisable pour la tomographie par émission de positrons (TEP). La scintigraphie à positrons permet des études dynamiques et topographiques du cerveau, à l'aide de l'injection intraveineuse ou l'inhalation de minuscules doses de radio-traceur dont les radio-signaux sont détectés à leur arrivée dans le cerveau.

Les radiations émises au cours de cette méthode se situeraient bien en-deça des normes de sécurité établies. Le mini-cyclotron permettra d'améliorer les techniques de recherche dans les domaines comme la sclérose en plaque, la maladie de Parkinson et la schizophrénie. (Communiqué McGill)

Chlamydia Trachomatis: S'infecter en naissant

Germe dont on connaît mal l'importance dans l'étiologie des infections, le Chlamydia trachomatis a été retrouvé dans deux cas de pneumonie chez des nourrissons de Nouvelle-Ecosse au cours de l'hiver dernier. L'infection, néonatale, est transmise par le canal génital de la mère au cours de l'accouchement. Les conjonctivites à Chlamydia trachomatis, transmises de la même façon, sont plus fréquentes. Dans les deux cas décrits ci-dessus, les symptômes ont atteint leur paroxysme au cours de la 4ème semaine de vie. Les radiographies pulmonaires montraient une infiltration interstitielle et alvéolaire. Un des deux nourrissons souffrait également de conjonctivite. (R.H.M.C. 3 février 1979)

Erratum

Il s'est glissé une erreur dans l'article du docteur Georges Arjane intitulé: Une observation de purpura par sensibilisation aux auto-érythrocytes. Il faudrait lire au dernier paragraphe de la première colonne en page 832: "Les lipides du stroma et plus spécifiquement la phosphatidyl-sérine seraient la substance allergisante[5]. L'hémoglobine a été trouvée responsable des ecchymoses dans un seul cas rapporté par Kremer[6].

Il est à noter que Gardner et Diamond[4] n'ont pas réussi à obtenir une réaction ecchymotique, à l'aide de sang dont le taux d'hématocrite était . . ."

Nous nous excusons de l'inversion de phrases commise.

Topicort®
(désoximétasone)

COMPOSITION: Chaque g de crème émolliente TOPICORT contient 2.5 mg (0.25%) de désoximétasone. **INDICATIONS:** Pour le soulagement des dermatoses aiguës ou chroniques répondant à une corticothérapie. **CONTRE-INDICATIONS:** En présence de lésions tuberculeuses et fongiques non traitées, de la plupart des lésions virales de la peau (y compris l'herpes simplex, la vaccine et la varicelle), ainsi que chez les malades hypersensibles à un des composants de la préparation. **AVERTISSEMENTS:** Les corticostéroïdes topiques peuvent susciter des effets secondaires systémiques incluant l'arrêt de la fonction corticosurrénale, s'ils sont utilisés sur de grandes surfaces corporelles durant un traitement prolongé ou sous des pansements occlusifs. L'innocuité des corticostéroïdes topiques pendant la grossesse et la lactation n'a pas été clairement établie. Lorsque les corticostéroïdes sont indiqués, ils ne doivent pas être utilisés intensivement lors d'un traitement prolongé ou d'une application massive chez les femmes enceintes ou qui allaitent. La crème émolliente TOPICORT n'est pas pour usage ophtalmique. **PRÉCAUTIONS:** En cas d'infections bactériennes ou fongiques, on recommande d'instituer une thérapie appropriée. Si l'on n'observe pas d'amélioration rapide, on doit interrompre l'administration du corticostéroïde jusqu'à ce que l'infection soit enrayée convenablement. En présence d'irritation locale ou d'une manifestation allergique, on recommande d'interrompre la corticothérapie et d'instituer un traitement approprié. L'utilisation immodérée des pansements occlusifs n'est pas recommandée puisqu'ils augmentent l'absorption percutanée des corticostéroïdes. Chez des patients atteints de lésions étendues, il est souhaitable d'employer une méthode séquentielle, soit un traitement alternatif des régions atteintes. Une surveillance étroite est requise chez tout patient traité massivement avec un corticostéroïde topique ou avec des pansements occlusifs durant de longues périodes. L'emploi de pansements occlusifs doit être interrompu si une élévation de la température corporelle survient. On recommandera aux patients d'informer les médecins qu'ils consulteront ultérieurement de l'utilisation antérieure de corticostéroïdes. Une utilisation prudente des corticostéroïdes est indispensable lorsque des affections péri-oculaires doivent être traitées. **RÉACTIONS SECONDAIRES:** La crème émolliente TOPICORT 0.25% est bien tolérée. L'incidence des effets secondaires est extrêmement faible. TOPICORT, comme tout autre corticostéroïde topique, peut causer les effets secondaires suivants: sensation de brûlure, sécheresse de la peau, démangeaison, érythème, altération de la pigmentation cutanée, folliculite, pyodermie, vergetures, télangiectasie et atrophie cutanée. Une abondante application de corticostéroïdes topiques au niveau des régions intertrigineuses ou sous des pansements occlusifs a déjà produit les effets secondaires suivants: macération de la peau, infection secondaire, vergetures, miliaire, hypertrichose et atrophie cutanée localisée, suppression corticosurrénale et cataractes sous-capsulaires postérieures. **SURDOSAGE Symptômes** Les effets toxiques causés par une absorption percutanée et prolongée de quantités massives de corticostéroïdes peuvent comprendre: arrêt réversible de la fonction corticosurrénale, vergetures, ecchymoses, décoloration ou atrophie cutanée, éruptions acnéiformes, hirsutisme et infection. Toute corticothérapie systémique prolongée peut provoquer les réactions suivantes: hypertension, ulcère gastroduodénal, hypokaliémie, faiblesse et atrophie musculaire et cataractes sous-capsulaires. **Traitement** Le traitement est symptomatique. Si nécessaire, la corticothérapie doit être interrompue. Chez les patients atteints d'une affection chronique, l'arrêt progressif du traitement peut prévenir les manifestations associées au sevrage. **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION:** Appliquer une mince couche de crème émolliente TOPICORT (désoximétasone) à 0.25% sur la région affectée, deux fois par jour. Frotter doucement pour la faire pénétrer. **PRÉSENTATION:** Chaque g de crème émolliente TOPICORT contient 2.5 mg de désoximétasone. Tubes de 20 et 60 g.

