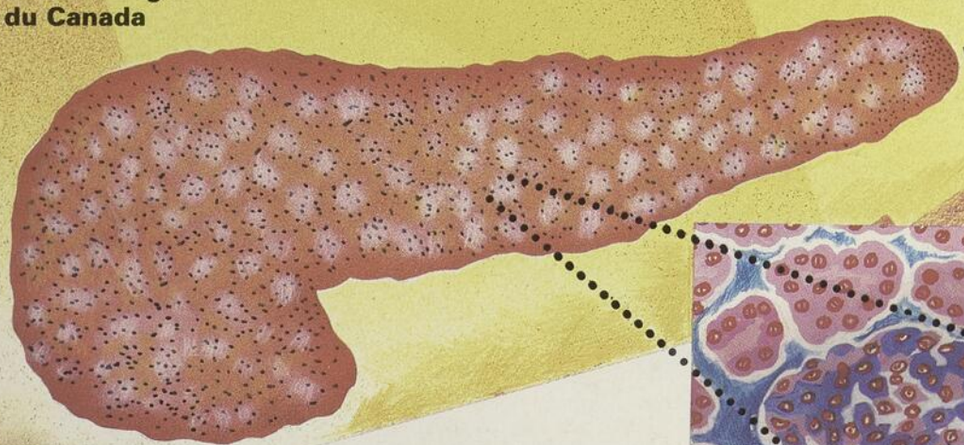
ée en 1872

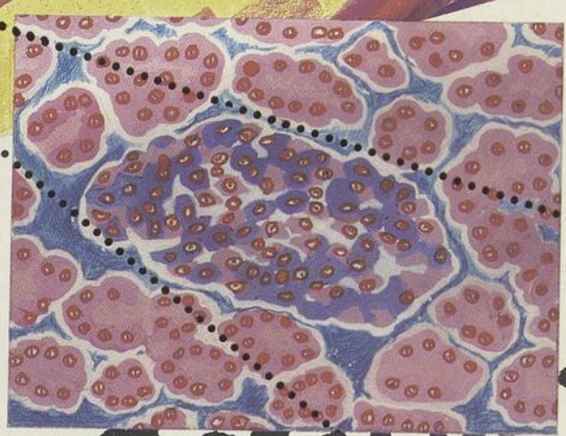
L'Union Médicale du Canada

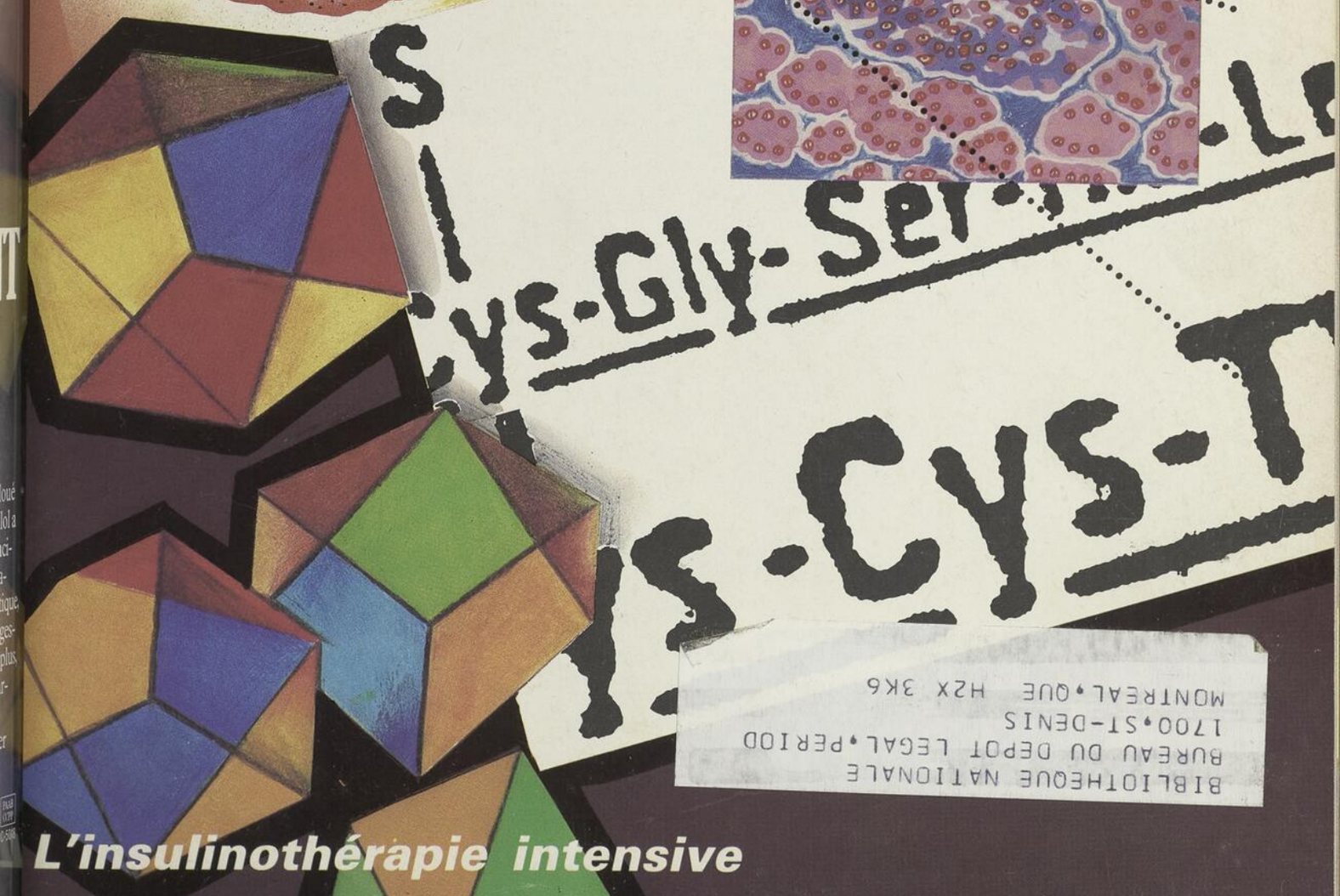
Volume 114
Numéro 10
Octobre 1985

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

En page éditoriale :
- Serge Carrière
- Jacques Letarte
- Marcel J. Mélançon







L'insulinothérapie intensive

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

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

Ativan*

lorazépam

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

NOUVELLE CONCENTRATION: 0.5 mg

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



WYETH 100 1883-1983

Wyeth Ltée
Downsview, Ontario M3M 3A8

*Marque déposée †Marque déposée des Laboratoires Ayerst

Une benzodiazépine compatible et pratique

Renseignements thérapeutiques page 856

PAAB CCPP

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

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

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

Une présence nationale et internationale

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

Des services sur mesure

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

fondée en 1872

L'Union Médicale du Canada

Volume 114
Numéro 10
Octobre 1985

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

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

Conseil de rédaction

Bernard Leduc
Marcel Cadotte
Bertrand Dumais
Michel Dupuis
François Laramée
Jacques Le Lorier
Yves Morin
Claude PetitClerc
Hugh Scott
Hubert Wallot

Équipe de rédaction

Marcel Cadotte, *rédacteur en chef*
Louise Chabalier, *adjointe au rédacteur en chef*
Marcel Rochon, *rédacteur*
Jacques Tremblay, *rédacteur*
A. Normand Pilotte, *graphiste*

Répertorié dans *Current Contents / Clinical Practice* et *Index Medicus*.

Collaborateurs

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

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

Impression:
Imprimerie Coopérative Harpell
1, Pacifique,
Ste-Anne-de-Bellevue, H9X 1C5

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

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

membre du CCAB AMM PAAB CCPP

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

ISSN 0041-6959

Même si le nombre d'antiarthritiques augmente,



entrophen*

(comprimés d'acide acétylsalicylique, USP) à enrobage entéro-soluble au POLYMÈRE 37*

occupe toujours la première place

Pour le traitement de nombreuses affections arthritiques,



pourquoi pas ENTROPHEN* en premier lieu?

Frosst

*Marque déposée

Renseignements thérapeutiques page 875

fondée en 1872

L'Union Médicale du Canada

Volume 114
Numéro 10
Octobre 1985

Notre page couverture



L'illustration de la page couverture invite le lecteur à prendre connaissance du dossier traitant des nouvelles perspectives de l'insulinothérapie intensive. Ce dossier fut réalisé grâce à la collaboration du docteur Jean-Louis Chiasson qui a assumé le rôle de rédacteur délégué.

Tribune éditoriale

L'insulinothérapie intensive : nouvelles perspectives 804
Jacques Letarte

Transplantation — Implantation, aujourd'hui, demain 806
Serge Carrière

La fécondation in vitro 810
Marcel J. Mélançon

Dossier

L'insulinothérapie intensive : nouvelles perspectives

Il faut normaliser la glycémie des diabétiques 813
Jean Pirart

L'insulinothérapie "intensive" chez l'enfant diabétique 821
Pierre François Bougnères

L'insulinothérapie chez la femme enceinte 829
Danielle Monier

La pompe à insuline comme traitement du diabétique insulino-dépendant 837
Jean-Louis Chiasson, Louise Lecavalier Francine Ducros et Pavel Hamet

Travaux et discussions des ateliers :

La mesure de la glycémie à domicile 840
Marcel Lapointe, Sara Meltzer, Louise Tremblay and André Bélanger

La diète et l'insulino-thérapie intensive 841
Claire Robillard, Micheline Poliquin, Denise Lopez et Maurice Verdy

La psychologie et l'insulino-thérapie intensive 841
Nahla Jilwan, Francis Vigué et Rosario Robillard

La pompe à insuline et l'insulino-thérapie intensive 845
Nicole Michon, Pavel Hamet et Jean Mailhot

Les injections multiples et l'alternative à la seringue 846
Daniel Caron, Jean-Pierre Hallé et Raphaël Bélanger

Article spécial

Analyse prospective en fécondation "in vitro" humaine : quelques aspects techniques et éthiques 848
Raymond D. Lambert et Michel A. Fortier

Revue générale

L'ostéoporose 857
Bernard Bissonnette

Les complications cardiovasculaires, le métabolisme des lipoprotéines et les contraceptifs oraux 865
Claude Gagné

Feuille volante

Le carcinome verruqueux du sinus maxillaire... On peut en guérir. Le saviez-vous ? (patho) ... 873
Roger Gareau

Conditions de publication

Les intéressés trouveront ces conditions dans la livraison du mois d'août 1985 à la page 659.

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

BREFS RENSEIGNEMENTS D'ORDONNANCE

NOUVEAU **Lopid** (gemfibrozil) Capsules de 300 mg

Agent antihyperlipidémique

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

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

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

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

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

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

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE
Aucun cas de surdosage n'a été rapporté; si le cas se présentait, des mesures de soutien devr être prises en fonction des symptômes.

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

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

PARKE-DAVIS
Parke-Davis Canada Inc., Scarborough, Ontario

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

fondée en 1872

L'Union Médicale du Canada

Volume 114
Numéro 10
Octobre 1985

Our front cover

The illustration on our front cover is an invitation to read a series of articles on new perspectives in intensive insulin-therapy. Doctor Jean-Louis Chiasson was acting editor in the preparation of this special feature.



Editorials

Intensive Insulin Therapy : New Outlooks 804
Jacques Letarte

Transplantation — Implantation, Today, Tomorrow 806
Serge Carrière

In Vitro Fertilization 810
Marcel J. Mélançon

Special Feature

Intensive Insulin Therapy : New Outlooks

Blood Sugar Should be Normalized in Diabetic Patients 813
Jean Pirart

Intensive Insulin Therapy in the Diabetic Child 821
Pierre François Bougnères

Intensive Insulin Therapy During Pregnancy . 829
Danielle Monier

Effect of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Versus Multiple Injections on Diabetic Complications in IDDM 837
Jean-Louis Chiasson, Louise Lecavalier Francine Ducros and Pavel Hamet

Report on Workshop Discussions :

Home Blood Glucose Monitoring 840
Marcel Lapointe, Sara Meltzer, Louise Tremblay and André Bélanger

Diet and Intensive Insulin Therapy 841
Claire Robillard, Micheline Poliquin, Denise Lopez and Maurice Verdy

Psychology and Intensive Insulin Therapy 841
Nahla Jilwan, Francis Vigué and Rosario Robillard

Insulin Pump and Intensive Insulin Therapy .. 845
Nicole Michon, Pavel Hamet and Jean Mailhot

Multiple Injections and Other Alternative to the Seringue and Needle 846
Daniel Caron, Jean-Pierre Hallé and Raphaël Bélanger

Special Article

Prospective Study of "In Vitro" Fertilization in the Human : Some Technical and Ethical Considerations 848
Raymond D. Lambert and Michel A. Fortier

General Review

Osteoporosis 857
Bernard Bissonnette

Cardiovascular Complications, Lipoprotein Metabolism and Oral Contraceptives 865
Claude Gagné

Clip and Save

Verrucous Carcinoma of Maxillary Sinus. Did You Know it can be Cured ? (patho) 873
Roger Gareau

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

Jacques Letarte[1]

L'insulinothérapie intensive : nouvelles perspectives

Lors du symposium de la section professionnelle de l'Association du diabète du Québec tenue en juin 1984, un travail intensif d'étude sur l'insulinothérapie intensive, tant en scéances plénières qu'en ateliers, a été réalisé. Cette journée a permis à ses nombreux participants d'évaluer en profondeur les divers aspects de la diabéto-thérapie chez l'adulte et chez l'enfant.

Le long débat qui a entouré durant de nombreuses années l'effet du contrôle glycémique sur l'avenir du diabétique semble heureusement tirer à sa fin. En effet, les discussions interminables opposant les tenants de la rigueur et du laisser-aller dans l'approche thérapeutique semblent maintenant devoir être choses du passé grâce aux efforts inlassables de multiples groupes de chercheurs qui, au cours des dernières années, ont soumis cette question à une évaluation objective et en ont scruté les multiples aspects.

Le docteur Jean Pirart a su nous faire profiter de sa vaste expérience et nous démontrer comment, tant chez l'humain que chez l'animal, les complications à moyen terme et à long terme du diabète sont rares et minimes aussi longtemps que la glycémie circadienne reste normale. Ses études prospectives s'étendant sur plus de 35 ans ont bien confirmé que tant que la glycémie reste normale il n'y a pratiquement pas de complications. Elles démontrent de façon claire que c'est le nombre d'années de mauvais contrôle et non celui écoulé depuis le diagnostic qui ont un impact sur les complications. Un fait important est que la gravité intrinsèque du diabète ne semble jouer aucun rôle de sorte que le mauvais contrôle du diabète, qu'il soit chez un patient insulino-dépendant ou non, apporte les mêmes types et la même intensité de complications. Par ailleurs, les complications une fois bien installées ne répondent que très peu au contrôle glycémique. Il faut également souligner que d'autres facteurs aggravants peuvent également jouer dans la vitesse de développement de ces complications.

Les études rapportées par le docteur Chiasson et ses collaborateurs ont permis de mettre en évidence que de nouvelles approches permettent un contrôle nettement plus adéquat de la glycémie et une normalisation de l'hémoglobine glycosylée que ce soit grâce à l'utilisation de l'infusion continue ou d'injections multiples. La conduction nerveuse s'améliore et la protéinurie diminue de façon significative chez les patients mieux contrôlés. Il va de soi qu'une telle approche thérapeutique exige une très grande disponibilité de l'équipe soignante.

La femme enceinte diabétique présente un problème complexe de par ses modifications métaboliques intrinsèques ainsi qu'à cause des effets du contrôle glycémique sur le foetus. Le docteur Monier nous a démontré l'importance de ce problème ainsi que l'efficacité de son approche thérapeutique sur le contrôle glycémique. Cette approche, choisie en fonction de la gravité du diabète, s'est soldée par une réduction sensible de la morbidité néonatale. Tout comme le docteur Chiasson, le docteur Monier n'a pu démontrer que l'usage de la pompe à insuline était préférable aux injections multiples. L'importance du contrôle de la glycémie durant le travail et l'accouchement à cause notamment de ses répercussions sur le foetus a été à nouveau soulignée.

Les contraintes particulières de l'insulinothérapie intensive chez l'enfant diabétique ont été discutées par le docteur Bougnières, notamment son acceptabilité et son efficacité à long terme. Le caractère multi-factoriel du contrôle diabétique a été mis en évidence. Son expérience récente a démontré clairement qu'une approche plus rigoureuse est réaliste. La mesure de l'hémoglobine glycosylée, permettant une évaluation intégrée du contrôle glycémique au cours des derniers mois, est un instrument d'une grande utilité. À nouveau, l'importance de la disponibilité de l'équipe soignante a été soulignée avec force, notamment son engagement dans l'enseignement répété des relations insulino-thérapie et cycles glycémiques. Les répercussions tant physiques que psychologiques de diverses approches thérapeutiques intensives y compris l'utilisation de la pompe à infusion continue ont été soulignées.

Cinq ateliers touchant aux divers aspects de la diabétothérapie ont permis de mettre en évidence les difficultés inhérentes à la vie du diabétique mais surtout de mettre de l'avant plusieurs solutions.

Il est bien entendu qu'une telle session n'a pu résoudre tous les problèmes et qu'elle a soulevé une foule de questions pour lesquelles il n'existe actuellement pas de réponse satisfaisante. Pour ailleurs, elle a permis la mise en commun d'expériences très valables provenant de milieux divers et permettant en fin de compte à chacun d'y trouver son profit.

De cette journée est ressorti très clairement le fait que le diabète, quelle qu'en soit la forme, est une maladie excessivement grave dont les complications peuvent heureusement être amoindries grâce à une collaboration patient — thérapeute qui se doit d'être soutenue et empreinte d'une intense confiance réciproque. La nécessité de développer des cliniques de jour et d'améliorer la disponibilité des équipes soignantes est apparue à tous les participants. Nous sommes convaincus que les lecteurs seront sensibilisés à l'importance que revêt le contrôle judicieux, soutenu du diabète et souhaitons que notre population de diabétiques puisse bénéficier rapidement de l'impact de cette journée et de ce dossier de l'Union médicale du Canada.

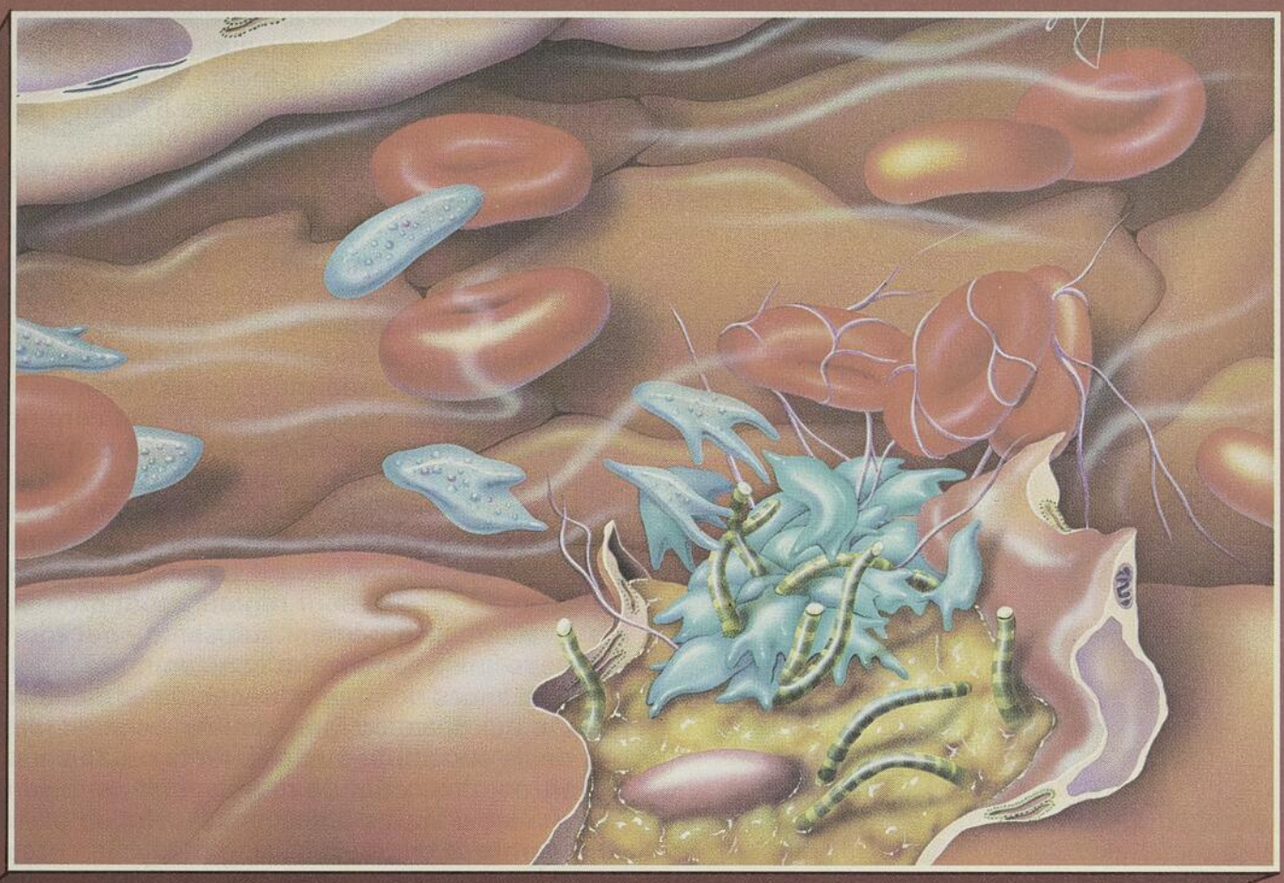
1) M.D., président 1983-84, section professionnelle de l'Association du diabète du Québec.

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

Asasantine®, un choix judicieux pour traiter vos coronariens

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

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



Asasantine®
normalise la réactivité plaquettaire

« Par son association à l'AAS, la dipyridamole (Persantine*) tire avantage de l'action potentialisatrice des deux médicaments pour contrecarrer, à des doses plus faibles, le métabolisme anormal des plaquettes à ses différentes phases; d'où, la réalisation d'une plus grande économie, d'une meilleure tolérance et d'une plus complète absorption de la dipyridamole (Persantine*). »[3]

Asasantine®
Persantine 75 mg / AAS 330 mg
1 capsule t.i.d.

*Marque déposée

Boehringer Ingelheim

PAAB CCPP

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

Renseignements thérapeutiques page 864

Serge Carrière[1]

Transplantation-Implantation aujourd'hui, demain



Depuis quelques années, l'Association des médecins de langue française du Canada (AMLFC) a consacré ses congrès scientifiques annuels à des aspects spécifiques de la médecine qui, à cause de leurs développements rapides engendraient un intérêt particulier chez les professionnels de la santé. Si le thème "transplantation-implantation" a été choisi pour le 57e congrès de l'Association, c'est qu'il représente non seulement un aspect de la médecine de demain mais également une réalité quotidienne que côtoie l'ensemble de la population médicale. Les actes médicaux reliés directement aux transplantations et implantations sont la responsabilité d'un petit groupe de professionnels spécialisés dans des secteurs de pointe de la médecine. Il n'en reste pas moins que chaque médecin est régulièrement appelé à faire face à des maladies qui, comme moyen thérapeutique, nécessiteront à court ou à moyen termes une transplantation ou autre technique du même genre. De plus, des patients de toutes les régions du pays sont porteurs de transplants ou implants et sont susceptibles de consulter des médecins de leur région à tout moment. Cette raison est sûrement suffisante pour motiver les médecins à renouveler constamment leurs connaissances dans ce domaine de la médecine, mais le but de ce congrès de l'Association n'est pas de se substituer aux différents organismes qui offrent des cours de recyclage et de mise à jour. Il vise d'autres objectifs, tel celui de procurer aux membres de la profession médicale l'occasion d'une réflexion sur le problème actuel des transplantations et implantations autant dans leurs aspects scientifiques qu'éthiques et économiques. De plus, ce congrès tentera de faire prendre connaissance aux participants des développements les plus récents et des principales avenues de développement à court et à moyen termes dans le domaine des transplantations et implantations. Ce congrès ne vise donc pas l'acquisition par les participants de connaissances

1) M.D., F.R.C.P. (C), président du 57e congrès de l'Association des médecins de langue française du Canada. Président du Fonds de recherche en santé du Québec. Directeur du département de physiologie, faculté de médecine, Université de Montréal.

d'application immédiate à leurs problèmes quotidiens mais bien une occasion de réflexion sur l'évolution de la médecine et de prise de conscience de l'engagement non seulement scientifique mais également social que tout professionnel de la santé doit développer s'il veut demeurer maître des événements et non pas se retrouver à leur remorque.

Dans cette perspective, l'AMLFC croit, à juste titre, que ce congrès s'adresse non seulement à tous les professionnels de la santé déjà engagés dans la pratique de leur profession mais également aux étudiants dans les différentes disciplines de la santé, afin de les sensibiliser aux problèmes de la médecine d'aujourd'hui et de leur faire entrevoir les perspectives d'avenir.

Ce congrès sera l'occasion de se rendre compte que plus la médecine évolue et plus on aurait tendance à croire qu'elle devient l'apanage d'un groupe de plus en plus restreint de spécialistes, plus au contraire, elle remet en question des principes fondamentaux d'orientation d'une société qui ne peuvent laisser indifférents les membres de la profession médicale en particulier.

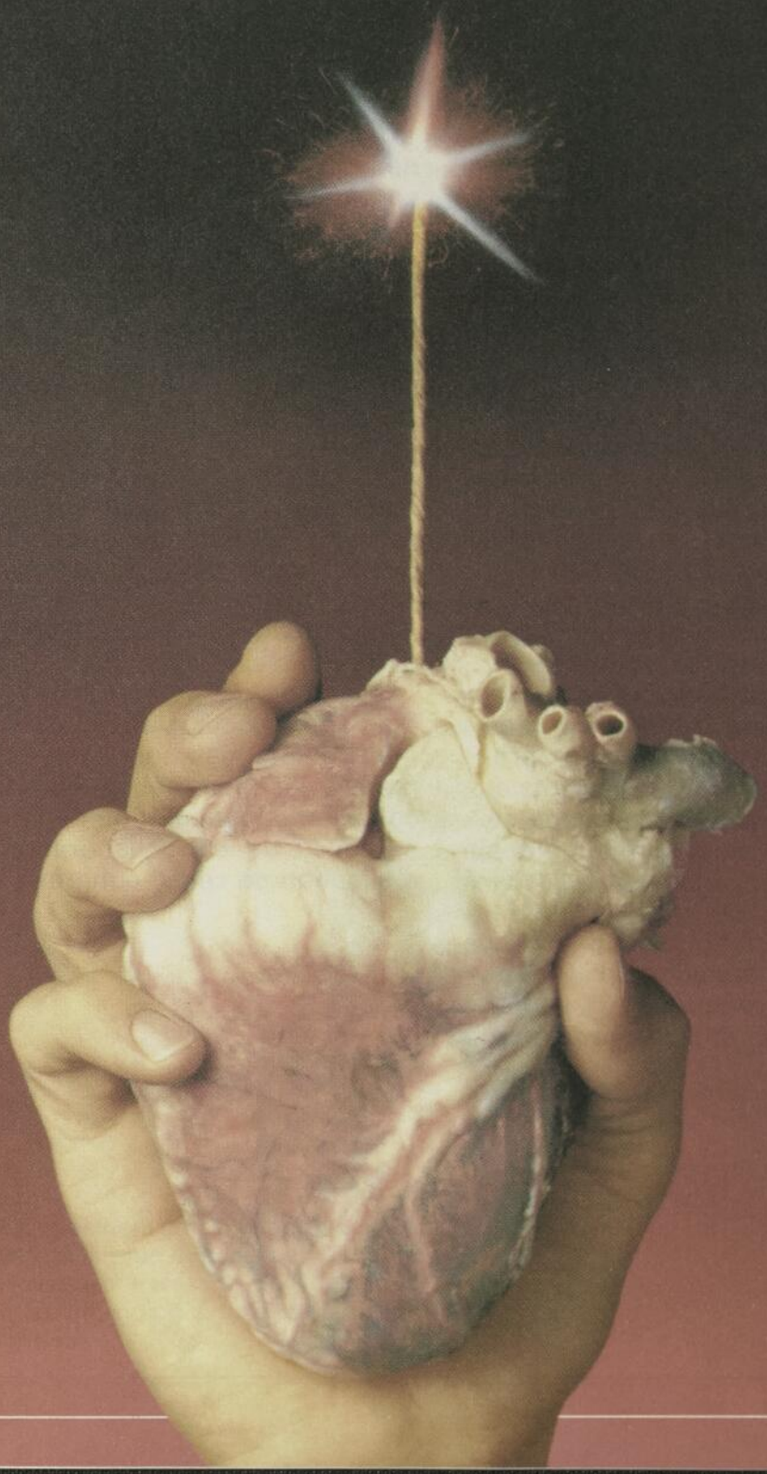
Les membres du comité d'organisation du 57e congrès ont préparé un programme qui réunit des scientifiques de grande compétence et expérience dans les domaines des greffes de tissus et d'organes et des implants en leur indiquant clairement les objectifs poursuivis. Ils sont bien au fait qu'ils ne doivent préparer leur présentation ni en fonction de sur-spécialistes ni en fonction de médecins répondant en première ligne aux problèmes des patients receveurs de transplants et implants, mais bien en fonction d'un groupe de professionnels en santé qui veut faire le point sur ses connaissances dans ce domaine et réfléchir à son engagement.

Le programme scientifique comprend aussi bien des problèmes fondamentaux d'immunologie que des problèmes pratiques de transplantations et implantations tout en laissant place aux problèmes éthiques et socio-économiques engendrés par ces activités. Des conférenciers de cinq différents pays ont accepté avec enthousiasme notre invitation et nous comptons sur une participation égale autant des membres de l'Association que des autres médecins, des professionnels de la santé et des étudiants. Les doyens des facultés de médecine ont d'ailleurs répondu très positivement à l'invitation de l'AMLFC en encourageant fortement la participation des étudiants à ce congrès, soit en l'intégrant à leurs activités normales ou par d'autres moyens.

Ce congrès sera également une occasion de permettre au grand public de se rendre compte de l'évolution accomplie dans ce domaine de la médecine de remplacement et de mieux comprendre en même temps la complexité de ce secteur d'activités médicales. Nous espérons également que le public comprendra qu'au-delà des problèmes pratiques auxquels sont confrontés les professionnels de la santé dans cette médecine d'aujourd'hui et de demain, des problèmes d'une envergure toute autre apparaissent également et qu'il ne demeurera pas indifférent devant ces questions dont il doit lui aussi participer à la solution. Nous espérons beaucoup des échanges qui pourront s'établir lors des rencontres avec le public et aussi avec les média d'information dont la collaboration très importante nous est déjà acquise.

Comme président de ce congrès, je ne puis que féliciter l'AMLFC de son initiative de permetttre la tenue annuelle de telles assises et remercier les membres du comité organisateur, du conseil d'administration de l'AMLFC et de la permanence, de leur collaboration indispensable à la réalisation de ce 57e congrès-exposition.

Quand les taux lipidiques anormaux signalent un risque...



Lopid*
(gemfibrozil)

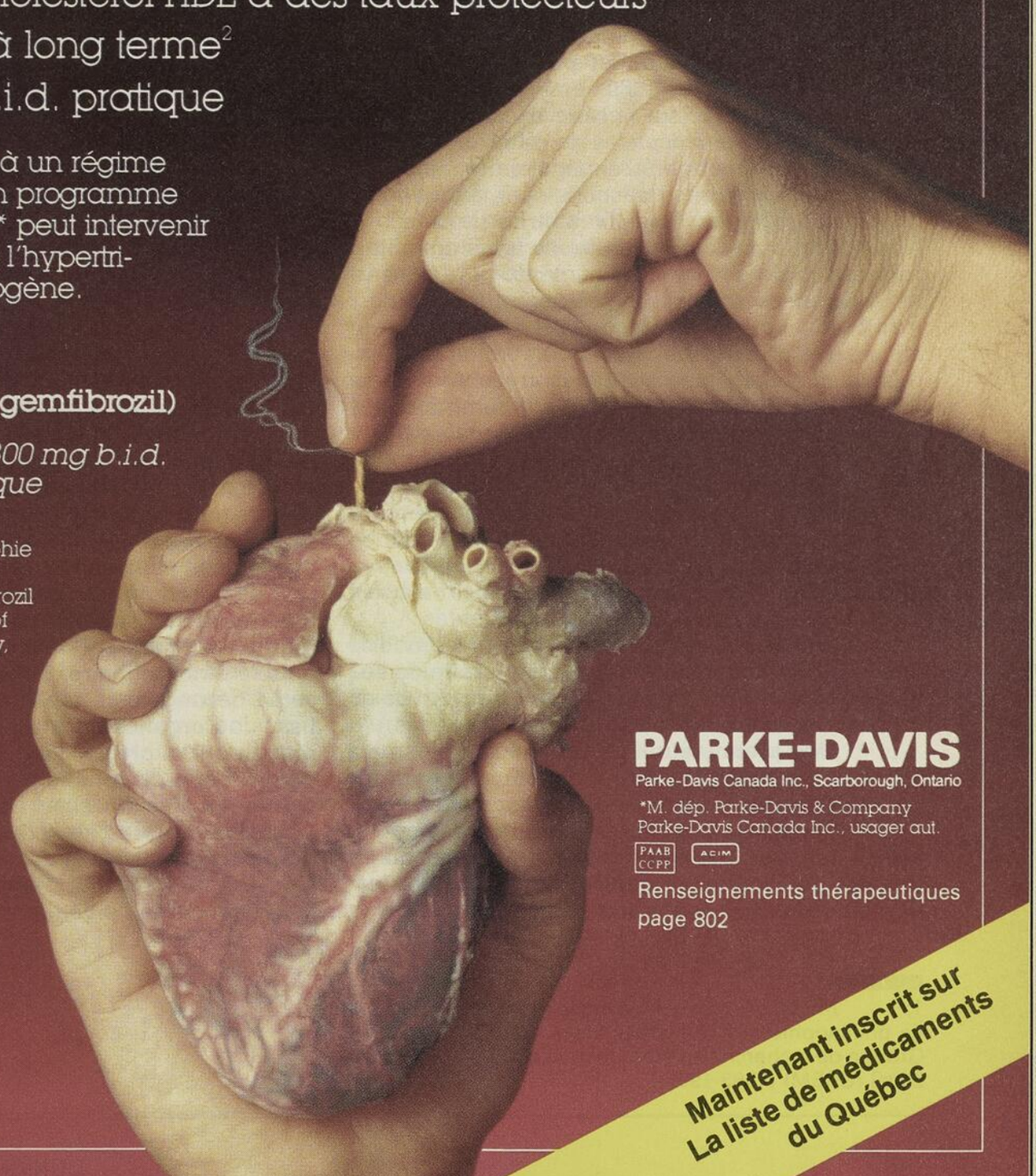
Le régulateur lipidique offrant l'avantage des HDL réduit ce risque

- abaisse les triglycérides, les VLDL et les LDL[1]
- hausse le cholestérol-HDL à des taux protecteurs[1]
- bien toléré à long terme[2]
- posologie b.i.d. pratique

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

Lopid* (gemfibrozil)

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



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

PARKE-DAVIS
Parke-Davis Canada Inc., Scarborough, Ontario
*M. dép. Parke-Davis & Company
Parke-Davis Canada Inc., usager aut.

PAAB CCPP ACIM

Renseignements thérapeutiques page 802

Maintenant inscrit sur La liste de médicaments du Québec

Marcel J. Mélançon[1]

La fécondation in vitro

La naissance du premier "bébé-éprouvette" québécois fécondé au Centre hospitalier de l'Université Laval (CHUL), n'a pas fait les manchettes internationales comme celle du bébé Brown (Angleterre, 1978). Les effets de surprise et de nouveauté sont passés. Mais, plus profondément, la conscience collective a établi, en quelques années, un consensus sur la fécondation in vitro (FIV) dans son application clinique à but reproductif : elle est moralement et socialement acceptée. Elle n'est plus considérée comme une aventure scientifique hautement controversée, mais comme un bienfait pour l'humanité. Elle fait désormais partie de nos moeurs reproductives.

Une comparaison des publications en éthique avant et après 1980 semble indiquer une nouvelle géographie sur la carte des préoccupations morales. Deux décades de réflexion collective et la confrontation à l'expérience montrent d'abord que certaines questions sont, à toutes fins utiles, résolues. Ainsi, la maîtrise de la technique et la réussite de la méthode (plus de mille naissances dans le monde) démontrent que les risques pour la patiente et pour le futur enfant manipulé au stade embryonnaire, sont moins élevés que prévus. De plus, l'intervention dans la reproduction humaine n'est plus jugée en termes de rapports de force entre Dieu et l'homme ou d'abus du pouvoir *(Playing God in the laboratory, Come, let us play God),* mais est perçue comme une collaboration à un même projet. Le contexte de l'infertilité justifie qu'on puisse moralement séparer la reproduction de la sexualité. Les publications actuelles reprennent cependant, et avec plus d'acuité encore, les deux questions majeures du statut moral de l'embryon humain et les conséquences sociales à long terme de la FIV. Il en émerge maintenant une troisième, celle de l'utilisation de la FIV à des fins non reproductives et de ses applications à d'autres biotechnologies.

Une première utilisation, qui semble imminente, serait la production d'embryons pour régénérer les tissus ou organes adultes déficients. Elle a déjà donné des succès chez des mammifères inférieurs. Ces cellules embryonnaires ou foetales deviendraient un levier puissant dans le domaine clinique pour pallier notamment certaines transplantations d'organes, la pénurie des donneurs et le rejet immunologique. Si cela s'avérait tel, il n'est pas impensable de prévoir des pressions de la part de patients et de cliniciens pour une telle utilisation des embryons. Il en est déjà ainsi pour la recherche expérimentale en embryologie, en tératologie ou en cancérologie. La limite pour la culture des embryons avait été fixée à 14 jours, période où le processus de l'implantation est habituellement complété. On a demandé de l'étendre à 21, puis à 30 jours. Il y a donc un changement de cap : il ne s'agit plus de les créer pour la gestation, ni d'utiliser les surnuméraires non transplantés pour améliorer la méthode reproductive, il s'agit de les produire et de les cultiver pour d'autres desseins que celui de réaliser leur raison d'être et leur finalité naturelles. Un problème éthique majeur est soulevé ici : celui de l'embryon qui deviendrait, dans un cas, "un médicament", et dans l'autre "de la matière première" pour la recherche et pour l'expérimentation.

La congélation des embryons (trois naissances connues à date), du sperme et bientôt des ovules, rend possible leur conservation pour des décennies, voire indéfiniment. Suffisamment répandue, elle amènerait une modification profonde des structures de la parentalité/filiation, de la famille et des liens entre humains. Combinée au phénomène des "mères porteuses", de nouveaux réseaux de circulation de gènes seraient créés en dehors de la lignée généalogique traditionnelle. Des jumeaux d'âge différent pourraient naître à des années de distance. Le clonage par séparation des blastomères, déjà appliqué en pratique vétérinaire, est suggéré par plusieurs pour permettre à l'enfant FIV de disposer de son propre double embryonnaire. En cas d'accident, celui-ci serait décongelé et implanté, pour y prélever les tissus ou organes en cours de gestation. La technique pour la présélection du sexe embryonnaire pourrait être disponible bientôt à des fins thérapeutiques ou culturelles. Un développement plus poussé des utérus artificiels permettrait la gestation extracorporelle si des impératifs l'exigeaient.

Une troisième catégorie d'application de la FIV concerne l'ingénierie génétique. Elle pour-

1) Ph. D., chercheur en éthique médicale à la faculté de philosophie de l'Université Laval. Coordonnateur du Groupe de recherche en éthique médicale de l'Université Laval (GREM) (1983-1985).

rait transformer la nature humaine : la maîtrise progressive du langage de l'ADN et de la microtechnologie donne le pouvoir non seulement de rectifier des déficiences génétiques par "chirurgie génétique", mais de modifier le code du zygote par injection de gènes étrangers. Ce type de manipulation a déjà été sous interdit. L'hypothèse d'adapter la taille humaine pour les vols spatiaux a déjà été émise ; il n'est pas absurbe de prévoir que celle de préparer un type d'hommes pour répondre aux environnements de "Nouveaux mondes" la suivra, lorsque la colonisation de l'espace se fera sentir. Le croisement chimère homme/animal pour exécution de tâches spécialisées ou dangereuses, a déjà été suggéré. Des chimères humanoïdes, déjà anticipées par la mythologie grecque, n'apparaissent plus impensables.

La FIV engendre donc de nouvelles générations de biotechnologies, toutes réalisées chez l'animal et parfois chez l'homme, d'autres techniquement réalisables. Combinée avec les récentes découvertes des quatre grandes révolutions en reproduction, en génétique, en neurologie et en immunologie, la FIV à but non reproductif démarque une ligne de départ qui a été comparée à celle de la fission de l'atome en physique. Une seconde architecture de la vie, de la vie humaine et de l'homme est réalisable, et l'embryon humain - ou, en termes neutres de laboratoire "le tissu embryonnaire" - apparaît comme une clef de voûte pour cette architecture. Biosciences et biotechnologies donnent à l'homme le pouvoir de transformer et de s'auto-transformer. Le techniquement possible est assuré ou assurable, l'éthiquement souhaitable reste à déterminer. Le "comment faire ?" semble acquis ou en voie de l'être, mais les "pourquoi faire ?", "quel triage faire ?" et "dans quel sens faire ?" sont à établir et ils relèvent de la bioéthique. Cela donne à penser et à décider. Des scientifiques, conscients de la nature du "matériau" sur lequel ils travaillent, de la portée de ces biotechnologies pour les générations futures, et des problèmes éthiques soulevés, se sentent la responsabilité d'en informer la société. Ils réclament qu'on définisse le statut moral de l'embryon humain et qu'on fasse des choix de société. Les biologistes R.D. Lambert et M.A. Fortier, dans le présent numéro de l'Union médicale du Canada, sont de ceux-là.

La définition du statut moral de l'embryon est urgente, puisqu'il est la condition sine qua non pour juger de l'éthique de l'entreprise de certaines recherches et de l'application de certaines biotechnologies. Cette question complexe est le lieu de convergence de discours multiples, ceux de la science et ceux des consciences. Elle relève, en dernier ressort, des discours méta-biologiques des sciences humaines (éthique, droit, philosophie, théologie, anthropologie, etc). Ces dernières devront cependant intégrer dans leurs réflexions et dans leurs décisions les fondements biologiques qui, parce qu'empiriques, établissent des jugements de fait sur lesquels et en relation avec lesquels des jugements de valeur peuvent être prononcés. Observer le phénomène-embryon appartient à la biologie, décider du cours de notre action envers lui relève de l'éthique.