1. Savin, R.C.: *Cutis*, 21:403-407, 1978

Monographie du produit disponible sur demande.

®Hoechst
Hoechst Canada Inc., Montréal H4R 1R6
®Marque déposée de HOECHST AG Allemagne 1589/7029F

Guide thérapeutique concis

Pr Anafranil®

Antidépresseur

Indications et utilisation clinique

L'ANAFRANIL (chlorhydrate de clomipramine) est indiqué dans le traitement médicamenteux de la maladie dépressive, y compris la phase dépressive de la psychose maniaco-dépressive et la mélancolie d'involution.

L'Anafranil semble doué d'un léger effet sédatif qui peut être utile dans le soulagement de la composante anxiété souvent présente dans la dépression.

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

Contre-indications

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

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

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

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

Utilisation durant la grossesse: L'innocuité de cet agent chez les femmes enceintes n'a pas été établie.

L'Anafranil ne doit donc pas être administré aux femmes en âge d'avoir des enfants, surtout durant le premier trimestre de grossesse, à moins que, de l'opinion du médecin traitant, les avantages prévus pour la patiente ne l'emportent sur les dangers possibles pour le fœtus.

Mises en garde

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

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

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

Les agents tricycliques peuvent produire une rétention urinaire; les utiliser avec circonspection chez les patients atteints de troubles urinaires, surtout en présence d'hypertrophie prostatique. Les antidépresseurs tricycliques peuvent provoquer un iléus paralytique, surtout chez les patients âgés ou hospitalisés. Il faut donc prendre des mesures appropriées si la constipation survient.

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

Précautions à observer

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

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

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

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

La prudence s'impose lorsqu'on prescrit l'Anafranil en présence d'hyperthyroïdie ou à des patients qui prennent conjointement une médication thyroïdienne.

Bien que rarement, l'administration concomitante de composés tricycliques et d'une médication thyroïdienne a été suivie d'arythmies cardiaques transitoires.

On a signalé des cas d'ictère par obstruction et d'hypoplasie médullaire avec agranulocytose.

On recommande de faire de numérations globulaires périodiques et des tests de la fonction hépatique chez les patients qui reçoivent l'Anafranil durant des périodes prolongées.

Réactions indésirables

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

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

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

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

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

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

Posologie et mode d'emploi

Patients âgés et adolescents exceptés: 25 mg 3 fois par jour au début; augmenter jusqu'à 150 mg ou plus par jour, selon le besoin.

On ne recommande pas habituellement une posologie excédant 200 mg par jour en traitement ambulatoire.

Des doses allant jusqu'à 300 mg par jour peuvent parfois être nécessaire chez des patients plus gravement malades et hospitalisés.

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

Présentation

Anafranil est présenté sous les formes suivantes:

1. Dragée triangulaire de 10 mg, jaune pâle portant le monogramme GEIGY imprimé à l'encre brune sur une côté et le code d'identification DK sur l'autre.
2. Dragée ronde de 25 mg, jaune pâle portant le sceau Geigy imprimé à l'encre brune sur un côté.

Flacons de 50 et 500. Tenir à l'abri de la chaleur et de l'humidité.

Monographie du produit fournie sur demande.

Références:

1. Rompel, H.: Med. Proc. P. 26:631-636, 23 déc. 1967.
2. McMillin, W.P.: J. Int. Med. Res., 3, (Suppl.1) 36-46, 1975.

PAAB
CCPP

Geigy

Dorval, Québec
H9S 1B1

G-9003

ANTURAN

(sulfinpyrazone)

INDICATIONS:

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

- —la thrombo-embolie chez les malades porteurs de prothèses cardiaques ou vasculaires
- —la thrombose veineuse récidivante
- —la thrombose lors d'un shunt artério-veineux

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION:

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

Goutte—La posologie habituelle est de 200 à 400 mg par jour, en doses fractionnées. On peut augmenter cette posologie moyenne jusqu'à 800 mg par jour, si nécessaire, ou la réduire à 200 mg par jour une fois que l'uricémie a été abaissée de façon satisfaisante.

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

CONTRE-INDICATIONS:

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

Ulcère gastro-duodénal en évolution.

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

MISE EN GARDE:

(i) Les salicylates et les citrates antagonisent l'action uricosurique de la sulfinpyrazone.

(ii) Les salicylates sont susceptibles de provoquer une prolongation majeure du temps de saignement, et en association avec la sulfinpyrazone, ils peuvent entraîner des épisodes hémorragiques.

(iii) User de prudence chez les patients ayant des antécédents d'ulcère gastro-duodénal guéri.

PRÉCAUTIONS:

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

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

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

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

RÉACTIONS ADVERSES:

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

PRÉSENTATION:

Anturan 100 mg: Chaque comprimé blanc, rainuré, monogrammé GEIGY et portant les lettres d'identification FK, renferme 100 mg de sulfinpyrazone. Flacons de 100 et de 1 000.

Anturan 200 mg: Chaque dragée blanche, imprimée
ANT-
URAN
sur une face et monogrammée GEIGY sur l'autre face, renferme 200 mg de sulfinpyrazone. Flacons de 100 et 500.

Monographie fournie sur demande.

GEIGY CCPP

Dorval, Qué. H9S 1B1

G-9104

C'est une question de vie

ANTURAN® 200mg q.i.d.

a abaissé le taux annuel des décès par cardiopathie de 48,5%

a abaissé le taux annuel des morts subites d'origine cardiaque de 57,2%

cours de la période durant laquelle le risque de mortalité est le plus élevé.*

ude ART (Anturan Reinfarction Trial)* est une étude prospective, domisée, à double insu, multicentre, qui compare l'Anturan (200 mg d.) à un placebo dans la prévention des décès par cardiopathie chez patients ayant présenté un infarctus du myocarde.

Cette évaluation des résultats finals** montre qu'on a obtenu un effet bénéfique global avec l'Anturan durant la période planifiée pour l'étude, soit une diminution de 29% du nombre total des décès et une diminution de 40,5% dans le nombre des morts subites, l'effet bénéfique maximal se manifestant au cours des 6 à 8 mois qui suivirent immédiatement l'infarctus du myocarde. Le fait que le traitement à long terme n'ait pas produit des résultats aussi frappants pendant la deuxième année que pendant la première pourrait très bien refléter une baisse dans le risque de mortalité à mesure que le temps s'écoule après la survenue de l'infarctus du myocarde. La question à savoir si la discontinuation du traitement après l'obtention de l'effet maximal résulterait en une perte de l'effet bénéfique initial reste cependant irrésolue.

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

**Sherry, S.: Reducing post-infarction mortality with sulfinpyrazone. The Anturane Reinfarction Trial. Mémoire présenté au Symp. Int. "Neue Aspekte der medikamentösen Behandlung des Herzinfarktes", Zurich 1979.

ANT-URAN

C'est une question de vie

ANTURAN

Geigy

Dorval, Qué, H9S 1B1

G-9104

Nécrologie

Marc-André Gagnon

C'est avec beaucoup de chagrin que les membres du Département de Recherche de l'hôpital Louis-H. Lafontaine ont vécu le décès, à l'âge de 40 ans, du docteur Marc-André Gagnon, à la suite d'un accident.

Pharmacologue reconnu et méthodologiste renommé, il était depuis peu l'aîné de notre département, il avait rejoint d'abord comme étudiant à partir de 1966, et comme chercheur régulier à partir de 1970, après des études de médecine à l'Université Laval de Québec et des études post-graduées au London School of Hygiene and Tropical Medicine à l'Université de Londres en Angleterre.