Les nouvelles données biologiques apprennent notamment les six faits suivants : la transmission de la vie humaine se fait à l'occasion du processus continu de la reproduction, la fécondation n'y est qu'une étape, l'implantation en est une autre tout aussi décisive, l'individualisation n'est pas nécessairement acquise à la fécondation, le taux de perte naturelle d'embryons serait de l'ordre de 70%, le zygote a tout le potentiel, si les circonstances sont favorables, pour devenir un être humain. Mais l'embryon au stade de préimplantation est-il ou doit-il être considéré comme une personne humaine avec les droits correspondants ? La science est parvenue à sa frontière.

Les discours méta-biologiques des sciences humaines sont multiples et complexes. Les courants philosophiques, théologiques, sociaux, ne sont pas homogènes dans nos sociétés pluralistes. Ils s'inscrivent dans les cultures et s'enracinent dans les traditions historiques différentes. Les présupposés idéologiques divergent ; des visions dynamiques, statiques, dualistes, s'entrecoupent. Des notions religieuses d'âme ou de réincarnation entrent dans la discussion. Des intérêts sociaux se mêlent au débat. Bref, il est probable qu'aucune position particulière ne

puisse s'imposer inéluctablement aux autres. Les arguments qui apparaîtront les plus probants réaliseront seuls un certain consensus. Car, tout comme pour les critères du décès de la personne, la définition du statut de l'embryon sera le lieu d'une décision morale collective qui devra en évaluer l'impact sur le sens et le respect de la vie humaine.

Quelle qu'en soit l'issue, des questions ontologiques devront être résolues, car des positions morales différentes en découleront avec des conséquences correspondantes pour la recherche, l'expérimentation et l'application des biotechnologies. Réduisant le débat à sa plus simple expression, quitte à ce qu'elle apparaisse simpliste, les deux hypothèses suivantes peuvent être émises. Si, d'une part, l'embryon est une personne ou est reconnu comme une personne à la fécondation, alors il faut lui attribuer le statut correspondant avec les droits moraux et légaux des personnes. Resterait à définir ce qu'on entend par "personne" ou "personne potentielle". Néanmoins, on devrait appliquer quatre grands principes moraux : "Tu ne tueras point l'innocent !" (le décalogue) ; la personne est inviolable ; on ne peut se servir d'un sujet pour en faire un objet ni d'une fin en soi pour en faire un moyen (Kant) ; l'intentionnalité des agents moraux ne change en rien la nature d'une personne. Bref, l'application de la FIV à des fins non reproductives serait moralement irrecevable. Si, d'autre part, le zygote ou le blastocyste était condiséré comme *de la* vie humaine encore indifférenciée, au stade de la pré-individualisation, donc au stade pré-personnel, alors les perspectives morales pourraient être différentes. On lui devrait certes un profond respect à cause de son potentiel et un statut moral différent des gamètes pré-fécondation puisqu'une nouvelle étape a été franchie dans le processus de l'hominisation et qu'une nouvelle actualisation de la potentialité lointaine s'est effectuée. Mais ce respect n'impliquerait pas nécessairement les droit moraux et légaux attribués aux personnes. Des raisons majeures pourraient, dans cette hypothèse, justifier que des embryons soient utilisés à des fins autres que reproductives. Les droits et les nécessités des personnes actuelles primeraient sur *de la* vie humaine pré-personnelle. Position morale à la fois soutenable et critiquable. D'autres positions pourraient aussi être soutenues. Quoi qu'il en soit des hypothèses, il faudra définir ce statut préalablement à l'application de la FIV à d'autres biotechnologies, si l'on veut agir en personnes responsables. Et ce, dans des délais raisonnables pour que la pratique ne décide pas avant la réflexion.

Une prise de conscience, une réflexion et une action collectives s'imposent pour les chercheurs, les sciences humaines et la collectivité. Les chercheurs doivent se sentir responsables de leurs recherches et informer la société sur les enjeux de leurs découvertes. Sciences humaines et biosciences doivent décloisonner leurs spécialités respectives, trouver un langage commun pour communiquer, et s'engager dans la réflexion interdisciplinaire. La collectivité doit décider en dernier ressort, puisqu'il y va de son avenir, et son consentement ou son refus doivent être éclairés par les chercheurs et les groupes de recherche multidisciplinaires. Elle ne peut se dérober à cette responsabilité pour s'en remettre à des individus ou à des groupes d'individus. Voilà les trois impératifs catégoriques de la fin du XX^{e} siècle qui s'imposent pour assumer une gestion responsable de la vie et de la vie humaine.

Il faut normaliser la glycémie des diabétiques

Jean Pirart[1]

Résumé

Le diabète entraîne des complications spécifiques. Certaines sont rares comme la cataracte diabétique vraie. D'autres sont très fréquentes : la neuropathie, la microangiopathie en particulier rétinienne et rénale, l'embryopathie, l'épuisement des cellules beta du pancréas. Ces complications peuvent être invalidantes, voire mortelles.

Elles sont des conséquences directes de l'hyperglycémie chronique et nous commençons à comprendre pourquoi. Elles ne sont pas nettement liées à l'âge, ni à la constitution génétique, ni à la gravité intrinsèque du diabète. La durée de l'hyperglycémie permanente joue un rôle essentiel dans l'apparition des dégénérescences des fibres nerveuses et des petits vaisseaux. Le degré d'hyperglycémie circadienne est également déterminant pour chacune des complications spécifiques. Il en conditionne l'apparition et en influence l'évolution, comme l'ont montré de nombreuses études expérimentales, épidémiologiques et cliniques.

Sans attendre de nouveaux progrès dans le traitement du diabète, nous devons tout mettre en oeuvre pour atténuer, dès son début, l'hyperglycémie de nos diabétiques, en utilisant les moyens simples dont nous disposons. Nous pouvons ainsi prévenir les complications les plus invalidantes et les plus meurtrières.

Les diabétiques détériorés méritent aide et compassion. Une résection endoscopique de l'urètre pourra pallier la rétention due à leur parésie vésicale. Une prothèse pénienne atténuera peut-être l'humiliation d'un homme atteint d'impuissance par neuropathie autonome. La perte catastrophique de la macula sera peut-être évitée en détruisant davantage de vastes surfaces de la rétine ischémiée et moribonde. L'hémodialyse et la dialyse péritonéale apporteront leurs lourdes contraintes acceptées dans l'angoisse de la mort prochaine et dans l'espoir d'une transplantation. Et si celle-ci se réalise jamais, elle apportera son cortège de déceptions chirurgicales, infectieuses et immunologiques, et l'éventualité que le rein greffé ne subisse à la longue le sort des reins déchus.

Tout cela aurait pu être évité si le diabète avait été correctement désucré dès son début et tout au long de sa course. Vraiment, il faut corrigé l'hyperglycémie.

Cette correction supprime les symptômes, guérit les infections cutanées à levures, prévient la gingivite, l'alvéolite et la perte des dents, réduit le risque des infections urinaires. Aucun effort ne doit être épargné au cours de la grossesse puisqu'on sait que son issue heureuse dépend de la quasi-normalisation de la glycémie maternelle pendant toute la portée et dès avant la conception.

La correction de l'hyperglycémie normalise les métabolites et les triglycérides, les sécrétions de glucagon et d'hormone de croissance, les performances des leucocytes qui trouvent, capturent et tuent mieux les microbes, et des gloubules rouges qui doivent être assez souples pour se faufiler dans des capillaires dont la lumière est inférieure à leur propre diamètre et n'avoir pas trop d'affinités pour l'oxygène qu'ils doivent livrer aux tissus. L'atténuation de l'hyperglycémie tend aussi à normaliser les performances des axones (qui retrouvent leur vitesse de conduction normale) et des glomérules hyperfiltrants et trop poreux (qui vont retrouver leurs propriétés physiologiques normales). La normalisation de la glycémie a enfin pour effet de ramener à son épaisseur normale la membrane basale des capillaires des muscles qui s'était élargie au cours des premières années d'un diabète grave.

Il faut des années d'hyperglycémie bien documentée pour qu'apparaissent une neuropathie ou une microangiopathie glomérulaire ou rétinienne typiques. Sans hyperglycémie, elles n'apparaîtront pas, même chez les

1) Secrétaire de l'Association belge du diabète, chef du service d'endocrinologie-nutrition, hôpital César De Paepe, Bruxelles.

Mots-clés :
Contrôle glycémique, complications du diabète.

Article reçu le : *5.3.85*
Avis du comité de lecture le : *10.4.85*
Acceptation définitive le : *22.5.84*

proches parents, même chez les jumeaux vrais de diabétiques avérés.

Quelques années après une transplantation, si le diabète est mal désucré, le rein normal d'un donneur non diabétique montre des lésions glomérulaires et artériolaires caractéristiques du diabète.

Les patients qui ont une simple intolérance au glucose ont, par définition, une glycémie normale à distance du dernier repas. Chez beaucoup d'entre eux, la glycémie reste même normale pendant la plus grande partie de la journée. Elle ne monte trop haut que pendant 2 ou 3 heures après des repas glucidiques trop copieux. Aussi longtemps que ces cas de diabète restent "limite", la glycémie circadienne reste pratiquement normale.

Il en est de même chez les diabétiques avérés, hyperglycémiques à jeun, qui développement une rémission.

Dans ces deux groupes — diabète limite et rémission de diabète franc — n'apparaissent, même après beaucoup d'années, ni neuropathie, ni rétinopathie, ni glomérulosclérose franches. Les rares anomalies constatées restent discrètes et non évolutives aussi longtemps que la glycémie circadienne reste normale.

Chez des animaux rendus diabétiques expérimentalement, il faut une hyperglycémie permanente pour provoquer le ratatinement des axones et leur démyélinisation ou pour engendrer des anomalies des petits vaisseaux de la rétine ou du rein. Les anomalies rénales disparaissent si une greffe d'îlots guérit le diabète chez ces animaux d'expérience.

Chez l'homme, au commencement vrai (prouvé) de la maladie diabétique, il n'y a pas de microangiopathie et même, la membrane basale des glomérules n'est pas épaissie.

Chez les patients atteints de diabète franc, de nombreuses études rétrospectives de type transversal ("cross sectional") ont montré que la neuropathie et la microangiopathie étaient fortement déterminées par l'intensité et la durée de l'hyperglycémie.

Quelques études prospectives ont donné des corrélations encore plus démonstratives concernant non seulement la prévalence des lésions dégénératives (c'est-à-dire leur fréquence dans chaque tranche de durée), mais également leur incidence annuelle (c'est-à-dire leur taux d'apparition dans un échantillon certainement indemne jusqu'à ce moment) ainsi que leur évolution (c'est-à-dire leur tendance à l'aggravation ou parfois à l'atténuation. Prévalence, incidence, évolution sont très nettement influencées par le degré d'hyperglycémie chronique.

Une étude prospective assez démonstrative est celle de Bruxelles[1] que j'ai menée depuis 1947 et qui porte à ce jour sur un suivi de 4 660 cas de diabète franc qui ont été étudiés de façon standardisée. Une grande part de ce travail a été réalisée en collaboration avec mon ami J.P. Lauvaux et a été partiellement publiée.[1,2] à ce jour, l'ensemble du matériel qui a été soumis à une analyse statistique très fouillée, aidée par ordinateur, comporte 21 300 bilans annuels très détaillés. La cohorte initiale comprend 2 000 cas qui ont été examinés à la découverte de leur diabète et 600 autres qui ont été examinés à la fin de la première année.

À cet échantillon s'ajoutent 700 cas de diabète limite (tolérance glucosée anormale avec glycémie à jeun normale) et 94 cas de rémission prolongée pendant plus de 6 ans après une période de diabète franc qui comportait une hyperglycémie à jeun. Nous disposons de quelque 2 500 examens annuels pour ces groupes[2]. Les patients de ces groupes ont en commun d'avoir vécu pendant des années avec une glycémie circadienne virtuellement normale. Nos observations ont pu confirmer parfaitement celles de l'équipe de Keen (Londres) et celles de l'équipe de Bennett (Indiens Pima de l'Arizona). Tant que les glycémies restent voisines de la normale, il n'y a pratiquement pas de complications. Une grosse centaine de ces cas de diabète en rémission ou limite ont évolué ensuite vers le diabète franc et nous avons pu les suivre pendant quelques années : les complications sont apparues avec une fréquence comparable à ce qu'on peut observer chez les diabétiques de même âge ayant le même degré d'hyperglycémie pendant la même durée mais n'ayant pas traversé de période de rémission ou de simple intolérance euglycémique. Ce qui compte, c'est bien le nombre d'années qu'on a passées en état d'hyperglycémie et non le nombre d'années qui se sont écoulées depuis la découverte d'une simple intolérance au glucose sans hyperglycémie circadienne.

Revenons aux 4 660 cas de diabète franc pour lesquels nous disposons d'un suivi totalisant 21 300 années. À chaque année de suivi nous avons accumulé des données cliniques et biologiques et notamment, un inventaire complet des éventuelles complications neurologiques et circulatoires (macro- et micro-angiopathie).

Je ne mentionnerai ici que les 3 complications spécifiques classiques : la neuropathie, la glomérulosclérose et la rétinopathie, cette dernière ayant été soigneusement quantifiée lors de chaque examen annuel.

Le degré d'hyperglycémie moyen qui a caractérisé un cas pendant toute une année a été estimé par les moyens traditionnels des tests urinaires et sanguins, sans faire intervenir la notion de mérites ou de démérites et sans pénaliser les épisodes d'hypoglycémie. Depuis plus de 4 ans, nous avons systématiquement comparé nos estimations cliniques aux résultats d'hémoglobine glycosylée A_1 et nous avons eu la satisfaction de constater une excellente concordance, ce qui nous autorise à valider nos méthodes a posteriori.

Nous avons toujours pratiqué une méthode d'ajustement vers le bas des doses d'insuline ou d'hypoglycémiants oraux tout en essayant de maintenir le désucrage le plus efficace. Cela nous a permis d'évaluer à tout moment et de coter une fois par an le degré de gravité intrinsèque du diabète de tous nos cas. Nous avons donc pu nettement déterminer, année par année, pour chaque cas, le degré de gravité intrinsèque et le degré d'hyperglycémie de fait : ce qu'on appelle en anglais, le "contrôle glycémique", c'est-à-dire la gravité telle qu'elle est atténuée jour par jour par le traitement.

Nous avons, dès le début de notre analyse statistique, compris combien la durée de cette hyperglycémie était déterminante, de sorte que toutes nos corrélations ont été calculées en tenant compte de la durée. Qu'il s'agisse de la prévalence d'une complication ou de son incidence annuelle, l'accroissement en fonction de la durée connue du diabète est très net, au moins jusqu'à la 15e ou la 20e année. Après quoi, les taux ont tendance à plafonner ce qui s'explique sans doute par la disparition sélective des cas les plus vulnérables en raison de complications graves (rénales, coronariennes, etc.).

Les comportements de la rétinopathie, de la glomérulosclérose et de la neuropathie se sont toujours montrés parallèles dans tous les groupes et sous-groupes étudiés.

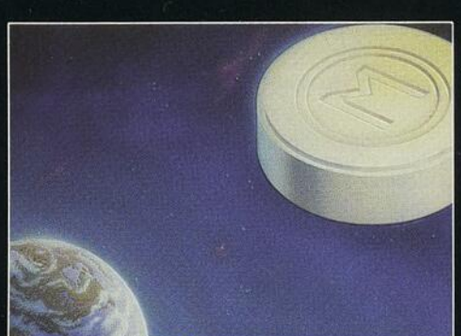
Pour chacune de ces trois complications spécifiques, nous n'avons observé aucun effet du sexe, de l'âge actuel, d'une éventuelle histoire familiale de diabète, du poids corporel actuel ou passé. La gravité du diabète

Seldane®

terfénadine











L'ANTIHISTAMINIQUE NON SÉDATIF LE PLUS PRESCRIT AU MONDE!



Seldane®
terfénadine

Soulagement sans sédation des allergies.†

Efficacité prouvée à travers le monde

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

Très efficace contre la rhinite allergique

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

Très efficace contre les allergies cutanées

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

Soulagement rapide des symptômes

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

Demi-vie significativement plus courte

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

Seldane®

Soulagement des allergies sans sédation†

comprimés terfénadine 60 mg
suspension terfénadine 6 mg/mL

Inhibiteur des récepteurs H_1 de l'histamine.

Renseignements posologiques

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

CONTRE-INDICATIONS: Hypersensibilité connue au médicament.

PRÉCAUTIONS: Bien que les études menées sur la reproduction animale n'aient révélé aucun effet délétère, la terfénadine, comme la plupart des autres médicaments, ne doit pas être utilisée pendant la grossesse ou l'allaitement à moins que, selon l'opinion du médecin, les avantages anticipés ne l'emportent sur les risques encourus. L'administration prolongée de terfénadine aux enfants doit faire l'objet d'une surveillance médicale tant que les données appropriées ne seront pas disponibles. Les données actuelles sur l'administration de la terfénadine aux enfants de moins de trois ans sont inadéquates.

EFFETS SECONDAIRES: Des maux de tête et de légers troubles gastro-intestinaux ont parfois été signalés. De la somnolence a parfois été signalée chez les enfants. La fréquence de la sédation est similaire à celle observée avec le placebo.

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

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

PRÉSENTATION: Chaque comprimé blanc, plat, rond, à bord biseauté contient 60 mg de terfénadine. Flacons de verre ambré de 100 et 500 comprimés, et emballages thermoformés de 12 comprimés. Chaque mL de suspension blanche contient 6 mg de terfénadine. Flacons de verre ambré de 100 mL.

RÉFÉRENCES:
1. Raimondo, N.H.: Evaluation of the efficacy of and tolerance to terfenadine versus placebo and oxatomide in acute rhinites. Sem Med. **154**:394-407, 1984.
2. Woodward, J.K.: Terfenadine, a new non-sedating H_1 receptor antagonist. Alergia. **31**(1):49-50, 1984 (Abstr).
3. Backhouse, C.I. et coll: Terfenadine in allergic rhinitis. A comparative trial of new antihistamine versus chlorpheniramine and placebo. Practitioner. **226**:347-349, 1982.
4. Cerio, R., Lessof, M.H.: Treatment of chronic idiopathic urticaria with terfenadine. Clin Allergy. **14**:139-141, 1984.
5. Krause, L.B., Shuster, S.: The effect of terfenadine on dermographic wealing. Brit J Dermatol. **110**:73-79, 1984.
6. Hüther, K.J. et coll: Inhibitory activity of terfenadine on histamine-induced skin wheals in man. Europ J Clin Pharmacol. **12**: 195-199, 1977.
7. Monographie, Comprimés et Suspension Seldane, Merrell Dow Pharmaceuticals (Canada) Inc., 7777 Keele Street, Concord, Ontario, 21 mars 1984.
8. Trzeciakowski, J.P., Levi, R.: Antihistamines. Dans: Middleton, E. et coll, éds. Allergy Principles and Practice, 2e éd., pp. 579-582, 1983.
9. Richards, D.M. et coll: Astemizole. A review of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy. Drugs. **28**:38-61, 1984.
10. Howarth, P.H. et coll: Astemizole. A potent histamine H_1-receptor antagonist: effect in allergic rhinoconjunctivitis, on antigen and histamine induced skin weal responses and relationship to serum levels. Brit J Clin Pharmacol. **18**:1-8, 1984.
11. Woodward, J.K., Munro, N.L. Terfenadine, the first non-sedating antihistamine. Arzneim.-Forsch./Drug Res. 32 (II), 1982.

Monographie sur demande.

†Fréquence de sédation comparable à celle du placebo.

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

ACIM PAAB CCPP

05-85-601F

n'intervient que par le truchement du degré de contrôle glycémique. Si on compare les cas de diabète insulinodépendant aux cas de diabète bénin, en ajustant les degrés de contrôle, aucune différence n'apparaît.

Dans tous les groupes et sous-groupes étudiés, nous avons constamment retrouvé une forte corrélation avec la durée de l'hyperglycémie et avec son intensité. Il ne s'agit nullement d'un phénomène qualitatif, d'un phénomène de tout ou rien qui pourrait faire croire qu'on se trouve devant deux types morbides différents, l'un enclin et l'autre résistant aux complications. Il n'en est rien. Si l'on répartit les cas, années par année, en 2 ou 3 classes de degré de contrôle glycémique de plus en plus mauvais, on trouve des taux d'incidence et de prévalence croissants.

Si d'autre part, on quantifie une complication qui s'y prête bien comme la rétinopathie, on constate que plus le contrôle glycémique moyen a été mauvais, plus s'accumulent les cas de rétinite grave et notamment les cas de rétinite proliférante dont on connaît le risque majeur. Or, ces pentes d'accroissement de la fréquence des rétinites et surtout des rétinites graves, se retrouvent aussi bien chez les diabétiques insulino-dépendants que chez les diabétiques de type bénin.

Les mêmes données ont été obtenues pour la glomérulosclérose et pour la neuropathie. La gravité intrinsèque du diabète ne joue aucun rôle en soi.

Pas plus que l'âge en soi ne joue guère. Ce qui compte, c'est la durée du diabète. Naturellement, cette durée est notablement sous-estimée chez les sujets d'âge mûr qui ont un diabète non insulino-dépendant bien que parfois très hyperglycémique. En effet, ils n'ont pas de symptômes ou méconnaissent leurs symptômes ce qui retarde le diagnostic de plusieurs années. Parfois même, ils ont été dûment diagnostiqués mais non traités ou traités pendant quelques mois seulement. Le traitement a été abandonné et même effacé de la mémoire. Le patient revient 10 ans plus tard pour une rétinite avancée ou un mal perforant plantaire ou une protéinurie ... et on "découvre" son diabète qu'un observateur superficiel croira récent.

C'est ce qui explique le décalage temporel des pentes de prévalence des 3 complications spécifiques quand on compare des sujets dont le diabète a été découvert avant 40 ans ou après 40 ans. L'extrapolation des pentes vers zéro montre que dans les groupes d'âge mûr et d'âge avancé, la durée réelle du diabète a été sous-estimée de 5 à 10 ans. En outre, les plus atteints de complications dites "précoces" parmi les gens d'âge mûr, sont ceux qui avaient le taux de glycémie le plus élevé lors de la découverte de leur diabète (et ce, depuis combien de temps ?). Plusieurs études ont abouti dans ce domaine aux mêmes données et aux mêmes interprétations. Il n'y a pas de véritables complications spécifiques précoces.

Il n'y a dans la littérature aucun cas convaincant de complication spécifique notoire qui soit apparue en même temps qu'un diabète ou très peu de temps après le début d'un diabète dont l'absence au cours des années précédentes ait été dûment prouvée.

D'autre part, il n'y a pas de cas publié de complication grave qui soit apparue au cours d'un diabète qui aurait toujours été parfaitement désucré dès son début, preuves à l'appui.

Bien entendu, la normoglycémie n'a que fort peu d'effet sur le cours de complications bien installées. Elle peut cependant retarder les effets les plus invalidants des 3 complications spécifiques. Des études récentes dont certaines sont en cours ont montré, hélas, que même sous traitement quasi-normoglycémiant (par pompe, par exemple), le rein ou la rétine malades continuent à se détériorer. Il n'y a rien d'étonnant à cela, car la micro-angiopathie met en branle une série de mécanismes qui ont tendance à l'auto-entretenir et à l'aggraver :

- Ainsi, l'occlusion de capillaires rétiniens entraîne l'élargissement de certains vaisseaux qui font office de shunts au travers d'une région mal irriguée ce qui, en détournant le sang, l'en prive encore davantage.
- Les ralentissements circulatoires et l'anoxie tissulaire augmentent la viscosité du sang et l'aggrégabilité des plaquettes, favorisant ainsi des microthromboses.
- L'hyperfiltration — hyperporosité du floculus glomérulaire laisse passer des protéines. Elles encrassent le mésangium qui enserre les attaches des boucles capillaires, ce qui augmente le gradient de pression et, par conséquent, les fuites protéiques et l'encrassement du mésangium s'aggrave.
- L'occlusion de nombreux glomérules augmente la filtration et l'encrassement des glomérules encore intacts qui périssent à leur tour.
- L'hypertension d'origine rénale endommage le rein, etc.

Bien sûr, l'hyperglycémie n'est pas seule en cause. Les facteurs locaux, la constitution et, pour cacher notre ignorance, ce que nous appelons la destinée, jouent un rôle aussi comme le montre l'évolution inégale de patients ayant eu le même degré d'hyperglycémie. Mais, n'est-ce pas là un phénomène universel en médecine et en biologie ? Nous ne sommes égaux devant aucun agent nocif qu'il soit physique, chimique, infectieux, nutritionnel. Pour faire des complications sérieuses, il faut beaucoup de sucre, mais il faut, en outre, avoir de la malchance. Nous ne pouvons pas commander la "chance" mais nous pouvons gouverner la glycémie.

Et, c'est l'hyperglycémie qui est la condition sine qua non des 5 complications typiques du diabète : la rare cataracte diabétique vraie, la neuropathie diabétique, l'embryopathie diabétique, la microangiopathie et enfin, l'épuisement des cellules β résiduelles.

Le rôle de l'hyperglycémie est crucial et nous commençons à comprendre pourquoi. Il se fait que les tissus les plus vulnérables au diabète sont précisément des tissus non insulino-dépendants : le cristallin, l'axone et ses cellules de Schwann, l'embryon dans les premières semaines après la conception et les alvéoles pulmonaires du foetus de mère diabétique près du terme, l'endothélium vasculaire, les cellules β dès la vie foetale.

Tous ces tissus sont perméables au glucose en fonction de sa concentration sanguine. L'inondation glucosée dans ces cellules provoque diverses conséquences :

- Elle stimule l'activité des cellules β encore actives du diabétique ce qui conduit à leur épuisement et les cellules β du foetus de mère diabétique ce qui provoque une croissance excessive in utero et une hypoglycémie postnatale ;
- elle accumule un métabolite du glucose dans le cristallin et l'axone, le sorbitol, ce qui a des conséquences osmotiques et autres, nocives sur ces structures ;
- elle glycosyle diverses protéines ce qui les dénature, d'où des anomalies fonctionnelles et morphologiques :

ainsi les globules rouges trop chargés d'hémoglobine A_1 deviennent plus rigides et livrent moins bien leur oxygène aux tissus ; l'endothélium artériel dégénère ce qui favorise les dépôts lipidiques et les amas plaquettaires ; dans les endothéliums capillaires, la membrane basale s'épaissit, la porosité s'altère, la dégénérescence aboutit aux occulusions capillaires ; le cristallin s'opacifie ; les axones nus et les axones à gaine de myéline dégénèrent. On ne sait pourquoi l'oeuf fécondé puis le foetus qui se forme en milieu hyperglycémique montrent des malformations, des anomalies pulmonaires, hématopoïétiques, endocriniennes, etc. Mais, ce qu'on sait, c'est que l'hyperglycémie maternelle joue un rôle crucial.

Jusqu'il y a très peu de temps, nous ne disposions chez les mammifères d'aucun modèle expérimental d'hyperglycémie chronique qui fut distinct d'un état diabétique, c'est-à-dire d'une intolérance au glucose et d'une anomalie de la sécrétion d'insuline ou de la sensibilité à l'insuline. La responsabilité de l'hyperglycémie en soi était donc impossible à prouver. Or, tout récemment, un tel modèle a été obtenu par une équipe française et de la façon la plus élégante[3] : des rates gravides, se mouvant librement dans leur cage, sont perfusées pendant 3 jours de glucose à doses énormes : leur glycémie est plus que doublée et leur insulinémie est décuplée tandis que toutes deux sont triplées chez les foetus. Or, on observe dans ces cas de gestations hyperglycémiques non diabétiques, une augmentation de croissance et de lipogenèse des foetus, ce qui rappelle ce qu'on voit dans la grossesse diabétique humaine.

Vraiment, l'hyperglycémie est nocive.

Même le "petit diabète" du vieillard n'est pas toujours innocent car l'hyperglycémie peut s'emballer dans certaines circonstances au point de paralyser l'insulino-sécrétion et de provoquer un coma hyperosmolaire, non acidocétosique, mais souvent mortel.

Même léger, tout état diabétique devrait être bien surveillé et, s'il y a lieu, traité. Attention aux vieillards isolés, aux femmes enceintes, aux patients traités par des corticoïdes ou dialysés massivement par la voie péritonéale. Attention aux cas réputés "guéris" de leur diabète, aux jeunes dont le diabète est bénin au début.

Dans nos paroles et nos écrits destinés aux généralistes, aux paramédicaux, aux patients, au public profane, nous devons insister sur les dangers de l'hyperglycémie et répéter sans cesse : normalisez la glycémie, essayer de la maintenir constamment en dessous de 150 mg/dl à toute heure du jour et de la nuit, tous les jours et toute la vie ... et vous sauverez les yeux, les reins, les nerfs, le bébé et les cellules β s'il en reste !

N'épargnez aucune peine pour éviter l'hyperglycémie prolongée. Nos efforts conjoints, ceux des patients et de leur entourage seront largement payés en retour en termes de bien-être, d'aptitude physique, professionnelle, sportive, sexuelle, etc. Nous pouvons réduire le nombre de journées d'absence et d'hospitalisation, nous pouvons considérablement retarder les complications et éviter qu'elles ne deviennent invalidantes.

Et tout cela, nous pouvons déjà le faire avec les armes dont nous disposons aujourd'hui.

Summary

Specific complications of diabetes are : 1) true diabetic cataracts (a rare condition), 2) neuropathy, 3) microangiopathy (eyes, kidneys), 4) embryopathy and 5) progressive failure of the exhausted β cells, the last four being very frequent, invalidating and possibly lethal.

All are direct consequences of chronic hyperglycemia. Thus they are well preventible. At least can the most severe stages be avoided by careful treatment aimed at alleviating permanent hyperglycemia.

They are not determined by age, genetic predisposition nor intrinsic severity of diabetes. They are strongly related to sustained hyperglycemia as shown by many experiments on animals rendered diabetic artificially, some experiment-like clinical observations, a large number of retrospective and a few number of prospective longitudinal studies on diabetic persons. Among the latter, some are rather convincing as the Brussels long-term prospective follow-up studies of 1) 4,660 overt diabetics with 21,300 annual inventories of specific complications combined with an annual estimate of the inherent severity of diabetes and of its degree of glycemic control ; 2) 94 cases with overt diabetes having had a prolonged remission ; 3) 700 cases with borderline diabetes (impaired glucose tolerance). In all three studies, duration and intensity of hyperglycemia were determined.

All tissues sensitive to the noxious effect of diabetes are freely permeable to glucose without the aid of insulin. We now begin to understand by which mechanisms, chronic overflow of glucose brings about reversible and non-reversible changes in these tissues.

Correction of hyperglycemia may at the best slow down the worsening of established complications and delay disabilities. However their prevention is possible for very long periods if hyperglycemia is corrected since its very onset.

No effort should be spared to detect diabetes early and to obtain the best possible glycemic control from the very onset by the means which are available to-day.

Bibliographie

1.Pirart J. : Diabète et complications dégénératives. Présentation d'une étude prospective portant sur 4 400 cas observés entre 1947 et 1973 (en trois parties). Diabète et Métabolisme, 1977 ; 3 : 97-107, 173-182, 245-256 ; traduction intégrale en anglais dans Diabetes Care, 1978 ; 1 : 168-188, 252-263.

2.Pirart J. : Diabetic retinopathy : natural history. Proceedings of the 10th IDF Congress, Vienna 1979, "Diabetes 1979", 1 vol. Excerpta Medica, Amsterdam, 1980 ; 766-773.

3.Ktorza A., Nuryhan N., Girard J.R., Picon L. : Hyperglycaemia induced by glucose infusion in the unrestrained pregnant rat : effect on body weight and lipid synthesis in post-mature fetuses. Diabetologia, 1983 ; 24 : 128-130.

Les références ont été réduites au minimum car le sujet est immense au point que la liste bibliographique d'un récent traité comporte 1 824 titres. Le lecteur qui voudrait avoir un aperçu général pourra se documenter amplement dans :

Tchobroutsky G. : Relation of diabetic control to development of microvascular complications. Diabetologia, 1978 ; 15 : 143-152.

Skyler J.S. : Complications of diabetes mellitus : relationship to metabolic dysfunction. Diabetes Care, 1979 ; 2 : 499-509.

Keen H. et Jarrett J. : Complications of diabetes, 2e éd., E. Arnold, Londres, 1982.

Schade D.S., Santiago J.V., Skyler J.S., Rizza R.A. : Intensive insulin therapy. Excerpta Medica, Amsterdam, 1983.

Période de questions après l'exposé du Dr Jean Pirart

1. Jean-Louis Chiasson

Dr Jean Pirart, vous n'avez pas mentionné l'effet de l'hyperglycémie sur la macrovasculopathie alors qu'il n'y avait pas de corrélation directe avec le degré d'hyperglycémie. De quelle façon vous interprétez cette augmenta-

tion d'incidence sans corrélation avec la glycémie ?

Réponse du docteur Pirart

Je crois que toutes les observations cliniques et épidémiologiques montrent que la microangiopathie et la neuropathie ont un caractère universel et tout paraît déterminé par les deux paramètres essentiels qui sont la durée et le degré d'hyperglycémie. Par contre, il y a d'énormes disparités dans le domaine de l'artériosclérose et surtout de l'athérosclérose coronaire par exemple, entre pays, entre populations, entre sexes comme chacun sait, et tout montre que ces maladies sont multi factorielles et que le diabète joue un certain rôle ; mais il y a tellement de facteurs impliqués, facteur nutritionel, tabagisme, sédentarité, hypertension, dyslipémie, etc. que finalement le diabète est un peu noyé là-dedans de sorte que la statistique n'a pas pu déterminer qu'il y avait corrélation positive entre le degré d'hyperglycémie et l'athérosclérose coronaire ou périphérique. Cependant, il y a une chose qu'il faut retenir, c'est que l'artériosclérose de la média, c'est-à-dire la calcification de la média, est liée à la durée du diabète et semble-t-il fortement aggravée par le mauvais degré de contrôle du diabète.

2. Dr Jean-Louis Chiasson

Dans la même ligne d'idée vous recommandez un contrôle très serré de la glycémie et on vous approuve là-dessus. Il y a un autre volet à cette glycémie très serrée, c'est que souvent on crée un état d'hyperinsulinémie et on sait actuellement que l'hyperinsulinémie présente également une corrélation avec les maladies cardiovasculaires. Donc, j'aimerais vous poser une question piège, à savoir si en améliorant la glycémie, en diminuant la microangiopathie, on ne crée pas une situation qui va favoriser la macroangiopathie ?

Réponse du docteur Pirart

Il n'est pas possible de répondre de façon chiffrée à cette question, mais bien sûr, il y a un courant d'opinion et toute une série d'expérimentations en faveur de cette idée que l'hyperinsulinémie pourrait être par ses effets lipogénétiques défavorable au diabétique, c'est-à-dire pourrait favoriser l'athérosclérose. Je n'ai pas de document précis à ce sujet. Nous avons étudié dans notre statistique le rapport entre les incidents d'hypoglycémie, année par année, et l'apparition de maladies coronaires ou d'autres complications et nous n'avons pas trouvé la moindre corrélation. Mais cela ne suffit pas, ce n'est pas une réponse encore tout à fait rassurante.

3. Dr Raphäel Bélanger

Dans le même sens, docteur Pirart, comment réagissez-vous à ces observations isolées mentionnant une intensification de la rétinopathie lors de l'insulinothérapie intensive ?

Réponse du docteur Pirart

Oui, vous faites allusion au passage brusque, je dirais même brutal, d'une hyperglycémie intense avec des hémoglobines glycosylées élevées, de l'ordre de 12-13 %, à une quasi-normoglycémie par pompe, avec des hémoglobines superbes de l'ordre de 8 %. Alors je crois que ce n'est pas bon de brutaliser la nature, que ce soit des plantes qu'on met brusquement du chaud au froid ou des animaux ou l'homme, il est probablement nocif de faire baisser trop brusquement la glycémie et d'entraîner ainsi très brusquement chez des gens fragiles, des perturbations hémodynamiques importantes. L'explication qu'on se donne maintenant, c'est que le diabétique qui est hyperglycémique a une tendance à avoir des flux sanguins augmentés dans la rétine. Changer cela brusquement en ramenant la glycémie à la normale avec normalisation du flux sanguin chez quelqu'un qui n'a plus de capillaires normaux et qui a des parties de la rétine gravement menacées c'est peut-être dangereux ; cela pourrait peut-être expliquer le caractère décevant des expériences multicentriques du groupe anglais d'une part et de l'expérience danoise d'autre part qui ont montré qu'en effet il y avait parfois tendance à l'aggravation de la rétinopathie dès la première année de la mise sous pompe. La deuxième année, la troisième année de la mise sous pompe ne donnent plus du tout les mêmes tendances. Les tendances s'inversent au contraire. Et enfin il ne faut pas oublier qu'il peut y avoir aussi un rapport, comment dirais-je, une coïncidence, n'est-ce-pas ! Vous prenez en traitant un hyperthyroïdien, vous lui donnez un antithyroïdien et voyez que l'hyperthyroïdie s'aggrave, est-ce que vous en concluez que c'est l'antithyroïdien qui aggrave l'hyperthyroïdie ; non, l'histoire naturelle de la maladie était telle que vous étiez dans une pente ascendante de l'hyperthyroïdie et vous ne l'avez pas assez freinée. L'histoire naturelle de la maladie de la microangiopathie diabétique met du temps à se développer ; elle se développe lentement sous nos yeux et puis à certain moment ça va plus vite. Il est possible que la pompe et la normoglycémie n'aient joué aucun rôle fâcheux là-dedans, que nous ayons été simplement les témoins d'une aggravation dans l'histoire naturelle de la maladie.

4. Dr André Lacroix

Docteur Pirart, j'aimerais savoir si vous possédez des chiffres à partir du nombre impressionnant de patients que vous suivez pour vous permettre de distinguer entre le gens qui ont mal évolués versus ceux qui ont bien évolués, c'est-à-dire est-ce que chez les gens qui ont bien évolués on retrouvait en prédominance des patients qui avaient un diabète stable, facile à contrôler, alors que les patients qui ont mal évolués étaient surtout des gens qui avaient un diabète labile, difficile à contrôler ou des gens qui étaient peu "compliants" ?

Réponse du docteur Pirart

Alors donc la question est double. Quant à la "compliance" aucun doute que plus on vient chez le médecin, plus on se fait laver le cerveau, plus on est discipliné, plus on a des chances d'avoir un bon contrôle et plus on a des chances d'échapper aux complications. Ça c'est l'impression très nette que j'ai eue et c'est quand même l'impression qui ressort de l'expérience de la plupart d'entre nous. La deuxième question est : stabilité versus instabilité. Alors là je peux répondre de manière assez formelle et assez chiffrée. Nous avons enregistré le nombre de malaises hypoglycémiques et demander l'intervention d'autrui, que ce soit par resucrage ou par glucagon, et nous l'avons coté année par année. Nous avons cherché si, suivant qu'il y avait eu des comas hypoglycémiques dans l'année qui précède l'examen ou dans les deux années qui précèdent l'examen ou qu'il n'y en avait pas eu, s'il y avait des différences quant aux complications que nous avons étudiées notamment les hémorra-

Depuis un demi-siècle...

UN CARDIOTONIQUE EFFICACE POUR LE TRAITEMENT DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE CONGESTIVE

LANOXIN*

(digoxine)

INDICATIONS:
1. Insuffisance cardiaque congestive. L'insuffisance congestive sous toutes ses phases est la première indication.
2. Fibrillation auriculaire avec rythme ventriculaire rapide.
3. Flutter auriculaire.
4. Tachycardie auriculaire paroxystique.
   La digitale n'est pas recommandée dans la tachycardie sinusale avec absence d'insuffisance cardiaque.
5. Choc cardiogénique.

CONTRE-INDICATIONS:
La présence d'effets toxiques dus à une préparation digitalique prohibe l'emploi de tous les glucosides cardiaques.
Une allergie peut apparaître, quoique très rarement, et l'allergie ne s'étend peut-être pas à toutes les préparations et une autre peut être essayée.
La fibrillation ventriculaire.

AVERTISSEMENT:
La posologie doit être titrée soigneusement.
Plusieurs arythmies pour lesquelles la digitale est recommandée sont semblables à celles qui peuvent être causées par une intoxication à la digitale. Si la possibilité d'une intoxication digitalique ne peut être éliminée, les glucosides cardiaques ne doivent pas être administrés pendant un certain temps, si l'état clinique le permet.
Les patients qui souffrent d'insuffisance rénale sont habituellement hypersensibles à la digoxine.

MISE EN GARDE:
Les arythmies auriculaires associées aux états hypermétaboliques et fébriles sont particulièrement résistantes au traitement à la digitale. Une attention particulière doit être apportée afin d'éviter une toxicité digitalique si la digoxine est utilisée pour aider à contrôler l'arythmie.
La déplétion potassique sensibilise le myocarde à l'action de la digitale et une toxicité digitalique peut se développer même avec la dose courante.
L'infarctus aigu du myocarde, les maladies pulmonaires graves ou l'insuffisance cardiaque très avancée sont des conditions susceptibles d'accentuer la sensibilité à la digitale et aux troubles du rythme.
L'insuffisance rénale retarde l'excrétion de la digitale et la posologie doit être adaptée selon la maladie rénale du patient.

EFFETS SECONDAIRES:
Les réactions allergiques.
La gynécomastie.
1. L'anorexie, les nausées, les vomissements, la diarrhée sont les premiers signes les plus fréquents de surdosage chez les adultes, mais qui se manifestent rarement chez les bébés et les enfants. L'insuffisance cardiaque non contrôlée peut aussi donner ces symptômes.
2. Signes nerveux. Céphalée, faiblesse, apathie et troubles visuels (vue brouillée, scotomes scintillants) sont souvent des signes de toxicité digitalique chez les adultes.
3. Troubles cardiaques ou arythmies. L'activité ventriculaire ectopique (extrasystolie ventriculaire) est l'arythmie la plus fréquente, sauf chez les bébés et les jeunes enfants qui souffrent plus souvent d'arythmies auriculaires et jonctionnelles.
4. Troubles de conductibilité. Le ralentissement exagéré du pouls est un signe clinique de surdosage digitalique. Un bloc auriculo-ventriculaire qui augmente graduellement peut mener à un bloc cardiaque complet.

ATTENTION:
Le potassium ne devrait pas être utilisé et peut être dangereux dans le cas de bloc cardiaque avancé ou complet dû à la digitale et sans présence de tachycardie.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION:
Les adultes: La digitale est administrée lentement ou rapidement jusqu'à l'apparition de l'effet thérapeutique désiré sans signes de surdosage.
Les doses recommandées sont des données pratiques moyennes qui peuvent nécessiter des changements importants dépendant de la sensibilité de chaque individu ou selon d'autres conditions. Lorsque la fonction rénale se trouve diminuée, les doses recommandées ou moyennes doivent être modifiées.
Les doses recommandées suivantes servent uniquement de directives et devraient être adaptées selon les circonstances.
La dose digitalisante courante (i.e., la quantité à accumuler) avec la digoxine orale est de 1,0 à 1,5 mg.
Une dose d'attaque de 0,5 à 0,75 mg administrée par la bouche produit habituellement un effet que l'on peut percevoir après une heure ou deux pour atteindre son point culminant après six ou huit heures. Des doses supplémentaires de 0,25 à 0,50 mg peuvent être données avec précautions à six ou huit heures d'intervalle jusqu'à digitalisation complète.
La dose quotidienne orale courante pour le traitement d'entretien est de 0.125 à 0,50 mg (habituellement 0,25 mg). Chez les gens âgés, la dose d'entretien normale devrait être de 0,125 à 0,25 mg.
On ne doit pas oublier que les valeurs données ne sont que des moyennes et que des variations importantes peuvent être rapportées en fonction de chaque individu.

PRÉSENTATION:
Comprimés de digoxine LANOXIN; chaque comprimé jaune renferme 0,125 mg de digoxine et porte le code LANOXIN Y3B. Flacons de 100 et de 1000.
Comprimés de digoxine LANOXIN chaque comprimé blanc renferme 0,25 mg de digoxine et porte le code LANOXIN X3A. Flacons de 100, et 1000.
Injection de digoxine LANOXIN; 0,25 mg/mL—ampoules de 2 mL.
Injection pédiatrique de digoxine LANOXIN; 0,05 mg/mL—ampoules de 1 mL.
Élixir pédiatrique de digoxine LANOXIN; flacons de 100 mL.

W-412a

PAAB
CCPP

*Nom déposé

DIVISION MÉDICALE WELLCOME
BURROUGHS WELLCOME INC.
KIRKLAND, QUÉ.

gies rétiniennes. Là nous pouvons répondre de manière absolument formelle et affirmative : la corrélation est négative, c'est-à-dire que plus on fait des hypoglycémies, moins on a de complication. Alors ça ne veut pas dire qu'il faut faire des hypoglycémies mais ça veut dire que les patients qui font beaucoup d'hypoglycémies sont des patients dont le sucre sanguin, en moyenne, est plutôt bas, et que cela est bon, et les préserve contre les complications.

5. Dr Jacques Letarte

Je suis convaincu que vos commentaires sur l'innocuité de l'hypoglycémie répétée chez l'adulte ne s'applique pas à l'enfant qui est en bas de 5 ans à cause de la possibilité de développer des complications épileptiques. C'est d'ailleurs notre crainte chez les pédiatres, quand on essaie d'aboutir à un contrôle chez l'enfant très jeune pour être sûr de ne pas lui ajouter, comme bénédiction, une épilepsie en plus. Alors je vais profiter de l'occasion pour poser une petite sous-question. Dans votre énorme cohorte, est-ce que vous avez eu l'occasion de voir ou de sous-fractionner cette cohorte-là en patients qui n'étaient pas, ou peu, contrôlés, et qui éventuellement se sont amendés, pour voir si le rythme d'apparition ou l'incidence d'apparition de ces complications se sont modifés ou non ?

Réponse du docteur Pirart

Alors là j'ai des éléments de réponse. Les mesures, les estimations de l'hyperglycémie chronique reposaient donc sur la moyenne arithmétique de l'estimation faite chaque année. Mais nous avons fait toute notre étude statistique en employant à la fois le degré de contrôle que les Anglais appelle "cumulatif" c.à.d. cette moyenne arithmétique à la "n"ième année du degré de contrôle obtenu pendant chacune de ces "n" années, divisée par "n" et d'autre part l'effet séparé du contrôle glycémique observé, année par année, sur les événements de l'année qui suit. Donc, cumulatif d'une part, et annuel d'autre part. Et là nous avons pu démontré que, indépendamment du degré de contrôle cumulatif, c.à.d. du cirriculum vitae du diabétique jusqu'à l'année "n", le degré de contrôle de l'année en cours est déterminant lui aussi, indépendamment du passé. Nous avons également démontré que le degré de contrôle, bon ou mauvais, influence les événements qui sont observés à la fin de l'année en cours. Maintenant ce qu'on a prétendu c'est que ce qui était déterminant c'était les premières années, le sort des premières annés, les cinq premières années dit-on sont plus déterminantes et là nous avons aussi des éléments qui nous permettent de penser que les choses sont pires quand on a été mal désucré pendant les cinq premières années du diabète. Mais ce n'est pas facile parce que ces statistiques comportent toujours un biais qui est très important, un artefact qui est très important; c'est qu'à mesure que le temps passe les gens meurent, et ceux qui survivent représentent une sélection ce qui fait qu'au haut, après 40 ans de diabète par exemple, il n'y a pas tellement d'individu qui ont de l'albuminurie parce que tous ceux qui en avaient sont morts. Donc c'est une espèce d'élite, c'est le dernier des Mohicans.

L'insulinothérapie "intensive" chez l'enfant diabétique

Pierre François Bougnères[1]

Résumé

Au cours des dernières années, de nombreuses observations ont établi une relation entre la qualité du contrôle métabolique et la survenue des complications dégénératives chez le diabétique. En conséquence, la recherche de la normoglycémie s'est imposée progressivement aux pédiatres. L'obtention d'une normoglycémie a été rendue possible grâce aux nouvelles acquisitions technologiques : les bandelettes réactives à la glucose-oxidase avec ou sans réflectomètre pour la mesure de la glycémie capillaire à domicile et l'hémoglobine glycosylée qui permet d'apprécier le degré de contrôle glycémique des 2 à 3 derniers mois. En utilisant ces nouvelles techniques pour optimiser l'insulino-thérapie intensive conventionnelle, nous pouvons obtenir une normalisation de la glycémie chez nos enfants diabétiques. Le régime d'insuline que nous avons préféré est le mélange insuline ordinaire - insuline semi-lente en deux doses, les 2/3 avant le repas du matin et le 1/3 avant le repas du soir. Les doses sont par la suite réajustées individuellement pour maintenir l'hémoglobine glycosylée en dessous de 130 % de la normale sans entraîner d'hypoglycémie. Dans les cas d'échec à l'insulino-thérapie conventionnelle ainsi optimisée, nous avons obtenu de bons résultats avec l'infusion sous-cutanée d'insuline par pompe portable. Selon notre expérience, ce mode de traitement est assez accessible, relativement bien toléré et améliore nettement le contrôle de la glycémie.

Au cours des soixante années qui ont suivi la découverte de l'insuline, les objectifs du traitement du diabète insulino-dépendant ont considérablement évolué. On sait, en effet, aujourd'hui, que plus de 70 % des diabétiques, dont la maladie évolue depuis une trentaine d'années, sont atteints de lésions de microangiopathie[1]. Chez les enfants ayant commencé leur diabète avant 12 ans[2], les risques de handicaps visuels avant l'âge de 40 ans et d'atteinte de la fonction rénale avant 50 ans sont prépondérants[3]. La prévention des complications dégénératives est donc devenue une priorité absolue dans la définition des objectifs thérapeutiques, y compris pour les pédiatres, qui avaient jusque-là limité leurs objectifs au maintien d'une vie quotidienne et d'une croissance normales, évitant les incidents aigus (hypoglycémie, cétose) et réduisant autant que possible l'importance des glycosuries. Cette approche devait être remise en question par plusieurs types de données :

- démonstration du très mauvais pronostic en matière de complications dégénératives du diabète infantile traité "classiquement"[4] ;
- établissement d'une liaison épidémiologique entre qualité du contrôle métabolique et survenue des complications dégénératives[1] ;
- mise en évidence de modifications précoces de l'épaisseur des basales capillaires[5] ainsi que de la perméabilité hématovitréenne[6] et glomérulaire[7], liées à un contrôle métabolique insuffisant.

Aussi, la recherche de la normoglycémie, seul moyen potentiel accessible actuellement de prévention des complications dégénératives, s'est-elle imposée progressivement aux pédiatres. Cependant, en raison de l'imperfection des moyens thérapeutiques dont ils disposent, cette recherche doit actuellement céder la place à des objectifs plus réalistes :

- obtenir plus de 70 % des valeurs préprandiales de la glycémie entre 0,6 et 1,4 g/l ;
- maintenir la fraction d'hémoglobine glycosylée proche des limites de la normale (≤ 150 % de la moyenne normale) ;
- éviter les hypoglycémies graves et raréfier les hypoglycémies mineures ;
- interférer le moins possible avec les activités quotidiennes de l'enfant.

Paradoxalement, ce sont les diabétologues d'adultes qui ont, les premiers, semblé les plus soucieux du

1) Hôpital Saint Vincent de Paul, Paris.

Article reçu le : *5.3.85*
Avis du comité de lecture le : *23.4.85*
Acceptation définitive le : *22.5.85*

devenir à long terme de leurs patients et ont développé les méthodes thérapeutiques compatibles avec les objectifs définis ci-dessus, méthodes souvent réunies sous le terme "Traitement intensif du diabète"[8] et reposant sur un ensemble de principes :

1. Distribution la plus physiologique possible de l'insuline (partition des doses en injections multiples, infusion sous-cutanée continue par pompe portable).
2. Autosurveillance glycémique permettant des ajustements rationnels de l'insulinothérapie.
3. Éducation adaptée à chaque patient.
4. Adhésion à un régime alimentaire compatible avec le maintien de la glycémie près de la normale.
5. Accès suffisant à la structure médicale en charge du traitement.

Il a été admis par de nombreux pédiatres qu'introduire ces principes chez l'enfant n'était pas envisageable (ou pas utile), et tout particulièrement : une insulinothérapie fractionnée (a fortiori par pompe), un régime alimentaire guidé, un autocontrôle glycémique. Ainsi se développait la notion que le diabète de l'enfant était plus difficile à équilibrer que celui de l'adulte, du fait même des limitations imposées à sa thérapeutique.

Envisager d'appliquer des méthodes de traitement "intensif" en pédiatrie pose deux questions principales : leur acceptabilité et leur efficacité sur l'équilibre métabolique.

Certains pédiatres ont voulu donner a priori une réponse négative à la première question, en liant étroitement deux concepts pourtant distincts : celui de traitement efficace et celui de contraintes multipliées et peu acceptables. On peut remarquer, à ce propos, que très peu d'études permettent d'évaluer le poids réel des contraintes attachées à l'une ou l'autre des approches thérapeutiques, "intensive" ou "non intensive". Aussi, ces considérations n'ont-elles pas constitué un frein à l'introduction, en 1981, des méthodes dites "intensives" dans notre approche thérapeutique pédiatrique.

En raison du caractère multiparamétrique du traitement du diabète, il est difficile de comparer entre elles, rigoureusement, différentes méthodes thérapeutiques en terme d'efficacité sur le contrôle glycémique. Si l'on souhaite définir le mode d'insulinothérapie actuellement le plus efficace pour traiter des enfants diabétiques, il faut éviter deux types d'écueils illustrés par des études récentes :

1) Premier type d'étude : modifier l'insulinothérapie conventionnelle pour une approche plus intensive (multi-injections sous-cutanées, pompes), améliorer l'équilibre métabolique, en déduire l'intérêt du nouveau mode d'insulinothérapie[9].

Critiques : (a) Il y a modification simultanée d'autres paramètres essentiels du traitement : intensification de la prise en charge, de l'enseignement, de l'autocontrôle glycémique, de la motivation ... etc., rendant difficile de tirer des conclusions en terme d'insulinothérapie stricto sensu.

(b) Sont en fait comparés une insulinothérapie conventionnelle mal organisée (par exemple injection unique d'insuline rapide et semilente) avec un autre mode d'insulinothérapie (pompe ou multi-injections) ayant toute probabilité d'être plus efficace.

2) Deuxième type d'étude : partir d'une situation de mauvais contrôle (sous une injection par exemple), ne changer *que* la répartition de l'insuline (2 injections), n'obtenir aucun résultat positif, en déduire la non-utilité de ce dernier mode d'insulinothérapie[10-12].

Critiques : Le caractère multifactoriel du traitement est là encore négligé. Ce type d'étude démontre seulement que la répartition en 2 injections quotidiennes n'est pas à elle seule suffisante pour améliorer le niveau de contrôle. Les facteurs limitants, sous l'un ou l'autre mode d'insulinothérapie, peuvent venir de l'alimentation, de la dose d'insuline, de la coopération du malade ... etc., et rester limitants quel que soit le mode de répartition de l'insuline.

Pour éviter l'ensemble de ces problèmes méthodologiques, nous avons simplement choisi de présenter les principes thérapeutiques que nous employons et les résultats qu'ils nous ont permis d'obtenir.

Avant d'aborder l'insulinothérapie proprement dite, il est nécessaire de citer quelques-uns des progrès techniques qui ont permis de rendre plus rationnel en pratique le traitement du diabète insulino-dépendant.

Acquisitions récentes dans l'évaluation du niveau de contrôle glycémique

Évaluer le degré de contrôle glycémique est essentiel pour le diabétique (réglage au domicile de l'insulinothérapie) comme pour son médecin (connaissance des résultats obtenus). Cette clé du traitement n'était, jusqu'il y a quelques années, disponible que sous une forme imprécise et peu adaptée aux objectifs poursuivis : l'analyse semi-quantitative, au moyen de bandelettes ou de comprimés réactifs, du contenu en glucose des urines. Le relevé pluri-quotidien des résultats de ces analyses ne fournissait, en effet, au malade comme à son médecin, qu'une information très partielle, et souvent infidèle, du profil glycémique obtenu, pour plusieurs raisons évidentes :

- le caractère cumulatif de la glycosurie, pouvant faire correspondre un même résultat à des événements glycémiques très différents ;
- son inaptitude à renseigner sur la gamme la plus intéressante de glycémies, celle qui va de 0,20 à 1,80 g/l, lorsqu'on cherche à maintenir une zone "idéale" allant de 0,60 à 1,60 g/l ;
- son incapacité totale à détecter les chiffres glycémiques bas interdisant la reconnaissance de périodes d'hypoglycémies infracliniques ;
- le fait qu'elle renseigne sur la concentration en glucose des urines et non sur la quantité excrétée, surtout lorsque de nombreuses mictions ne sont pas analysées (cas fréquent en pédiatrie), ou lorsque intervient un facteur de dilution ;
- enfin, son caractère de paramètre "fourni par le malade", à même d'être "truqué" ou supposé tel.

Deux éléments d'évaluation du niveau glycémique, mis récemment à la disposition des malades et de leurs médecins, ont représenté une véritable révolution.

a) La mesure au domicile de la glycémie est le premier. Le prélèvement du sang capillaire nécessaire a été rendu facile et indolore par la mise au point de pistolets autopiqueurs réalisant une micropiqûre de la pulpe des doigts ; la mesure elle-même utilise des bandelettes réactives à la glucose-oxydase, dont la lecture peut être rendue plus précise par l'emploi de lecteurs automatiques, les réflectancemètres commercialisés par plusieurs laboratoires. Notre expérience portant sur près de 80 enfants diabétiques ayant employé ce mode de surveillance pen-

dant près de deux ans, indique qu'il est très bien accepté par l'immense majorité des enfants, qui lui donnent souvent spontanément la préférence sur le recherche de la glycosurie.

Les heures qui nous semblent les plus utiles à considérer sont 7 h 30, 10 h, 12 h, 16 h, 23 h et 3 h. Lors de son hospitalisation initiale, l'enfant, ou ses parents s'il a moins de 10 ans, apprennent à réaliser cette mesure dès les premiers jours du traitement. Pendant cette phase hospitalière, qui dure de 7 à 10 jours en moyenne, c'est la mesure pluriquotidienne des glycémies capillaires qui sert de guide à la mise au point d'un schéma d'insulinothérapie efficace.

De retour au domicile, l'enfant est amené à mesurer sa glycémie une à deux fois par jour dans la journée, à heures variables d'un jour à l'autre, et une fois par mois la nuit. Ceci n'est cependant pas un schéma rigide et tous les intermédiaires sont possibles, de la mesure répétée plusieurs fois par jour si le besoin apparaît (détérioration du contrôle, indentification de phases d'hypoglycémie) à la mesure unique hebdomadaire (adolescent bien équilibré en période de vacances). Tous les deux mois, l'ensemble de ces résultats sert à définir le profil glycémique propre à chacun (fig. 1), travail déjà effectué par le diabétique lui-même ou ses parents, ou réalisés en commun avec le médecin au cours de la consultation. Celui-ci doit éviter la création d'un "automatisme de la mesure", réalisée par le sujet, mais non intégrée, non interprétée et donc non utilisée pour des ajustements de l'insulinothérapie. Pour éviter cela, il faut s'attacher à ce que chaque mesure ait un sens précis et réponde à un besoin d'information pour le malade comme pour le médecin.

b) L'évaluation globale des résultats thérapeutiques : la concentration d'hémoglobine glycosylée et son utilisation (fig. 2). On touche là à un problème qui a paralysé toute appréciation objective de la thérapeutique employée et alimenté controverses et discussions pendant des décennies. Il est aujourd'hui possible, en mesurant la fraction glycosylée de l'hémoglobine (Hb A1, Hb $A1_{(c)}$) d'évaluer la qualité de la thérapeutique proposée par le médecin et réalisée par le malade et ses parents. Au lieu de compulser le relevé quotidien et pluriquotidien de glycosuries, ou de glycémies, de réunir des critères non spécifiques comme la vitesse de croissance ou les données d'interrogatoire (régime suivi ? modifications appropriées des doses d'insuline injectée ?, etc.), un simple prélèvement sanguin permet aujourd'hui de savoir si la combinaison insulinothérapie + diététique est efficace chez un malade donné. La répétition tous les 2 mois de cette mesure permet un suivi fidèle, à long terme, du degré de contrôle glycémique. La valeur de ce critère cumulatif (il est en relation linéaire avec le niveau glycémique pendant les 2 à 3 mois précédant le prélèvement) permet au médecin comme au jeune diabétique et à ses parents de décider en commun de poursuivre ou d'aménager différemment le plan de traitement. La mesure de l'hémoglobine glycosylée a également des effets très positifs sur la relation médecin-malade, car elle évacue naturellement toute possibilité de "tricherie", de "truquage" dans l'évaluation régulière du niveau de contrôle. Elle permet d'élaborer une stratégie simple de la consultation de diabétologie, en distinguant 2 types de situations.

Dans l'une, la plus favorable (~ 60 % des sujets de notre consultation) la mesure régulière de l'hémoglobine glycosylée montre des valeurs maintenues entre 100 et 160 % de la

	Février		Mars		Avril			
	Semaine du 24 au 27	Semaine du 2 au 6	Semaine du 14 au 20	Semaine du 21 au 27	Semaine du 28 au 3	Semaine du 4 au 10	Semaine du 11 au 17	Semaine du 18 au 24
7 h - 8 h	1.92	0.72	0.82	1.23		2.33	0.63	1.24
10 h - 10 h 30	1.83	1.16	2.02	1.80	0.80	1.80	2.31	0.74
11 h - 12 h	3.42	3.43	3.47	2.02	1.50	2.7	1.18	0.74
16 h	1.00	1.00	2.00	1.35	1.62	1.45	1.37	1.37
18 h 30 - 20 h	3.02	1.57	2.03	2.32	1.13	1.72	2.17	1.22
NUIT	2.11 (23h)	3.42 (24)		0.40 (3h)	2.05 (22h)	1.39 (23h)		1.95 (22h)

Figure 1 — Exemple de relevé glycémique effectué par une jeune adolescente. Valeur de l'HbA1 C le 21 avril : 165 % de la moyenne normale.

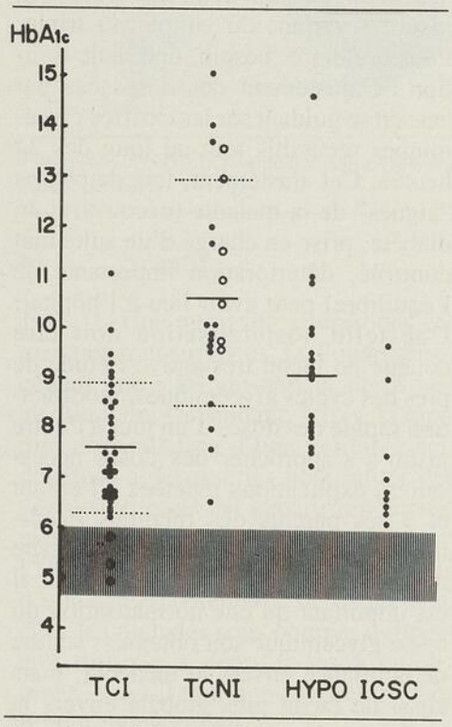


Figure 2 — Valeurs de l'HbA1 C, en octobre 1983, chez les malades recevant un traitement conventionnel "intensif" (TCI), incluant : l'injection au moins biquotidienne d'un mélange d'insulines, l'adhésion d'un régime diététique, la mesure quotidienne de la glycémie, la fréquence des consultations et des contacts avec le diabétologue ; chez les malades recevant un traitement "non intensif" (TCNI) avec parfois une seule injection (0) ; chez les malades ayant présenté une hypoglycémie majeure dans les 2 mois précédant la mesure de l'HbA1 C (HYPO) ; chez les malades traités par insulinothérapie continue sous cutanée (ICSC) par pompe portable. La zone hachurée correspond à 2 déviations standard au dessus de la moyenne normale (4,7 %).

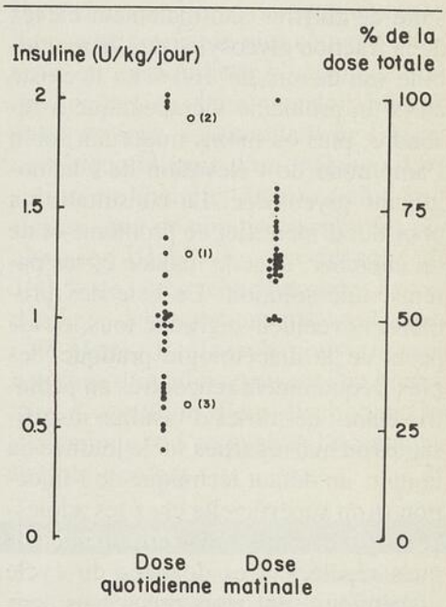


Figure 3 — Dose et répartition de l'insuline chez les enfants de notre consultation ayant maintenu pendant plus d'un an des chiffres d'HbA1 C inférieurs à 150 % de la moyenne normale.

valeur normale moyenne (l'espace de variation normale autour de la moyenne dans une population non diabétique est de 70 à 130 % de la moyenne). Cette situation correspond à des mesures thérapeutiques efficaces, quelles qu'elles soient, et impose leur poursuite sous la double condition qu'elles sont bien acceptées et n'entraînent pas d'épisodes d'hypoglycémie. La consultation a donc pour but de s'attacher à détecter de tels épisodes (interrogatoire mais surtout étude du cycle glycémique diurne et nocturne), et de maintenir avec le malade et ses parents un bon niveau d'information et d'échanges.

L'autre type de situation résulte de chiffres anormalement élevés de la fraction glycosylée de l'hémoglobine (au-dessus de 160 %) : il existe alors un problème thérapeutique à résoudre, plus ou moins important selon l'amplitude de l'élévation de l'hémoglobine glycosylée. La consultation a pour but d'identifier ce problème et de lui chercher, avec le malade et ses parents, une solution. La liste des problèmes éventuels regroupe tous les aspects de la diabétologie pratique, les plus fréquemment rencontrés en pédiatrie étant : des doses d'insuline insuffisantes ou mal réparties sur la journée ou la nuit, un défaut technique de l'injection (trop superficielle chez les adolescents par exemple), des erreurs diététiques répétées. Les données du cycle glycémique sont alors précieuses pour modifier le schéma de l'insulinothérapie, de même l'examen minutieux des zones d'injection, et la reprise en détail de l'information diététique. Cette situation appelle des modifications : doses ou répartition de l'insuline, correction de la technique d'injection, "efforts" diététiques nouveaux ou supplémentaires, selon les cas. Si le schéma de l'insulinothéraie a été franchement modifié, il est souvent utile de proposer un lien téléphonique, hebdomadaire par exemple, jusqu'à stabilisation des glycémies dans la zone souhaitée. C'est la consultation suivante et le prochain dosage de l'hémoglobine glycosylée, qui diront si le problème d'équilibre a été partiellement ou totalement résolu. Il arrive cependant qu'une cause d'hyperglycémie, bien qu'identifiée avec l'aide du diabétique et de ses parents, persiste pour des raisons diverses : difficultés psychologiques, comportement de grignotage, glucides ingérés en excès lors des repas. Selon les cas, il faut employer les moyens appropriés pour "gagner du terrain" sur le plan de l'équilibre : analyse des problèmes psychologiques, motivation et information diététique plus poussées ... etc.

L'insulinothérapie conventionnelle

L'insulinothérapie idéale est celle qui chez un malade donné permet le maintien de l'hémoglobine glycosylée au-dessous de 130 % de la normale, sans entraîner d'hypoglycémie. En utilisant ce critère, on s'est aperçu qu'il était impossible de prévoir par le calcul la quantité d'insuline nécessaire pour obtenir ce niveau d'équilibre (fig. 2). Des enfants de même âge, même poids, même durée du diabète insulinodépendant peuvent avoir des besoins en insuline variant du simple au triple. Pour évaluer ce besoin, une seule solution : l'ajustement des doses cas par cas, en se guidant sur les chiffres glycémiques recueillis tout au long des 24 heures. Cet ajustement, lors de phases "aiguës" de la maladie (découverte du diabète, prise en charge d'un sujet mal contrôlé, détérioration importante de l'équilibre) peut avoir lieu à l'hôpital. Une telle hospitalisation doit être conçue de façon très active : étude de près des cycles glycémiques, modification rapide des doses d'un jour à l'autre jusqu'à s'approcher des doses nécessaires, explications répétées à l'enfant et à ses parents des relations insulinothérapie-cycle glycémique. À l'issue de ces quelques journées d'hôpital, il est important qu'une normalisation du cycle glycémique soit obtenue : source de confiance envers le médecin, mais aussi de façon plus globale envers le traitement de la maladie et la "faisabilité" d'un bon équilibre, elle a pour rôle essentiel de fournir une approximation des besoins en insuline. Ceci facilitera ensuite beaucoup le travail en consultation, où il sera possible d'affiner le traitement en se basant sur les données nouvelles de la vie à domicile. Le vieil adage selon lequel "le diabète ne s'équilibre pas à l'hôpital, mais à la maison" peut être à l'origine de plus de difficultés que de bénéfices, s'il aboutit à laisser sortir de l'hôpital un enfant dont le contrôle glycémique n'est pas maîtrisé par le traitement insulinique choisi. En dehors des toutes premières semaines du début de traitement, notre expérience est que les doses d'insuline nécessaires à obtenir l'équilibre à l'hôpital et au domicile ne diffèrent pas en fait dans la majorité des cas de plus de 10 à 15 %.

Pour obtenir cet équilibre, le schéma de distribution de l'insuline qui nous est apparu le plus efficace, et le plus acceptable à l'âge scolaire, est le partage de la dose totale en deux injections effectuées à douze heures environ d'intervalle. Chez la plupart des enfants, les besoins diurnes en insuline sont en moyenne le double des besoins nocturnes (fig. 3). Aussi l'équilibre est-il souvent obtenu en injectant 2/3 de la dose totale le matin et 1/3 le soir. L'utilisation d'un mélange d'insuline ordinaire et semi-lente pour chacune de ces injections a l'avantage de s'adapter à des besoins plus élevés dans la matinée et au moment du dîner, beaucoup plus faibles en revanche entre minuit et le petit matin, comme c'est le cas chez de très nombreux enfants. La dose administrée le matin se compose ainsi pour moitié d'insuline ordinaire et d'insuline semi-lente ; la dose du soir comporte 2/3 d'insuline ordinaire et 1/3 seulement d'insuline semi-lente. Un autre avantage de cette distribution est sa souplesse, liée à la possibilité d'intervenir sur la dose gouvernant telle ou telle partie de la journée sans modifier les autres. Ce schéma n'est pas né d'un calcul théorique : il est issu de l'analyse du schéma thérapeutique employé chez une cinquantaine d'enfants maintenant à long terme des chiffres d'hémoglobine glycosylée au-dessous de 160 % de la moyenne normale. C'est donc une donnée empirique, qui n'a pas de valeur de règle, mais peut guider l'approche thérapeutique dans un premier temps. Il va de soi que les exceptions sont fréquentes, la seule façon de réaliser une insulinothérapie adaptée à un sujet diabétique donné étant le "tâtonnement" appuyée sur les mesures glycémiques. Une autre donnée nous paraît intéressante à citer : sauf exception, la variabilité des besoins en insuline d'un jour, d'une semaine, ou d'un mois à l'autre paraît chez l'enfant beaucoup plus réduite que classiquement supposé. Le démontrent à la fois le peu de variabilité des cycles glycémiques et la possibilité de recourir à la même insulinothérapie des semaines ou des mois d'affilée, sauf événement particulier, sans compromettre le niveau de contrôle.

Enfin, il est primordial d'apprendre au diabétique et à ses parents à réagir de façon appropriée à l'apparition d'une glycosurie, d'une cétonurie, d'une hypoglycémie, tant il est vrai que leur maniement de l'insulinothérapie est volontiers timoré, et par conséquent peu efficace. D'une consultation à

l'autre, c'est le rôle du consultant de modifier ou de maintenir, selon les résultats obtenus, les doses et/ou la répartition des insulines en expliquant ses choix de façon détaillée.

L'infusion sous-cutanée d'insuline (ISCI) par pompe portable

Il est aujourd'hui possible d'employer l'infusion sous-cutanée d'insuline par pompe portable pour améliorer les résultats glycémiques d'enfants répondant mal à une insulinothérapie conventionnelle. Cette situation d'échec est relativement fréquente chez le très jeune enfant (avant 5 ans), le mauvais contrôle glycémique menaçant à la fois d'incidents hypoglycémiques à court terme et de complications dégénératives tôt dans la vie d'adulte. Avec de 18 à 24 mois de recul dans l'utilisation de l'ISCI à cet âge, chez une dizaine d'enfants[13], il est possible de souligner les points suivants :

a) Positifs

1) Le port de la pompe (fig. 4) a été dès les premiers jours bien toléré physiquement. Sa bonne acceptation psychologique, par l'enfant et sa famille, a été confirmée par les psychiatres, nous permettant de prolonger ce mode de traitement à plus long terme.

2) L'ISCI est un mode de traitement accessible à beaucoup de familles de niveaux socio-culturels très variés, à condition d'une bonne motivation des parents et de contacts fréquents avec l'équipe médicale en charge du traitement (téléphone et consultation). L'ensemble des connaissances nécessaires au maniement de l'ISCI a été acquise par l'ensemble des familles en une huitaine de jours à peine.

3) Dès son début, l'ISCI a permis d'obtenir une amélioration très nette du niveau glycémique[13], authentifiée par l'abaissement progressif de l'Hb $A1_{(c)}$ jusqu'au voisinage de la normale chez la plupart des enfants.

4) Les épisodes hypoglycémiques, fréquents sous le traitement conventionnel, se sont raréfiés sous ISCI : à peine un épisode symptomatique mineur par enfant et tous les 2 mois, moins de 5 % des mesures glycémiques effectuées par les parents étaient $<0{,}40$ g/l.



Figure 4 — Port de la pompe à insuline chez une enfant de 4 ans.

b) Négatifs

1) Une quinzaine d'épisodes cétosiques sont survenus, la plupart rétrocédant grâce à l'ajustement des doses au domicile. Cependant, 4 fois, la rapidité d'installation d'une véritable acidocétose a dépassé les possibilités des parents. Il nous est apparu (en accord avec de nombreuses équipes utilisant l'ISCI chez l'adulte) qu'il s'agit là d'une source potentielle de risque vital chez les malades sous pompe, qui peut être difficile à dépister assez rapidement, et qu'il faut donc prévenir, chez le tout jeune enfant.

2) Le traitement par ISCI en pédiatrie réclame une vigilance accrue de la part des parents, un alourdissement quotidien indéniable de la surveillance glycémique et un investissement particulier de la part de l'équipe médicale, qui doit être à même de répondre aux appels des parents 24 heures sur 24.

Ceci doit conduire à limiter les indications pédiatriques de l'ISCI à des centres spécialisés et à sélectionner de façon stricte les enfants pouvant en bénéficier sur les critères suivants : (1) échec authentique de l'insulinothérapie conventionnelle au domicile, malgré les efforts communs du médecin et de la famille : Hb $A1_{(c)}$ régulièrement $\geqslant 180$ % de la moyenne normale ; grande instabilité glycémique ; hypoglycémies symptomatiques mineures $\geqslant 1$ fois/semaine ou plus graves $\geqslant 2$ fois par an. (2) échec confirmé de l'insulinothérapie conventionelle optimisée en milieu hospitalier pendant une semaine d'observation, identifiant la répartition inappropriée de la dose d'insuline comme la cause réelle du mauvais contrôle glycémique.

En conclusion, la distinction entre insulinothérapie "conventionnelle" et insulinothérapie "intensive" ne doit pas être artificielle, sous peine de privilégier a priori des modes de traitement multipliant injections d'insuline et mesures glycémiques sans que l'intérêt en soit démontré pour autant. Le vrai problème pratique est dans la recherche d'un mode d'insulinothérapie applicable à la plupart des enfants diabétiques d'une consultation. Il est clair que l'injection unique quotidienne ne permet le plus souvent d'obtenir qu'un équilibre glycémique très médiocre. Une alternative doit donc lui être préférée, essentiellement l'injection biquotidienne d'un mélange d'insulines ordinaire et intermédiaire, suffisante chez de nombreux enfants pour abaisser l'Hb $A1_{(c)}$ au-dessous de 160 % de la moyenne normale. En cas d'échec, des injections triquotidiennes (ou plus), l'infusion sous-cutanée continue d'insuline peuvent être proposées à condition d'en sélectionner les indications et d'en évaluer l'acceptabilité par l'enfant.

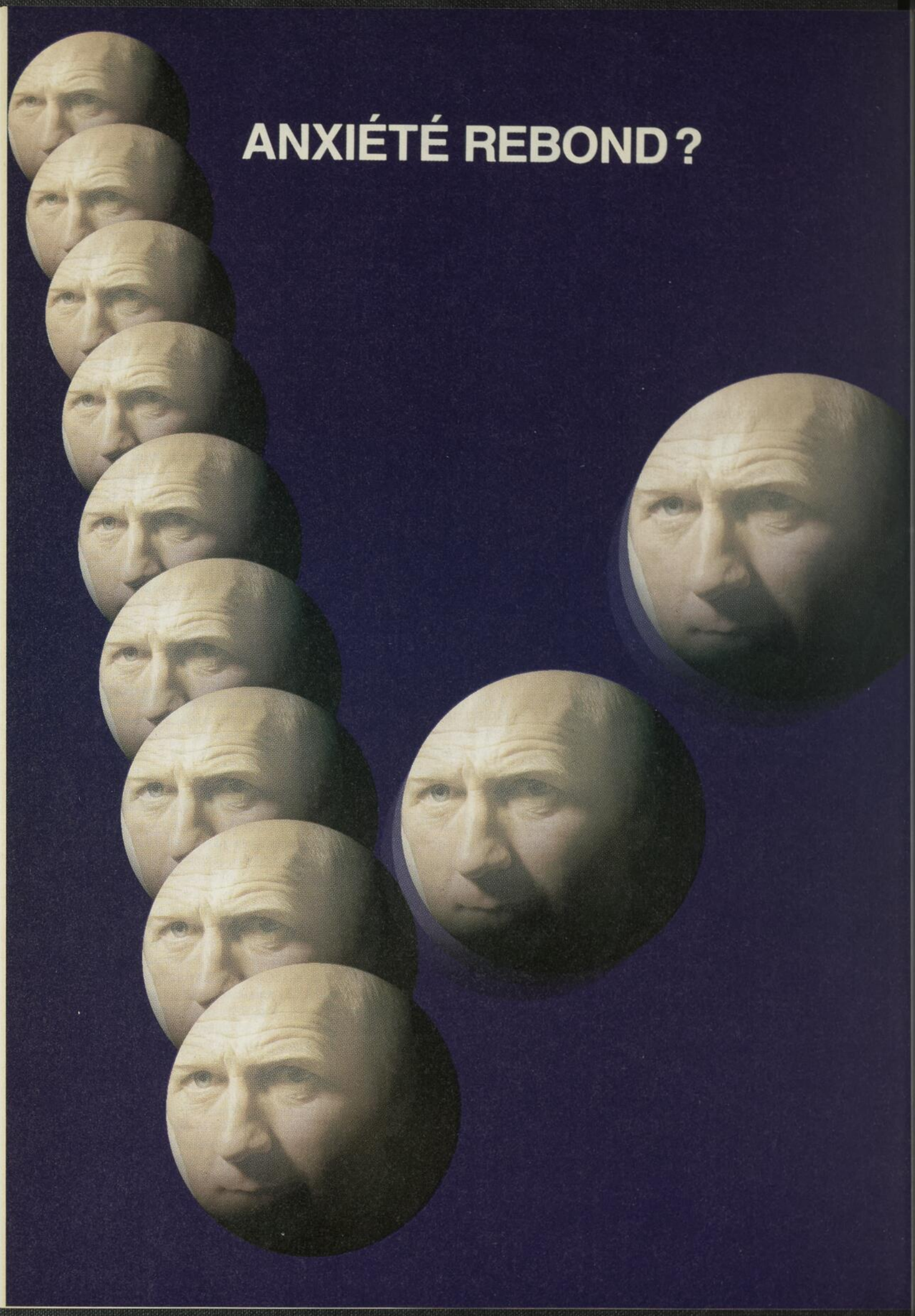
Remerciements

Je tiens à associer à ce travail auquel ils ont beaucoup participé le professeur J.L. Chaussain et les docteurs F. Landier et C. Lemmel.

Summary

Over the last few years numerous observations have established a relation between the quality of metabolic control and the appearance of degenerative complications in diabetes. Consequently, the importance of achieving normoglycemia has progressively become accepted by the majority of pediatricians. Such tight control of blood glucose has been made possible by the new technological developments : the glucose-oxidase reagent strips with or without reflectance for home blood glucose monitoring and the glycosylated hemoglobin for the assessment of the degree of glucose control over the last 2 or 3 months. Using these new techniques to optimize conventional insulin therapy we have been able to obtain good control of blood glucose in our children with diabetes. The insulin regime that we favor is the split-mixed regime of Regular insulin — Semi-Lente

▶ page 828


ANXIÉTÉ REBOND ?

Une autre facette du débat sur les benzodiazépines à demi-vie brève

« L'anxiété rebond, l'insomnie et la nausée tendent à se manifester plus fréquemment après le retrait du lorazépam qu'après le retrait du bromazépam. Il semble donc que les symptômes de sevrage soient plus fréquents avec un métabolite terminal, comme le lorazépam, qu'avec une benzodiazépine de demi-vie similaire mais pouvant engendrer des métabolites actifs, comme c'est le cas avec le bromazépam. »[1]

Comparé au lorazépam

Lectopam®
bromazépam

- ☐ **est également efficace**[1,2]
- ☐ **cause moins de sédation**[1,2]
- ☐ **et semble entraîner moins d'anxiété rebond**[1]

ROCHE®

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

PAAB
CCPP

Renseignements thérapeutiques page suivante

Lectopam® (bromazépam)

Renseignements posologiques

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

Contre-indications :
Hypersensibilité connue aux benzodiazépines ou myasthénie grave.

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

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

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

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

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

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

Présentation :
Comprimé rose, cylindrique et biplan, dosé à 3 mg de bromazépam.
Comprimé vert, cylindrique et biplan, dosé à 6 mg de bromazépam. Flacons de 100 et 500.
Monographie disponible sur demande.

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

©Copyright 1985 Hoffmann-La Roche Limitée
® Marque déposée
5017 CCPP PAAB

ROCHE®
Hoffmann-La Roche Limitée
Etobicoke, Ontario
M9C 5J4

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

insulin in two doses, 2/3 before the morning meal and 1/3 before the evening meal. The doses are then readjusted individually to maintain glycosylated hemoglobin below 130 % of normal and to prevent hypoglycemia. In cases where optimized conventional therapy has failed we have had good results with subcutaneous insulin infusion by portable pump. In our experience, this approach is easily accessible, well tolerated and resulted in improved blood glucose control.

Bibliographie

1.Pirart J. : Diabetes mellitus and its degenerative complications. A prospective study of 4 400 patients observed between 1947 and 1973. Diabetes Care, 1978 ; 1:168-188 ; 252-263.

2.Palmberg P., Smith M., Waltman S. et coll. : The natural history of retinopathy in insulin-dependent juvenile-onset diabetes. Ophtalmology, 1981 ; 88:613-618.

3.Mogensen C., Steffes M., Deckert T., Christiansen J. : Functional and morphological renal manifestations in diabetes mellitus. Diabetologia, 1981 ; 21:89-93.

4.Lestradet H., Papoz L., Hellouin de Menibus et coll. : Long term study of mortality and vascular complication in juvenile type I diabetes. Diabetes, 1981 ; 30:175-179.

5.Raskin P., Pietri A.O., Unger R. et Shannon Jr W.A. : The effect of diabetic control on the width of skeletal muscle capillary basement membrane in patients with type I diabetes mellitus. N. Engl. J. Med. 1983 ; 309:1546-1550.

6.Cunka Vas J., Faria de Abreu, Campos A. et coll. : Early breakdown of the blood-retinal barrier in diabetes. Br. J. Ophtalm. 1975 ; 59:649-656.

7.Viberti G. : Early functional and morphological changes in diabetic nephropathy. Clin. Nephrol., 1979 ; 12:47-53.

8.Schade D.S., Santiago J.V., Skyler J. et Rizza R. : Intensive insulin therapy. Med. Exam. publishing Co. Inc, Excerpta Medica, 1983.