Professeur-agrégé au département de pharmacologie de l'Université de Montréal, il était aussi membre d'un comité aviseur d'experts de la Direction Générale de la Protection de la Santé au Ministère de la Santé et du Bien-Etre Social du Canada, consultant en charge de la recherche clinique chez Hoffmann-La Roche et président du comité des finances de l'Association Médicale du Québec.

Auteur de plus d'une quarantaine de publications et d'autant de communications, sa présence dans notre département était fondamentale, et grandement appréciée par les autres membres du département.

Enfin, l'aide qu'il a apportée à de jeunes chercheurs au sein du comité de recherche de notre hôpital faisait de lui une figure de marque dans le domaine de la recherche en médecine et en pharmacologie.

Les membres du département de recherche offrent leurs plus sincères sympathies à madame Hilda Gagnon de même qu'à ses trois enfants.

Yves Lamontagne,
Directeur du département
de recherche,
Hôpital Louis-H. Lafontaine

GILBERT, Jules, de Montréal, diplômé en médecine de l'Université Laval 1926 et en santé publique de l'Université de Toronto 1939, directeur de l'Unité sanitaire du comté de Shefford (1937-1943), directeur de l'éducation sanitaire au ministère de la Santé de la Province de Québec (1943-1960), professeur titulaire à l'Ecole d'hygiène de l'Université de Montréal (1946-1970), directeur du service de l'Assurance-hospitalisation du Québec (1960-1962), auteur de plusieurs volumes et de nombreux articles, décédé fin septembre 1979.

LADOUCEUR, Léo, de Montréal, diplômé de l'Université de Montréal 1923, décédé le 7 septembre 1979.

MARIER, Pierre, de Montréal, diplômé de l'Université de Montréal 1977, décédé le 11 septembre 1979, à l'âge de 26 ans.

LE COLLÈGE ROYAL DES MÉDECINS ET CHIRURGIENS DU CANADA

EXAMENS

Les examens du Collège royal ont lieu en septembre de chaque année. Les candidats qui espèrent se présenter aux examens devront noter les points suivants:

1. Chaque candidat éventuel doit soumettre une demande d'appréciation préliminaire de sa formation.
2. Les candidats qui poursuivent leur formation au Canada devraient soumettre une demande d'appréciation préliminaire de leur formation au moins un an avant la date des examens auxquels ils désirent se présenter, c.a.d. avant le 1er septembre de l'année précédente. Les candidats qui ont obtenu toute ou la majeure partie de leur formation à l'extérieur devraient soumettre leur demande d'appréciation préliminaire de leur formation au moins dix-huit mois avant la date des examens, c.a.d. avant le 1er mars de l'année précédente. Seuls les candidats dont la formation a été appréciée pourront se présenter aux examens.
3. Les candidats qui ont fait apprécier leur formation de la façon indiquée ci-dessus et qui désirent se présenter aux examens devront faire part au Collège de cette intention, par écrit, avant le 1er février de l'année de l'examen. Sur réception de cet avis le Collège obtiendra les rapports d'appréciation en cours de formation au sujet du candidat et les ajoutera dans son dossier. Les candidats seront avisés par la suite s'ils sont éligibles aux examens et si oui, ils recevront la formule d'inscription.
4. On peut obtenir la documentation suivante du bureau du Collège:
   a) la formule de demande d'appréciation préliminaire de la formation;
   b) le livret de renseignements généraux au sujet des normes de formation et des examens;
   c) les feuillets décrivant les normes de formation et les examens au sujet de chaque spécialité. Les candidats devront mentionner la(les) spécialité(s) qui les intéresse(nt);
   d) la liste des programmes de formation au Canada qui sont agréés par le Collège royal.
5. Toute demande doit être adressée comme suit:

Division de la formation et de l'évaluation
Le Collège Royal des Médecins et Chirurgiens du Canada,
74, avenue Stanley, Ottawa, Ontario K1M 1P4
Tél.: (613) 746-8177

Nouvelles des associations

Bourse de recherche et prix international Nathalie Masse

Le Comité du mémorial Nathalie Masse a constitué une bourse de recherche destinée à de jeunes chercheurs (moins de 30 ans) qui s'adresse aux travaux orientés vers la pédiatrie préventive et sociale. La prochaine sera attribuée en 1980 (réception des candidatures jusqu'au 31 décembre 1979).

Le Prix international Nathalie Masse a pour objet de récompenser un travail original ayant trait à l'enfant, émanant d'une institution, soit d'une personne âgée de moins de 40 ans, ceci en vue de favoriser les travaux de jeunes professionnels ou chercheurs. Le prochain prix d'un montant de 10,000 francs français, sera décerné en 1981 (réception des candidatures jusqu'au 1er septembre 1980).

Les lauréats sont choisis sans distinction de nationalité par un jury international.