9.Tamborlane W.V., Sherwin R.S., Genel M., Felig P. : Reduction to normal of plasma glucose in juvenile diabetes by subcutaneous administration of insulin with a portable infusion pump. N. Engl. J. Med. 1979 ; 300:573-578.

10.Daneman D., Epstein L.H., Siminero L. et coll. : Effect of enhanced conventional therapy on metabolic control in children with IDDM. Diabetes Care, 1982 ; 5;5:472.

11.Werther G.A., Jenkins P.A., Turner R.C., Barim J.D. : Twenty-four-hour metabolic profiles in diabetic children receiving insulin injections once or twice daily. Br. Med. J., 1980 ; 415.

12.Langton D.R., James F.D., Sperling M.A. : Comparison of single and split-dose insulin regimens with 24-hour monitoring. J. Pediatr., 1981 ; 99;6:854.

13.Bougnères P.F., Landier F., Lemmel C. et Chaussain J.L. : Insulin pump therapy in young children with type I diabetes mellitus. J. Pediatr., 1984; (sous presse).

Période de question après l'exposé du Dr Pierre François Bougnères

1. Dr Monique Gonthier

Concernant l'algorithme que vous avez présenté pour les patients qui reçoivent deux injections par jour, est-ce que cet algorithme est appliqué par les parents ou par le médecin ?

Réponse du docteur Bougnères

Cet un algorithme que l'on propose aux enfants et donc à leurs parents quand les enfants n'ont pas l'âge de l'utiliser à la maison sur un rythme hebdomadaire, c'est-à-dire, en collectant les résultats d'une semaine, de faire varier pour la semaine suivante les doses d'insuline en fonction de cet algorithme.

2. Dr Monique Gonthier

Combien de temps attendez-vous avant d'augmenter les insulines ?

Réponse du docteur Bougnères

Une semaine en général.

L'insulinothérapie chez la femme enceinte

Danielle Monier[1]

Résumé

Le contrôle optimal du diabète avant la conception et tout au long de la grossesse permet de réduire considérablement les complications associées à la grossesse diabétique soit : malformations congénitales, mortalité périnatale, macrosomie et hypoglycémie néonatale. La normalisation de la glycémie implique une optimalisation de tous les éléments du traitement (diète, insulinothérapie et surveillance de la glycémie) tout en respectant les besoins changeants selon le trimestre. Les avantages de différents régimes d'insulinothérapie intensive sont révisés et un protocole de surveillance pendant le travail est décrit.

La grossesse diabétique constitue la situation clinique par excellence pour la démonstration du lien entre le contrôle optimal du diabète et une diminution des complications. La mortalité périnatale, dont le taux est passé de 200/1000 à 20/1000, semble proportionnelle au niveau glycémique moyen obtenu au troisième trimestre de la grossesse ; l'expression graphique de cette interrelation suggère que ce taux de mortalité périnatale serait nul si l'on parvenait à maintenir la glycémie moyenne à 84 mg % (figure 1). Certaines études dont celle de Lois Jovanovic[1], ont démontré que cet objectif pouvait être atteint et que tel que prédit, la mortalité atteignait zéro.

De façon parallèle, une diminution à 0-20 % de la morbidité néonatale reliée à la macrosomie et/ou hypoglycémie a été observée dans les études de Roversi[2], Jovanovic[3], où la normoglycémie était recherchée. Malheureusement on continue d'observer une incidence de malformations congénitales majeures de 5-13 % chez ces enfants malgré le maintien d'un équilibre glycémique adéquat pendant toute la grossesse. En 1980, ces malformations étaient responsables de 40 % de la mortalité périnatale. On sait maintenant que ces malformations (d'ordre cardiaque ou neurologique) se produisent entre la quatrième et la septième semaines de gestation et sont reliées au degré d'hyperglycémie prévalant pendant cette phase critique de l'organogénèse. Des études cliniques ont confirmé les conclusions de l'expérimentation animale ; celle de la clinique Joslin[4] démontre une association entre le taux d'hémoglobine glycosylée à la première visite antépartum et l'augmentation des risques des malformations. Une autre étude en Allemagne de l'Est, par Fürhman[5], de façon prospective, vérifie que cette complication peut être évitée en réalisant un contrôle optimal du diabète avant la conception. On a donc préconisé l'établissement de cliniques dites de "pré-grossesse" où l'on peut évaluer l'impact d'une grossesse éventuelle chez la femme diabétique, puis la conseiller en vue de l'optimalisation du contrôle glycémique.

La définition de ce qui est un contrôle optimal chez la femme enceinte s'avère maintenant essentielle car il constitue la cible du traitement. Il doit idéalement reproduire le profil glycémique retrouvé chez la femme enceinte non-diabétique ; chez celle-ci, la glycémie à jeun ou pré-prandiale se situe entre 75 et 85 mg %, tandis qu'en post-prandial elle dépasse rarement 120 mg %. Chez la diabétique enceinte (tableau I) on visera donc l'obtention d'une glycémie pré-prandiale entre 60-90 mg % et l'on acceptera que la glycémie une heure après le repas s'élève jusqu'à 140 mg %. De plus on tente de maintenir la glycémie de 4 h supérieure à 60 mg % de façon à éviter les hypoglycémies nocturnes.

Le contrôle optimal s'accompagne obligatoirement d'une normalisation parfaite de l'hémoglobine glycosylée, normalisation qui devra être atteinte avant la conception et que l'on vérifiera ensuite à chaque mois.

1) M.D.,C.S.P.Q., faculté de médecine, Université de Montréal. Département de médecine, service d'endocrinologie, centre hospitalier Maisonneuve-Rosemont.

Tirés à part :
Danielle Monier, M.D.,C.S.P.Q., centre hospitalier Maisonneuve-Rosemont, 5415, boul. de l'Assomption, Montréal (Québec) H1T 2M4.

Article reçu le : *5.3.85*
Avis du comité de lecture le : *10.4.85*
Acceptation définitive le : *22.5.85*

L'augmentation progressive des hormones placentaires (HPL - HCG) et surtout du cortisol libre pendant la grossesse produit une augmentation graduelle des besoins en insuline quotidiens de 0,7 u/kg au 1er trimestre jusqu'à 0,9 et même 1,0 u/kg au 3e trimestre[3] (tableau II). On peut observer également, au premier et au troisième trimestre, deux périodes de diminution abrupte des besoins en insuline avec propension à l'hypoglycémie ; la première période survient entre la 10e et 15e semaine et correspond à une baisse des taux de progestérone ; une plus grande utilisation du glucose par le foetus pourrait également l'expliquer ; la deuxième période survient après la 35e semaine où une stabilisation ou encore une diminution de l'ordre de 20 % en moyenne des besoins en insuline est rapportée. Cette diminution concerne surtout l'insuline contrôlant l'équilibre glycémique nocturne ; on l'attribue à l'utilisation augmentée par le foetus ou la masse placentaire.

Enfin il semble bien que la période où le diabète serait le plus instable serait de la 18e à la 32e semaine tel que reflété par des excursions glycémiques beaucoup plus importantes au cours de la journée pendant cette période[6].

Le traitement du diabète pendant la grossesse doit donc tenir compte de toutes ces fluctuations des besoins en insuline et du but visé, soit le maintien d'une euglycémie constante ; on devra en optimaliser tous les éléments soit :

1. surveillance de la glycémie,
2. alimentation,
3. insulinothérapie.

Déjà, en 1956, Pedersen préconisait la surveillance de la glycémie plutôt que de la glucosurie chez la femme enceinte et le terme "cycle glycémique" est apparu dans la littérature médicale du début des années 1970 justement en rapport avec la grossesse diabétique. La mesure de glycémie à domicile à l'aide d'un réflectomètre a donc été préconisée dès 1978, lors de la commercialisation de ces appareils. Leur utilisation est essentielle ; la glycémie est mesurée de 4 à 7 fois par jour ou même plus ; (avant et 1 heure après les repas et parfois la nuit et lors de malaises hypoglycémiques).

L'introduction de cette technique dans notre protocole de 1979 s'est accompagnée d'une réduction sensible (± 50 %) de la morbidité néonatale.

Tableau I

Glycémies cibles pendant la grossesse

À jeun Avant dîner Avant souper Avant collation du soir	60-90 mg %
1 heure p.c.	140 mg %
2 heures p.c.	120 mg %
2 à 4 heures du matin	60 mg %

Tableau II

Besoins quotidiens en insuline

1er - trimestre	0,7 u/kg/jour
18 - 26 semaines	0,8 u/kg/jour
26 - 36 semines	0,9 u/kg/jour
± 36 semaines	1,0 u/kg/jour

La mesure de glycémie capillaire sert de base alors à des corrections appropriées des doses d'insuline aussi bien de façon aiguë que chronique.

La diète est d'abord adaptée aux besoins gravidiques et fournit de 30 à 36 calories/kg de poids idéal. Cet apport calorique doit être modifié en cours de grossesse de façon à permettre un gain de poids progressif de 0,3 à 0,4 kg/sem[7] à compter de la 14e semaine pour un gain de poids total moyen de 12 kilogrammes.

La répartition des calories et des glucides dans la journée est cruciale si l'on veut éviter l'hyperglycémie post-prandiale et l'hypoglycémie pré-prandiale ; on y parvient par la prise de 3 repas et 3 à 4 collations ; de plus, la réduction du petit déjeuner (12,5 % des calories de la journée) permet de prévenir l'hyperglycémie post-prandiale habituellement observée dans l'avant-midi. Pour des raisons similaires, on recommande la prise de lait plutôt que de jus sucré pour la correction d'hypoglycémie.

Divers aspects de l'insulinothérapie doivent être considérés dans le traitement de la femme enceinte. La pureté et la source de l'insuline ayant leur importance aussi bien que le mode d'administration et les différents régimes d'insuline utilisés.

Le choix de l'insuline est basé sur des études concernant l'aspect antigénique de l'insuline exogène car il a été démontré que les anticorps anti-insuline présents chez la femme enceinte sont transportés passivement chez le foetus[8] où ils peuvent former des complexes avec l'insuline circulante, favoriser ainsi l'hyperinsulinisme foetal ou se déposer dans les tissus ; ils peuvent persister plusieurs mois après la naissance ; on a également trouvé une corrélation positive

Tableau III

Régimes d'insulinothérapie intensive

	Description*				Avantages		
	De.	Di.	S.	C.	Souplesse	Stabilisation	Prévention d'hypoglycémie nocturne
Régimes conventionnels optimalisés							
1.	N - R -	O - O -	N R		±	±	±
2.	N - R -	O - O -	O - R	N	±	±	+
Régimes d'injections multiples							
1.	N R -	R -	R		+	±	±
2.	N - R -	O - R -	N R		+	+	±
3.	N - R -	O - R -	O - R	N	+	+	+
4.	UL - R -	UL - R -	UL R		+	+ +	+
Pompes à insuline							
1.	Standard				+ +	+ +	+
2.	Programmables				+ +	+ +	+ +

* Horaires des injections: De. : Déjeuner, Di. : dîner, S. : souper, C. : soirée.

Légende : N : Insuline de type intermédiaire, R : Insuline de type régulière, UL : Insuline ultra-lente, O : Nil.

entre le taux d'anticorps anti-insuline maternels et la morbidité néonatale. La prescription d'insuline de porc hautement purifiée ou d'insuline humaine est recommandée étant donné leur moindre antigénicité par rapport à l'insuline de boeuf ou l'insuline de purification standard. Quant au type d'insuline, une seule est franchement non recommandée à cause de son potentiel antigénique nettement supérieur ; il s'agit de l'insuline PZI (Protamine Zinc).

L'administration sous-cutanée d'insuline utilise généralement des régimes à injections multiples ou encore l'infusion continue par pompe portable.

Il faut mentionner d'abord une méthode d'insulinothérapie intensive par injections multiples dite "ad tolérance" et utilisée surtout par certains groupes européens (Roversi, Grasso, Camerini-Davalos[2]). Elle consiste en trois injections d'insuline régulière (avant chaque repas) et d'une injection d'insuline intermédiaire au coucher, dont le dosage est augmenté progressivement jusqu'à l'apparition de symptômes d'hypoglycémie. Nous la trouvons utile lorsque l'hémoglobine glycosylée demeure supérieure à la normale en dépit de glycémies apparemment "normales".

De façon habituelle, d'autres régimes d'injections multiples permettent d'obtenir et de maintenir une euglycémie, lorsque modifiés selon les glycémies capillaires mesurées à domicile.

D'abord deux régimes très conventionnels (tableau III) que nous avons utilisés chez 15/53 patientes entre juin 1978 et mai 1984. Ils sont efficaces lorsque le diabète est relativement stable et la réponse de la glycémie prévisible ; de reculer la deuxième injection d'insuline intermédiaire au coucher permet d'éviter les hypoglycémies nocturnes et aide probablement à amoindrir les excursions glycémiques après le petit déjeuner.

Les quatre régimes suivants (tableau III), ont comme caractéristiques de faire précéder chaque repas d'une injection d'insuline régulière, ce qui leur confère une souplesse accrue. Ils ont été choisis pour 18 patientes du groupe. Les deux derniers, utilisant deux injections d'insuline intermédiaire ou trois injections d'insuline ultra lente, nous ont semblé nettement supérieurs quant à leur pouvoir de stabilisation d'un diabète instable.

Ces régimes d'insuline se sont avérés aussi efficaces pour normaliser la glycémie puisque l'hémoglobine A_1 moyenne du troisième trimestre est comparable soit 7,32 ± 1,2 % (intervalle de référence : 6-9 %) pour les régimes conventionnels optimalisés et 7,39 ± 1,4 % pour les régimes à injections multiples (tableau III).

L'efficacité de la pompe à insuline comme traitement du diabète est certaine mais sa supériorité sur les autres régimes n'a pas été démontrée de façon évidente ou unanime.

En effet quelques études à court terme[9-11] chez un total de 22 patientes ont rapporté un excellent équilibre glycémique alors que l'ampleur des excursions glycémiques et le nombre d'épisodes hypoglycémiques diminuent. Les études à long terme sont encore peu nombreuses (tableau IV).

Celle de Rudolf[12] compare le contrôle glycémique obtenu au 2e trimestre sous traitement conventionnel optimalisé avec celui obtenu au 3e trimestre sous pompe à insuline. L'amélioration du contrôle glycémique peut cependant ne refléter que la stabilisation habituelle du diabète au 3e trimestre tel que mentionné plus haut. L'étude de Coustan[13] semble donc plus valable sous ce rapport. Il compare parallèlement deux groupes de 10 femmes enceintes, l'un traité par régime conventionnel optimalisé et l'autre par pompe à insuline. Aucune différence significative n'a pu être observée dans le deuxième ou dans le troisième trimestre.

Notre expérience au Centre hospitalier Maisonneuve-Rosemont groupe 8 patientes chez qui la pompe à insuline a été commencée avant la 28e semaine de gestation. Le contrôle au 3e trimestre est comparable à celui observé chez les deux autres groupes mentionnés plus haut avec une hémoglobine glycosylée moyenne de 7,05 ± 1,02 %.

L'indication actuelle de l'utilisation d'une pompe à insuline chez la femme enceinte, telle que proposée par S. Gabbe[14] se résumerait ainsi :

Optimalisation du contrôle glycémique :
a) en pré-grossesse,
b) lors d'aggravation de complications vasculaires,
c) lors de contrôle difficile avec insulinothérapie conventionnelle optimalisée.

L'optimalisation de l'insulinothérapie pourra s'échelonner sur plusieurs semaines en pré-grossesse ; tandis qu'une fois la grossesse établie, le contrôle optimal devra être obtenu rapidement. Par la suite le maintien d'une euglycémie nécessite une correction immédiate de toute glycémie hors-cible suivie d'un changement approprié dans les doses d'insuline de base.

Ceci implique qu'un enseignement intensif et des directives précises aient été fournis à chacune des femmes diabétiques.

Des algorithmes individualisés (tableau V) sont donc remis pour guider les modifications aiguës ou chroniques à l'insulinothérapie ; ils s'appliquent à des glycémies préprandiales supérieures à 95, 100 ou 105 mg % ou encore à des glycémies inférieures à 50 et 60 mg %. Des contacts fréquents (parfois quotidiens) assurent une supervision adéquate.

L'effet hyperglycémiant de certains médicaments employés fréquemment lors de travail prématuré doit être souligné. Une surveillance étroite de la glycémie est donc exercée lors d'administration surtout par voie I.V., de vasodilan ou encore de ritodrine. Quant à la betaméthasone (pres-

Tableau IV

Utilisation de la pompe à insuline en grossesse

	Profil glycémique de 24 h/mg % $\overline{M}$ ± SD (n)			HbA_1(%) $\overline{M}$ ± SD (n)		
Étude	**Régime conventionnel**		**Pompe**	**Régime conventionnel**		**Pompe**
Rudolf[12] (1981)	97 ± 47 (7)	p<0,1	86 ± 31	8,2 ± 1,2	p<0,005	6,7 ± 0,7
Coustan[13] (1984)						
2e trimestre	89 ± 18 (10)		81 ± 21 (10)			
3e trimestre	72 ± 17 (10)	NS	82 ± 11 (10)	normal	NS	normal
Étude HMR						
3e trimestre				7,36 ± 1,34 (29)		7,05 ± 1,02 (8)

crite encore par certains pour hâter la maturation pulmonaire), son effet hyperglycémiant peut être très marqué et nécessiter l'infusion intraveineuse d'insuline régulière pour contrer efficacement cet effet ; à notre avis, on devrait s'abstenir de la prescrire chez la femme diabétique ou encore ne l'utiliser qu'avec beaucoup de circonspection.

L'hyperglycémie maternelle pendant le travail et l'accouchement peut provoquer un hyperinsulinisme foetal et contribuer à l'hypoglycémie néonatale ; le contrôle optimal du diabète est donc conservé pendant cette période.

Les besoins en insuline se révèlent minimes pendant la 1re phase du travail jusqu'à ce que la dilatation cervicale atteigne 4-5 cm ; par la suite on observe de nouveau des besoins en insuline reflétés par une augmentation graduelle de la glycémie jusqu'à des niveaux définitivement supérieurs à la normale. En post-partum immédiat, après la délivrance du placenta, les besoins en insuline sont habituellement très faibles et peuvent être nuls pour 12 à 24 heures.

À cause d'un risque d'hypoglycémie grave en post-partum, on préfère maintenant omettre toute injection sous-cutanée d'insuline avant une césarienne élective ou une induction du travail ou encore lorsqu'un travail actif survient. Une infusion intraveineuse de glucosé à raison de 5-10 g/heure est utilisée d'emblée ; une infusion d'insuline régulière par voie I.V. (0,5 ad 2,0 u/h) est ajoutée lorsque la glycémie (mesurée à toutes les heures) s'élève au-dessus de 110 mg %. Le maintien de la glycémie à l'intérieur de normes étroites (70-110 mg %) est donc assuré par des modifications adéquates de ces deux solutés (tableau VI).

Pendant le premier 24 heures post-partum la glycémie, mesurée à toutes les 6 heures, sera maintenue inférieure à 180 mg % à l'aide d'insuline régulière administrée en sous-cutané aux 6 heures. L'insulinothérapie rejoint par la suite les niveaux antérieurs à la grossesse en quelques jours ou semaines (tableau VII).

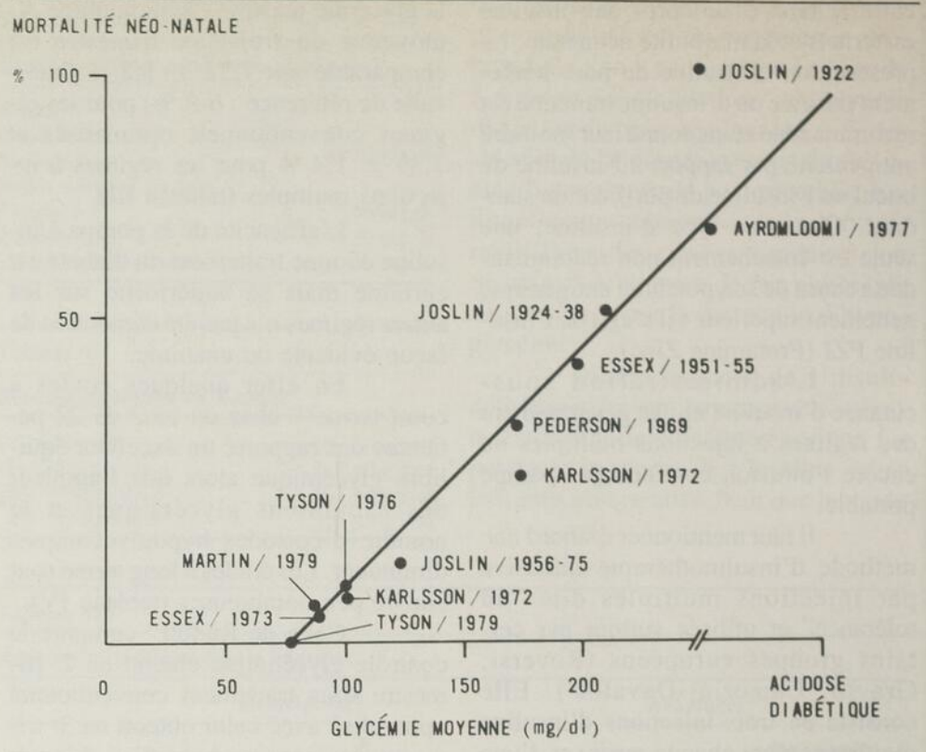


Figure 1 — Adaptée de l'article de L. Jovanovic et C.M. Peterson : Management of the pregnant, insulin-dependent diabetic woman. Diabetes Care, 1980 ; 3 : 63-68. Reproduit avec la permission de American Diabetes Association, Inc.

Tableau V

Algorithme pour correction de glycémie hors-cible

1. Addition d'insuline régulière avant le repas

1 u si glycémie	>	110 mg %
2 u si glycémie	>	140 mg %
3 u si glycémie	>	170 mg %
4 u si glycémie	>	200 mg %

2. Diminution de l'insuline régulière avant le repas

1 u si glycémie	<	60 mg %
2 u si glycémie	<	50 mg %

NB : Correction d'hypoglycémie avec *lait* 240 ml
Modification rapide de l'insuline de base

Tableau VI

Protocole de surveillance du diabète pendant le travail

Pas d'insuline S.C. si induction ou césarienne
Glycémie à toutes les heures (réflectomètre)
Glucose I.V. : 6 - 10 g/heure
Insulne I.V. 1 u/h si glycémie > 110 mg % et ajuster
Cesser infusion d'insuline après expulsion du placenta

Tableau VII

Protocole de surveillance du diabète en post-partum

Glycémie aux 4-6 heures (pré-prandiale)
Insuline régulière en sous-cutané selon glycémie x 24 h
Insuline intermédiaire selon besoins estimés
But : Maintenir glycémie < 180 mg %

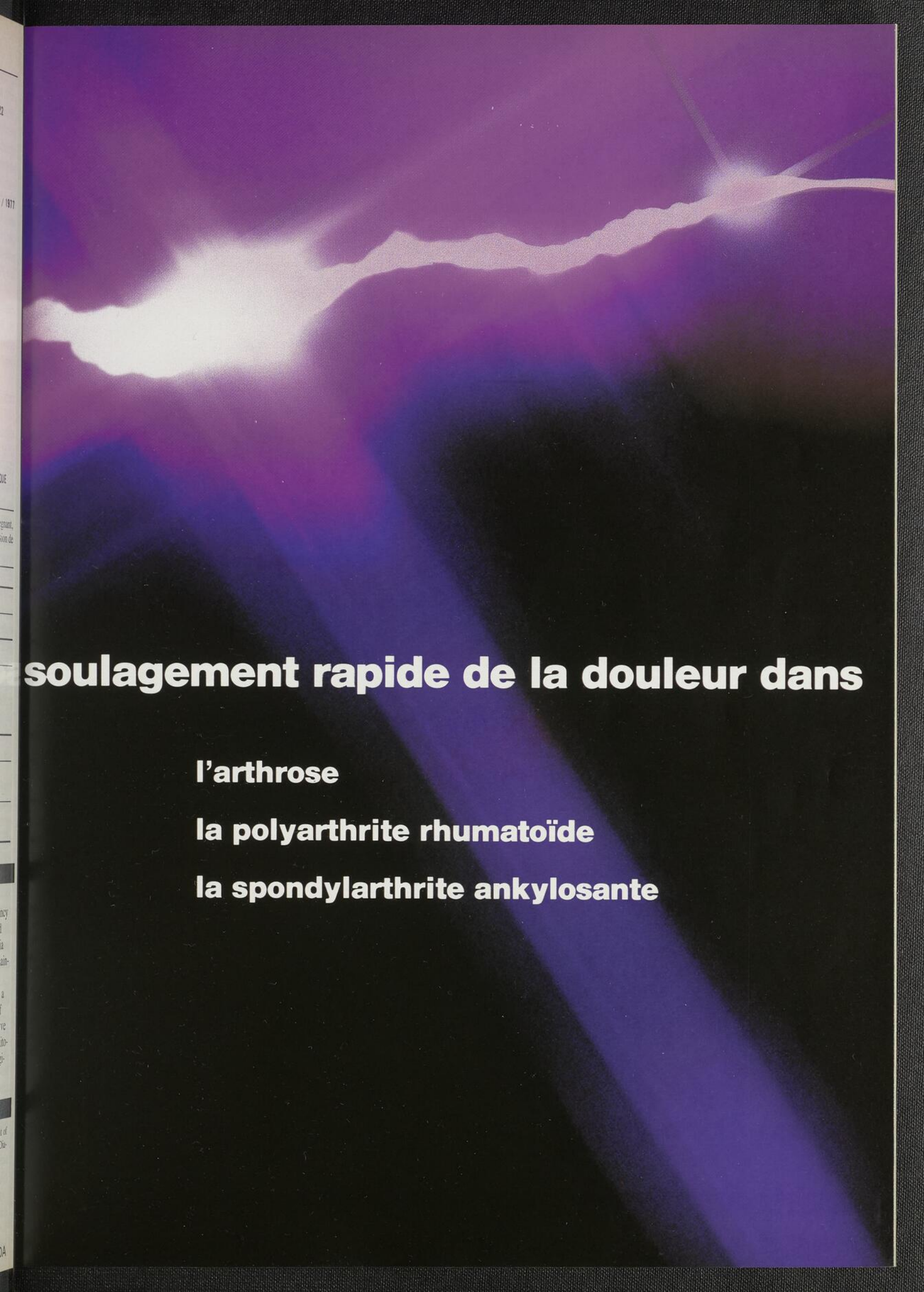
Summary

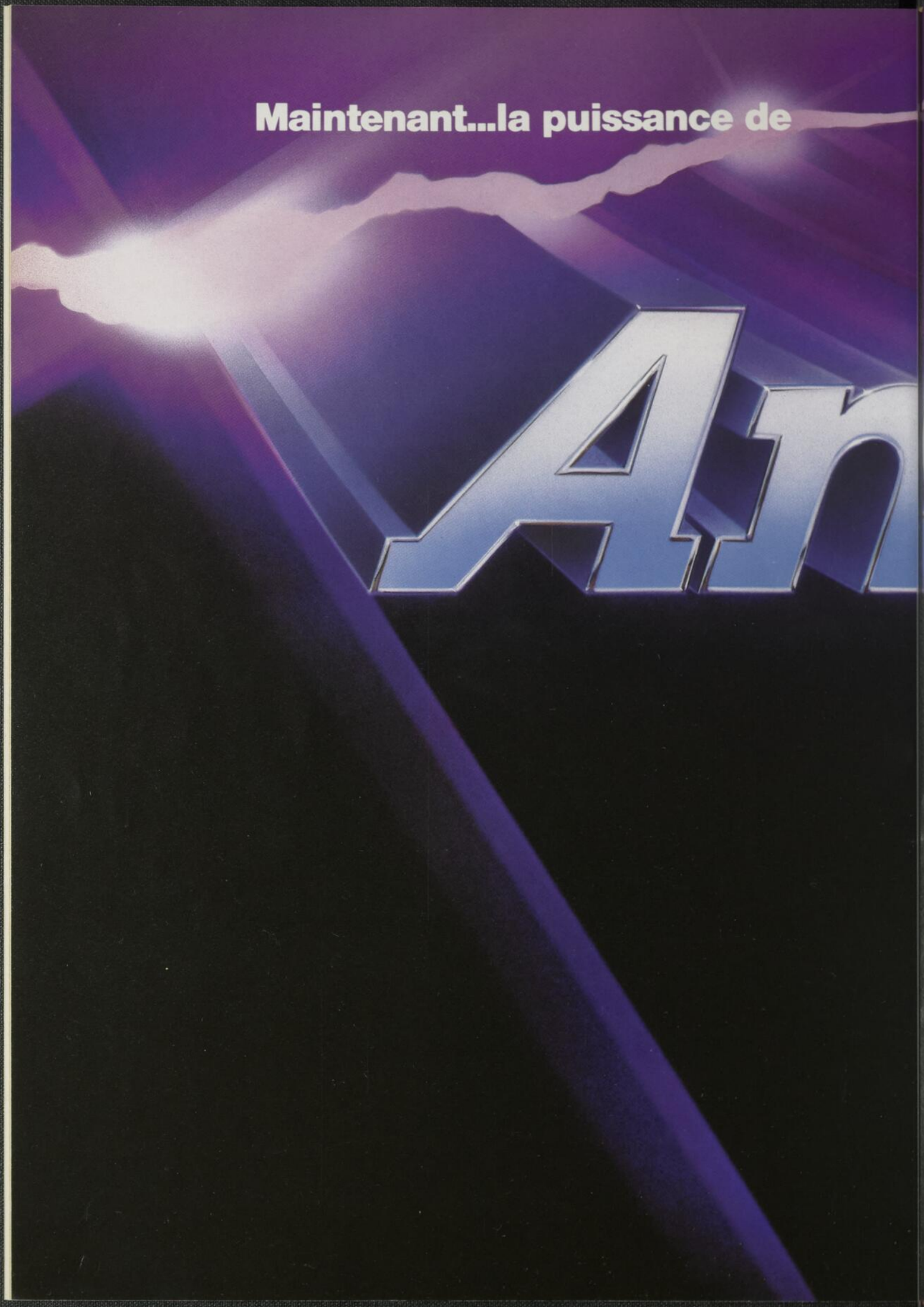
Optimal control of diabetes prior to conception and during pregnancy prevents congenital malformations and neonatal morbidity such as macrosomia and hypoglycemia. Normoglycemia maintained during pregnancy is associated with reduced neonatal mortality. Such a strict control implies that all aspects of treatment be optimalized : diet, intensive insulin therapy and home glucose monitoring. Advantages of various insulin regimens are discussed.

Bibliographie

1.Jovanovic L. et Peterson C.M. : Management of the pregnant, insulin-dependent diabetic woman. Diabetes Care, 1980 ; 3 : 63-68.

▶ page 839


soulagement rapide de la douleur dans
l'arthrose
la polyarthrite rhumatoïde
la spondylarthrite ankylosante


Maintenant...la puissance de
Am



comprimés *(flurbiprofène)*

soulagement rapide de la douleur dans

l'arthrose

la polyarthrite rhumatoïde

la spondylarthrite ankylosante

- soulagement rapide et prolongé de la douleur et de l'inflammation
- bien toléré — même en administration prolongée
- posologie pratique et souple

Ansaid® comprimés
(flurbiprofène)

Renseignements thérapeutiques

MODE D'ACTION

Ansaid (flurbiprofène), dérivé de l'acide phénylalcanoïque, est un agent anti-inflammatoire non stéroïde possédant également des propriétés analgésiques et antipyrétiques. Comme pour d'autres agents anti-inflammatoires non stéroïdes, son mode d'action est inconnu. Néanmoins, son action thérapeutique n'est pas due à une stimulation surrénalo-pituitaire. Le flurbiprofène est un inhibiteur de la biosynthèse des prostaglandines. Cette diminution de la synthèse des prostaglandines peut expliquer en partie l'effet anti-inflammatoire au niveau de la cellule.

Pharmacocinétique: dans des études de biodisponibilité chez des volontaires normaux, Ansaid a produit une concentration sérique de pointe en 1.6 heure environ. Sa demi-vie plasmatique est de 3 à 4 heures. La prise de Ansaid avec de la nourriture n'affecte pas la biodisponibilité totale du médicament, mais elle ralentit son absorption. L'excrétion de Ansaid est virtuellement complète, 24 heures après la dernière dose.

Ansaid est rapidement métabolisé: il est éliminé dans l'urine sous forme de médicament libre inchangé (20 à 25%) et de métabolites hydroxylés (60 à 80%). Dans l'inflammation de l'animal expérimental, les métabolites n'ont eu aucune activité. Quatre-vingt-dix-neuf pour cent de Ansaid est lié aux protéines plasmatiques de l'humain comme l'albumine. Les concentrations sériques de pointe de flurbiprofène étaient plus élevées chez les femmes âgées.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Ansaid (flurbiprofène) est indiqué pour le soulagement des signes et symptômes de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrose et de la spondylarthrite ankylosante.

Ansaid est également indiqué pour soulager la douleur associée à la dysménorrhée.

CONTRE-INDICATIONS

Ansaid (flurbiprofène) n'est pas recommandé chez le patient souffrant - ou qui a des antécédents - d'inflammation active des voies gastro-intestinales comme: ulcération gastro-duodénale, gastrite, iléite régionale ou recto-colite hémorragique.

Ne pas utiliser Ansaid chez les malades hypersensibles à ce composé, ni chez ceux avec syndrome de polypes nasaux, d'oedème de Quincke, ou d'antécédents de bronchospasme causé par l'acide acétylsalicylique ou d'autres agents anti-inflammatoires non stéroïdes.

MISE EN GARDE

Grossesse et allaitement: l'innocuité du flurbiprofène pendant la grossesse et l'allaitement n'a pas été établie. Bien qu'aucun effet tératogène n'ait été observé dans les études avec les animaux, la parturition a été retardée et prolongée, et la fréquence de mortinatalité a augmenté. Le flurbiprofène traverse la barrière placentaire, mais nous ne savons pas s'il est sécrété dans le lait maternel. Son usage n'est donc pas recommandé pendant la grossesse ni l'allaitement.

Enfants: chez l'enfant, l'innocuité et l'efficacité de Ansaid (flurbiprofène) n'ont pas été déterminées, et son usage est déconseillé chez ce groupe d'âge.

PRÉCAUTIONS

L'administration de Ansaid (flurbiprofène) doit être étroitement surveillée chez les patients ayant des antécédents de maladie inflammatoire gastro-intestinale, puisque ulcération gastro-intestinale et saignement gastro-intestinal ont été rapportés chez des patients recevant ce médicament.

Rétention aqueuse et oedème ont été signalés; Ansaid doit donc être administré avec circonspection aux patients souffrant de décompensation cardiaque, d'hypertension ou de maladie rénale.

Ansaid doit être utilisé avec prudence chez les patients dont la fonction rénale est altérée, et la posologie doit être ajustée en conséquence. Le médicament est éliminé par les reins. Ansaid a provoqué une nécrose médullaire rénale chez des rats ayant reçu des doses thérapeutiques humaines du médicament pendant une période prolongée. Cette maladie n'a pas été rapportée chez l'homme. La fonction rénale doit être surveillée chez les patients recevant un traitement prolongé de Ansaid.

On a observé une augmentation des enzymes hépatiques chez les patients recevant Ansaid. La fonction hépatique doit donc être surveillée pendant un traitement prolongé avec ce médicament. L'innocuité de Ansaid chez les patients atteints de maladie hépatique n'a pas été déterminée.

Ansaid inhibe l'agrégation plaquettaire provoquée par le collagène. Comme il a été démontré que Ansaid prolonge le temps de saignement, ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant un potentiel de saignement anormal. L'innocuité de Ansaid en association avec des anticoagulants n'a pas été établie, et si son administration est nécessaire, il faut user d'une prudence particulière.

Vue trouble et diminution de l'acuité visuelle ont été rapportées avec l'usage de Ansaid et d'autres médicaments anti-inflammatoires non stéroïdes. Si un malade prenant Ansaid développe ces symptômes, cesser le traitement et faire faire un examen ophtalmologique.

Ansaid doit être utilisé avec cirsconspection chez le patient âgé, particulièrement la femme, et la posologie doit être ajustée individuellement.

Les effets anti-inflammatoires, antipyrétiques et analgésiques peuvent masquer les signes habituels d'infection, et le médecin devrait veiller au développement possible d'infection chez le patient recevant ce médicament.

Interaction médicamenteuse: dans une étude de courte durée, Ansaid (flurbiprofène) administré avec phenprocoumone n'a pas affecté le temps de prothrombine, mais le temps de saignement a légèrement augmenté sans toutefois dépasser les limites normales.

L'administration orale concomitante de Ansaid et d'AAS révèle que Ansaid n'a pas d'effet significatif sur la pharmacocinétique et le métabolisme de l'AAS. Cependant, l'administration concomitante d'AAS abaisse le niveau sérique de pointe de Ansaid, de même que la vitesse et le taux d'absorption de Ansaid.

Quatre-vingt-dix-neuf pour cent de Ansaid est lié à l'albumine sérique humaine. On a évalué que moins de 10% des sites primaires de liaison avaient des concentrations thérapeutiques de médicament. Des études, *in vitro*, suggèrent que Ansaid se lie à l'albumine (type II) à un autre site primaire que les médicaments comme les anticoagulants, les sulfonamides et la phénytoïne (type I). Les patients recevant cette association de médicaments doivent toutefois être surveillés.

Ansaid antagonise l'action du furosémide administré par voie orale ou intraveineuse.

RÉACTIONS DÉFAVORABLES

Dans des études cliniques, un total de 1601 patients ont été traités avec Ansaid (flurbiprofène). Les réactions défavorables impliquant les voies gastro-intestinales ont été plus courantes; les plus graves étaient le saignement gastro-intestinal et l'ulcération. La fréquence des réactions ci-dessous est basée sur le régime posologique utilisé dans des essais cliniques contrôlés qui limitaient à 14 jours la durée de prise d'une dose journalière maximale de 300 mg. L'utilisation de cette dose pendant plus de 14 jours peut entraîner une fréquence plus élevée d'effets secondaires.

Voies gastro-intestinales (18.9%):
Dyspepsie 6.9%, douleurs abdominales 4%, diarrhée 3.8%, nausées 3.5%, constipation 2%, flatulence 0.9%, anorexie 0.4%, vomissement 0.5%, stomatite 0.4%, gastrite 0.3%, saignement gastro-intestinal 0.3%, glossite 0.3%, ulcère gastrique ou duodénal 0.3%, méléna 0.2%, éructation 0.1%.

SNC (3.4%):
Céphalée 1%, étourdissement 1%, insomnie 0.3%, vertige 0.3%, paresthésie 0.2%, somnolence 0.2%, nervosité 0.1%, altération de l'humeur 0.1%, ataxie 0.1%, tremblement 0.1% et faiblesse 0.1%.

Bien qu'elle n'ait pas été observée chez ces patients, la dépression a été rapportée dans la littérature médicale.

Appareil cardio-vasculaire (0.2%):
Palpitations 0.1%, bouffées de chaleur 0.1%.

Sang (0.5%):
Anémie 0.3%, pétéchie 0.1%, purpura 0.1% épistaxis 0.1%.

Bien qu'elles n'aient pas été observées chez ces patients, leucopénie, thrombocytopénie et anémie aplasique ont été rapportées.

Peau (2.1%):
Eruption cutanée 1.4%, prurit 0.6%, urticaire 0.1%, sécheresse de la peau 0.1%.

Bien que cet effet n'ait pas été observé chez ces patients, deux cas de syndrome de Stevens-Johnson ont été signalés.

Appareil respiratoire (0.3%):
Asthme 0.2%, dyspnée 0.1%.

Sens (2.7%):
Tinnitus 1.7%.

Vue: amblyopie (vue trouble) 1.6% conjonctivite 0.3%, photophobie 0.2%, accommodation anormale 0.1%, opacité cornéenne 0.1%.

Goût: changement du goût 0.2%.

Foie (0.3%):
Hépatite 0.2%, augmentation de la TGOS 0.1%, et de la phosphatase alcaline 0.1%.

Reins (1.6%)
Rétention aqueuse (oedème périphérique) 1%, urine anormale (diminution de l'osmolalité, albuminurie 0.3%, dysurie 0.2%, hématurie 0.1%, incontinence urinaire 0.1%.

Divers (0.9%):
Asthénie 0.6%, gain ou perte pondérale 0.3%, hémorragie vaginale 0.1%.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été signalé. En cas de surdosage, vider l'estomac par vomissement ou lavage. On retrouve cependant peu de médicament si le délai depuis la prise a dépassé une heure. Puisque le médicament est acide et qu'il est éliminé dans l'urine, il est théoriquement recommandé d'administrer un alcali et de provoquer une diurèse. Au besoin, instituer un traitement d'appoint.

POSOLOGIE ADULTE

Arthrose
Au début, 100 à 150 mg/jour, en 2 ou 3 doses.

Polyarthrite rhumatoïde
Au début, 150 à 200 mg/jour, en 3 ou 4 doses.

Spondylarthrite ankylosante
Au début, 200 mg/jour, en 4 doses.

Ajuster la posologie pour établir le minimum efficace. Le maximum de 300 mg par jour ne doit être utilisé que pour l'exacerbation des symptômes et pas pour le traitement d'entretien.

Dysménorrhée
50 mg, quatre fois par jour.

PRÉSENTATION

Ansaid (flurbiprofène) est présenté en comprimés elliptiques laqués de 50 mg (blanc) et de 100 mg (bleu), marqués du sigle Ansaid, en flacons de 100 et de 1000.

Plus amples renseignements sur demande. CF 1796.1L

8505 MARQUE DÉPOSÉE: ANSAID CF 795

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

MEMBRE ACIM
PAAB CCPP

La pompe à insuline comme traitement du diabétique insulino-dépendant

Jean-Louis Chiasson, Louise Lecavalier, Francine Ducros et Pavel Hamet

Résumé

Le but de la présente étude était de comparer l'infusion sous-cutanée continue d'insuline (ISCI) (Mill-Hill Infuser) et les injections multiples (IM) comme traitement du diabète insulino-dépendant en plus d'évaluer l'effet d'un bon contrôle sur la conduction nerveuse et la protéinurie. Chaque diabétique (n = 12) était traité durant 3 mois par ISCI et durant 3 mois par IM (insuline ultra-lente HS et bolus d'insuline régulière AC) de façon randomisée. Les glycémies pré-prandiales/post-prandiales (AC/PC) avant l'étude étaient de 147/215 mg/dl et furent améliorées à 108/138 mg/dl par l'ISCI et à 115/139 mg/dl par les IM avec une valeur M de 48, 11 et 10 et une hémoglobine glycosylée de 12, 9 et 8,7 % respectivement. Ce bon contrôle de la glycémie par ISCI et par IM améliora la conduction nerveuse du nerf sural de 42,9 à 45 m/sec et diminua la protéinurie de 1,9 à 0,5 g/24 h. Les besoins en insuline étaient de 45 unités avant l'étude, de 44 unités pendant l'ISCI et de 56 unités pendant les IM. Conclusions : a) le traitement par ISCI et IM fut bien accepté et résulta en un bon contrôle comparable de la glycémie ; b) ce bon contrôle de la glycémie fut associé à une amélioration de la conduction nerveuse et de la protéinurie ; et c) les IM nécessitaient 20% de plus d'insuline que l'ISCI pour un contrôle glycémique comparable.

L'hyperglycémie semble jouer un rôle prépondérant dans le développement et la progression des complications chroniques associées au diabète[1]. Pour cette raison, le traitement doit viser à la normalisation de la glycémie.

Un tel objectif est facilité par le développement technologique qui met à notre disposition : a) des réflectomètres pour mesurer les glycémies capillaires à domicile[2] ; b) l'hémoglobine glycosylée pour évaluer le contrôle de la glycémie des deux derniers mois[3].

Avec ces nouvelles techniques, nous avons comparé deux méthodes de contrôle des glycémies, soit la pompe à insuline[4] et les injections multiples et nous avons évalué leur impact sur l'évolution de la neuropathie et de la néphropathie.

Méthodes

Douze diabétiques insulino-dépendants ont participé à cette étude. Chaque sujet était traité durant trois mois par infusion sous-cutanée continue d'insuline avec la pompe Mill-Hill et durant trois mois par injections multiples avec une seringue automatique à jet d'air, le Medi-Jector, de façon randomisée. Le taux de base était assuré par infusion continue d'insuline régulière avec la pompe et par injection sous-cutanée d'ultra-lente au coucher avec les injections multiples. Le taux de base initial était de 50 % de la dose antérieure d'insuline. Dans l'une et l'autre approche des bolus d'insuline régulière étaient administrés 20 minutes avant chaque repas selon les algorithmes suivants : 2,7 unités/20 g de glucides avant le petit déjeuner et 1,8 unités/20 g de glucides avant les autres repas.

L'objectif était de maintenir les glycémies pré-prandiales entre 70-120 mg/dl et les glycémies d'une heure post-prandiale inférieures à 150 mg/dl. Les glycémies étaient mesurées à domicile par les patients eux-mêmes en utilisant le Dextromètre ou le Glucomètre. Ils réajustaient leurs insulines de base d'après la glycémie à jeun et les bolus pré-prandiaux d'après la glycémie d'une heure post-cibum. L'hémoglobine glycosylée, la protéinurie des 24 heures et la conduction nerveuse étaient mesurées au début de l'étude et à la fin de chacune des approches thérapeutiques.

Résultats

1. Le contrôle métabolique. Les glycémies AC/PC qui étaient de 147/215 avec le traitement convention-

Institut de recherches cliniques de Montréal et Hôtel-Dieu de Montréal, Montréal (Québec).

Article reçu le : *5.3.85*
Avis du comité de lecture le : *18.4.85*
Acceptation définitive le : *22.5.85*

nel se sont normalisées à 108/138 avec l'infusion continue et à 115/139 avec les injections multiples (tableau I). L'hémoglobine glycosylée qui était à 11,9 + 0,6% avant l'étude s'est améliorée à 9,1 + 0,3% et à 8,7 + 0,4 % avec la pompe Mill-Hill et le Medi-Jector respectivement (tableau II). Donc, la pompe Mill-Hill et le Medi-Jector étaient aussi efficaces pour contrôler la glycémie.

2. Les complications. Puisque les deux traitements étaient adéquats pour contrôler la glycémie, nous avons comparé la conduction nerveuse et la protéinurie des 24 heures au début et à six mois de l'étude. Le tableau III démontre que la conduction du nerf sural s'est améliorée de 42 + 1 m/sec à 45 + 1 m/sec après six mois de bon contrôle ($p<0,05$). Une diminution importante de la protéinurie de 1,9 + 19 à 0,5 + 0,3 g/24 h ($p<0,001$) (tableau III) a été observée chez les huit patients qui présentaient une protéinurie significative au début de l'étude.

Tableau I

Les glycémies pré-prandiales (AC) et post-prandiales (PC) pendant les différents traitements

Traitement conventionnel		Infusion continue (pompe Mill-Hill)		Injections multiples (Medi-Jector)	
AC	PC	AC	PC	AC	PC
(mg/dl)					
147 ± 9	215 ± 10	108 ± 6*	138 ± 7**	115 ± 8*	139 ± 6**

* $p < 0,001$ comparativement à la glycémie AC pendant le traitement conventionnel.
** $p < 0,001$ comparativement à la glycémie PC pendant le traitement conventionnel.

Tableau II

L'hémoglobine glycosylée pendant les différents traitements

Traitement conventionnel	Infusion continue (pompe Mill-Hill)	Injections multiples (Medi-Jector)
	%	
11,9 ± 0,6	9,1 ± 0,3*	8,7 ± 0,4*

* $p < 0,001$ comparativement au traitement conventionnel.

Tableau III

L'effet d'un bon contrôle sur les complications

Complications	Mauvais contrôle	Bon contrôle
1. Conduction du nerf sural (m/sec)	42 ± 1	45 ± 1*
2. Protéinurie (g/24 h)	1,9 ± 1	0,5 ± 0,3**

* $p < 0,05$ comparativement au mauvais contrôle.
** $p < 0,001$ comparativement au mauvais contrôle.

Discussion

La présente étude démontre que la normalisation de la glycémie à long terme est possible chez les diabétiques insulino-dépendants. Un tel contrôle métabolique peut être obtenu uniquement si le patient fait régulièrement ses glycémies capillaires à domicile et réajuste lui-même ses insulines. Le patient doit donc recevoir un enseignement adéquat pour le rendre autonome.

Notre étude démontre également que les injections multiples d'insuline sont aussi efficaces que la pompe à insuline pour obtenir une normalisation de la glycémie. Même si la pompe peut faciliter le bon contrôle dans certains cas, l'utilisation des seringues et aiguilles conventionnelles peuvent être aussi efficaces pour obtenir une normoglycémie.

L'effet d'un tel contrôle métabolique sur les complications est très encourageant. En effet, nos observations démontrent qu'une normalisation de la glycémie peut non seulement empêcher la progression, mais peut améliorer la conduction nerveuse et la protéinurie.

À la suite de ces résultats, nous pensons qu'il est important de faire un effort spécial pour obtenir une normalisation de la glycémie des diabétiques. Nous espérons qu'avec un tel contrôle, nous pourrons non seulement prévenir, mais même voir régresser certaines complications chroniques du diabète.

Remerciements

Nous remercions Susanne Bordeleau pour son excellent travail dans la rédaction de ce manuscrit. Cette étude fut financée en partie par une bourse du Conseil de la recherche médicale du Canada (MA 7211), du Fonds de la recherche en santé du Québec et du NIH (2R01 AM 2199-05).

Summary

In the present study we have compared continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) (Mill-Hill Infuser) versus multiple injections (MI) (Medi-Jector) in the treatment of IDDM and assessed the effect of glucose control on nerve conduction and proteinuria. Each diabetic (n = 12) was treated 3 months by CSII and 3 months by MI (HS Ultra-Lente and AC boluses of Regular) in a randomised fashion. Pre-study pre-prandial/post-prandial (AC/PC) glucose levels were 147/215 mg/dl and improved to 108/138 mg/dl during CSII and to 115/139 mg/dl during MI with M-values of 48, 11 and 10 and HbA_{1c} of 12, 9 and 8.75 respectively. This good glucose control with either CSII or MI resulted in an increase in sural nerve conduction from 42.9 to 45 m/sec and in a decrease in proteinuria from 1.9 to 0.5 g/24 h. The 24 h insulin dose was 45 units before the study, 44 units during CSII and 56 units during MI. Conclusion : a) treatment with either CSII or MI was well accepted and resulted in similar good glucose control ; b) this good glucose control resulted in improved nerve conduction and proteinuria ; and c) MI required 20 % more insulin than CSII to achieve similar glycemic control.

Bibliographie

1.Skyler J.S. : Complications of diabetes mellitus : relationship to metabolic dysfunction. Diabetes Care, 1979 ; 2 : 499-509.

2.Chiasson J.L., Morrisset R. et Hamet P. : New techniques for glucose monitoring in diabetes mellitus precision, feasibility and cost. Can. Med. Ass. J., 1984 ; 130 : 38-43.

3.Keenig R.J., Peterson C.M., Kito C., Cerami A. et Williamson J.R. : Hemoglobin A_{1c} as an indicator of the degree of glucose tolerance in diabetes. Diabetes, 1976 ; 25 : 230-232.

4.Hamet P., Abarca G., Lopez D. et coll. : Patient-self management of continuous subcutaneous insulin infusion. Diabetes Care, 1982 ; 5 : 485-491.

5.Chiasson J.L., Ducros F., Poliquin M., Lopez D., Lecavalier L. et Hamet P. : Continuous subcutaneous insulin infusion (Mill-Hill Infuser) versus multiple injection (Medi-Jector) in the treatment of insulin-dependent diabetes mellitus and the effect of metabolic control on microangiopathy. Diabetes Care, 1984 ; 7 : 331-337.

Période de questions après l'exposé du Dr Jean-Louis Chiasson

1. Dr Jean-Pierre Hallé

Est-ce que parmi vos patients, vous en aviez qui avaient une neuropathie symptomatique grave et est-ce que chez ces patients-là, il y a en a qui ont vu vraiment une amélioration de leurs symptômes ?

Réponse du docteur Chiasson

À cette question-là, je vais répondre oui. Par contre, je n'ai aucune donnée scientifique ; c'est un aspect qui est très subjectif et très difficile à mesurer, mais les patients ont noté une nette amélioration subjective de leurs symptômes.

2. Dr Jean-Pierre Hallé

Chez ceux qui avaient une atteinte symptomatique grave, est-ce que vous avez vu une amélioration au point de vue électrophysiologique ?

Réponse du docteur Chiasson

Tous les patients ont eu des améliorations électrophysiologiques. Il y en avait qui n'avaient aucune conduction au départ, même chez ces diabétiques-là, au bout de 3 mois, 6 mois, il y avait une apparition de la conduction qui s'améliorait avec le temps.

3. Dr Jean Pirart

Vous avez comparé les besoins d'insuline totaux et les besoins d'insuline basaux et bolus dans deux groupes : groupe conventionnel, groupe-injections multiples et groupe-pompes. Ce que vous avez pu comparer ce n'est pas deux phénomènes naturels, c'est deux politiques puisque c'est vous qui décidez arbitrairement combien d'insuline le patient doit avoir. Alors, j'ai un commentaire et une question. La question c'est : sur quelle base avez-vous décidé votre dose d'insuline ultra-lente qui est destinée à imiter le débit basal ? Le commentaire est que nous avons adopté le système des injections multiples de façon à peu près généralisée depuis 3-4 ans. Nous donnons de l'ultra-lente deux fois par jour et des bolus rapides à chaque repas. Notre proportion est de 30 à 35 % d'ultra-lente et pour le reste c'est de la rapide, c.a.d. que nous donnons beaucoup plus en bolus et beaucoup moins en basal. Nous nous basons précisément sur l'expérience que nous avons acquise avec les pompes où nous faisions la même chose. Enfin, c'est un peu une mise en garde contre une tendance à donner trop de base en pompe ou trop de basal en ultra-lente en se basant notamment sur des glycémies faites le matin à jeun chez un patient qui a pris un snack le soir et qui n'a pas tout à fait bien "désucré" sa soirée. Nous avons la conviction, basée sur un très grand nombre de patients maintenant, qu'il ne faut pas dépasser 40 % de base ni en pompe, ni en ultra-lente, et qu'alors finalement si vous appliquez cette politique il est probable que vous retrouveriez des besoins globaux en insuline à peu près identiques chez les "pompistes" et chez les "piqueurs".

Réponse du docteur Chiasson

Pour répondre rapidement je pense qu'on avait des algorithmes quand même qui étaient très très stricts à ce niveau-là et les modifications étaient faites et pour l'infusion continue et pour les injections multiples de la même façon. On demandait aux patients de modifier le taux de base ou l'ultra-lente pour obtenir une glycémie à jeun le matin entre 70 et 120 mg%.

suite de la page 832

2.Roversi G.D., Gargiulo M., Nicolini U., Pedretti E., Ferrazzi E. et Gruft L. : Normalisation of blood glucose in pregnant diabetics with the maximal tolerated dose (M.T.D.) of insulin. J. Perinat. Med., 1980 ; 8 : 195-202.

3.Jovanovic L., Druzin M. et Peterson C.M. : Effect of euglycemia on the outcome of pregnancy on insulin-dependent diabetic women as compared with normal control subjects. Amer. J. Med., 1981 ; 71 : 921-927.

4.Miller E., Hare J.W., Cloherty J.P., Dunn P.J., Gleason R.E., Soeldner J.S. et Kitzmiller J.L. : Elevated maternal homoglobin A_1c in early pregnancy and major congenital anomalites in infants of diabetic mothers. N. Engl. J. Med., 1981 ; 304 (22) : 1331-1334.

5.Führmann K., Richer H., Semmler K., Fischer F., Fischer M. et Glockner E. : Prevention of congenital malformations in infants of insulin-dependent diabetic mothers. Diabetes Care, 1983 ; 6 : 219-224.

6.Lev-Ran A. et Goldman J.A. : Brittle diabetes in pregnancy. Diabetes, 1977 ; 26 : 926-930.

7.Franz M. : Nutritional management in diabetes and pregnancy Diabetes Care, 1978 ; 1 (4) : 264-270.

8.Mylvaganam R., Stowers J.M., Steel J.M., Wallace J., Mac-Hendry J.C. et Wright A.D. : Insulin Immunogenicity in pregnancy : maternal and fetal studies. Diabetologia, 1983 ; 24 : 19-25.

9.Cohen A.W., Liston R.M., Mennuti M.T. et Gabbe S.G. : Glycemic control in pregnant diabetic women using a continuous subcutaneous insulin infusion pump. J. Reprod. Med., 1982 ; 27 : 651-654.

10.Fenichel P., Verdino P., Melandri E., Boutte P., Gillet J.Y. et Harter M. : Grossesse de diabétique. Efficacité et tolérance de la pompe à insuline portable. La Presse Méd., 1983 ; 12 : 1020-1021.

11.Bercovici J.P., Khoury S., Tater D. et Boog G. : Administration continue d'insuline en circuit ouvert et autocontrôle de la glycémie chez la femme enceinte diabétique. La Nouv. Presse Méd., 1981 ; 10 : 2515-2516.

12.Rudolf M.C., Coustan D.R., Sherwin R.S., Bates S.E., Felig P., Genel M. et Tamborlane W.V. : Efficacy of the insulin pump in the home treatment of pregnant diabetics. Diabetes, 1981 ; 30 : 891-895.

13.Coustan D.R., Rudolf M.C.J., Reece E.A., Sockin S., Bates S. et Holford T. : Randomized trial of continuous subcutaneous insulin infusion vs intensive conventional insuline therapy in pregnant diabetics. Diabetes, 1984 ; (Suppl. 1), 33 : 23A.

14.Gabbe S.G. : Pregnancy and diabetes mellitus. Thirty Fifth Annual post-graduate Assembly of the Endocrine Society, Boston, 1983.

Travaux et discussions des ateliers*

La mesure de la glycémie à domicile

Marcel Lapointe[1], Sara Meltzer[1], Louise Tremblay[2] et André Bélanger[1]

Il apparaît que le développement des complications à long terme du diabète est directement lié au degré de l'hyperglycémie, d'où l'importance de viser le plus possible à une normoglycémie non seulement à jeun le matin, mais durant toute la journée. Cette normoglycémie à atteindre est facilitée de plus en plus par l'apparition sur le marché depuis quelques années de bâtonnets visuels et d'appareils servant à mesurer la glycémie.

Le point le plus important au début demeure la relation patient - médecin, lorsque ce dernier réussit à convaincre et à motiver le patient que la normoglycémie à long terme diminuera ses complications. La deuxième étape deviendra l'information à donner sur l'auto-analyse capillaire à domicile au moyen des bâtonnets et appareils. Les avantages de l'auto-glycémie capillaire à domicile sont nombreux. D'abord, elle augmente la motivation du diabétique à bien se normaliser et à mieux se comprendre, elle réussit un meilleur contrôle des réactions hypo et hyperglycémiques, réduit le nombre d'hospitalisations, réduit la morbidité associée au diabète et favorise la relation patient - médecin. À noter qu'après stabilisation, il existe des tables algorythmiques pour aider le patient à ajuster son dosage d'insuline.

Pour être valables, les glycémies doivent être faites selon un horaire expliqué au patient, être sériées et au moins une fois par mois être nocturnes. Il ne faut pas oublier les tests d'urine visant à la recherche d'acétone.

Tout ceci implique que le patient a reçu un enseignement adéquat de la technique qu'il devra suivre et il est bien important que le patient puisse démontrer son habileté devant des témoins pouvant corriger les erreurs de techniques possibles. Quelles sont ces sources d'erreurs ? D'abord des gouttes de sang insuffisantes, un temps d'attente insuffisant ou exagéré selon le type d'appareil, un rinçage insuffisant, l'insertion d'un bâtonnet à l'envers, les fenêtres optiques de certains appareils mal nettoyées, la négligence de l'individu ou certains troubles physiques tels la déficience visuelle ou l'arthrite.

Quant aux bâtonnets et appareils, ils sont en général tous bons. Le plus important, c'est de prévoir lequel est le mieux adapté aux capacités du patient. Il faut déconseiller au diabétique de s'acheter un appareil sans explications valables au préalable. Pour le moment, les bâtonnets sont gratuits pour les patients bénéficiant de l'aide sociale et aux gens âgés de 65 ans et plus sur prescription médicale. Quant aux assurances privées, le remboursement varie selon les plans. Quant aux appareils, ils demeurent le plus souvent à la charge du patient.

En principe, tous les diabétiques auraient avantage à utiliser bâtonnets et appareils, mais l'auto-contrôle de la glycémie devient plus impérieux pour les diabétiques enceintes et ceux dont le diabète est instable. Il est très avantageux aussi chez les patients sujets à des maladies à répétition pouvant provoquer une acido-cétose, ceux dont le seuil d'élimination rénale du glucose est élevé, ceux qui se plaignent souvent de symptômes d'hypoglycémie et ceux qui présentent déjà une complication

* Comptes rendus des ateliers du symposium de la section professionnelle de l'Association du diabète du Québec, "L'insulino-thérapie intensive : nouvelles perspectives", qui a eu lieu à Montréal le 1er juin 1984.

1) M.D.
2) Inf.
3) Dt.p.
4) Psy.

Article reçu le : ***5.3.85***
Avis du comité de lecture le : ***9.4.85***
Acceptation définitive le : ***22.5.85***

dégénérative. Quant aux nombreux diabétiques type IIb, la mesure à domicile pourrait être utile à les motiver à mieux suivre leurs diètes.

Une fois le patient motivé à entreprendre un programme d'auto-glycémie à domicile, il doit se procurer un livret qui lui permet d'inscrire ses glycémies et ses dosages d'insuline aux heures déterminées et la présence d'acétone urinaire. La recherche d'acétone urinaire est conseillée le matin, lorsque le patient ne se sent pas bien ou que sa glycémie est plus élevée que 250.

Les meilleures analyses pour vérifier le contrôle de la normoglycémie sont par ordre : l'hémoglobine glycosylée, la glycosurie de 24 heures, le livret de glycémies capillaires et enfin la glycémie à jeun. Il est important de conseiller au patient de changer de doigt, lui signifier qu'il peut utiliser le lobule de l'oreille et lui déconseiller en général d'utiliser les orteils. Certains patients souffrant d'arthrite ou présentant des troubles circulatoires aux doigts doivent recevoir une considération spéciale.

Quelle est la réaction type du diabétique à qui l'on propose un programme d'auto-glycémie à domicile ? Tout d'abord une réaction de défense. Le patient y voit des désavantages certains : se piquer lui-même, apprendre la technique, s'acheter des bâtonnets et un appareil. Mais le diabétique qui accepte et qui utilise la technique durant quelques mois devient en général plus exigeant. Il a tendance à revoir plus tôt le médecin s'inquiétant que son diabète ne soit pas parfaitement régularisé, il exige souvent l'hémoglobine glycosylée dont il connaît maintenant l'existence et la valeur. Ensuite, une fois régularisé, le diabétique a souvent tendance à diminuer la fréquence des visites et à mieux se vérifier seulement lorsqu'il ne se sent pas bien. Le cycle recommence : relation patient - médecin, motivation, etc.

Correspondance
Marcel Lapointe, M.D. 2603, rue Beaubien Est, Montréal (Québec) H1Y 1G6.

La diète et l'insulino-thérapie intensive

Claire Robillard[3], Micheline Poliquin[3], Denise Lopez[3] et Maurice Verdy[1]

Tous les patients diabétiques ne sont pas éligibles à l'insulino-thérapie intensive. On se base sur les critères suivants : patient actuellement plus ou moins bien contrôlé, qui comprend bien, a une bonne motivation et est discipliné.

Pour effectuer son enseignement, la diététiste procède de la façon suivante :

a) Bilan alimentaire
- combien de repas et de collations par jour ?
- activités physiques ?
- quel est le mode de vie du patient ?
- nombre de calories totales ingérées ?
- préparation des calories en glucides, protéines et lipides.

b) Vérification ou plutôt évaluation des notions de calorie, de glucides, de nutriments chez le patient.

c) Enseignement comme tel, en respectant dans la mesure du possible, les habitudes alimentaires du patient.
- si le patient est à son poids idéal (isocalorique),
- si le patient est au-dessus de son poids idéal (hypocalorique).

Il n'y a pas un nombre de calories fixe déterminé.

Des listes simples d'aliments basées sur le Guide alimentaire canadien sont données et expliquées au patient pour faciliter le calcul des glucides. C'est le médecin qui détermine le nombre d'unités d'insuline par gramme de glucide.

Répartition des calories proposées :
- 50 % glucides
- 35 % lipides
- 15 % protéines

En pratique, chez des patients bien contrôlés la répartition des calories est la suivante :
- 37 à 42 % glucides
- 34 à 40 % lipides
- 23 à 24 protéines

Remarque

En général, les patients n'ont pas de difficulté à calculer le nombre de glucides en se servant des listes.

Certains par contre ne peuvent calculer les doses d'insuline requises pour x grammes de glucides. Pour eux, on établit un nombre fixe d'échanges d'aliments et un nombre d'unités d'insuline à prendre pour chaque repas et chaque collation.

L'approche se doit toujours d'être *individualisée.*

Correspondance
Claire Robillard, dt.p., Association du diabète du Québec, 1111, rue Saint-Dominique, Montréal (Québec) H2X 2V6.

La psychologie et l'insulino-thérapie intensive

Nahla Jilwan[1], Francis Vigué[4] et Rosario Robillard[1]

Le facteur psychologique est apparu essentiel pour mener à bien le traitement du diabète.

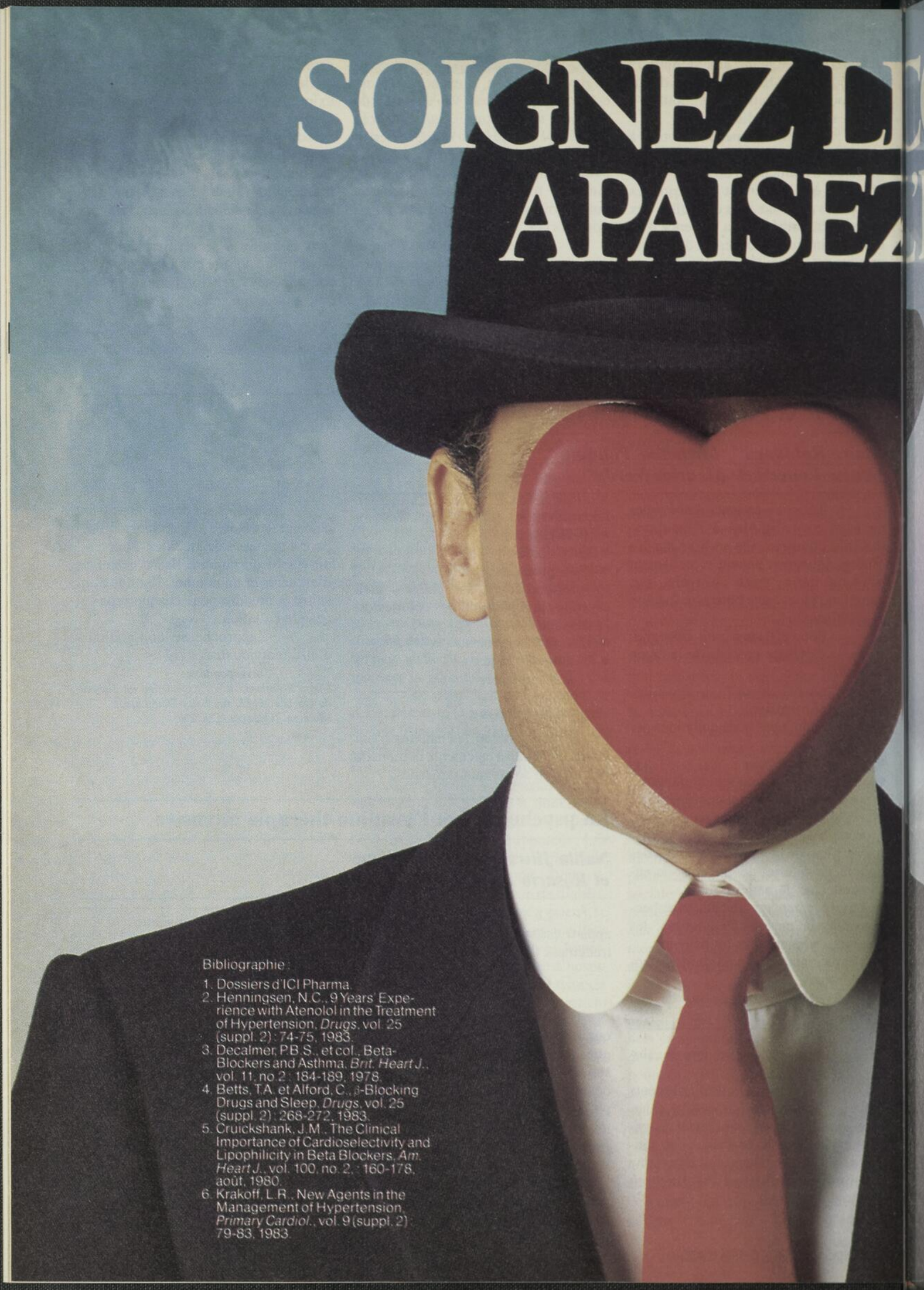
Généralités

Le docteur Robillard a rappelé que le diabète, comme maladie chronique, retentit sur l'avenir du sujet et sur son entourage, en plus de lui imposer des contraintes quotidiennes et sans répit possible.

Le diagnostic du diabète représente un choc traumatisant dont l'impact varie selon la personnalité, l'âge, le milieu. Le sujet passe habituellement, après le choc du diagnostic, par 5 étapes qui sont les suivantes :
- refus — déni de la maladie
- révolte
- marchandage vis-à-vis du traitement
- dépression avec espoir
- enfin, acceptation active

Il peut y avoir régression et retour aux étapes antérieures en cours d'évolution. L'acceptation n'est pas finale et définitive. Le terme acceptation est apparu critiquable car trop passif et chargé de révolte. On lui a préféré des termes d'autonomie — prise en charge — maîtrise du diabète où l'élément actif ressort davantage. Il s'agit d'un combat avec le diabète pour le vaincre plutôt qu'une soumission devant un handicap.

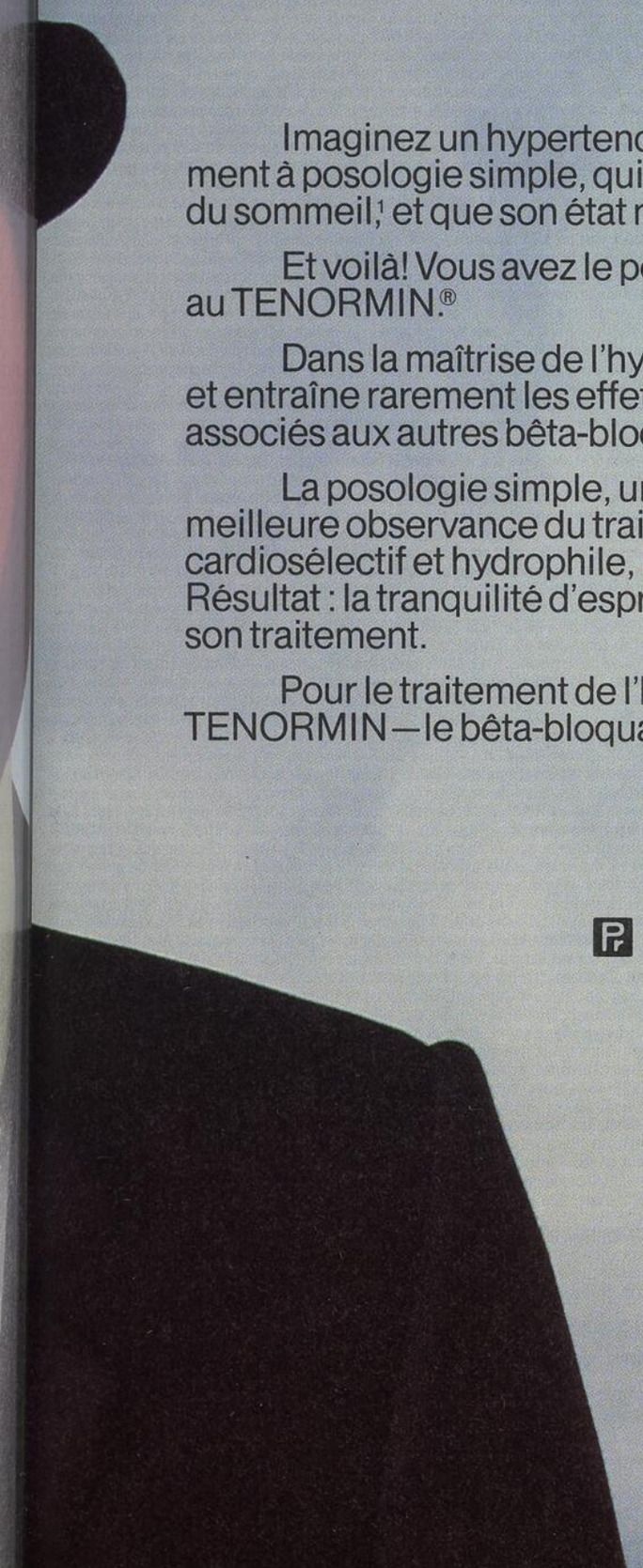
▶ *page 845*



Bibliographie :

1. Dossiers d'ICI Pharma.
2. Henningsen, N.C., 9 Years' Experience with Atenolol in the Treatment of Hypertension, *Drugs*, vol. 25 (suppl. 2) : 74-75, 1983.
3. Decalmer, P.B.S., et col., Beta-Blockers and Asthma, *Brit. Heart J.*, vol. 11, no 2 : 184-189, 1978.
4. Betts, T.A. et Alford, C., β-Blocking Drugs and Sleep, *Drugs*, vol. 25 (suppl. 2) : 268-272, 1983.
5. Cruickshank, J.M., The Clinical Importance of Cardioselectivity and Lipophilicity in Beta Blockers, *Am. Heart J.*, vol. 100, no. 2, : 160-178, août, 1980.
6. Krakoff, L.R., New Agents in the Management of Hypertension, *Primary Cardiol.*, vol. 9 (suppl. 2) : 79-83, 1983.

COEUR.
E'ESPRIT.



Imaginez un hypertendu heureux. Un hypertendu qui suit un traitement à posologie simple, qui ne souffre pas trop de fatigue ou de troubles du sommeil,[1] et que son état n'empêche pas de vivre une vie normale.

Et voilà! Vous avez le portrait type d'un patient qui suit un traitement au TENORMIN.®

Dans la maîtrise de l'hypertension, TENORMIN est efficace, fiable et entraîne rarement les effets secondaires gênants habituellement associés aux autres bêta-bloquants.[2,3,4,5]

La posologie simple, une prise quotidienne unique, assure une meilleure observance du traitement.[6] De plus, TENORMIN étant à la fois cardiosélectif et hydrophile, il peut procurer au patient un bien-être accru. Résultat : la tranquilité d'esprit pour le patient à l'égard de son état et de son traitement.

Pour le traitement de l'hypertension et de l'angine, pensez à TENORMIN—le bêta-bloquant qui soigne le coeur et apaise l'esprit.

Pr UN COMPRIMÉ PAR JOUR

TENORMIN®

(aténolol)

ASSURE UNE OBSERVANCE OPTIMALE
DU TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION
ET DE L'ANGINE.