Les règlements du Prix et de la Bourse, ainsi que les formulaires de candidatures, sont à demander par écrit au Comité du Mémorial N. Masse, Centre International de l'Enfance, Château de Longchamp, Bois de Boulogne, 75016 Paris, France.

Bourse d'études en chirurgie

Le Collège Royal des médecins et chirurgiens du Canada annonce l'institution d'une bourse de voyage d'études d'un an en chirurgie. Elle sera connue sous le nom de bourse Walter C. MacKenzie – Ethicon du Collège Royal des médecins et chirurgiens du Canada et représente un valeur de $12,000. Le Collège l'attribuera pour la première fois en mars 1980.

Les chirurgiens qui pratiquent au Canada et qui sont membres de la Division de chirurgie sont admissibles à cette bourse. On peut obtenir le formulaire de demande et le détail des conditions pertinentes en s'adressant par écrit à l'adresse suivante: Comité des bourses, Collège Royal des médecins et chirurgiens du Canada, 74, avenue Stanley, Ottawa, Ont. K1M 1P4

Sinemet*

AGENT ANTIPARKINSONIEN

Parmi les réactions défavorables les plus courantes de SINEMET*, on signale des mouvements involontaires anormaux et, moins fréquemment, des changements d'humeur. Ces effets secondaires peuvent habituellement être diminués en réduisant la posologie.

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

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

MISE EN GARDE:
Quand SINEMET* est administré à des malades qui recevaient déjà de la lévodopa seule, cette dernière doit être interrompue au moins 12 heures avant l'administration de SINEMET* et être administrée selon une posologie qui correspond à 20 p.c. environ de la posologie antérieure de lévodopa.

SINEMET* n'est pas recommandé pour le traitement des réactions extra-pyramidales d'origine médicamenteuse; il est contre-indiqué pour le traitement des tremblements intentionnels et de la chorée de Huntington.

Pendant un traitement combiné, les mouvements involontaires anormaux dus aux effets de la lévodopa sur le système nerveux central peuvent se présenter plus tôt et à des doses plus faibles et le phénomène du commutateur peut se produire plus tôt.

Observer attentivement tous les malades afin de déceler chez eux tout changement de l'état psychique, tout signe de dépression avec tendance au suicide et tout autre changement important de comportement.

Surveiller la fonction cardiaque à l'aide d'un moniteur pendant la période initiale de réglage de la posologie chez les patients qui présentent des arythmies.

Il y a possibilité d'hémorragie dans la partie supérieure du tube digestif chez les malades qui ont des antécédents d'ulcère gastro-duodénal.

L'innocuité de SINEMET* *pour les jeunes de moins de 18 ans* n'est pas encore établie.

Grossesse et lactation: L'administration de SINEMET* chez les femmes en âge d'enfanter exige que l'on soupèse les avantages du produit en regard des risques dans l'éventualité d'une grossesse. Son effet sur la grossesse et la lactation est inconnu.

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

RÉACTIONS DÉFAVORABLES:
Les plus courantes: *Mouvements involontaires anormaux:* ils sont habituellement amoindris par une réduction de la posologie: mouvements choréiformes, mouvements dystoniques et autres mouvements involontaires anormaux. Les petites contractions musculaires et le blépharospasme sont les signes précoces d'une posologie excessive.

Réactions graves: Oscillations de la capacité fonctionnelle, variations diurnes, oscillations indépendantes sous forme d'akinésie et de dyskinésie stéréotypée, crises akinétiques soudaines reliées à la dyskinésie, akinésie paradoxale (blocage akinétique hypotonique) et phénomène du commutateur. Troubles psychiatriques, idéation paranoïde, épisodes de psychose, dépression avec ou sans tendance au suicide et démence. Administrée régulièrement à des malades souffrant de dépression bipolaire, la lévodopa peut provoquer de l'hypomanie. Des convulsions se sont présentées rarement (la relation de cause à effet n'est pas établie). Arythmies cardiaques et palpitations, épisodes d'hypotension orthostatique, anorexie, nausées, vomissements et étourdissements. **Autres réactions défavorables qui peuvent se présenter:** *Troubles psychiatriques:* augmentation de la libido et grave comportement antisocial, euphorie, léthargie, sédation, stimulation, fatigue, malaise, confusion, insomnie, cauchemars, hallucinations et délire, agitation et anxiété. *Troubles neurologiques:* Ataxie, sensation de malaise, instabilité posturale, céphalée, tremblements accrus des mains, épisodes d'akinésie, akinésie paradoxale, augmentation de la fréquence et de la durée des oscillations de la capacité fonctionnelle, torticolis, trismus, raideur de la bouche, des lèvres ou de la langue, crise oculogyre, faiblesse, engourdissement, bruxisme, priapisme. *Troubles gastro-intestinaux:* constipation, diarrhée, gêne et douleur épigastriques et abdominales, flatulence, éructation, hoquet, ptyalisme, difficulté à avaler, goût amer, sécheresse de la bouche, ulcère duodénal, saignement gastro-intestinal, glossodynie. *Troubles cardio-vasculaires:* arythmies, hypotension, changements non spécifiques de l'électrocardiogramme, bouffées de chaleur, phlébite. *Troubles hématologiques:* anémie hémolytique, leucopénie, agranulocytose. *Troubles dermatologiques:* sudation, oedème, perte des cheveux, pâleur, éruption, odeur désagréable, sueurs foncées. *Troubles de l'appareil locomoteur:* lombalgie, spasme musculaire et clonisme, douleur musculo-squelettique. *Troubles respiratoires:* sensation d'oppression dans la poitrine, toux, enrouement, rythme respiratoire bizarre, écoulement post-nasal. *Troubles génito-urinaires:* fréquence urinaire, rétention, incontinence, hématurie, urine foncée, nocturie. On a rapporté un cas de néphrite interstitielle. *Troubles des sens:* vision brouillée, diplopie, pupilles dilatées, déclenchement du syndrome de Horner latent. *Troubles divers:* bouffées de chaleur, perte ou gain de poids.