PAAB CCPP MEMBER ACIM

ICI Pharma
Mississauga, Ontario L5N 3M1

Renseignements thérapeutiques page suivante

TENORMIN (aténolol) comprimés, 50 mg et de 100 mg

ICI Pharma

ACTION: TENORMIN (aténolol) est un inhibiteur sélectif des bêta-récepteurs adrénergiques agissant principalement sur les récepteurs βa_1. Il n'a ni action stabilisatrice de membrane ni action sympathicomimétique intrinsèque (propriétés agonistes partielles). Le mécanisme de l'action antihypertensive n'a pas été établi. Parmi les facteurs pouvant expliquer ce mécanisme, on compte: a) la propriété qu'a l'aténolol d'inhiber la tachycardie provoquée par la catécholamine en se liant aux points de fixation des bêta $_1$-récepteurs du coeur, ce qui réduit le débit cardiaque; b) l'inhibition de la production de rénine par le rein; c) l'inhibition des centres vasomoteurs. Le mécanisme de l'action antiangineuse n'a pas lui non plus été établi avec certitude. Un facteur important de son action réside peut-être dans la propriété qu'a l'aténolol de réduire les besoins d'oxygène du myocarde en inhibant l'effet d'accélération de la catécholamine sur la fréquence cardiaque, la pression artérielle systolique, ainsi que sur la vitesse et l'ampleur de la contraction myocardique. **Pharmacocinétique:** Environ 50 pour cent d'une dose de TENORMIN administrée par voie buccale est absorbée dans le tractus gastro-intestinal et le reste est excrété, sans changement, dans les selles. Six à seize pour cent de l'aténolol forme une liaison avec les protéines plasmatiques. Les concentrations plasmatiques atteignent leur niveau maximal de deux à quatre heures après l'administration. Les moyennes des concentrations plasmatiques maximales d'aténolol sont de 300 et de 700 nanogrammes/mL pour des doses de 50 et de 100 mg respectivement. La demi-vie plasmatique du produit est de 6 ou 7 heures. L'aténolol se répartit largement dans les tissus extravasculaires, mais on ne le retrouve qu'en petite quantité dans le système nerveux central. Chez l'homme, l'aténolol se métabolise dans une proportion de 10 pour cent environ. Quelque 3 pour cent du produit retrouvé dans l'urine se présentait sous forme de métabolite hydroxylé qui, selon les résultats d'expérimentations animales, a une activité pharmacologique se situant à 10 pour cent de celle de l'aténolol. Environ 47 et 53 pour cent de la dose administrée par voie buccale sont éliminées respectivement dans l'urine et les selles. L'élimination du produit est totale après 72 heures. **INDICATIONS:** Hypertension: TENORMIN est indiqué chez les malades souffrant d'hypertension bénigne ou modérée. TENORMIN est habituellement utilisé en association avec d'autres médicaments, particulièrement avec un diurétique thiazique. Il peut toutefois être administré seul comme traitement initial chez les malades qui, de l'avis du médecin, doivent d'abord prendre un bêta-bloquant plutôt qu'un diurétique. TENORMIN peut être administré en association avec des diurétiques ou des vasodilatateurs ou avec ces deux médicaments pour traiter les cas d'hypertension grave. L'association de TENORMIN avec des diurétiques ou des vasodilateurs périphériques s'est révélée compatible. L'expérience limitée dans l'emploi de TENORMIN avec d'autres antihypertenseurs n'a pas permis de conclure à une compatibilité. TENORMIN n'est pas recommandé pour le traitement d'urgence des crises hypertensives. **Angine de poitrine:** TENORMIN est indiqué pour le traitement des patients souffrant d'angine de poitrine due à l'ischémie coronarienne. **CONTRE-INDICATIONS:** TENORMIN est contre-indiqué dans les cas suivants: 1. bradycardie sinusale; 2. blocs auriculo-ventriculaires du deuxième et du troisième degré; 3. insuffisance ventriculaire droite attribuable à l'hypertension pulmonaire; 4. insuffisance cardiaque globale; 5. choc cardiogène; 6. anesthésie au moyen d'agents dépressifs du myocarde, par exemple, l'éther. **MISE EN GARDE: a) Insuffisance cardiaque.** Il faut être prudent lorsqu'on administre TENORMIN à des malades ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque. En présence d'insuffisance cardiaque globale, la stimulation sympathique est d'une grande importance dans le maintien de la fonction circulatoire et l'inhibition engendrée par l'administration d'un bêta-bloquant comporte toujours le risque de réduire davantage la contractilité du myocarde, augmentant ainsi les risques d'insuffisance cardiaque. TENORMIN agit de façon sélective sans bloquer l'action inotrope de la digitaline sur le muscle cardiaque. Cependant, lorsque les deux médicaments sont administrés concurremment, l'action inotrope négative de l'aténolol peut réduire l'action inotrope positive de la digitaline. Les effets dépressifs des bêta-bloquants et de la digitaline sur la conduction auriculo-ventriculaire s'additionnent. Chez les malades sans antécédents d'insuffisance cardiaque, la dépression continue du myocarde pendant un certain temps peut quelquefois mener à l'insuffisance cardiaque. Il faut donc, dès le premier signe ou symptôme d'insuffisance cardiaque, effectuer une digitalisation complète du malade ou lui administrer un diurétique, ou encore employer les deux traitements, puis surveiller attentivement la réponse. Si l'insuffisance cardiaque persiste malgré une digitalisation adéquate et l'administration d'un diurétique, il faut immédiatement cesser le traitement au TENORMIN. **b) Interruption brusque du traitement au TENORMIN.** Les hypertendus souffrant d'angine de poitrine doivent être mis en garde contre toute interruption brusque du traitement au TENORMIN (aténolol). En effet, on a observé une importante exacerbation de l'angine ainsi que des infarctus du myocarde et des arythmies ventriculaires chez des angineux après que ceux-ci aient brusquement interrompu leur traitement aux bêta-bloquants. Les deux dernières complications peuvent se produire avec ou sans exacerbation préalable de l'angine de poitrine. Ainsi, lorsqu'on décide de cesser d'administrer TENORMIN à des hypertendus souffrant d'angine, il faut progressivement diminuer la dose sur une période d'environ deux semaines, suivre ces malades de près et leur recommander de réduire l'activité physique au minimum. Il faut maintenir la même fréquence d'administration. Dans les cas plus urgents, il faut cesser graduellement l'administration de TENORMIN sur une période plus courte et suivre les malades d'encore plus près. Si l'angine s'aggrave considérablement ou qu'apparaît une insuffisance coronarienne aiguë, on recommande de reprendre rapidement le traitement au TENORMIN, tout au moins pour quelque temps. **c) Syndrome oculo-muco-cutané.** On a observé diverses formes d'éruptions cutanées et de xérophtalmies attribuables à l'administration de bêta-bloquants, y compris TENORMIN. Un syndrome grave (le syndrome oculo-muco-cutané), dont les signes consistent en conjonctivite sèche, éruptions psoriasiformes, otites et sérites sclérosantes, est apparu lors de l'utilisation répétée d'un bêta-bloquant adrénergique (le practolol). On n'a pas observé ce syndrome avec TENORMIN ni avec les autres agents du même type. Toutefois, les médecins doivent être prévenus de la possibilité de voir apparaître ces réactions et, le cas échéant, ils doivent arrêter le traitement. **d) Bradycardie sinusale.** Par suite de l'administration de TENORMIN, une bradycardie sinusale grave attribuable à une activité vagale non entravée peut survenir après l'inhibition des récepteurs adrénergiques βa_1. Dans ce cas, il faut dimineur la posologie. **e) Malades atteints de thyrotoxicose.** On n'a pas encore évalué de manière précise les effets délétères possibles d'un traitement de longue durée au TENORMIN chez les malades souffrant de thyrotoxicose. Il est possible que les bêta-bloquants masquent les signes cliniques d'une hyperthyroïdie ou de ses séquelles et donnent la fausse impression d'une amélioration. Aussi est-il possible qu'une interruption brusque d'un traitement à l'aténolol soit suivie d'une exacerbation des symptômes de l'hyperthyroïdie, y compris la crise thyroïdienne aiguë. **PRÉCAUTIONS: a)** Étant donné qu'il agit surtout au niveau des récepteurs adrénergiques βa_1, TENORMIN peut être mis à l'essai chez des malades souffrant d'affections associées à des bronchospasmes nécessitant une thérapie aux bêta-bloquants. Cependant, il faut absolument surveiller ces malades étroitement et leur administrer en même temps un bronchodilatateur. Si ce dernier est administré comme traitement initial, on peut alors opter pour un bronchodilatateur sympathicomimétique. Chez les malades qui suivent déjà un traitement aux bronchodilatateurs, il peut être nécessaire d'augmenter la posologie au besoin. Malgré ces précautions, l'état des voies respiratoires des malades peut empirer et, dans ces cas, il faut arrêter le traitement au TENORMIN. **b)** TENORMIN doit être administré avec prudence aux malades sujets à l'hypoglycémie ou aux diabétiques (surtout ceux dont l'état est instable) qui suivent un traitement à l'insuline ou à d'autres agents hypoglycémiques administrés par voie buccale. En effet, les bêta-bloquants adrénergiques peuvent masquer les signes prémonitoires et les symptômes d'une hypoglycémie aiguë. **c) Expérimentation animale:** des études de longue durée ont révélé une vacuolisation des cellules épithéliales des glandes de Brunner (glandes duodénales) chez le chien, mâle ou femelle, pour toutes les concentrations d'aténolol mises à l'essai (dose initiale fixée à 15 mg/kg/j, soit 7,5 fois la dose maximum recommandée pour l'homme) et un accroissement du nombre des dégénérescences auriculaires du coeur chez le rat mâle à des doses de 300 mg/kg/j et non de 150 (respectivement 150 et 75 fois la dose maximum recommandée pour l'homme). **d)** Lorsque le médicament est administré pendant une période prolongée, il faut effectuer des tests de la fonction rénale, hépatique et hématopoïétique à intervalles réguliers. **e)** TENORMIN doit être administre avec prudence chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Chez ces malades, on a constaté un rapport étroit entre la clearance de l'aténolol et le taux de filtration glomérulaire; toutefois, on ne constate pas d'accumulation significative à moins que le niveau de clearance de la créatinine ne baisse en deçà de 35 mL/mn/1,73 m^2. **f)** Il y a encore controverse sur ce qu'il convient de faire dans le cas des malades suivant un traitement aux bêta-bloquants et qui doivent subir une intervention chirurgicale facultative ou urgente. Le blocage des récepteurs bêta-adrénergiques entrave la réponse du coeur au stimulus réflexe d'origine bêta-adrénergique. Néanmoins, de graves complications peuvent survenir suite à l'interruption brusque d'un traitement au TENORMIN (voir MISE EN GARDE). Certains sujets traités avec des bêta-bloquants adrénergiques ont souffert, sous anesthésie, d'hypotension grave prolongée. On a, de plus, éprouvé des difficultés à rétablir et à maintenir les battements cardiaques. Pour ces raisons, chez les angineux qui doivent subir une chirurgie non urgente, il faut interrompre prudemment le traitement au TENORMIN en suivant les recommandations données au paragraphe "Interruption brusque du traitement au TENORMIN" (voir MISE EN GARDE). Selon les données disponibles, tous les effets cliniques et physiologiques des bêta-bloquants sont dissipés 72 heures après la cessation de l'administration du médicament. En cas d'intervention chirurgicale d'urgence, comme TENORMIN est un inhibiteur compétitif des agonistes des récepteurs bêta-adrénergiques, ses effets peuvent, au besoin, être renversés par l'utilisation en doses suffisantes d'agonistes comme l'isoprotérénol ou le lévartérénol. **g) Utilisation pendant la grossesse:** il a été démontré que l'aténolol entraîne chez le rat, à des doses égales ou supérieures à 50 mg/kg, soit 25 fois ou plus la dose maximum recommandée pour l'homme, un accroissement relié à la dose administrée du nombre de résorptions embryonnaires et foetales. Il n'existe pas d'étude valable scientifiquement sur la femme enceinte. Des études ont démontré le passage transplacentaire d'aténolol chez les femmes enceintes; la concentration sérique du médicament chez le foetus est égale à celle de la mère. Une accumulation du produit dans le foetus est peu probable. Les renseignements sur l'utilisation d'aténolol chez la femme enceinte se limitent à quelques personnes à qui l'on a administré le produit au cours des trois derniers mois de la grossesse. L'administration de TENORMIN à une femme enceinte exige que l'on soupèse les avantages de la thérapeutique en regard des risques éventuels pour le foetus. **h) Utilisation chez les femmes qui allaitent:** on a décelé la présence d'aténolol dans le lait de femmes qui allaitent. Si le traitement au TENORMIN est jugé essentiel, il est recommandé de cesser l'allaitement. **I) Utilisation chez les enfants:** on ne dispose d'aucune donnée sur les effets de TENORMIN dans le traitement des enfants. **jj Interaction médicamenteuse:** S'il s'avérait nécessaire d'interrompre le traitement chez les malades à qui on administre en même temps des bêta-bloquants et de la clonidine, il faut cesser de donner des bêta-bloquants plusieurs jours avant le retrait graduel de la clonidine. Il a été avancé que le retrait de la clonidine lorsque le malade est encore sous l'effet d'un bêta-bloquant peut accentuer le symptôme de sevrage de la clonidine (consulter également le posologie recommandée pour la clonidine). Il faut suivre de très près les malades qui prennent des médicaments réduisant le taux des catécholamines, comme la réserpine ou la guanéthidine, car l'action bêta-bloquante adrénergique de TENORMIN s'ajoute à l'effet de ces médicaments et peut provoquer une baisse excessive de l'activité sympathique. TENORMIN ne doit pas être administré en association avec d'autres bêta-bloquants. **EFFETS SECONDAIRES:** Les effets secondaires les plus graves signalés sont l'insuffisance cardiaque globale, le bloc auriculo-ventriculaire et le bronchospasme. Les effets secondaires les plus fréquents qui se sont manifestés lors des essais cliniques de TENORMIN sont les suivants: bradycardie (3 pour cent), étourdissements (3 pour cent), vertiges (2 pour cent), fatigue (3 pour cent), diarrhée (2 pour cent) et nausées (3 pour cent). Effets secondaires groupés selon les systèmes organiques: **Système cardiovasculaire»**Insuffisance cardiaque globale (voir MISE EN GARDE); Bradycardie grave; Bloc auriculo-ventriculaire; Palpitations; Allongement de l'intervalle P-R; Douleurs thoraciques; Sensation d'ébriété et hypotension orthostatique; Phénomène de Raynaud; Claudication; Douleurs aux jambes et froideur des extrémités; Oedème. **Système respiratoire:** Dyspnée, respiration sifflante, Toux; Bronchospasmes. **Système nerveux central:** Étourdissements; Vertige; Faiblesse; Ataxie; Épuisement; Fatigue; Léthargie; Nervosité; Dépression; Somnolence; Rêves marquants; Insomnie; Paresthésie; Céphalées; Bourdonnements d'oreille. **Système gastro-intestinal:** Malaises abdominaux, indigestion; Diarrhée; Nausées; Anorexie. **Divers:** Éruptions cutanées; Sécheresse des yeux et démangeaisons; Diminution de la tolérance à l'effort; Épistaxis; Bouffées de chaleur; Impuissance, baisse de la libido; Sudation; Douleurs musculaires diffuses. Les effets secondaires suivants se sont manifestés avec d'autres bêta-bloquants, mais n'ont pas été observés avec TENORMIN: *Cardiovasculaires:* oedème pulmonaire, agrandissement du coeur, bouffées de chaleur, syncope et arrêt sinusal. *Système nerveux central:* agressivité, confusion, anxiété et hallucinations. *Respiratoires:* laryngospasmes et état de mal asthmatique. *Dermatologiques:* dermatite exfoliatrice. *Ophtalmiques:* vue brouillée, sensation de brûlure, sensation de grains de sable et troubles visuels divers. *Hématologiques:* purpura thrombocytopénique. **SURDOSAGE - SYMPTÔMES ET TRAITEMENT.** Les signes les plus courants d'un surdosage aux bêta-bloquants adrénergiques sont la bradycardie, l'insuffisance cardiaque globale, l'hypotension, le bronchospasme et l'hypoglycémie. En cas de surdosage, il faut toujours cesser le traitement au TENORMIN et suivre le malade de très près. Au besoin, on recommande aussi les mesures thérapeutiques suivantes: **1.** Bradycardie: atropine ou autre médicament anticholinergique. **2.** Bloc cardiaque (deuxième ou troisième degré): isoprotérénol ou stimulateur cardiaque transveineux. **3.** Insuffisance cardiaque globale: traitement habituel. **4.** Hypotension: (selon les facteurs associés) l'épinéphrine, de préférence à l'isprotérénol ou à la norépinéphrine, peut être utile en association avec l'atropine ou la digitaline. **5.** Bronchospasme: aminophylline ou isoprotérénol. **6.** Hypoglycémie: glucose par voie intraveineuse. On doit se rappeler que TENORMIN est un antagoniste compétitif de l'isoprotérénol et que, de ce fait, de fortes doses d'isoprotérénol peuvent renverser de nombreux effets attribuables à l'administration de doses excessives de TENORMIN. Toutefois, il faut prendre garde aux complications qui pourraient résulter d'un excès d'isoprotérénol. **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION: Hypertension:** TENORMIN (aténolol) est habituellement administré en association avec d'autres agents antihypertenseurs, notamment un diurétique thiazidique, mais il peut être administré seul (voir INDICATIONS). La dose de TENORMIN doit être adaptée aux besoins particuliers de chaque malade. On recommande de suivre les directives suivantes: La dose d'attaque de TENORMIN est de 50 mg administrée à raison de un comprimé par jour, seul ou en association avec un diurétique. L'effet optimal de la dose se manifeste habituellement en moins de 1 ou 2 semaines. Si l'on n'obtient pas une réponse satisfaisante, il faut augmenter la dose de TENORMIN à 100 mg une fois par jour. Il est peu probable que l'augmentation de la dose quotidienne à plus de 100 mg donne de meilleurs résultats. S'il faut abaisser davantage la tension artérielle, ajouter un autre agent antihypertenseur. **Angine de poitrine:** La dose d'attaque de TENORMIN est de un comprimé à 50 mg par jour. L'effet optimal de la dose se manifeste habituellement en moins de une ou deux semaines. Si l'on n'obtient pas l'effet optimal dans la semaine, augmenter la dose à 100 mg par jour. Chez certains patients, l'obtention de l'effet optimal peut nécessiter l'administration de 200 mg par jour. Patients souffrant d'insuffisance rénale. Étant donné que l'élimination de TENORMIN se fait surtout par voie rénale, il faut adapter la posologie pour les malades souffrant d'insuffisance rénale grave. Il se produit une accumulation significative de TENORMIN lorsque la clearance de la créatinine chute à moins de 35 mL/mn/1,73 m^2 (taux normal: entre 100 et 150 mL/mn/1,73 m^2). Chez les malades souffrant d'insuffisance rénale, on recommande les doses maximales suivantes:

Clearance de la créatinine (mL/min/1,73 m^2)	Aténolol - demi-vie (heures)	Dose maximale
15 à 35	16 à 27	50 mg par jour
< 15	> 27	50 mg tous les deux jours

Les malades soumis à l'hémodialyse doivent recevoir 50 mg de TENORMIN après chaque dialyse; cette administration doit être faite sous surveillance médicale à l'hôpital, car il peut s'ensuivre une chute marquée de la tension artérielle.

Le docteur Brisson énumère les prérequis techniques médicaux qui favorisent la réussite thérapeutique :

- le savoir médical
- la conscience de la relation avec le malade, relation chargée affectivement
- l'importance des explications et de l'introduction des nouvelles modalités du traitement dans la continuité de cette relation et du vécu du sujet.

Par la suite ont été discutés les caractères du patient qui facilitent le bon contrôle :

- dominance
- compulsivité
- autonomie
- sentiment d'affiliation à un milieu
- capacité de prendre de la distance face à sa dépression
- capacité d'autocritique et d'humour.

La notion de contrat est apparue importante afin de fixer des buts qui doivent rester flexibles et être atteints par étapes avec renforcements successifs ; couplée au dosage des informations sur la maladie surtout au début du traitement.

Enfin, les centres de jour sont d'une grande aide pour répartir l'information, permettre un ressourcement, un échange avec d'autres diabétiques et avec une équipe multidisciplinaire. Dans certains cas, des thérapies de groupe ou individuelles peuvent s'avérer nécessaires.

Psychologie et insulino-thérapie intensive

Le docteur Brisson a par la suite rapporté une étude faite à l'Hôtel-Dieu de Montréal chez des patients mis alternativement sous pompe à perfusion d'insuline et sous traitement à injections multiples par pistolet injecteur. Des mesures psychométriques ont été faites chez des patients au début, au milieu et à la fin de l'étude.

Comme groupe, ces diabétiques étaient caractérisés par :

- une intelligence supérieure
- plus de capacité d'indépendance
- plus de méfiance et de sens critique.

De plus, leur personnalité avait tendance à manifester plus d'hypochondrie, d'hystérie, de dépression et d'opposition que le diabétique moyen. Par contre, le niveau d'anxiété et de stress n'était pas supérieur à la moyenne. Les patients qui ont abandonné l'étude étaient plus impulsifs et plus frustrés. À la fin de l'étude, on notait une amélioration de l'anxiété, du stress et de la dépression avec un léger avantage de la pompe sur le pistolet qui sont de bons outils entre les mains de personnes capables de les utiliser.

Les études psychologiques peuvent éventuellement aider à faire une sélection pour le choix des patients à traiter intensivement — et la psychothérapie en cours de traitement peut aider les patients déprimés.

Enfin, on a insisté sur l'importance des sentiments d'estime de soi, d'intégrité corporelle et de confiance en soi.

Des questions furent posées qui méritent réflexion, ainsi quel est l'impact de la machinerie sur l'image de soi ; quels facteurs favorisent ou non la compliance du patient ; quelle est l'attitude des patients face à leur maladie, qu'en pensent-ils ?

Correspondance
Nahla Jilwan, M.D., hôpital Notre-Dame, 1560, rue Sherbrooke Est, Montréal (Québec) H2L 4M1.

La pompe à insuline et l'insulino-thérapie intensive

Nicole Michon[1], Pavel Hamet[1] et Jean Mailhot[1]

La pompe à insuline et les injections multiples sont deux armes thérapeutiques qui visent la normalisation des glycémies chez le diabétique. Ces modalités de traitement ont été développées à la suite de nombreux travaux sur l'hyperglycémie dans la pathogénèse du développement des multiples complications du diabète. L'insulino-thérapie intensive demeure donc la thérapie de choix pour tous les diabétiques insulino-dépendants.

Bien que l'on tente d'utiliser le moins d'injections et d'insuline possible dans le but de simplifier le régime thérapeutique du diabétique, il est clair que la très grande majorité des patients insulino-péniques ont besoin d'injections multiples pour atteindre l'objectif désiré soit le bon contrôle.

La pompe à insuline est un appareil fonctionnant sur piles qui distribue, via un cathéter sous-cutané, une quantité déterminée d'insuline par un mécanisme automatique. Elle permet donc de mimer assez étroitement la sécrétion normale d'insuline par le pancréas, d'une part en perfusant de façon continue un taux de base d'insuline régulière (qui peut être variable selon les heures pour les modèles récents de pompe) et d'autre part, au moment des repas et des collations, de fournir à demande des bolus insuliniques calculés selon l'apport alimentaire.

Retenons que ces instruments diminuent les contraintes reliées aux injections via les aiguilles conventionnelles mais n'enlève pas toute initiative de la part du diabétique puisque celui-ci doit faire lui-même, avec initialement l'aide de son médecin, les ajustements des taux de base et des bolus à partir de nombreuses glycémies capillaires tant avant qu'après les repas.

L'insulino-thérapie par perfusion continue en sous-cutané devient une alternative lors d'échec des injections multiples. Il faut reconnaître cependant la difficulté de définir l'échec. Retenons tout d'abord ces trois possibilités énumérées en cours d'atelier :

a) des épisodes hypoglycémiques multiples ;
b) la persistance d'hémoglobines élevées ;
c) la labilité du diabète

Outre les trois conditions énumérées plus haut, un certain nombre d'indications relatives de la pompe à insuline peuvent être proposées soit :

a) la grossesse chez une diabétique insulino-dépendante ;
b) le souhait exprimé par le patient lui-même ;
c) à titre de moyen de recherche ;
d) et aussi chez le diabétique sportif ou ayant un horaire très irrégulier car la pompe permet beaucoup de flexibilité quant à l'administration de l'insuline.

En ce qui concerne le diabète durant l'enfance, l'indication de l'insulino-thérapie intensive reste la même que chez l'adulte, mais compte tenu de la longévité prévue, nous croyons que le facteur préventif justifie une plus grande agressivité dans le traitement conventionnel. Le passage vers l'utilisation de la pompe pourra se faire à condition de bien s'assurer qu'il y a

effectivement échec des facteurs physiques et humains. Pour ce qui est des adolescents, les facteurs d'échec étant plus souvent humains que physiques, la circonspection, en ce qui concerne la pompe, est de rigueur.

Enfin, on ne peut passer sous silence les divers désavantages reliés à l'utilisation d'une pompe à insuline. On pense tout d'abord au poids et au volume de ces systèmes de perfusion dont l'encombrement entraîne régulièrement des modifications négatives du schéma corporel chez le diabétique. Ensuite il y a les problèmes techniques et mécaniques inhérents à tout appareil qui sont heureusement rares et mineurs dans la plupart des cas mais parfois dramatiques si le défaut passe inaperçu aux yeux de l'utilisateur.

Finalement, le coût de la pompe et de ses accessoires (cathéters, seringues, piles ...) rend cette thérapie relativement prohibitive pour la grande majorité des diabétiques (pompe environ 1 800 $ à 3 000 $, cathéters environ 1 $ à 2 $ chacun.

À ces limitations que l'on peut qualifier d'externes, viennent se rajouter un certain nombre de facteurs internes, par exemple : les réactions cutanées qui vont de l'érythème au nodule abcédé au site d'installation sous-cutanée du cathéter, et enfin des éléments moins quantifiables tel l'intelligence et la compréhension du sujet diabétique et sa compliance au régime thérapeutique.

En toutes circonstances, il devient essentiel de disposer d'une équipe compétente, disponible et d'un excellent service après vente, si l'on veut s'assurer du succès de cette thérapie à court et à long termes.

En conclusion, bien que la pompe à insuline demeure un outil appréciable comme traitement du diabète, cependant, en regardant vers l'avenir, les progrès de la technologie nous permettent de penser que l'évolution future du traitement intensif de cette maladie se fera vers la mise au point d'un pancréas artificiel interne ou encore la transplantation d'îlots de Langerhans.

Correspondance
Nicole Michon, M.D., hôpital Ste-Justine, 3175, chemin côte Ste-Catherine, Montréal (Québec) H3T 1C5.

Les injections multiples et l'alternative à la seringue

Daniel Caron[1], Jean-Pierre Hallé[1] et Raphaël Bélanger[1]

L'importance du contrôle optimal des glycémies étant de plus en plus acceptée, la grande majorité des diabétiques insulino-traités nécessitent des injections multiples.

La méthode la plus répandue est celle du "mixed and split" où insuline NPH (ou lente) et insuline régulière sont administrées avant déjeuner et avant souper. Cette méthode d'administration vise à reproduire l'insulinémie physiologique d'un non diabétique tout au long de la journée. Les principaux problèmes retrouvés avec le "mixed and split" sont l'hypoglycémie nocturne et l'hyperglycémie de fin d'avant-midi. L'hypoglycémie nocturne survient en fin de nuit, vers 4 à 5 heures du matin, et est difficile à corriger par la prise d'une collation au coucher. Elle peut nécessiter le transfert de la NPH (ou lente) de l'heure du souper à celle du coucher. L'hyperglycémie du matin, après le déjeuner, peut être très difficile à contrôler avec de l'insuline régulière. Il faut parfois augmenter beaucoup la dose et donner l'injection au moins 30 à 45 minutes avant le déjeuner, ce qui est peu pratique le matin.

Les participants ont souligné l'importance de la régularité de la diète et de l'activité physique. Avant d'avoir recours à une insulino-thérapie multiple sophistiquée, le diabétique doit consommer quotidiennement une diète équivalente sur le plan de calories ; il est aussi préférable de faire de l'exercice physique modéré presque tous les jours plutôt que de façon occasionnelle.

Le moment idéal pour l'injection d'insuline régulière avant les repas est de 30 à 45 minutes pour permettre au pic d'insulinémie de correspondre au pic glycémique post-prandial.

En plus de l'auto-contrôle par glycémies capillaires, essentiel pour tout diabétique recevant des injections multiples, il faut souligner l'importance de la glycosurie de la première urine du matin. En cas d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie nocturne, le résultat de la glycémie matinale peut être trompeur ; la glycosurie de la nuit apporte alors une information complémentaire très utile.

En pédiatrie, les injections multiples sont moins souvent nécessaires et peuvent s'accompagner d'hypoglycémies plus fréquentes. En particulier, il faut retenir que, l'enfant se couchant relativement tôt le soir et donc plus près de son souper que l'adulte, sa glycémie au coucher doit être interprétée comme une valeur post-prandiale.

Le docteur Pirart a indiqué ce qu'il croit être le système idéal d'injections multiples : insuline ultra-lente le matin et au souper à heures relativement fixes, avec insuline régulière le matin, le midi et au souper. L'insulinémie de base obtenue est ainsi plus constante qu'avec la NPH (ou lente), et la régulière peut être ajustée selon chaque type de repas et selon l'activité post-prandiale prévue. Habituellement, 30 % de la dose quotidienne totale est donnée sous forme d'insuline ultra-lente.

La seconde partie de l'atelier concernait l'alternative à la seringue traditionnelle pour administrer l'insuline. Le docteur Jean-Pierre Hallé a présenté les résultats préliminaires des études cliniques sur un nouvel injecteur à jet, développé à l'hôpital Sacré-Coeur de Montréal. Les avantages évidents en sont le petit volume (à peine plus gros qu'un stylo) et la possibilité de pouvoir y mélanger 2 types d'insuline. Les patients qui l'ont utilisé en sont très satisfaits. Il est intéressant de noter que l'absorption de l'insuline semble meilleure avec cet appareil à pression qu'avec la seringue, ce qui peut même nécessiter une diminution de la dose d'insuline. Ce modèle n'est pas encore commercialement disponible.

Comme alternative à la seringue ont été mentionnés, sans être individuellement évalués en détails, le "Medi-Jector" (injecteur à jet ayant la taille et la forme d'un revolver), le "Button Infuser" (aiguille sous-cutanée laissée en place pendant quelques jours, avec un embout en caoutchouc dans lequel on injecte directement l'insuline) et le "Pen-Pump" (du volume d'une plume, il permet d'injecter par voie sous-cutanée des bolus d'insuline simplement en tournant un piston).

Pour un diabétique qui, quelle que soit la raison, rejette la seringue traditionnelle, ce sont des solutions de remplacement très valables.

Correspondance
Daniel Caron, M.D., hôpital Maisonneuve-Rosemont, 5415, de l'Assomption, Montréal (Québec) H1T 2M4.

OUVEAU

Robaxacet®

RELAXANT MUSCULAIRE — ANALGÉSIQUE

après un rude temps



ROBAXACET
Chaque comprimé contient:
Méthocarbamol, USP . . . . . 400 mg
Acétaminophène, USP . . . . . 325 mg

PAAB
CCPP

A·H·ROBINS
A.H. ROBINS CANADA INC.,
MISSISSAUGA, ONTARIO - MONTRÉAL, QUÉBEC

Renseignements posologiques complets sur demande.

Analyse prospective en fécondation "in vitro" humaine *Quelques aspects techniques et éthiques*

Raymond D. Lambert[1] et Michel A. Fortier[2]

Résumé

La fécondation *in vitro* donne aux scientifiques et aux médecins accès à du matériel embryonnaire qui pourrait être utilisé à des fins expérimentales ou thérapeutiques. Mentionnons le clonage, la détermination du sexe, la congélation et la culture *in vitro* des embryons. L'application récente de ces biotechnologies à différentes espèces animales incluant parfois l'humain, sont la meilleure indication qu'elles pourraient influencer notre société. Comme nous travaillons sur ces sujets et que nous devrons éventuellement déterminer si nous appliquerons à l'humain les biotechnologies mentionnées, nous avons convenu de définir une ligne de conduite et d'établir les balises qui nous permettront de prendre une décision éclairée le moment venu. L'information du public sur l'utilisation des biotechnologies en reproduction et en génétique nous apparaît essentielle. C'est, en effet, lui qui vivra la société que nous sommes à créer ; c'est donc à lui que revient, en dernier recours, le droit de décider du genre de société dans laquelle il entend vivre. Sachant que la naissance d'un individu, animal ou humain, est le résultat d'une séquence d'événements tous aussi essentiels les uns que les autres et d'une interdépendance telle que sans l'un ou l'autre le résultat final serait compromis, nous concluons qu'il est impossible de définir biologiquement quand une nouvelle vie humaine commence et encore moins quand y accorder des droits. C'est pourquoi nous suggérons que toute intervention qui favorise la séquence des événements devant aboutir à un être humain est moralement acceptable. Il s'agit là d'une règle simple. Elle a le grand avantage d'être claire et sans ambiguïté. Nous soumettons cet énoncé à la discussion et à la critique en espérant qu'il s'en dégage un peu de sagesse.

Les nombreux succès enregistrés récemment en fécondation *in vitro* humaine présagent que ce type de traitement de l'infécondité deviendra très populaire dans les cliniques de gynécologie-reproduction. Dans une publication antérieure, nous avons conclu que la fécondation extracorporelle, pour permettre à certains couples de procréer, ne pose pas de problèmes éthiques sérieux[1] ; dans cette optique on limite l'objet de la démarche à l'amélioration du potentiel de survie de l'homme-individu et de sa progéniture. Cependant, l'usage de techniques accessoires à la fécondation *in vitro* ou en découlant et aboutissant à une modification soit de la nature même de l'homme soit de sa société, pourrait probablement être préjudiciable à l'être humain. Esquisser une évaluation prospective du rôle que joueront dans notre société les techniques et connaissances nouvelles associées ou découlant de la fécondation *in vitro* constitue un exercice difficile. Un indice nous est cependant fourni par l'expérience des dernières décennies : il s'écoule toujours quelques années entre la découverte en laboratoire et son application aux grandes espèces animales, incluant l'humain. Sachant cela, on peut prévoir que les manipulations embryonnaires et génétiques seront, d'ici quelques années, largement répandues en médecine humaine. Est-ce souhaitable ? Il y a des tendances qui se dégagent et qui influencent déjà notre devenir collectif. Nous avons extrapolé à partir de quatre exemples :

1) la production d'individus monozygotes ;
2) la détermination du sexe de l'embryon ;
3) la congélation d'embryons ;
4) la culture des embryons *in vitro*.

1) D.Sc.
2) Ph.D.
Département d'obstétrique-gynécologie, faculté de médecine, Université Laval et reproduction, CHUL.

Mots-clés :
Fécondation "in vitro", éthique, clonage, congélation d'embryons, ectogénèse, sexe embryonnaire.

Tirés à part :
Raymond D. Lambert, Reproduction, S-5, CHUL, 2705, boul. Laurier, Ste-Foy (Québec) G1V 4G2.

Article reçu le : *8.3.85*
Avis du comité de lecture le : *10.4.85*
Acceptation définitive le : *10.5.85*

Production d'individus identiques (clones)

Le terme clone vient du mot grec "klon" qui signifie branche ou coupe et a été utilisé pour décrire diverses formes de reproduction végétative chez l'animal. Les clones sont le résultat d'interventions techniques aboutissant à la production d'individus identiques. Parmi toutes les méthodes expérimentées, la plus simple est certainement celle de la séparation des embryons. Cela est partiellement illustré par le fait que dès 1933, Nicholas[2] a pu observer divers degrés de développements embryonnaires après transplantation, dans la capsule rénale, de blastomères venant d'embryons de rats à deux cellules. Nicholas et Hall en 1942[3] confirment ces résultats. Au cours des vingt dernières années, les techniques microchirurgicales ont été améliorées, avec comme résultat leur application chez la souris[4,5,12,13], le lapin[6], le porc[7], la brebis[8,9], la vache[10] et la jument[11].

- ***La brebis :*** Chacun des blastomères isolés de l'embryon à deux cellules peut se développer à terme[9]. Des demi-embryons ont été produits par séparation d'embryons aux stades de 2,4 et 8 cellules[14]. Ils ont été congelés puis transférés à des porteuses. Des jumeaux monozygotes d'âges différents ont été produits[14]. La viabilité des quart-embryons est plus faible mais cela n'a pas empêché l'obtention de quadruplets monozygotes[15]. Le potentiel de développement des embryons produits par un seul blastomère isolé d'embryons à 8 cellules est négligeable[15].
- ***La vache :*** Les embryons de vache sont morphologiquement très similaires à ceux de la brebis. Cependant, les forces de cohésion intercellulaire sont plus faibles, facilitant ainsi la séparation des blastomères, et diminuant fortement le stress imposé lors des diverses manipulations[11]. Des quadruplets monozygotes ont été obtenus après séparation d'embryons au stade de 8 cellules puis transférés à des porteuses. Le taux de survie de ces quart-embryons est initialement très élevé mais diminue considérablement avec l'âge de la gestation[10]. Cela a néanmoins conduit à la naissance de triplets et de jumeaux identiques[10,11].
- ***La jument :*** Willadsen[11] rapporte la naissance de paires de poulains identiques après transferts de quart-embryons.

Détermination du sexe de l'embryon

La détermination du sexe peut se faire par prédétermination ou par diagnostic. La séparation des spermatozoïdes portant les chromosomes X ou Y et le transfert de noyaux font partie de la première catégorie alors que l'identification des chromosomes Y, l'analyse chromosomique et la détection des antigènes H-Y font partie de la seconde.

Prédétermination du sexe

- ***Séparation des spermatozoïdes X et Y :*** Plusieurs tentatives ont été effectuées pour séparer les spermatozoïdes portant des chromosomes X ou Y en vue de les inséminer *in vitro* ou in vivo et ainsi influencer le sexe des rejetons. Les méthodes de séparation essayées étaient basées sur de présumées différences entre spermatozoïdes "X" versus "Y" pour ce qui est de la masse, la charge électrique, la motilité, etc. La filtration sur millipore[17], la sédimentation sur gradient d'albumine[18], la centrifugation[19], la séparation électrophorétique[20], la filtration sur gel[21] et la centrifugation à contre-courant couplée à l'électrophorèse[22] ont été essayées. Cette dernière méthode permet l'obtention de 77% de spermatozoïdes portant le chromozome X ou Y dans la fraction X ou Y respectivement. Les spermatozoïdes séparés pénètrent aussi bien le mucus cervical *in vitro* que les spermatozoïdes non séparés. Quoique fort intéressants, ces résultats doivent être évalués avec prudence. En effet, malgré certaines affirmations, ce type d'approche n'a jamais conduit à la mise au point d'une méthode efficace de production d'embryons de sexe prédéterminé[23,16].

Diagnostic du sexe embryonnaire

- ***Identification de la chromatine sexuelle et du "corpuscule Y" :*** Le premier transfert d'embryons de sexe connu fut fait par Gardner et Edwards en 1968[24]. La méthode utilisée fut celle de l'identification de la chromatine sexuelle dans une portion des cellules d'un blastocyste de lapin (5,75 jours). Les blastocystes ainsi traités furent remis en culture pour quelques heures (3,5 - 9h) avant le transfert à l'utérus des porteuses. Ces premières tentatives ont conduit à l'obtention de gestation à terme pour 20% des blastocystes ayant été opérés, puis transférés[24]. La chromatine sexuelle devient évidente 5 jours après la fécondation *in vitro* chez le lapin[25]. Chez la souris, on observe essentiellement le même phénomène[25]. Chez l'humain, l'identification de la chromatine sexuelle ou du "corpuscule Y" fut particulièrement utilisée pour déterminer le sexe du foetus lors de l'analyse des cellules du liquide amniotique[90,91] des cellules chorioniques du mucus cervical[92] ou des cellules foetales trouvées dans le sang maternel[93,94]. Il est à noter que la mise en évidence de la chromatine sexuelle ou du "corpuscule Y" ne peut être faite chez des animaux tels la vache, la brebis, la chèvre, le porc et la jument[23] et que ces méthodes de détermination du sexe sont sujettes à la controverse[16].
- ***L'analyse chromosomique :*** Elle se fait sur des cellules en métaphase. Celles-ci sont prélevées sur des embryons puis incubées en présence de colcémide pendant plusieurs heures de façon à arrêter la division cellulaire. Cette méthode fut utilisée particulièrement chez les bovins et les ovins. Les embryons bovins de 12 à 15 jours (blastocystes éclos) ont pu être classifiés correctement dans 68% des cas. Cependant, seulement 33% de ces 110 embryons ont pu, après transfert, s'implanter et donner des gestations[23]. L'analyse chromosomique directe a également été essayée chez des embryons bovins de 6 ou 7 jours avec un taux de succès variant entre 33 et 59%[26]. La première valeur semble beaucoup plus exacte que la seconde. En effet, le facteur limitant de l'analyse chromosomique est l'index mitotique. Or, seulement 45,5% des embryons bovins, 63,2% des embryons lapins et 30,7% des embryons de souris au stade de morule ont un index mitotique de 10% ou plus[26]. Par conséquent, aussi longtemps qu'il en sera ainsi, l'application de l'analyse chromosomique, en vue de déterminer le sexe de jeunes embryons, demeurera extrêmement restreinte.
- ***Détection des antigènes H-Y :*** Les antigènes H-Y sont des antigènes histocompatibles trouvés à la surface des cellules mâles mais non femelles[27]. Cela fut démontré initialement lors de greffe de peau chez des souris à forte consanguinité ; les greffons mâles, mais non les femelles, étaient rejetés par les femelles. Un antisérum a donc été produit chez la souris femelle par injection intra-péritonéale de cellules de la rate, prélevées chez

des souris consanguines mâles. L'antisérum produit réagit contre les antigènes H-Y de diverses espèces animales incluant le rat, le lapin, le cochon d'Inde, le chien, la vache et l'humain[23].

L'antigène H-Y a pu être mis en évidence chez 50% des embryons de souris au stade de 8 cellules[28]. On a donc présumé que les embryons réagissant positivement étaient des embryons mâles. Ceci fut confirmé ultérieurement[29]. En effet, 92% des embryons n'ayant pas réagi ont été identifiés comme étant des embryons femelles lors de l'analyse chromosomique. Plus récemment, la méthode a été appliquée au bovin[66]. Au cours d'un essai, 8 embryons furent transférés après détermination du phénotype H-Y. De ces embryons, 7 ont survécu à terme et le sexe avait été déterminé correctement chez 6 de ceux-ci (3 veaux mâles et 3 veaux femelles). Ces études démontrent, hors de tout doute, que le sexe de l'embryon peut être déterminé dès le stade de 8 cellules. La compagnie "American Type Culture Collection" a déjà entrepris la mise en marché de deux anticorps monoclonaux anti H-Y[30].

Congélation des embryons

La démonstration que l'embryon congelé-décongelé demeure viable fut faite en 1972[31,32]. L'embryon de souris en pré-implantation, chez qui ces premières tentatives furent effectuées, peut survivre à une congélation à -196° C[32,69] peu importe le stade de développement étudié. Ces résultats ont été confirmés chez la souris[33-35], le rat[36], le lapin[37-40], la brebis[41], la vache[42-45] et l'humain[46]. Chez le rat[36] ou le lapin[39], la survie embryonnaire après congélation-décongélation n'est pas affectée par le stade de développement pendant lequel se produit la congélation. Par contre, chez l'humain, les taux de survie après congélation-décongélation semblent inversement proportionnels à l'âge embryonnaire, les embryons à deux cellules étant beaucoup plus affectés par l'opération que les embryons à huit cellules[46]. Il faut cependant se méfier d'une telle interprétation, Trounson et Mohr[70] ayant démontré l'importance de l'agent cryoprotecteur dans la survie embryonnaire en post-décongélation.

Théoriquement, la durée de la congélation pourrait être indéfinie. Il semble qu'ici la pratique soit conforme à la théorie[47,71].

Grâce à une meilleure connaissance des phénomènes qui se produisent lors de la congélation d'embryons, on a pu augmenter les taux de survie embryonnaire. La technique est déjà utilisée sur une base commerciale en pratique vétérinaire. Par exemple, la compagnie "Alberta Livestock Transplant Ltd." a procédé à la congélation de plus de 2 500 embryons bovins sur une période de 15 mois en 1982-83[44] : 40 % des embryons qui ne montraient pas de signes de dégénérescence au moment de la congélation ont conduit à des gestations lorsque transférés à des porteuses synchrones.

Nous avons mentionné à la section application de la technique de production d'individus monozygotes que des jumeaux monozygotes d'âges différents avaient été produits chez la brebis[14]. Cela fut obtenu par transfert des premières moitiés des demi-embryons dès la fin des manipulations pendant que les seconds demi-embryons étaient congelés. Ce n'est que 1 à 2 mois plus tard que furent effectués les transferts des demi-embryons congelés-décongelés. Résultat : 3 des 9 demi-embryons congelés-décongelés ont donné des gestations à terme. Des demi- et quart-embryons, prélevés chez la vache au jour 5 ou 6, ont été soumis au même traitement[48]. 70 % des demi-embryons survivent à la congélation-décongélation et entre 50 et 75 % de ceux qui sont transférés conduisent à une gestation. De plus, 75 % des quart-embryons survivent à la congélation-décongélation.

Les applications ne se limitent pas aux exemples mentionnés. Ainsi Whittingham[49] a congelé des ovocytes de souris puis a réalisé la fécondation *in vitro* après décongélation. Jusqu'à 45 % de ces embryons fécondés *in vitro* puis transférés à des porteuses synchrones ont donné des gestations.

Dans un avenir rapproché, des demi-, quart- ou huitième-embryons



Figure 1 — Embryon humain à 2 cellules 38 heures après l'insémination artificielle "in vitro". Nomarski, 400X.



Figure 2 — Embryon humain à 2 cellules sans zone pellucide, 42 heures après l'insémination artificielle "in vitro". Cas potentiel de clonage par séparation des blastomères. Nomarski, 400X.

seront certainement congelés en attendant de connaître les résultats de certaines analyses visant à déceler les anomalies chromosomiques ou métaboliques et à déterminer le sexe de l'embryon. Seuls les embryons désirables seront transférés à des hôtes.

Le développement embryonnaire in vitro (ectogénèse)

Bien avant l'avènement de la fécondation *in vitro*, en fait dès 1934, la culture d'embryons était utilisée pour étudier le développement embryonnaire et l'organogénèse[50]. La culture des embryons s'est effectuée à partir de divers stades de développement :

1) Embryons entre le stade unicellulaire et celui de blastocyste en préimplantation : Le zygote unicellulaire de lapin s'est développé en blastocyste[51], la morule venant du porc et du bovin a atteint le stade de l'éclosion et même de l'attachement du blastocyste[52,53].

Le développement *in vitro* le plus prolongé a été réussi chez la souris. Ainsi 3 à 6 % des embryons récoltés à deux cellules se sont développés jusqu'au stade de la formation des premiers somites et occasionnellement jusqu'à l'apparition d'une circulation sanguine pulsatile[54-56].

2) Embryons en post-implantation récoltés au stade de cylindre embryonnaire et de formation du placenta : Ces embryons se cultivent très facilement pour de courtes périodes et ils conservent une grande ressemblance avec les embryons *in vivo*. À ce stade, pour une période de 48 heures, le développement d'embryons de rat *in vitro* est synchrone avec celui *in vivo*[57].

3) Embryons récoltés après la formation du placenta : Ces derniers sont généralement prélevés avec le placenta. Même si la circulation dans le placenta, du côté embryonnaire, se fait normalement, l'échange en gaz et en éléments nutritifs du côté du milieu de culture n'est pas suffisant. Fait très intéressant à noter, la différentiation des organes et le développement se font normalement. C'est plutôt la grosseur de l'embryon qui est affectée à la suite de l'arrêt de synthèse protéique de novo[58]. Le développement peut se poursuivre jusqu'au jour 15 chez la souris, moment où il y a formation des doigts, des pattes et présence de mouvements spontanés de la tête et des membres[59]

Dans ces trois groupes, le développement est suivi par un arrêt de croissance et d'une dégénérescence rapide[60]. En vieillissant l'embryon semble requérir un milieu de culture de plus en plus complexe. Ainsi le jeune embryon ne requiert que des milieux simples sans acide aminé ni sérum, puis dès le stade de blastocyste, l'addition de milieux de plus en plus riches en acides aminés, en glucose et en sérum de sources diverses devient nécessaire[61].

La culture des embryons fécondés *in vitro* entre dans la première catégorie mentionnée précédemment. Chez le lapin, lorsque l'embryon fécondé *in vitro* est cultivé jusqu'au stade de blastocyste, aucune gestation à terme après transfert n'est actuellement possible[62,63]. Chez l'humain, des embryons fécondés *in vitro* ont été cultivés jusqu'au stade de blastocyste[64] et on a même poursuivi la culture pendant 14 à 15 jours post-fécondation.

Ces périodes sont suffisamment longues pour permettre l'évaluation du sexe embryonnaire, la congélation ou la correction de certains gènes défectueux. Les techniques de culture de tissus et d'embryons pourraient être appliquées à la production de matière première pour la régénération des tissus lésés dans des organismes adultes[67,76,88].

Dans l'état actuel des connaissances, il n'est pas possible de mener une gestation ectogénique à terme, mais dans un avenir prévisible, la technologie nécessaire sera disponible. Actuellement, il est possible d'effectuer la première moitié du développement embryonnaire de souris (10 jours) *in vitro*, de même est-il possible d'assurer le dernier £ de la gestation humaine (3 mois) en dehors de la mère. Ramené à l'échelle de la souris, il ne reste plus qu'à acquérir la technologie nécessaire au développement de l'embryon pendant 3 jours sur 21, pour obtenir la première vraie souris *in vitro*, après quoi, l'application à d'autres espèces ne sera qu'une question d'années.

Quelques considérations éthiques

Les techniques de production d'individus identiques, de détermination du sexe de l'embryon, de congélation des embryons et de culture *in vitro* sont toutes utilisées soit en recherche, soit en pratique vétérinaire. D'autres exemples auraient pu être donnés tels la fécondation de l'ovule par l'ovule[95,96], l'injection de gènes dans l'oeuf[97], les chimères homme-animal pour permettre la gestation d'embryons humains dans l'utérus d'animaux[98,99], etc. Il y a seulement quelques années ces techniques étaient de simples curiosités de laboratoire. Leur mise au point puis leur application à diverses espèces animales nous rapprochent, semble-t-il inexorablement, de leur adaptation à l'embryon humain et cela sans connaître les risques sociaux potentiels. À peine 10 ans après les premiers succès chez la souris, certains ont déjà effectués leurs premières tentatives de congélation d'embryons humains[46] ; environ deux décennies après la production des premiers clones chez la souris et environ 15 ans après le premier transfert d'embryons lapins de sexe connu, on prévoit utiliser des portions embryonnaires humaines pour y diagnostiquer certaines anomalies ou pour y déterminer le sexe[46]. Un comité ad hoc de la "Royal Society" en Angleterre approuve en principe l'utilisation de l'embryon humain fécondé *in vitro* pour des études tératogéniques, de manipulations génétiques, etc.[72] Les essais de culture *in vitro* à des stades avancés (post-implantation) de dévelopement embryonnaire humain et de formation d'hybrides humain-animal sont à portée de vue. Certains[73] approuvent de telles interventions en soulignant qu'il serait souhaitable de reproduire les individus supérieurs ou spécialement résistants aux radiations ou dotés d'une toute petite taille pour les vols à haute altitude ou les voyages spaciaux, et d'utiliser les clones pour tous les travaux qui requièrent une étroite collaboration comme les interventions chirurgicales et les missions spatiales. Cela confirme l'affirmation voulant que la "biologie moderne est un pouvoir sur la vie tout autant qu'un savoir sur la vie" et pose de ce fait d'évidents problèmes éthiques[73].

Dans le vécu quotidien de notre laboratoire, nous sommes confrontés à ces problèmes. La mise au point de techniques, qui éventuellement pourraient être appliquées à l'embryon humain, dont la production d'individus monozygotes, la culture des embryons et leur implantation *in vitro* dans un "utérus artificiel", en sont des exemples. De plus, nous avons accès à du matériel embryonnaire humain, par l'intermédiaire de notre programme de fécondation *in vitro*[65]. En d'autres termes, il y a dans notre laboratoire,

toute la technologie voulue pour expérimenter sur du matériel embryonnaire humain et pour utiliser ce matériel à des fins autres que celles du traitement de l'infécondité humaine.

C'est pourquoi il nous a semblé essentiel de tenter de définir une ligne de conduite qui nous serait éthiquement acceptable. Les fruits de notre réflexion sont présentés aux paragraphes qui suivent. Nous espérons susciter ainsi un débat, exposer notre point de vue à la critique et le modifier si cela s'avère justifié. Entre temps, nous adopterons l'énoncé éthique qui suit, afin qu'il nous serve de balise lorsque le temps viendra de prendre des décisions délicates parce que relevant d'un sujet controversé.

Responsabilité du chercheur

Le chercheur est jusqu'à un certain point responsable des conséquences de l'application de "ses" technologies[74]. Ce sentiment est de plus en plus partagé par de jeunes scientifiques, qui aujourd'hui vivent avec le reste de la population les problèmes de l'énergie nucléaire ou de la qualité de l'environnement. L'engagement social du chercheur qui accepte de dépasser le rôle traditionnel qui lui est dévolu, devrait prioritairement être d'évaluer l'aspect éthique de ses travaux et de vulgariser aussi bien l'aspect éthique que technique. Ce point de vue a été clairement traité par J.J. Salomon[68] lors du cinquantième anniversaire de la fondation de la faculté des sciences de l'Université de Montréal : "Tant qu'on pouvait séparer l'activité théorique de ses applications, le chercheur ne se devait qu'au seul service de la vérité scientifique. Aujourd'hui où la connaissance ne se distingue plus des conséquences qu'elle entraîne, l'éthique de sa profession l'entraîne vers un devoir nouveau, celui d'informer la société sur les implications de ce qu'il cherche et de ce qu'il trouve. Pas de science sans conscience : s'il est vrai que la technologie moderne est de part en part tributaire de la science, alors il appartient au scientifique d'être la conscience de la technologie. Informer, éduquer, alerter : au nom même de l'idéologie conçue comme des cours de vérité, le scientifique se doit de dénoncer et de combattre ce qu'il tient pour un usage mauvais de la science."[68]

Dans un des éditoriaux du Current Contents, Garfield[75] identifie clairement comment les scientifiques devraient agir en matière d'information et de vulgarisation. Intervenir auprès des média d'information, faire les pressions nécessaires sur nos législateurs et suggérer des modifications à notre système d'éducation sont autant de moyens d'action qu'il retient. Ce nouveau rôle des "chercheurs-architectes d'une société nouvelle" est de toute première importance : Il favorise le transfert de l'information auprès de ceux qui auront à vivre cette société et qui, un jour, auront à se prononcer démocratiquement sur le type de société qui leur convient.

Statut de l'embryon humain : le point de vue de la biologie

Les tenants comme les opposants à la fécondation *in vitro* humaine ont argumenté sur la détermination du moment où débute une nouvelle vie humaine. Les biologistes, pas plus que les philosophes et les éthiciens, ne purent en général répondre à cette interrogation[1]. On a par la suite changé la question et affirmé qu'il fallait plutôt déterminer à partir de quel moment l'embryon pouvait se voir accorder les droits d'un humain. Cette question qui peut avoir son sens dans d'autres disciplines[79] n'est pas plus acceptable pour le biologiste que la précédente. Dans la seconde, comme dans la première question, on nous demande de tirer la ligne de démarcation qui délimite le fait potentiel (l'individu en devenir) du fait réel (l'être humain).

Nous avons déjà éliminé, dans une publication antérieure, le moment de la fécondation, comme étant cette ligne[1]. Ce pourrait être au moment de l'implantation (environ 6 jours post-fécondation), lors de la formation des premières cellules neurales (environ 17 jours), lorsque le coeur commence à battre (environ 3 à 4 semaines), lorsque le foetus commence à bouger (environ 6 semaines), ou lorsque les premières ondes cérébrales sont détectables (environ 12 semaines), etc. Il s'agit là d'une série d'étapes toutes aussi essentielles les unes que les autres et d'une importance telle que, sans l'une ou l'autre, le résultat final serait compromis[1]. La continuité observée ici est le prolongement de celle que nous avons déjà décrite[1]. Le biologiste, en se basant sur les faits qu'il a sa disposition, peut affirmer qu'à chacune des étapes, il y a un être humain en formation et qu'avec l'avancement de la grossesse cet être se rapproche de plus en plus des caractéristiques qui en feront, par définition[77], un être humain. Le fait biologique qui se dégage de l'analyse de la gestation animale en général et humaine en particulier est celui de la continuité de la séquence d'événements qui se produisent alors et qui aboutissent à la naissance d'un nouvel individu, animal ou humain[78]. Ce point de vue est tout à fait conforme à celui présenté par Biggers[81] qui affirme clairement que la fécondation et la naissance sont deux des étapes d'un processus biologique fondamental, soit le cycle de vie. Sur une base purement biologique, il devient donc évident qu'aucune des lignes de démarcation mentionnées ne nous permet de déterminer quand un embryon ou un foetus devient un être humain et encore moins quand y accorder des droits. Si, par exemple, le jour de la formation des premières cellules neurales nous permettait de reconnaître un nouvel humain, pourrait-on sérieusement accepter que quelques heures avant ce moment, il n'en serait pas ainsi ?

Définir que l'embryon est ou n'est pas un être humain ne relève pas de la biologie. Les philosophes, juristes et théologiens *devront* se prononcer là-dessus.

Cependant, dans un programme de fécondation *in vitro* à but reproductif, le désir des couples et l'intention de tous les intervenants sont de favoriser la procréation, donc la vie. Dans un tel contexte, nous croyons que toute intervention visant à favoriser les événements séquentiels et continus observés en gestation est moralement acceptable, alors que l'inverse nous apparaît immoral. Comme nous réfutons les convictions voulant que la séquence continue débute avec la fécondation[1], nous allons présumer qu'elle commence à un point indéterminé avant celle-ci. *La première règle de notre code éthique est donc :*

"Toute intervention qui favorise la séquence des événements devant aboutir à un être humain ou qui favorise le développement de l'être humain potentiel est moralement acceptable."

Cet énoncé diffère de l'opinion émise récemment par Harris[89] qui conclut : "... the embryo is not a person and that *it is not morally wrong to end the life of such being*". (p.227).

Appliquant notre ligne de pensée, la fécondation *in vitro* devient moralement acceptable puisqu'elle permet à un certain nombre de gamètes de

pousser leur potentiel de développement jusqu'à la limite. La congélation d'embryons en trop est justifiée car elle permet de "sauver" des embryons qui autrement iraient à la poubelle ou qui seraient destinés à l'expérimentation. Nous croyons qu'il est moralement acceptable de tenter d'établir les conditions idéales de fécondation, de développement embryonnaire et de congélation afin d'augmenter la viabilité embryonnaire à la suite de ces diverses manipulations. Notre point de vue est conforme à celui de "The Ethics Advisory Board of The Department of Health, Education and Welfare, U.S.A."[82,83,85]. La correction de tares héréditaires à l'aide du génie génétique deviendrait acceptable puisque sans cette intervention les embryons n'auraient aucune chance de survie. La production d'individus identiques (clones) par séparation de blastomères ou transferts de noyaux pourrait être moralement acceptable, à condition que cela ne diminue pas les chances de survie des embryons micro-manipulés. Au plan social, cette approche susciterait la controverse[73,84]. La détermination du sexe de l'embryon en vue d'éliminer ceux de sexe non souhaité serait certainemet injustifiable sauf dans le cas de maladies liées au sexe. La production de tissus embryonnaires humains, à partir d'embryons sains, devant servir en thérapie pour régénérescence tissulaire[67,76,88] serait inacceptable. L'utilisation de l'embryon humain à des fins expérimentales telles l'étude de l'influence d'agents tératogènes, du métabolisme, de manipulations génétiques injustifiées, d'hybrides animaux-humains, etc.[80,84] serait immorale, ces expériences mettraient toutes fin à la réaction séquentielle qui autrement pourrait conduire à l'obtention d'un nouvel humain.

Nous avons en notre énoncé éthique une excellente garantie contre toute manipulation abusive de l'embryon ou de son bagage génétique et ainsi contre tout projet qui viserait à diminuer la nature même de l'humain. Son application, élargie à notre société, serait source de contradiction. Par exemple, tous les moyens de contraception vont à l'encontre de notre code éthique. Nous ne souhaitons pas un tel élargissement, préférant laisser à chacun le soin de planifier sa propre reproduction.

La position de l'American Fertility Society

L'énoncé que nous venons de décrire est en général compatible avec l'exposé éthique que l'American Fertility Society a publié en janvier 1984[86]. Cet organisme préconise l'obligation de signer une formule de consentement, accorde aux donneurs la propriété des gamètes et embryons avec droits et privilèges d'en disposer à condition que : 1) tout embryon examiné à des fins scientifiques ne soit pas cultivé *in vitro* plus de 14 jours, 2) tout embryon congelé ne soit pas conservé dans cet état plus longtemps que la durée de vie reproductive de la donneuse, 3) tout embryon en surplus ne soit donné qu'après que le problème d'infécondité ait été réglé à la satisfaction des donneurs et que tout don à un autre couple infécond se passe dans le plus strict anonymat, 4) le don de gamètes soit accepté seulement pour les mâles ou femelles qui autrement ne pourraient concevoir. Seule la première condition est en conflit avec notre code d'éthique. Le même organisme va plus loin en établissant les conditions minimales qui devraient être remplies avant de lancer tout programme de fécondation *in vitro* humaine[87]. L'approbation du programme par un comité d'évaluation lequel voit à ce que tous les essais et toutes les données soient versés à un dossier médical différent du dossier hospitalier normal et soient accessibles pour fins d'analyses statistiques constitue le premier prérequis. Il est recommandé : 1) qu'une attention spéciale soit apportée aux besoins émotionnels de ces patients, 2) que le directeur du programme ait une expérience clinique et soit compétent, et 3) de prendre avantage des opportunités de recherches offertes par le programme de fécondation *in vitro*. Le personnel suivant doit être disponible : un spécialiste en endocrinologie de la reproduction, un chirurgien avec expérience en laparoscopie et ponction folliculaire, un andrologue avec compétence spéciale en semenologie, et enfin un spécialiste de la culture cellulaire et de la fécondation *in vitro*. De plus, les services d'ultrasonographie, d'essais hormonaux, d'aspiration folliculaire de transferts d'embryons, d'anesthésie et de fécondation et développement embryonnaire *in vitro* doivent pouvoir être utilisés au besoin (24 heures/jour). Le laboratoire pour la fécondation et le développement embryonnaire *in vitro* doit être à proximité de la salle de chirurgie.

S'il est vrai que la découverte en laboratoire précède de quelques années l'application médicale, alors la détermination du sexe de l'embryon, sa congélation, la production de clones et la culture de tissus embryonnaires, devant servir en thérapie pour régénération des tissus lésés chez des adultes, seront bientôt choses courantes en médecine animale et humaine. La congélation des clones (embryons identiques) suivra immédiatement. Dans cet ordre d'idées, mentionnons qu'il est d'ores et déjà possible de transférer un clone et de le laisser se développer à terme pendant que les autres peuvent être congelés. On peut en conséquence imaginer qu'un des clones congelé pourrait servir de banque d'organes ou à la régénération de tissus lésés chez sa copie adulte. Est-ce souhaitable ?

Summary

In vitro fertilization gives scientists and physicians, access to embryonic material which could be used for laboratory and therapeutic purposes. Sex determination, freezing, cloning and culture in vitro are among the techniques which are already being applied using animal and even human embryos. We are working in this field and wonder if it is suitable to develop technologies irrespective of what could result from their application in humans. Therefore, we have decided to establish a line of conduct which will guide our actions when it comes time to experiment on human tissue. The first step should be to inform the public of the possibilities offered by biotechnologies in the areas of reproduction and genetics. Indeed, it is the public which will have to live in the society presently being created ; thus it is entitled to specify the kind of society it wishes to promote. The birth of any individual whether human or other, is the result of many interrelated and essential events. It is impossible from a biological standpoint to determine when human life begins and even less at what point human rights are deserved. Consequently, we have drawn up one statement which will guide our approach : Intervention in the reproductive process is acceptable if it helps to lead to the development of a normal human being. This guideline is simple and clear. Experimentation on human embryos will be performed in keeping with it in our laboratory. We are submitting them to the community for criticism, in the hope that wisdom will issue from the ensuing discussion.

Key words : Fertilization and culture in vitro, cloning, embryonic sexing and freezing, ectogenesis, ethics.

Bibliographie

1.Lambert R.D. : Fécondation extracorporelle d'ovocytes humains et transferts d'embryons : quelques considérations techniques et éthiques. Can. Med. Ass. J., 1983 ; 128 : 802-808.

2.Nicholas J.S. : The development of rat embryonic tissues after transplantation of the egg to the kidney (Abstr). Anat. Rec., 1933 ; 55 : 31.

3.Nicholas J.S., Hall B.V. : Experiments on developing rats. I : The development of isolated blastomeres and fused eggs. J. Exp. Zool., 1942 ; 90 : 441-460.

4.Mintz B. : Experimental study of the developing mammalian egg : Removal of the zona pellucida. Science, 1962 ; 138 : 594-595.

5.Tarkowski A.K., Wroblewska J. : Development of blastomeres of mouse eggs isolated at the 4-and-8-cell stages. J. Embryol. Exp. Morphol., 1967 ; 18 : 155-180.

6.Moore N.W., Adams C.E., Rowson L.E.A. : Developmental potential of single blastomeres of the rabbit egg. J. Reprod. Fert., 1968 ; 17 : 527-531.

7.Moore N.W., Polge C., Rowson L.E.A. : The survival of single blastomeres of pig eggs transferred to recipient gilts. Aust. J. Biol. Sci., 1969 ; 22 : 979-982.

8.Trounson A.D., Moore N.W. : Attempts to produce identical offspring in the sheep by mechanical division of the ovum. Aust. J. Biol. Sci., 1974 ; 27 : 505-510.

9.Willadsen S.M. : A method for culture of micromanipulated sheep embryos and its use to produce monozygotic twins. Nature, 1979 ; 227 : 298-300.

10.Willadsen S.M., Polge G. : Attempts to produce monozygotic quadruplets in cattle by blastomere separation. Vet. Rec., 1981 ; 108 : 211-213.

11.Willadsen S.M. : Micromanipulation of embryos of the large domestic species. Dans : Adams C.E. (éd.) : Mammalian Egg Transfer, CRC Press, 1982 ; 185-210.

12.Rossant J. : Postimplantation development of blastomeres isolated form 4-and 8-cell mouse eggs. J. Embryol. Exp. Morphol., 1976 ; 36 : 283-290.

13.Ziomek C.A., Johnson M.H., Handyside A.H. : The developmental potential of mouse 16-cell blastomeres. J. Exp. Zool., 1982 ; 221 : 345-355.

14.Willadsen S.M. : The viability of early cleavage stages containing half the normal number of blastomeres in the sheep. J. Reprod. Fert., 1980 ; 59 : 357-362.

15.Willadsen S.M. : The developmental capacity of blastomeres from 4-and 8-cell sheep embryos. J. Embryol. Exp. Morphol., 1981 ; 65 : 165-172.

16.Gledhill B.L. : Control of mammalian sex ratio by sexing sperm. Fertil. Steril., 1983 ; 40 : 572-574.

17.Broer K.H., Dauber U., Kaiser R., Schumacher G.F.B. : The failure to separate human X-and Y-spermatozoa by the Millipore filtration technique. J. Reprod. Med., 1978 ; 20 : 67-69.

18.Ericsson R.J., Langevin C.N., Nishinio M. : Isolation of fractions rich in human Y-sperm. Nature, 1973 ; 246 : 421-424.

19.Schilling E., Thormaehlen D. : Enrichment of human X-and Y-chromosomes bearing spermatozoa by density gradient centrifugation. Andrologia, 1977 ; 9 : 106-110.

20.Shishito S., Shirai M., Sasaki K. : Galvanic separation of X-and Y-bearing human spermatozoa. Int. J. Fertil., 1975 ; 20 : 13-16.

21.Steeno O., Adimoelja A., Steeno J. : Separation of X-and Y-bearing human spermatozoa with the Sephadex gel-filtration method. Andrologia, 1975 ; 7 : 95-97.

22.Daniell J.F., Herbert C.M., Repp J., Torbit C.A., Wentz A.C. : Initial evaluation of a convection counter streaming galvanization technique of sex separation of human spermatozoa. Fertil. Steril., 1982 ; 38 : 233-237.

23.Betteridge K., Hare W.C.D., Singh E.L. : Approaches to sex selection in farm animals. Dans : Brackett G.E., Seidel G.E., Seidel S.M. (éd.) : New Technologies in Animal Breeding, Academic Press, New York, 1981 ; 109-125.

24.Gardner R.L., Edwards R.G. : Control of the sex ratio at full term in the rabbit by transferring sexed blastocysts. Nature, 1968 ; 318 : 346-348.

25.Edwards R.G. : Conception in the human female. Academic Press, New York, 1980 ; 1087.

26.Singh E.L., Hare W.C.D. : The feasibility of sexing bovine morula stage embryo prior to embryo transfer. Theriogenology, 1980 ; 14 : 421-427.

27.Wachtel S.S. : H-Y antigen and the biology of sex determination. Grune, Stratton, 1983 ; 302.

28.Krco C.J., Goldberg E.H. : H-Y (male) antigen : Detection of eight-cell mouse embryos. Science, 1976 ; 193 : 1134-1135.

29.Epstein C.J., Smith S., Travis B. : Expression of H-Y antigen on pre-implantation mouse embryos. Tissue Antigens, 1980 ; 15 : 63-67.

30.Allen R.L., Wright R.W. : Detection of H-Y antigen on murine thymocytes and embryos by fluorescence activated flow cytometry and indirect immunofluorescence microscopy (abstr). Theriogenology, 1983 ; 19 : 110.

31.Whittingham D.G., Leibo S.P., Mazur P. : Survival of mouse embryos frozen to -196°C and -269°C. Science, 1972 ; 178 : 411-414.

32.Wilmut I. : The effect of cooling rate, warming rate, cryoprotective agent and stage of development on survival of mouse embryos during freezing and thawing. Life Sci., 1972 ; 11 : 1071-1079.

33.Whittingham D.G. : The viability of frozen-thawed mouse blastocysts. J. Reprod. Fert., 1974 ; 37 : 159-162.

34.Whittingham D.G., Anderson E. : Ultrastructural studies of frozen-thawed 8-cell mouse embryos. J. Reprod. Fert., 1976 ; 48 : 137-140.

35.Kasai M., Niwa A., Iritani A. : Effects of various cryoprotective agents on the survival of unfrozen and frozen mouse embryos. J. Reprod. Fert., 1981 ; 63 : 175-180.

36.Whittingham D.G. : Survival of rat embryos after freezing and thawing. J. Reprod. Fert., 1975 ; 43 : 575-578.

37.Bank H., Maurer R.R. : Survival of frozen rabbit embryos. Exp. Cell. Res., 1974 ; 89 : 188-196.

38.Maurer R.R., Haseman J.K. : Freezing morula stage rabbit embryos. Biol. Reprod., 1976 ; 14 : 256-263.

39.Whittingham D.C., Adams C.E. : Low temperature preservation of rabbit embryos. J. Reprod. Fert., 1976 ; 47 : 269-274.

40.Tsunoda Y., Sugie T. : Effect of the freezing medium on the survival of rabbit eggs after deep freezing. J. Reprod. Fert., 1977 ; 50 : 123-124.

41.Willadsen S.M., Polge C., Rowson L.E.A., Moor R.M. : Deep freezing of sheep embryos. J. Reprod. Fert., 1976 ; 46 : 151-154.

42.Willadsen S.M., Polge C., Rowson L.E.A. : The viability of deep frozen cow embryos. J. Reprod. Fert., 1978 ; 52 : 391-393.

43.Renard J.P., Heyman Y., Ozil J.P. : Congélation de l'embryon bovin : Une nouvelle méthode de décongélation pour le transfert cervical d'embryons conditionnés une seule fois en paillettes. Ann. Méd. Vét., 1982 ; 126 : 23-32.

44.Shea B.F., Janzen R.E., McAlister R.J., McDermand D.P. : Freezing of bovine embryos : Effects of embryo quality, time from thawing to transfer and number frozen per vial. Theriogenology, 1983 ; 20 : 205-212.

45.Kennedy L.G., Roland M.P., Gordon I. : The effect of embryo quality at freezing on subsequent development of thawed cow embryos. Theriogenology, 1983 ; 19 : 823-831.

46.Williams P., Stevens G. : What now for test tube babies ? New Sci., 1982 ; 93 : 312-316.

47.Whittingham D.G. : In vitro fertilization, embryo transfer and storage. Br. Med. Bull., 1979 ; 35 : 105-111.

48.Lenh-Jensen H., Willadsen S.M. : Deep-freezing of cow "half" and "quarter" embryos. Theriogenology, 1983 ; 19 : 49-54.

49.Whittingham D.G. : Fertilization in vitro and development to term of unfertilized mouse oocytes previously stored at -196° C. J. Reprod. Fert., 1977 ; 49 : 89-94.

50.Nicholas J.S., Rudnick D. : The development of rat embryos in tissue culture. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 1934 ; 20 : 656-658.

51.Kane M.T., Foote R.H. : Culture of 2-and 4-cell rabbit embryos to the expanding blastocyst stage in synthetic media. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1970 ; 133 : 921-925.

52.Kuzan F.B., Wright R.W. Jr. : Blastocyst expansion, hatching, and attachment of porcine embryos cocultured with bovine fibroblasts in vitro. Anim. Reprod. Sci., 1982 ; 5 : 57-63.

53.Kuzan F.B., Wright R.W. Jr. : Observations on the development of bovine morula on various cellular and noncellular substrate. J. Anim. Sci., 1982 ; 54 : 811-816.

54.Hsu Y.C., Baskar J., Stevens L.C., Rash J.E. : Development in vitro of mouse embryos from the two-cell stage to the early somite stage. J. Embryol. Exp. Morphol., 1974 ; 31 : 235-245.

55.Hsu Y.C. : In vitro development of individually cultured whole mouse embryos blastocyst to early somite stage. Dev. Biol. 1979 ; 68 : 453-461.

56.Hsu Y.C. : Embryo growth and differentiation factors in embryonic sera of mammals. Dev. Biol., 1980 ; 76 : 465-474.

57.New D.A.T., Coppola P.T., Cockroft D.L. : Comparison of growth in vitro and in vivo of postimplantation rat embryos. J. Embryol. Exp. Morphol., 1976 ; 36 : 133-144.

58.Cockroft D.L. : Development in culture of rat foetuses explanted at 12.5 and 13.5 days of gestation. J. Embryol. Exp. Morphol., 1973 ; 29 : 473-483.

59.Cockroft D.L. : Comparison of in vitro and in vivo development of rat foetuses. Dev. Biol., 1976 ; 48 : 163-172.

60.New D.A.T. : Mammalian embryos during organogenesis. Biol. Rev., 1978 ; 53 : 81-122.

61.Chen L.T., Hsu Y.C. : Development of mouse embryos in vitro : Preimplantation to the limb bud stage. Science, 1982 ; 218 : 66-68.

62.Seidel G.E. Jr., Rowen R.A., Kane M.T. : In vitro fertilization, culture and transfer of rabbit ova. Fertil. Steril., 1976 ; 27 : 861-870.

63.Brackett G.B. : In vitro culture of the zygote and embryo. Dans : Mastroianni L., Biggers J.D. (éd.) : Fertilization and Embryonic Development In Vitro. Plenum. Pr., New York, 1981 ; 61-79.

64.Edwards R.G., Steptoe P.C., Purdy J.M. : Fertilization and cleavage in vitro of preovulatory human oocytes. Nature, 1970 ; 227 : 1307-1309.

65.Rioux J.E., Lambert R.D., Cloutier D., Dupont P., Boulanger M., Lemay A., Faure N., Bastide A., Bergeron V., Rosenstiel B. : La fécondation extracorporelle à Québec : Bilan de la phase I. Union Méd. Can., 1984 ; 113(3) : 203-209.

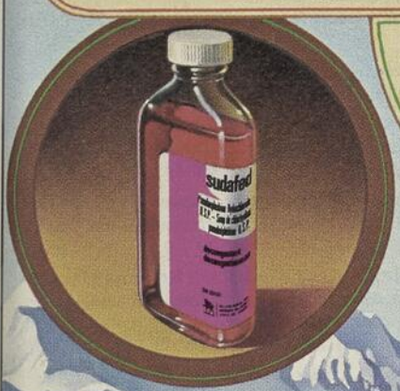
66.Wachtel S.S. : H-Y antigen in the study of sex determination and control of sex ratio. Theriogenology, 1984 ; 21 : 18-28.

67.Brown J., Kemp J.A., Hurt S., Clark W.R. : Cryopreservation of human fetal pancreas. Diabetes, 1980 ; 29 : 70-73.

68.Salomon J.J. : La responsabilité sociale du scientifique. Dans : L'engagement social du scientifique, Les Presses de l'Université de Montréal, 1971 ; 7-29.

69.Bernard A., Fuller B.J. : Cryopreservation of in vitro fertilized 2-cell mouse embryos using a low glycerol concentration and normothermic cryoprotectant equilibration : A comparison with in vivo fertilized ova. Cryo-Letters, 1983 ; 4 : 171-178.

Pour respirer librement en tout temps



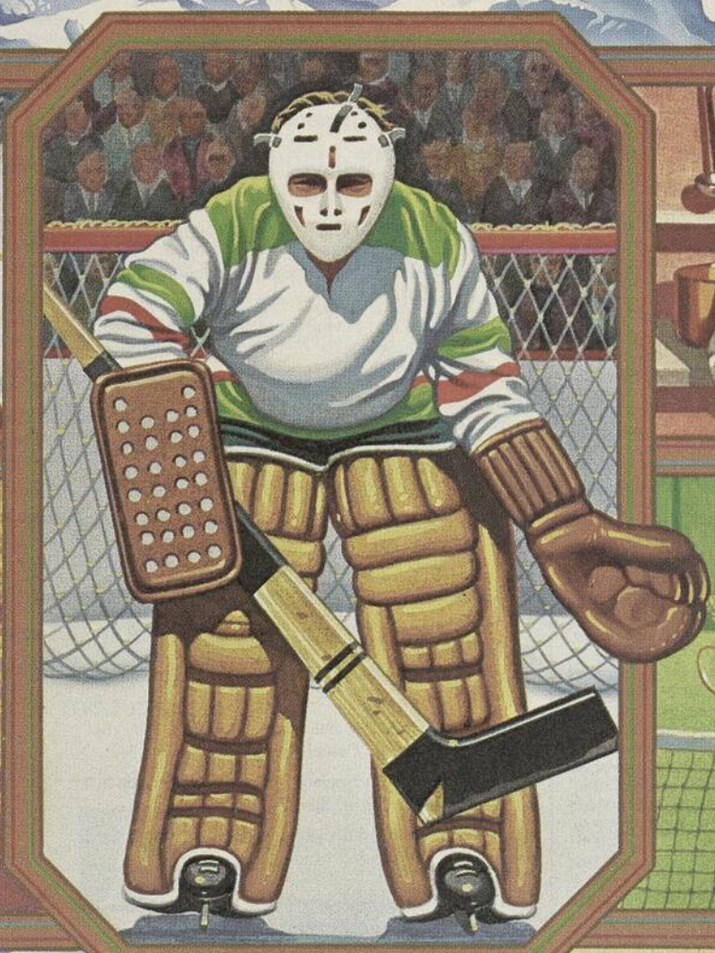
SUDAFED*

(Chlorhydrate de pseudoéphédrine)

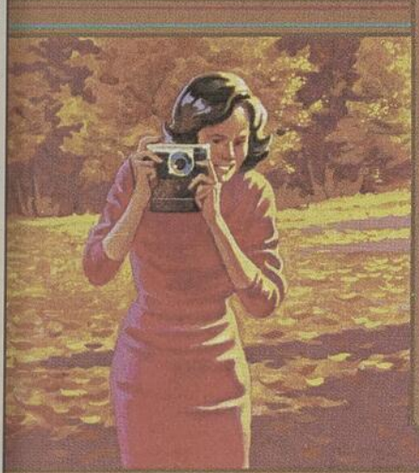


décongestion sans somnolence



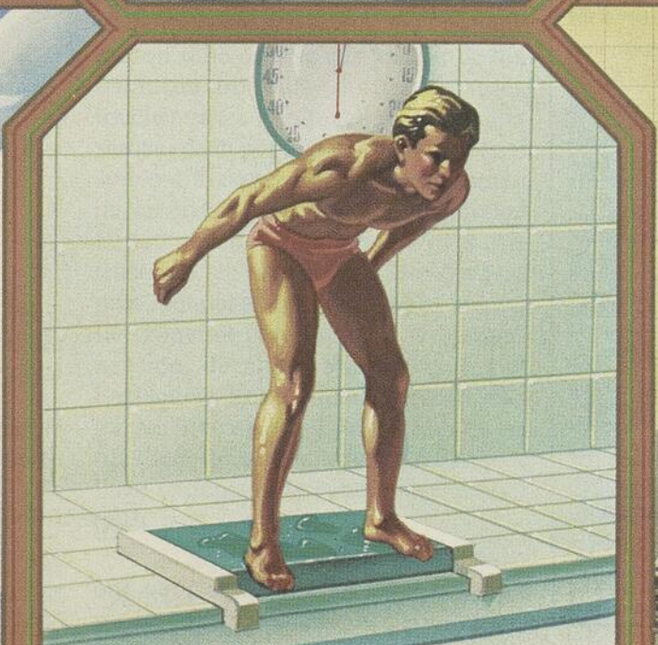


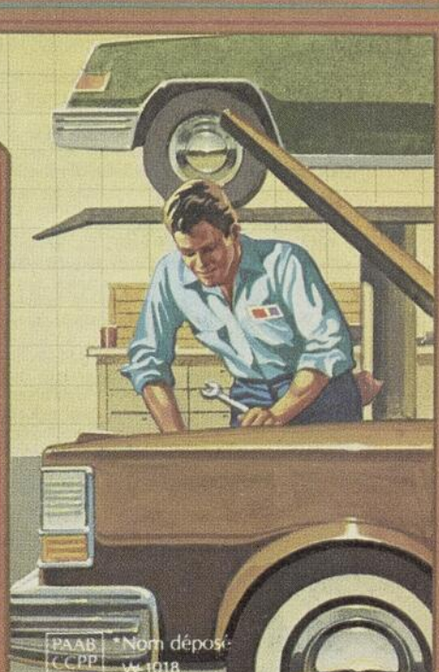












DIVISION MÉDICALE WELLCOME
BURROUGHS WELLCOME INC.
KIRKLAND, QUÉ.

PAAB CCPP

*Nom déposé
MC 1018

Pr Ativan*

(lorazépam)

Une benzodiazépine compatible

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Renseignements complets sur demande

PAAB
CCPP

ACIM

Wyeth

Wyeth Ltée, Downsview,
Ontario M3M 3A8

*Marque déposée

70.Trouson A., Mohr L. : Human pregnancy following cryopreservation, thawing and transfer of an eight-cell embryo. Nature, 1983 ; 305 : 707-709.

71.Glenister P.H., Whittingham D.G., Lyon M.F. : Further studies on the effect of radiation during the storage of frozen 8-cell mouse embryos at -196° C. J. Reprod. Fert., 1984 ; 70 : 229-234.

72.Beardsley T. : Societies urge a softer line. Nature, 1983 ; 302 : 739.

73.Blanc M. : Clonage des mammifères : "Le meilleur des mondes" est-il pour demain ? La Recherche, 1981 ; 12 : 482-484.

74.Walters W.A.W. : Tempest in a test tube. The ethics of in vitro fertilization. Westminster Inst. Rev., 1983 ; 2 : 3-7.

75.Garfield E. : Is public confidence in science declining ? Current Contents, 1982 ; 10 : 5-13.

76.Kemp J.A., Hurt S.N., Brown J., Clark W.R. : Recovery and function of human fetal pancreas frozen to -196° C. Transplantation, 1981 ; 32 : 10-15.

77.Fletcher J. : Indicators of humanhood : A tentative profile of man. The Hastings Center Report, 1972 ; 2 : 1-4.

78.Leibo S.P. : Social implications of mammalian embryology (conf). Am. Ass. Adv. Sci. Ann. Meet, New York, 1975.

79.Smith P.A. : The beginning of personhood : A thomistic perspective. Laval théologique et philosophique, 1983 ; 39 : 195-214.

80.Mastroianni L. : In vitro fertilization. Dans : Reich W.J. (éd.) : Encyclopedia of Bioethics. Georgetown Univ., 1978 ; 4 : 1448-1451.

81.Biggers J.D. : Generation of the human life cycle. Dans : Bondeson W.B., Engelhardt H.T., Spicker S.F., Winship D.H. (éd.) : Philosophy and Medicine : Abortion and the Status of the Fetus. D. Reidel Publishing Co, 1983 ; 13 : 31-51.

82.Walters L. : The fetus in ethical and public policy discussion from 1973 to the present. Ibid : 15-30.

83.Grobstein C., Flower M., Mendeloff J. : External human fertilization : An evaluation of policy. Science, 1983 ; 222 : 127-133.

84.Walters L. : Human in vitro fertilization : A review of the ethical literature. The Hastings Center Report, 1979 ; 9 : 23-43.

85.Abramowitz S. : A stalemate on test-tube baby research. The Hastings Center Report, 1984 ; 14 : 5-9.

86. American Fertility Society : Ethical statement on in vitro fertilization. Fertil. Steril., 1984 ; 41 : 12.

87. American Fertility Society : Minimal standards for programs of in vitro fertilization. Ibid : 13.

88.Labbe R., Firl A., Mufson E.J., Stein D.G. : Fetal brain transplants : Reduction of cognitive deficits in rats with frontal cortex lesions. Science, 1983 ; 221 : 470-472.

89.Harris J. : In vitro fertilization : The ethical issues. The Philosophical Quarterly, 1983 ; 33 : 217-237.

90.Valenti C., Lin C.C., Baum A., Massobrio M., Carbonara A. : Prenatal sex determination. Am. J. Obstet. Gynec., 1972 ; 112 : 890-895.

91.Adams C., Kilpatrick B., Kabacy G., Fialko G., Dumars K.W. : Fetal sex determination. Acta Cytol., 1973 ; 17 : 233-236.

92.Goldstein A.I., Lukesh R.C., Ketchum M. : Prenatal sex determination by fluorescent staining of the cervical smear for the presence of Y chromosome : An evaluation. Am. J. Obstet. Gynec., 1973 ; 115 : 866.

93.Grosset L., Barrelet U., Odartchenko N. : Antenatal fetal sex determination for material blood during early pregnancy. Am. J. Obstet. Gynec., 1974 ; 120 : 60-63.

94.Seibers J.W., Knauf I., Hillemanns H.G., Vogel W. : Antenatal sex determination in blood from pregnant women. Human Genetik, 1975 ; 28 : 273-280.

95.Soupart P. : La fécondation de l'oeuf par l'oeuf. Masson, Paris, 1978 ; 63-75.

96.Soupart P., Torbit C.A., Repp J.E. : Blastocysts obtained by fusion of mouse oocytes. Biol. Reprod., 1979 ; 20 supp 11 : 50 A, abst 77.

97.Palmater R.D., Brinster R.L., Hammer R.E., Trumbauer M.E., Rosenfeld M.G., Birnberg N.C., Evans R.M. : Dramatic growth of mice that develop from eggs microinjected with metallothionein - growth hormone fusion genes. Nature, 1982 ; 300 : 611-615.

98.Meinecke-Tillmann S., Meinecke B. : Experimental chimaeras-removal of reproductive barrier between sheep and goat. Nature, 1984 ; 307 : 637-638.

99.Fehilly C.B., Willadsen S.M., Tucker E.M. : Interspecific chimaerism between sheep and goat. Nature, 1984 ; 307 : 634-636.

L'ostéoporose

Bernard Bissonnette[1]

Résumé

Véritable fléau épidémique, l'ostéoporose fait pourtant l'objet d'un nombre restreint d'études cliniques ou fondamentales. Son évolution longue et très insidieuse, l'absence de distribution bimodale selon les paramètres biologiques ou histologiques précis, le manque d'un moyen de dépistage simple et universel compliquent toute étude. La disproportion nette qui défavorise les femmes par rapport aux hommes serait secondaire à une masse osseuse moindre à maturité et à une accélération de la perte par résorption accrue au moment de la ménopause : le seuil de fracture sera ainsi atteint plus rapidement. L'ostéopénie est d'origine multifactorielle mais cette carence oestrogénique semble centrale à la compréhension du problème. Le supplément hormonal assurera un maintien du capital osseux acquis au moins pour la période de remplacement. Le fluor, quant à lui, fait l'objet de rapports contradictoires : il pourrait augmenter la masse osseuse. L'accent devra être mis sur l'identification de groupes à risque avant l'avènement de la ménopause, en vue d'enrayer le fléau.

Fardeau inévitable du veillissement, comme les cataractes ou l'athérosclérose, il peut paraître toutefois difficile de dire si l'ostéoporose est vraiment une maladie puisqu'il ne semble pas y avoir de distribution bimodale entre les sujets touchés et les non-touchés. Le vieillissement de la population en Occident, si souvent évoqué, l'impact économique de la maladie (1 000 000 000 dollars U.S. / an en Amérique) et 70 % des fractures survenant chez des femmes post-ménopausiques, suffisent à justifier l'intérêt porté sinon à la compréhension, du moins à la prévention de l'affection. Les difficultés épidémiologiques inhérentes à l'étude de cette entité "indéfinissable" et d'installation si lente expliquent la paucité des travaux qui y sont consacrés.

Les 2 ou 3 dernières décennies ont vu s'améliorer les connaissances sur les aspects tissulaires, cellulaires et moléculaires du tissu osseux[1]. Ainsi, l'os est un tissu conjonctif comprenant des fibres collagènes de type I (principalement) et une substance de base comprenant des mucopolysaccharides et autres substances imprégnées de minéraux. La minéralisation s'amorce 14 jours après la formation des fibres osseuses et se complétera très lentement par la suite tout au long de la survie de l'unité osseuse. Elle se fera vraisemblablement sous influence hormonale, nutritionnelle et génétique.

L'aspect tissulaire du métabolisme osseux a été particulièrement éclairci grâce à la compréhension d'une séquence ordonnée, résorption-formation, dans la genèse de l'unité osseuse. Ces unités ont un fonctionnement multicellulaire comparable au néphron du rein. Elles fonctionnent selon certaines règles uniques, pas encore parfaitement connues, indépendantes des règles "unicellulaires". À partir de cellules-précurseur, viennent en scène, successivement, les ostéoclastes (résorption) puis les ostéoblastes et les ostéocytes (formation). À l'âge de 20 ans, des cycles successifs de 30 jours (résorption) et de 90 jours (pour la formation) surviennent, mais ils s'allongent avec l'âge. Les ostéoblastes seraient responsables de la synthèse de collagène de type I (via un contrôle hormonal sur la transcription ou la manipulation du m-RNA, c'est-à-dire, la première étape de synthèse de la chaîne α du collagène). Ils synthétiseraient aussi un autre groupe de protéines qui lient le calcium via l'acide gammacarboxyglutannique ; cette dernière étape serait stimulée par la 1-25 dihydroxyvitamine D. Mentionnons également la synthèse des phosphoprotéines (ostéonectine) apparentées à la fibronectine, qui lieraient calcium et collagène.

1) M.D. Interniste, hôpital du Sacré-Coeur, 5400, boul. Gouin, Montréal (Québec) H4J 1C5.

Texte présenté dans le cadre du 6e symposium du secteur Nord de Montréal, "Les controverses en gynécologie-obstétrique", à l'hôpital du Sacré-Coeur, Montréal.

Article reçu le : *17.7.84*
Avis du comité de lecture le : *4.1.85*
Acceptation définitive le : *11.2.85*

Définition de l'ostéoporose

Il s'agit en fait d'une diminution absolue du volume osseux minéralisé. Le rapport os minéralisé — os non minéralisé est préversé contrairement à l'ostéomalacie où l'on assiste à une diminution de la minéralisation de la matrice et à une diminution du taux d'apposition des minéraux. Il s'agit donc d'une défaillance structurelle osseuse se traduisant cliniquement par une prédisposition accrue aux fractures, surtout à certains sites : poignets, colonne dorso-lombaire et têtes fémorales.

Malgré ce que l'on pourrait croire, l'os est un tissu métaboliquement actif. Le "turn-over" peut représenter jusqu'à 2 % de la masse en une année (phase de fin de croissance). L'os spongieux trabéculaire (colonne vertébrale et partie distale du radius) est plus riche en surface par volume et donc métaboliquement plus actif (jusqu'à 6 à 7 % par année !). Il y aurait 3 zones d'activité, à savoir : 1) la surface périostée, où l'apposition l'emporterait sur la résorption ; 2) le cortex, où il y aurait à peu près équilibre ; 3) la surface endostée, où la résorption l'emporterait sur la formation, expliquant ainsi l'élargissement de la cavité médullaire avec l'âge. L'os spongieux ayant peu de cortex et une plus grande surface endostée serait ainsi plus susceptible à l'ostéopénie.

Une augmentation de la formation osseuse survient tout au long de la croissance, sous l'influence de l'activité physique et des hormones de croissance et thyroïdiennes. Une diminution de la formation se produit lors de l'immobilisation ou en état de dénutrition ou encore de carence en hormones de croissance et thyroïdiennes. La résorption des tissus osseux est accélérée par la 1-25 $(OH)_2$ D_3, la PTH, les hormones thyroïdiennes, un excès de corticoïdes, un arrêt subit des oestrogènes ou une immobilisation prolongée (surtout chez l'adulte).