Pendant l'administration de lévodopa seule, on a rapporté certaines anomalies dans les épreuves de laboratoire; ces anomalies peuvent aussi survenir pendant l'administration de SINEMET*; élévation du taux d'urée sanguine des SGOT, SGPT, de la LDH, de la bilirubine, de la phosphatase alcaline ou de l'iodémie protéique; réduction occasionnelle des leucocytes, de l'hémoglobine et de l'hématocrite; élévation de l'acide urique relevée au moyen de la colorimétrie. On a rapporté la positivité de l'épreuve de Coombs pendant l'administration de SINEMET* et de la lévodopa seule. L'anémie hémolytique s'est cependant très rarement manifestée.

RÉSUMÉ POSOLOGIQUE:
Afin de réduire la fréquence des réactions défavorables et d'obtenir les meilleurs résultats, un traitement au moyen de SINEMET* doit être adapté à chaque cas particulier et son administration doit constamment répondre aux besoins du malade et être appropriée à son degré de tolérance. Du fait qu'il s'agit d'une association médicamenteuse, l'indice thérapeutique de SINEMET* est plus étroit que celui de la lévodopa seule. En effet, la puissance du produit par milligramme est plus élevée. C'est pourquoi les ajustements de doses doivent se faire petit à petit et les limites posologiques recommandées ne doivent pas être dépassées. Toute manifestation de mouvements involontaires doit être considérée comme un signe de toxicité provoquée par une trop forte dose de lévodopa; on réduira la posologie en conséquence. Le traitement doit donc viser à procurer au malade un maximum de soulagement et à éviter la survenue de dyskinésie.

Amorce de traitement chez les malades n'ayant pas déjà reçu de la lévodopa.
Au début, administrer ½ comprimé une ou deux fois par jour, augmenter de ½ comprimé tous les trois jours, si nécessaire. La dose optimale est de 3 à 5 comprimés par jour, administrés en 4 à 6 prises.

Amorce du traitement chez les malades ayant déjà reçu de la lévodopa.
Interrompre l'administration de la lévodopa seule au moins 12 heures avant d'amorcer le traitement au moyen de SINEMET;* puis, administrer 20 p.c. environ de la posologie quotidienne préalable de lévodopa en 4 à 6 prises.

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

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

*®Marque déposée

PAAB CCPP

SNM-9-475-JA-F

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

Index des annonceurs

Ayerst, Laboratoire
(Amoxil) 1118-1119-1214
(Premarine) 1189-1190-1191
(Inderal) 1207-1208-1209

Boehringer, Ingelheim (Canada) Ltée
(Berotec) 1130-1131
(Persantine) 1133-1134
(Canesten) 1171-1172
(Catapres) 1243-1243a-1244-1244a

Burroughs Wellcome Ltd.
(Sudafed) 1120-1121

Ciba
(Ludiomil) 1144-1186

Collège Royal des médecins et chirurgiens du Canada
(Examens) 1258

Dow Pharmaceuticals
(Nicorette) 1122-1123-1124
(Lorelco) 1136-1137-1199

C. E. Frosst
(Blocadren) 1225-1226-1227

Geigy
(Anturan) 1256-1257
(Anafranil) ..... 4e couv. et 1256

Hoechst Pharmaceuticals
(Topicort) 1238-1239-1255

Hoffmann–La Roche Ltée
(Dalmane) 1165-1222
(Prolopa) 1167-1250

Hôpital Général Chaleur
(Médecin) 1254

Merck Sharp & Dohme Canada Ltd.
(Aldomet) 1151-1152-1153-1154-1155
(Sinemet) 1169-1259

Wm. S. Merrell Co.
(Tenuate) 1156-1157

Pfizer Canada Inc.
(Diabinese) 1149

Sensenbrenner Hospital
(Carrière dans la Ville Modèle).. 1254

Smith Kline & French Canada Ltée
(Diazide) ..... 3e couv. et 1260

E. R. Squibb Ltd.
(Corgard) 1159-1160-1161-1162

Syntex Ltée
(Norinyl) 1127
(Synalar) 1141
(Naprosyn) 1177-1178-1179-1180

Upjohn, Compagnie du Canada
(Motrin) ..... 2e couv. et 1117

Dyazide® Abaisse la tension artérielle et conserve le potassium

Avant de prescrire, veuillez consulter le CPS pour les renseignements généraux. En voici un bref résumé:

POSOLOGIE ADULTE: Hypertension — la posologie d'attaque est d'un comprimé deux fois par jour, après les repas. La dose peut ensuite être augmentée ou réduite, selon les cas. Si deux comprimés par jour, ou plus, sont nécessaires, on les administrera en doses fractionnées. Oedème — la posologie d'attaque est d'un comprimé deux fois par jour, après les repas. Après retour au poids normal, on peut instituer une cure d'entretien d'un comprimé par jour. Ne pas dépasser quatre comprimés par jour.

INDICATIONS: Hypertension légère ou modérée chez les malades accusant de l'hypokaliémie et chez ceux pour qui la déplétion potassique est tout particulièrement dangereuse (digitalisés, par ex.). Les médecins ne sont pas unanimes sur l'occurrence et/ou la signification clinique de l'hypokaliémie chez l'hypertendu traité aux diurétiques du type thiazide seuls, ni sur l'emploi des associations antikaliuriques comme traitement systématique de l'hypertension. Oedèmes liés à l'insuffisance cardiaque globale, à la cirrhose, au syndrome néphrotique; oedème produit par les stéroïdes et oedème idiopathique. 'Dyazide' est précieux chez les oedémateux dont la réaction aux autres diurétiques est inadéquate.

CONTRE-INDICATIONS: Dysergie rénale grave ou évolutive (notamment augmentation de l'oligurie et de l'azotémie) ou accroissement de l'atteinte fonctionnelle hépatique. Hypersensibilité. Potassium sérique élevé. Allaitement.

MISE EN GARDE: Les suppléments potassiques ne doivent pas être employés avec 'Dyazide' car l'hyperkaliémie peut en résulter. On a signalé de l'hyperkaliémie (>5.4 mEq/l) chez divers malades: de 4% chez les moins de 60 ans à 12% chez les personnes de 60 ans et plus — l'occurrence totale étant inférieure à 8%. En de rares cas, on a observé conjointement des troubles cardiaques. Procéder à des dosages périodiques du potassium, surtout chez les personnes âgées, chez les diabétiques ou lorsqu'une insuffisance rénale est soupçonnée ou avérée. Si l'hyperkaliémie se manifeste, cesser l'administration de 'Dyazide' et le remplacer par une thiazide seule. L'occurrence d'hypokaliémie est plus faible avec 'Dyazide' qu'avec les thiazides seules; toutefois, si elle se manifeste, elle peut entraîner une intoxication digitalique.

PRÉCAUTIONS: Effectuer périodiquement des épreuves de laboratoire (azote uréique, électrolytes, par ex.) et un E.C.G., surtout chez les personnes âgées, chez les diabétiques, dans les cas d'insuffisance rénale et chez ceux qui ont accusé de l'hyperkaliémie au cours d'un précédent traitement à l'aide de 'Dyazide'. Il peut se produire un déséquilibre électrolytique, notamment chez les malades soumis à des régimes pauvres en sel ou à de fortes doses de 'Dyazide' pendant de longues périodes. Suivre de près les cirrhotiques aigus pour déceler rapidement tout signe de coma hépatique. On peut observer une rétention d'azote réversible. Les malades doivent être observés régulièrement par suite de l'occurrence possible de dyscrasies sanguines, d'atteinte hépatique ou d'autres réactions idiosyncrasiques. Effectuer les épreuves de laboratoire nécessaires. Des réactions de sensibilisation peuvent se produire chez les malades ayant des antécédents d'allergie ou d'asthme. Il est recommandé de pratiquer des analyses hématologiques périodiques chez les cirrhotiques avec splénomégalie. Ajuster la posologie des antihypertenseurs administrés conjointement. Les effets antihypertenseurs de 'Dyazide' peuvent être accrus chez le malade ayant subi une sympathectomie. L'hyperglycémie et la glycosurie peuvent se produire. Chez les diabétiques, les besoins en insuline peuvent se trouver modifiés. Il arrive qu'apparaissent l'hyperuricémie et la goutte. On a signalé que les thiazides provoquent parfois une exacerbation ou une activation du lupus érythémateux disséminé. On a constaté des altérations pathologiques des parathyroïdes chez des personnes soumises à un traitement prolongé par les thiazides. Le triamtérène peut provoquer une diminution de la réserve alcaline avec possibilité d'acidose métabolique. Il est possible que l'administration de 'Dyazide' provoque une élévation des transaminases. Les thiazides peuvent diminuer la réaction artérielle à la noradrénaline et accroître l'effet paralysant de la tubocurarine; par conséquent, on agira avec circonspection chez des malades sur le point de subir une intervention chirurgicale. Les thiazides traversent la barrière placentaire et se retrouvent dans le lait maternel. Il peut en résulter, chez le foetus ou le nouveau-né, une hyperbilirubinémie, une thrombocytopénie, une altération du métabolisme glucidique et autres réactions indésirables qui se sont produites chez l'adulte. Ne pas prescrire aux femmes enceintes à moins que le médicament ne soit considéré comme essentiel à la santé de la malade.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES: Les effets secondaires suivants sont liés à l'emploi des thiazides ou du triamtérène:
Voies digestives: xérostomie, anorexie, irritation gastrique, nausées, vomissements, diarrhée, constipation, ictère cholestatique, pancréatite, inflammation des glandes salivaires. Les nausées peuvent généralement être évitées en administrant le médicament après les repas. Ne pas oublier que les nausées et les vomissements peuvent aussi indiquer un déséquilibre électrolytique (voir "Précautions").
Système nerveux central: étourdissements, vertiges, paresthésies, céphalées, xanthopsie.
Réactions dermatologiques par hypersensibilité: fièvre, purpura, anaphylaxie, photophobie, éruptions cutanées, urticaire, périartérite noueuse.
Réactions hématologiques: leucopénie, thrombocytopénie, agranulocytose, anémie aplastique.
Réactions cardiovasculaires: l'hypotension orthostatique peut se manifester et peut être aggravée par l'alcool, les barbituriques ou les narcotiques.
Déséquilibre électrolytique (voir "Précautions").
Réactions diverses: hyperglycémie, glycosurie, hyperuricémie, spasmes musculaires, faiblesse, impatience motrice, troubles transitoires de l'accommodation.

PRÉSENTATION: Comprimés orange clair, sécables, monogrammés SK&F E93, en flacons de 100, 500, 1,000 et 2,500. DIN 181528

Dyazide®
25 mg d'hydrochlorothiazide
50 mg de triamtérène
Le choix logique
PAAB CCPP
SK&F Smith Kline & French Canada Ltd. Montréal, Québec H4M 2L6

Hypertension? . . . Hypokaliémie? . . . Fidélité au traitement?

Comment traiter l'hypokaliémie thiazidique?

Dans un récent article, on a constaté que les associations de deux substances pouvaient simplifier le traitement de certains hypertendus.

"Nous avons récemment été portés à prescrire des comprimés contenant une association de diurétiques: un antikaliurique et un dérivé sulfamidé. Cela afin de maîtriser l'hypokaliémie d'origine diurétique sans embarrasser le malade en lui prescrivant, en plus, du potassium." [1]
Postgraduate Medicine, 1976

ou

Dyazide®

(25 mg d'hydrochlorothiazide, 50 mg de triamtérène)

pour abaisser la tension artérielle tout en conservant le potassium.

RENSEIGNEMENTS GÉNÉRAUX COMPLETS SUR DEMANDE.

SK&F
une societe SmithKline

SMITH KLINE &FRENCH CANADA LTD.
Montréal (Québec) H4M 2L6

"Factors Influencing the Choice of Antihypertensive Agents" Postgraduate Medicine, vol. 60, no 1, juillet 1976

QUAND TOUT ESPOIR SEMBLE PERDU.

BIBLIOTHÈQUE NATIONALE DU QUÉBEC
REÇU LE
NOV 7 1979

Anafranil.®

(chlorhydrate de clomipramine)

Lorsque votre antidépresseur habituel ne suffit pas.

Dans les cas de dépression grave ou lorsque votre antidépresseur habituel ne produit pas la réponse désirée, ANAFRANIL peut souvent donner de bons résultats.

ANAFRANIL est assez puissant pour relever l'humeur (souvent en moins de trois à cinq jours)[1] il peut aussi améliorer le sommeil[2] et les dispositions générales du patient.[2]

Au grand déprimé un grand antidépresseur.

Geigy
Dorval, Québec H9S 1B1

G-9003