Incidence

Avant d'aborder plus à fond l'étude de la pathogénèse de cette affection, parlons un peu de son incidence. Le fléau est universel : son universalité n'implique pas nécessairement sa normalité. L'incidence est difficile à établir et dépend à la fois des techniques utilisées (dont nous discuterons un peu plus loin) et de la population étudiée. L'incidence des fractures de la tête et du col fémoraux double tous les cinq ans à partir de 55 ans. Les fractures vertébrales toucheraient 2,5 % de la population qui atteint 60 ans et 7,5 % de celle qui atteindra 80 ans.

Les femmes seraient beaucoup plus touchées que les hommes dans une proportion de 5 à 6 pour 1[2], probablement à cause des perturbations métaboliques osseuses liées à la ménopause ; on assiterait alors davantage à une augmentation de la résorption osseuse qu'à une diminution de la formation. L'incidence augmente évidemment avec l'âge.

Le veillissement serait non seulement lié à une perte du capital osseux mais à une augmentation du nombre de chutes (problèmes neurologiques accrus, prise de poids, forme physique moindre). Ainsi, les forces nécessaires à produire la fracture seraient moindres. Une augmentation récente de la fréquence est signalée dans une région de l'Angleterre[3] ; peu de choses pourraient en rendre compte mis à part une plus grande sédentarisation des personnes âgées.

Pathogénèse

A) Généralités (fonction hormonale sexuelle)

Les causes sont évidemment assez mal connues. Deux facteurs semblent prépondérants pour expliquer la moindre quantité d'os à un âge donné : 1— une acquisition insuffisante au cours de la croissance (capital osseux à maturité) et 2— une accélération de la perte osseuse liée à divers facteurs, le principal étant l'arrêt de production d'oestrogènes secondaire à la ménopause.

L'importance de l'acquisition de la masse osseuse au cours de la croissance semble corroborée par le fait que les femmes noires, au capital osseux en moyenne plus important à maturité, sont moins sujettes à l'ostéoporose et aux fractures. Des facteurs génétiques semblent donc intervenir, mais la masse musculaire et l'activité physique aideraient. Le seuil de fracture osseux serait ainsi atteint plus tardivement (fig. 1). En 1948, Albright évoquait une diminution de la formation osseuse associée au déficit hormonal de la ménopause[4]. En 1966, Jowsey parlait enfin de l'accélération de la résorption des premières années de la ménopause[5]. Depuis, des études contradictoires ont été publiées, mais il semble bien y avoir deux groupes sur le plan histopathologique, l'un avec un métabolisme osseux ralenti (formation diminuée) et l'un où le "turn-over" serait accéléré (résorption active avec formation normale ou diminuée)[6,7,8].

La masse osseuse serait inversement proportionnelle au nombre d'années écoulées depuis la ménopause. La perte subite de la fonction hormonale serait associée à une diminution encore plus grande (ovariectomisées). Ceci serait vrai surtout pour l'os trabéculaire ou spongieux (corps vertébral) où l'importance de la chute est moindre. Il n'y aurait pas de différence statistiquement significative entre la quantité d'os compact et trabéculaire chez les fracturées du col fémoral par rapport aux témoins. Le chevauchement paraît donc important.

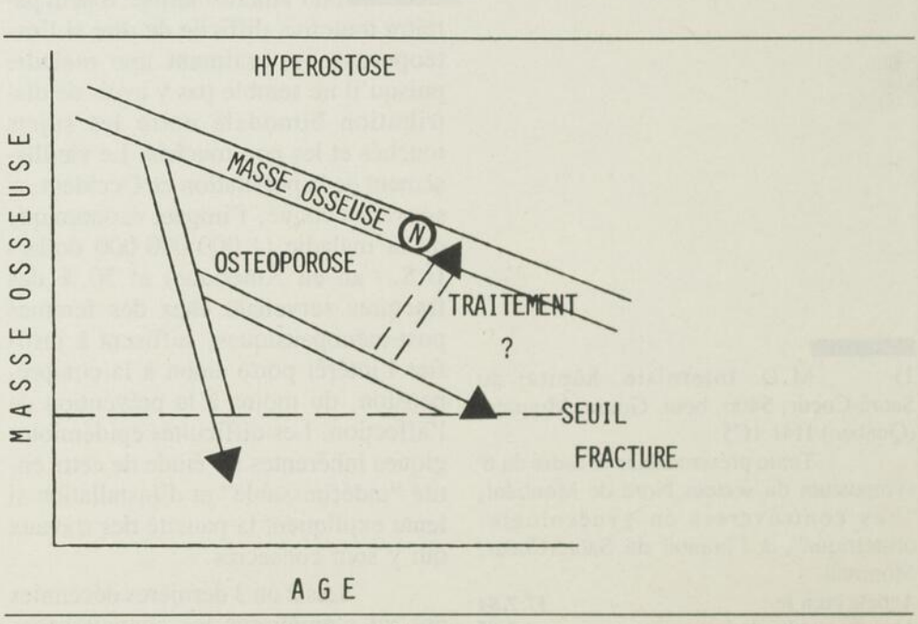


Figure 1 — Masse osseuse en fonction de l'âge.

L'arrêt de la production d'oestrogènes à la ménopause s'accompagne donc d'une augmentation de la résorption osseuse. Ces pertes peuvent être prévenues ou renversées par le traitement hormonal[9]. De plus en plus de données épidémiologiques viendraient confirmer cela. Cette perte serait de 0,5 à 1 % par année sur les 10 à 15 années de la période post-ménopausique. Le mécanisme exact de la protection due aux oestrogènes n'est pas parfaitement compris. Il n'y a pas de récepteurs osseux pour les oestrogènes in vivo et il n'y a pas d'effet prouvé in vitro. L'effet semble plutôt indirect et viserait à contrer les agressions médiées par la vitamine D et surtout par la parathormone, bien que les concentrations de cette dernière ne soient pas modifiées. On pourrait aussi évoquer la chute de la calcitonine (inhibitrice de l'activité ostéoclastique) survenant à la ménopause ; le traitement oestrogénique viendrait restaurer des niveaux normaux de cette hormone[10] mais encore là, il n'y a pas de différence significative entre les ostéoporotiques et les non-ostéoporotiques. Les oestrogènes pourraient également favoriser l'absorption du calcium intestinal, probablement via une augmentation des taux circulants de 1-25 $(OH)_2$ D_3[11].

B) Autres facteurs hormonaux et métaboliques

D'autres facteurs hormonaux pourraient intervenir dans la pathogénèse.

a) *PTH :* Peu d'études ont été faites. On s'entend, en général, pour dire que les niveaux plasmatiques ne sont pas substantiellement modifiés après la ménopause et que les concentrations ne varient pas entre malades et témoins. Des auteurs ont parlé d'une réponse amoindrie de la 1-25 $(OH)_2$ D_3 à la PTH avec l'âge[12].

b) *Calcium :* Encore là, les concentrations de calcium circulant ne sont pas modifiées et il n'y a pas de clivage franc entre les ostéoporotiques et les témoins. L'absorption du calcium diminue avec l'âge. Il ne semble pas, à moins de cas exceptionnels, qu'il s'agisse d'un déficit en vitamine D, l'on pense plutôt à une diminution de la réponse à la PTH. Les besoins en calcium augmentent donc. On a également affirmé que l'excrétion urinaire du calcium était plus élevée (Uca/Ucr)[13]. L'apport important de phosphates dans le régime alimentaire nord-américain (viandes, breuvages gazeux, entre autres) serait également néfaste à l'absorption du calcium (avidité de la liaison intestinale).

c) *Vitamine D :* Aucune différence dans les concentrations des divers métabolites de cette vitamine n'a pu être démontrée chez les malades ostéoporotiques par rapport aux témoins.

d) *Facteurs locaux :* Au niveau endosté, le contact avec la moelle et les produits élaborés localement, notamment par les mastocytes (héparine) pourrait expliquer certains aspects de la localisation préférentielle de l'ostéopénie.

C) Autres facteurs associés

a) *Grossesses et lactations :* Un plus grand nombre de grossesses serait lié à une déperdition moins rapide de la substance osseuse. Il est possible que la prise d'anovulants ait un effet similaire[14]. On comprendra que des taux circulants plus élevés d'oestrogènes pourraient en rendre compte.

b) *Race :* Les femmes noires seraient favorisées ayant un capital osseux plus grand à maturité. L'on sait qu'elles ont en moyenne une plus grande masse musculaire. Tout se passe comme si un seuil de fracture était inévitable mais qu'un plus grand capital osseux, au départ (et/ou une déperdition moins accentuée), retardait l'arrivée du dit seuil (cf fig. 1).

c) *Obésité :* Une plus grande quantité de tissu graisseux (et/ou musculaire) retarderait l'ostéopénie. L'on invoque, pour expliquer ceci, la transformation d'androstènedione en oestrogènes dans la graisse et donc des concentrations circulantes hormonales plus élevées chez les obèses.

d) *Taille :* Les femmes de plus de 1,64 mètres auraient une perte plus importante d'os trabéculaire. Il y aurait peut-être plus de fractures de hanches.

e) *Divers facteurs :* D'autres facteurs, souvent plus difficiles à quantifier, pourraient également intervenir : une immobilisation de plus de 3 semaines survenue au cours des 15 dernières années serait néfaste tout comme l'activité physique régulière et l'exposition solaire seraient bénéfiques. Les femmes fumeuses auraient une ménopause plus précoce[15] et ce facteur pourrait donc être additif ou synergique. La prise de plus de 3 verres d'alcool par jour aurait également un rôle à jouer.

D) Régime alimentaire

Ce point, d'apparence simple, est évidemment très difficile à évaluer de façon prospective. L'on sait qu'une balance calcique négative s'installe avec l'âge. Une perte de 30 à 40 mg par jour se produit à moins qu'un apport accru ne vienne y pallier. Le déficit oestrogénique pourrait être responsable d'une diminution de l'absorption intestinale, donc d'un hyperparathyroïdisme secondaire et ainsi d'une accélération de la résorption. Cette même augmentation de la PTH pourrait favoriser les pertes urinaires, mais il y a sûrement d'autres facteurs que la carence oestrogénique puisque ce bilan négatif commence après l'âge de 35 ans. Nous avons déjà discuté de la haute teneur en phosphates dans l'alimentation nord-américaine et de son rôle potentiellement néfaste.

Clinique et mode d'investigation

L'ostéoporose est définie en fonction de la survenue de fractures provoquées par un traumatisme mineur. Certains sites sont privilégiés : le poignet, la tête fémorale et les corps vertébraux, principalement à la jonction dorso-lombaire. Tel que déjà mentionné, l'incidence augmente avec l'âge. La période de latence, avant la survenue d'une autre fracture, est imprévisible. Le diagnostic de fracture ostéoporotique "primaire" en est un d'exclusion : moins il y a de facteurs favorisants, plus la suspicion d'une condition associée doit être élevée. Le tableau I donne les principales maladies pouvant provoquer ou accélérer une ostéoporose.

La chute n'est pas essentielle surtout dans le cas de fractures vertébrales. Toutefois, ces dernières surviennent rarement au cours du sommeil. La douleur dure rarement plus de 3 à 4 mois : elle est d'intensité variable au début mais généralement vive pour les 7 à 10 premiers jours. Puis, s'installent progressivement des rachialgies d'allure mécanique. Elles peuvent irradier aux membres inférieurs mais il n'y a jamais, règle générale, de compression radiculaire ou médullaire. Progressivement, une diminution "supra-physiologique" de la taille pourra être observée (plus de 2,5 cm par décennie).

A) Biochimie

Elle est classiquement normale lorsqu'étudiée de façon transversale. L'on peut voir une augmentation légère de la phosphatase alcaline après une fracture. Certains auteurs croient

que les rapports calcium urinaire-créatinine urinaire (Uca/Ucr) et hydroxyproline urinaire-créatinine urinaire (UOH-prol/Ucr) sont plus élevés chez les ostéoporotiques[13]. Encore là, les chevauchements avec les témoins sont importants.

B) Biopsie osseuse

Elle est rarement indiquée. Elle pourrait l'être s'il y avait des indications cliniques de néoplasie (myélome multiple, particulièrement) ou de métastases (néoplasie du sein, par exemple). Elle pourrait aussi servir à diagnostiquer une maladie osseuse métabolique, comme l'ostéomalacie, mais il y a le plus souvent, dans ce dernier cas, des indicateurs biochimiques (hypocalcémie et/ou hypophosphorémie et augmentation de la phosphatase alcaline) ou radiologiques (aspect de verre dépoli des os, pseudofractures). Des méthodes plus sophistiquées de marquage osseux à la tétracycline sont utilisées dans certains centres spécialisés pour quantifier le remaniement osseux[16]. Le principe repose sur le fait que la tétracycline se localise à la zone de dépôt minéral dans la matrice préosseuse et devient fluorescente lorsque soumise à une lumière ultraviolette. L'antibiotique est administré en 2 périodes, séparées par un intervalle connu (2 semaines environ), et une biopsie osseuse de la crête iliaque antérieure est ensuite pratiquée. Après manipulation histologique adéquate, les taux de formation sont calculés en quantité d'os minéralisé formé entre deux marquages de tétracycline donnée à intervalle connu (par exemple : 1 µm/jour) et les surfaces de résorption osseuse sont évaluées. La dynamique habituelle dans l'ostéoporose consiste en une résorption intracorticale active, mais une formation diminuée, avec des changements différents de ceux d'une population du même sexe et du même âge sans fractures. Un autre pattern, où le métabolisme est ralenti mais sans activation de la résorption, a également été décrit par Meunier et coll.[6] (37 % de leurs malades). Il n'y aurait donc pas de standardisation à l'échelle biologique. De plus, aucun indice biochimique ou hormonal ne pouvait dissocier les deux groupes[7].

C) Radiographies

Elles sont plus ou moins fiables pour aider à dépister l'affection, leur sensibilité étant faible. Il y a, de plus, une question d'interprétation et donc subjective. La radiographie de profil du rachis dorso-lombaire a été suggérée mais il faut une perte d'une bonne quantité de la masse osseuse avant de porter le diagnostic radiologique. De plus, des problèmes techniques viennent s'interposer : pénétration des rayons, épaisseur des tissus mous, etc.

Classiquement, les fractures dorsales ont un aspect cunéiforme à la portion antérieure du corps vertébral alors que l'aspect est plutôt "en poisson" au segment lombaire.

D) Techniques d'évaluation de la masse osseuse

Elles sont difficiles à réaliser et peu pratiques. Elles servent généralement aux études.

a) *Radiogrammétrie :* Utilisée pour évaluer l'épaisseur corticale, elle a été étudiée par Garn et coll.[17]. La radiogrammétrie est applicable à tous les os ; la zone la plus utilisée est la partie médiane du 2e métacarpe. Des instruments de précision sont utilisés pour comparer les diamètres périosté et endosté, d'où une extirpation de l'épaisseur corticale est pratiquée. La précision est plus ou moins grande dans la détection du contenu osseux, compte tenu des difficultés à définir la surface endostée irrégulière. La radiogrammétrie ne détecte pas la porosité intracorticale (plus importante chez l'homme que chez la femme où la perte est endostée). Elle ne peut pas non plus servir à l'os trabéculaire.

b) *Index trabéculaire de Singh :* Singh et coll. ont noté que les trabéculations osseuses de la partie haute du fémur sont les dernières à disparaître dans l'ostéoporose[18]. Ils ont développé une échelle semi-quantitative en 7 points (index de Singh) pour exprimer cette perte trabéculaire et ils ont fait une relation avec la perte des trabécules vertébrales[19]. Il n'y avait qu'un chevauchement de 10,7 % entre les fracturés (col fémoral et vertèbres) et les non-fracturés. Cette méthode est difficile à appliquer et d'autres auteurs en ont contesté la valeur[20].

c) *Photoabsorptiométrie :* C'est la plus appliquée des méthodes visant à déterminer le contenu osseux. La technique implique l'émission de photons via un collimateur monochromatique (généralement I^{125}) avec un détecteur qui y est opposé[2]. La détection des photons est directement proportionnelle au contenu minéral de l'os interposé entre l'émetteur et le détecteur. L'instrument est efficace pour étudier les os de l'avant-bras. Deux points du radius sont utilisés, l'un au milieu et l'autre près de son extrémité distale. La zone centrale contient principalement de l'os cortical à géométrie uniforme et serait un bon reflet du risque de fractures fémorales. L'association entre la partie distale du radius (à plus forte proportion trabéculaire avec un cortex plus mince) et les risques de fractures vertébrales semble toutefois moins précise. Cette méthode reste donc assez précise pour l'os étudié mais la transposition à d'autres os semble souvent difficile.

d) *Tomographie axiale transverse couplée avec ordinateur :* Cette technique a été mise au point au cours des dernières années pour déterminer, sans traumatisme, le contenu minéral osseux. Elle s'avère sensible et précise pour l'os trabéculaire, tant vertébral (région difficile à explorer autrement) que radial[22]. Elle a aussi permis de confirmer la plus grande sensibilité de cet os à la perte post-ménopausique[23], tout comme le bénéfice thérapeutique de l'oestrogénothérapie[23,24] (doses équivalentes à plus de 0,6 mg par jour d'oestrogènes conjugés).

Tableau I

Causes d'ostéoporose

I Primaire :
Juvénile
Idiopathique du jeune adulte
Post-ménopausique ("sénile")
Ostéogénèse imparfaite
II Secondaire :
a) Endocriniennes :
Stéroïdes (endogène ou exogène)
Hyperthyroïdie
Hyperparathyroïdie
b) Nutrition :
Malabsorption
éthylisme chronique
Maladies hépatiques chroniques
Gastrectomie partielle
Défience en vitamine C
c) Autres :
Arthrite rhumatoïde
Médicamenteuse (héprine, méthotrexate)

Traitement

A) Mesures générales

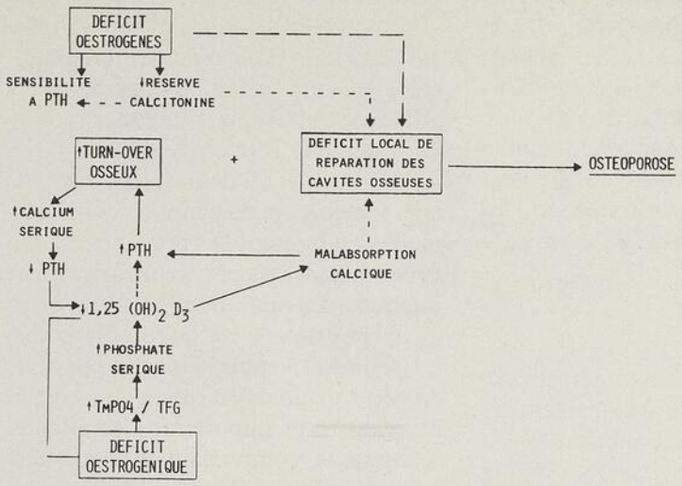
Un traitement symptomatique s'impose en cas de fracture vertébrale. Le repos au lit devrait se limiter à une semaine. L'orthostation peut être favorisée par l'emploi d'antalgiques mi-

neurs. Le port d'un corset n'est généralement pas souhaitable ; un coussin de support dorsal suffit (en position assise). Le retour aux activités normales devrait être rapidement encouragé. Des exercices d'extension du rachis pourraient aider à diminuer les déformations cyphotiques.

Le malade doit bien comprendre qu'il s'agit d'une maladie incurable et que les changements anatomiques responsables du drame actuel évoluent à bas bruit depuis 2 ou 3 décennies.

Tableau II

Pathogénèse de l'ostéoporose



B) Hormones femelles

Bien que les études déjà mentionnées soient assez favorables au rôle du supplément hormonal dans la prévention de l'accélération de la perte osseuse, l'emploi généralisé de l'oestrogénothérapie n'est en général pas préconisé. Il peut paraître difficile, toutefois, d'identifier un groupe à risque, l'ostéoporose n'étant pas une maladie proprement dite, n'ayant pas de distribution bimodale. On peut dire qu'une grande femme blonde, longiligne et sédentaire, ayant eu une ménopause avant l'âge de 45 ans (surtout chirurgicale), est particulièrement à risque. Mais, une femme prise individuellement ne rencontre pas forcément tous ces critères. De plus, combien de temps faut-il traiter ? À quelle dose ? Quel sera le temps de durée de l'effet prophylactique après l'arrêt du traitement ? Assiste-t-on vraiment à une diminution de l'incidence des fractures ?

En fait, il n'y a pas de preuve formelle. Seule, une étude récente (prospective) de la clinique Mayo, faite avec peu de sujets, semble démontrer un effet favorable. Cet effet serait augmenté par l'addition de calcium et de fluor[25]. Cette triple thérapie serait associée à une incidence 15 fois moins grande de fractures. Mais, il n'y a que 28 malades traités contre 48 témoins. Les autres études sont en général rétrospectives ; elles ont au moins l'avantage d'étudier et de comparer des populations homogènes. La prise d'oestrogènes est asociée à une diminution nette (et semblable) de l'incidence des fractures du poignet et de la hanche ; les diminutions se situent entre 40 et 60 %[25,26]. Un traitement aux oestrogènes d'au moins 6 ans semble toutefois nécessaire[25]. Une autre étude d'envergure, réalisée dans un "Senior Citizen Community" américain, montre de façon rétrospective et via un questionnaire, l'effet préventif de l'oestrogénothérapie[27].

Tel que déjà mentionné, une dose d'au moins 0,6 mg par jour d'oestrogènes conjugués semble nécessaire pour enrayer la perte osseuse. On ne sait pas exactement pendant combien d'années s'exerce cet effet bénéfique à l'arrêt du traitement (et on comprend la difficulté d'une telle tâche). Certains auteurs ont même parlé d'une récidive à l'arrêt[28] (accélération de la perte).

Certains médecins hésiteraient également à envisager un traitement hormonal prolongé à cause de certains effets secondaires, le principal étant une augmentation possible de fréquence des néoplasies de l'endomètre[28]. Bien que possible, l'augmentation ne serait que légère et l'utilisation des oestrogènes, de façon interrompue, en vue de recréer le cycle menstruel (21 jours sur 28), viendrait rassurer les sceptiques. Des antécédents de tumeurs mammaires et/ou de maladies vasculaires en contre-indiquent l'utilisation.

C) Calcium

On a déjà un peu abordé le problème. Pour diverses raisons (diminution de l'absorption, augmentation des fuites rénales, restriction de l'apport), une balance calcique négative s'installe avec l'âge. Mais, le rapport avec l'ostéopénie n'est pas clair et, encore là, la calcémie circulante des malades n'est pas différente (plus basse). Par contre, l'étude faite récemment à la clinique Mayo et une autre faite antérieurement dans une communauté religieuse[29] semblent au moins démontrer un effet additif. Des besoins quotidiens de 1200 à 1800 mg de calcium seraient nécessaires. De plus, les effets secondaires d'un supplément calcique sont presque nuls.

D) Vitamine D

Aucune étude n'a pu démontrer une anomalie du métabolisme de la vitamine D liée au veillissement. L'addition d'un supplément semble controversée. À moins qu'il ne s'agisse d'une personne âgée et dénutrie ou encore qu'il y ait des raisons biologiques ou radiologiques de croire à une composante ostéomalacique, l'emploi de ce traitement est à déconseiller. L'emploi des métabolites puissants de cette vitamine chez des personnes âgées où la fonction rénale commence à chuter, n'est pas sans danger : l'index thérapeutique (bénéfice-toxicité) est étroit et l'addition presqu'inévitable de calcium augmente encore plus les risques d'intoxication sanguine ou rénale. De plus, l'étude déjà citée de la clinique Mayo[25] ne semble pas démontrer d'effet additif favorable.

E) Fluor

Les études portant sur le fluor sont plus récentes. On sait que le fluor stimule les ostéoblastes, de plus, la résistance des cristaux à la dissolution chimique serait en rapport avec la quantité de fluor dans l'os. L'os trabéculaire (spongieux) serait plus sensible aux effets du traitement[30,31]. Les os deviendraient ainsi plus denses et plus forts. En stimulant les ostéoblastes, le fluor entraîne une accumulation de collagène en minéralisé, d'où la nécessité d'ajouter du calcium pour éviter l'ostéomalacie. Il y aurait des variations individuelles dans la réponse tissulaire au

traitement, d'où la nécessité d'un monitoring. La dose nécessaire n'est pas connue (40 à 60 mg par jour sont préconisés). Plusieurs se plaignent d'une irritation gastrique (augmentant avec la dose) ; des arthralgies et des phénomènes d'exostoses ont été signalés comme effets secondaires. L'étude prospective de la clinique Mayo semble montrer un effet additif à celui des oestrogènes mais aussi un effet bénéfique, bien que moindre, lorsqu'utilisé avec la calcium seul[25].

F) Calcitonine

Il s'agit là d'un traitement encore expérimental. Ce médicament réputé efficace dans le traitement de la maladie de Paget, où il semble freiner la résorption osseuse[32], aurait un effet moindre dans l'ostéoporose. Les niveaux circulants de cette hormone diminueraient après la ménopause et l'administration d'oestrogènes en restaurerait le niveau normal[10]. Par contre, l'efficacité n'est pas certaine et l'injection quotidienne représente un fardeau. Le coût est également à considérer.

G) Autres facteurs thérapeutiques

L'exercice physique est en général à conseiller (surtout dans un but prophylactique) : l'on pourrait au moins freiner la perte d'os, et tout au moins, accroître la force musculaire et l'équilibre en cas de chutes. La cigarette[15] et l'éthylisme pourraient également accélérer la perte osseuse. L'exposition solaire pourrait aussi s'avérer bénéfique. Une nutrition adéquate, mettant l'emphase sur les produits laitiers, grands pourvoyeurs de calcium, n'en reste pas moins importante.

Conclusion

L'ostéoporose doit être vue comme un phénomène plus ou moins inévitable du vieillissement plutôt qu'une maladie ; son universalité n'implique toutefois pas sa normalité. Son expression clinique, la fracture osseuse à des sites stratégiques, survient avec prédilection chez des femmes d'âge post-ménopausique. Il semble qu'une accélération de la perte osseuse survienne parallèlement au drame ménopausique ; peut-être assistons-nous à une diminution de la formation osseuse. D'autres facteurs pourraient intervenir mais le facteur hormonal est central ; l'administration d'un supplément oestrogénique pourrait freiner et même restaurer une partie du capital osseux. Des données épidémiologiques s'accumulent pour laisser croire à un effet préventif d'un traitement hormonal antérieur. Peu d'études longitudinales ont été faites pour prouver cet effet prophylactique, mais on comprendra l'ampleur d'une telle tâche.

À défaut de moyens de dépistage sensibles et de paramètres radiologiques ou biologiques pratiques au suivi des malades, la prévention paraît tout indiquée. La pratique régulière d'exercices physiques est particulièrement conseillée et au plus jeune âge possible, en vue d'acquérir un capital musculaire et osseux plus important. Une alimentation saine, comprenant un apport adéquat de calcium (1200 à 1800 mg par jour) et plafonnant l'apport phosphaté (viandes, boissons gazeuses), souvent trop élevé dans le régime alimentaire nord-américain standard, paraît aussi importante.

Le tableau II schématise les divers éléments pouvant contribuer plus ou moins directement à la pathogénèse de l'ostéoporose. Le déficit oestrogénique est au premier plan et pourrait déclencher la "cascade".

Summary

Despite widespread recognition as a socio-economic disaster, osteoporosis has been the object of relatively few clinical and fundamental studies. Difficulties inherent to long-term follow-up, lack of bimodal distribution (with controls) according to biological or histological parameters or of an easy, widely available screening test have complicated matters. The strong female predominance in clinical expression of the affection (i.e. fractures at specific sites) has been blamed on both reduced bone mass at maturity compared to men plus the accelerated bony resorption encountered in the years immediately following menopause : fracture threshold is thus reached earlier. While etiology is considered multifactorial, menopausal estrogenic withdrawal is the key central pathogenetic factor. Hormonal replacement therapy will permit bone mass to be maintained. Fluoride therapy has been the object of many controversies : it could augment bone density. Emphasis should be put on identifying high-risk groups in women before menopause, in order to counter the oncoming disaster.

Bibliographie

1. **Rasmussen H. et Bordier P. :** The cellular basis of metabolic bone disease. New J. Med., 1973 ; 289:25-32.

2. **Seeman E., Milton L.G. III, O'Fallon W.M. et Riggs B.L.:** Risk factors for spinal osteoporosis in men. Amer. J. Med., 1983 ; 75:977-981.

3. **Wallace W.A.:** The increasing incidence of fractures of the proximal femur: an orthopaedic epidemic. Lancet, 1983 ; 1:1413-1414.

4. **Albright F. et Reifenstein F.C.:** The Parathyroid Glands and Metabolic Bone Disease. Baltimore Williams and Wilkins, 1948.

5. **Jowsey J., Kelly P.J., Riggs B.L. et coll. :** Quantitative micro-radiographic studies of normal and osteoporotic bone. J. Bone Joint Surg. (Am), 1965 ; 47A:785-806.

6. **Meunier P.J., Courpron P., Edouard C. et coll. :** Bone histomorphometry in osteoporotic states. Barzel US éd, Osteoporosis II, New York Grune and Stratton, 1979 ; pp. 27-47.

7. **Whyte M.P., Bergfeld M.A., Murphy W.A. et coll. :** Post-menopausal osteoporosis : a heterogenous disorder as assessed by histomorphometric analysis of iliac crest bone from untreated patients. Amer. J. Med., 1982 ; 72:193-202.

8. **Riggs B.L. et Milton L.G. III :** Evidence for two district syndromes of involutional osteoporosis. Amer. J. Med., 1983 ; 75:899-901.

9. **Lindsay R., Hart D.M., Sitken J.M. et coll. :** Long term prevention of post-menopausal osteoporosis by oestrogen. Lancet, 1976 ; 2:1038-1040.

10. **Morimoto S., Tsuji M., Okada Y. et coll. :** The effect of oestrogens on human calcitonin secretion after calcium infusion in elderly female subjects. Clin. Endocrinol., 1980 ; 13:135.

11. **Gallagher J.C., Riggs B.L. et DeLuca H.F. :** Effect of oestrogen on calcium absorption and serum vitamin D metabolites in post-menopausal osteoporosis. J. Clin. Endocr. Metab., 1980 ; 51:1359-1364.

12. **Slovik D.M., Adams J.S, Neer R.M. et coll. :** Deficient production of 1,25 dihydroxyvitamin D in elderly osteoporotic patients. New Engl. J. Med., 1981 ; 305:372-374.

13. **Dequeber J. :** Bone and ageing. Ann. Rheum. Dis., 1975 ; 34:100-115.

14. **Goldsmith N.F. et Johnston J.O. :** Bone mineral : effects of oral contraceptives, pregnancy and lactation. J. Bone Joint Surg., 1975 ; 57A:657-668.

15. **Daniel H.W. :** Osteoporosis of the slender smoker. Arch. Intern. Med., 1976 ; 136:298-304.

16. **Frost H.M. :** Tetracycline-based histological analysis of bone remodeling. Calcif. Tissue Res., 1969 ; 3:211-237.

17. **Garn S.M., Poznanskis A.K. et Nagy J.M. :** Bone measurement in differential diagnosis of osteopenia and osteoporosis. J. Radiology, 1971 ; 100:509-518.

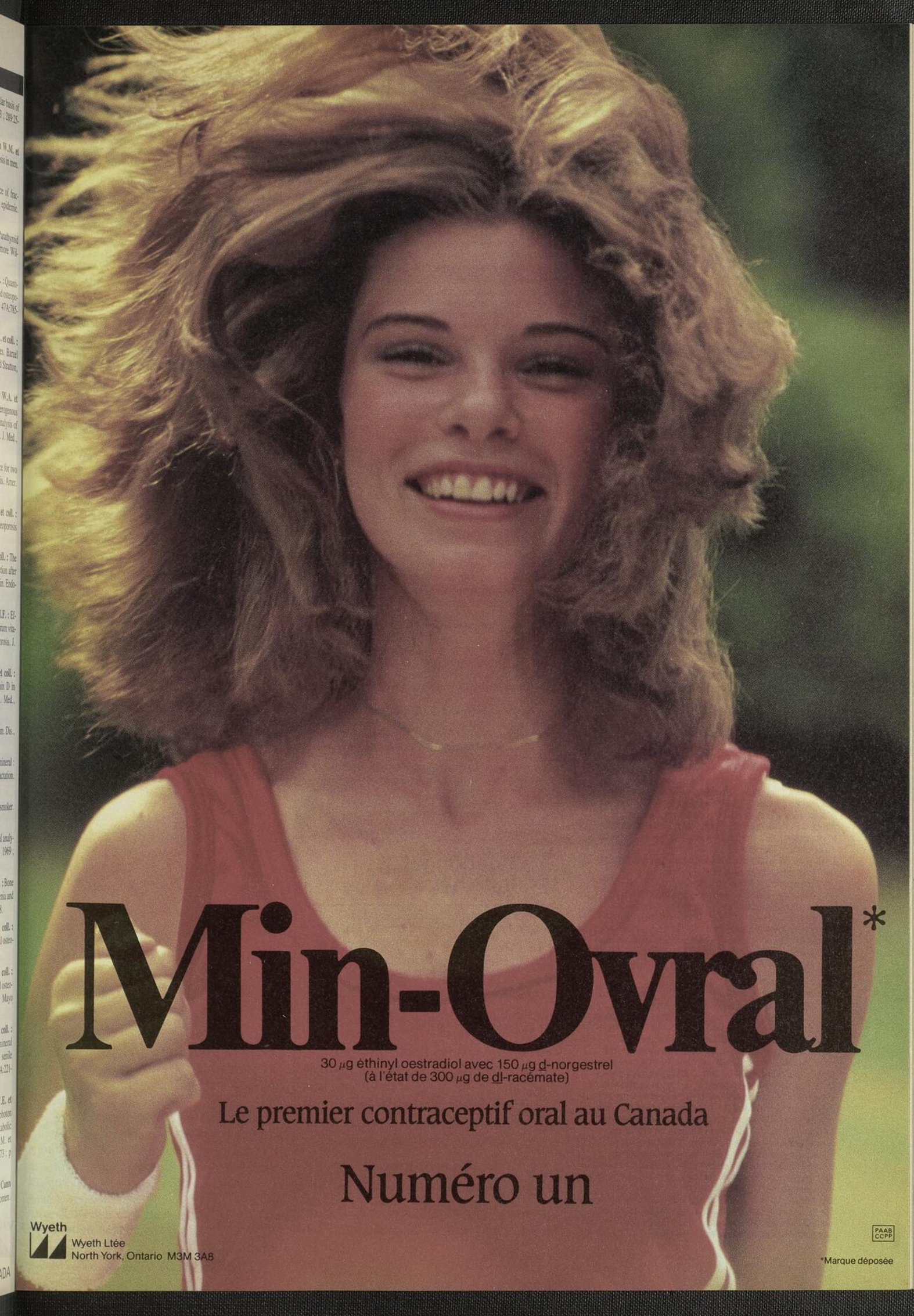
18. **Singh M., Riggs B.L., Beabout J.W. et coll. :** Femoral trabecular index for evaluation of spinal osteoporosis. Ann. Intern. Med., 1972 ; 77:63-67.

19. **Singh M., Riggs B.L., Beabout J.W. et coll. :** Femoral trabecular index for evaluation of spinal osteoporosis. A detailed methodologic description. Mayo Clin. Proc., 1973 ; 48:184-189.

20. **Khairi M.R.A., Cronin J.H., Robb J.A. et coll. :** Femoral trabecular pattern index and bone mineral content measurement by photon absorption in senile osteoporosis. J. Bone Joint Surgery, 1976 ; 58A:221-226.

21. **Johnston C.C. jr, Smith D.M., Nance W.E. et coll. :** Evaluation of radial bone mass by the photon absorption technique. (Clinical Aspects of Metabolic Bone Disease), edited by Frame B, Parfitt A.M. et Duncan H., Amsterdam, Excerpta Medica, 1973 ; p 27-36.

22. **Ettinger B., Genant H.K., Gordon G.S. et Cann C.E. :** Bone determination in oophorectomized women. J. Comput. Assist. Tomogr., 1979 ; 3:851.


Min-Ovral*
30 µg éthinyl oestradiol avec 150 µg d-norgestrel
(à l'état de 300 µg de dl-racémate)
Le premier contraceptif oral au Canada
Numéro un
Wyeth
Wyeth Ltée
North York, Ontario M3M 3A8
PAAB
CCPP
*Marque déposée

Asasantine®

GUIDE THÉRAPEUTIQUE

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE OU PHARMACOLOGIQUE

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

INDICATIONS ET EMPLOI CLINIQUE

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

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité aux salicylates et ulcère gastro-duodénal en évolution.

MISE EN GARDE

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

PRÉCAUTIONS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

RÉACTIONS ADVERSES

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

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

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

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

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

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

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

hématologie; leucopénie, thrombocytopénie, purpura;

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

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

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

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

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

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

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

PRÉSENTATION

Chaque capsule opaque, de couleur orange et jaune, contient 75 mg de Persantine et 330 mg d'AAS.
Emballages thermoformés de 100 capsules.
Monographie remise sur demande.

BIBLIOGRAPHIE:

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

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

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

Boehringer Ingelheim

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

B-042F-84

23.Cann C.E., Genant H.K., Ettinger B. et Gordon G.S. : Spinal mineral loss in oophorectomized women : determination by quantitative computed tomography. JAMA, 1980 ; 244:2056-2059.

24.Cann C.E. et Genant H.K. : Precise measurement of vertebral mineral content using computed tomography. J. Comput. Assist. Tomogr., 1980 ; 4:493-500.

25.Riggs B.L., Seeman E., Hodgson S.F. et coll. : Effect of the fluoride/calcium regimen on vertebral fracture occurence in post-menopausal osteoporosis : comparison with conventional therapy. New Engl. J. Med., 1982 ; 306:446-450.

26.Weiss N.S., Ure C.L., Ballard J.H. et coll. : Decreased risk of fractures of the hip and lower forearm with post-menopausal use of estrogen. New Engl. J. Med., 1980 ; 303:1195-1198.

27.Paganini A., Ross R.K., Gerkins V.R. et coll. : Menopausal estrogen therapy and hip fractures. Ann. Intern. Med., 1981 ; 95:28-31.

28.Thom M.H. et Studa J.W. : Oestrogens and endometrial hyperplasic. Br. J. Hosp. Med., 1980 ; 23:506-513.

29.Recker R.R., Saville P.D. et Heaney R.P. : Effect of estrogens and calcium carbonate on bone loss in post-menopausal women. Ann. Intern. Med., 1977 ; 87:649-655.

30.Riggs B.L., Hodgson S.F., Hoffman D.L. et coll. : Treatment of primary osteoporosis with fluoride and calcium. JAMA, 1980 ; 243:446-449.

31.Harrison J.E., McNeill K.G., Sturtridge N.C. et coll. : Three year changes in bone mineral loss of post-menopausal osteoporotic patients based on neutron activation analysis of the central third of the skeleton. J. Clin. Endocr., Metab., 1971 ; 52:751-758.

32.Ranis J.A., Horn D.B., Scott R.D.M. et coll. : Treatment of Paget's disease of bone with synthetic salmon calcitonin. Br. Med., J., 1974 ; 3:721-731.

Les complications cardiovasculaires, le métabolisme des lipoprotéines et les contraceptifs oraux

Claude Gagné[1]

Résumé

Le risque relatif des maladies cardiovasculaires est augmenté avec l'usage des contraceptifs oraux. Ces complications ont été associées, entre autres, aux effets des oestrogènes et des progestatifs sur le métabolisme des lipoprotéines. Les oestrogènes augmentent les taux de triglycérides (VLDL) et ceux du cholestérol-HDL. Les progestatifs ont un effet inverse, qui sera d'autant plus marqué, selon la dose et le type de progestatif. Plus la dose progestative est élevée et plus le progestatif est puissant, plus l'action négative sur les taux de triglycérides et de cholestérol-HDL est grande. Ainsi, le norgestrel a plus d'effet à cet égard que la norethindrone. Les progestatifs augmentent aussi le cholestérol-LDL. Le résultat net sur les lipoprotéines sera dépendant du rapport oestrogéno-progestatif de l'anovulant. Les effets négatifs des contraceptifs oraux sur les lipoprotéines et sur les maladies cardiovasculaires étant dépendants de leur composition et de la présence d'autres facteurs de risque, les complications devraient devenir encore plus rares en utilisant les doses les plus faibles et en identifiant les femmes à risque.

Il est reconnu que le risque relatif des maladies cardiovasculaires est augmenté chez les femmes qui prennent des contraceptifs oraux. Plusieurs articles traitant de ce problème ont paru récemment[1-3].

Les anovulants ont été associés aux maladies thromboemboliques veineuses et artérielles, aux accidents cérébrovasculaires et aux maladies coronariennes. On explique ces complications par l'effet des anovulants sur les mécanismes de contrôle de la coagulation, de la tension artérielle, sur les métabolismes du glucose et des lipides. La cigarette est un risque associé important, sinon le plus important. Nous verrons les complications rapportées et les facteurs en cause, en particulier le métabolisme des lipoprotéines.

Thrombose et contraceptifs oraux

La maladie thromboembolique veineuse a été la première complication documentée des anovulants[4,5]. Selon les études, le risque relatif des maladies thromboemboliques idiopathiques serait de 4 à 11 fois plus élevé chez les femmes qui prennent des contraceptifs oraux. Les tromboses artérielles, quoique rares, sont aussi plus fréquentes chez ces femmes[6].

Les phénomènes thromboemboliques sont imputés aux oestrogènes et dépendants de leur dose : plus elle est élevée, plus le risque est grand[7]. On a noté 2 à 5 fois plus de complications avec des doses de 100 mcg qu'avec celles de 50 mcg. Il n'y a pas de relation avec la durée de l'usage et le risque disparaît avec l'arrêt de la médication. Au cours des dernières années, la quantité d'oestrogènes dans les anovulants a considérablement été réduite et le nombre rapporté de thromboses veineuses a diminué.

D'autres facteurs favorisent cette complication : l'âge, les traumatismes, particulièrement ceux des membres inférieurs, les interventions chirurgicales abdominales et pelviennes. On suggère de cesser les anovulants un mois avant une opération élective. Les anovulants augmentent aussi le risque dans les conditions déjà d'emblée associées à un risque plus grand comme les maladies cardiaques, une histoire antérieure de maladies thromboemboliques, les néoplasies et chez les malades immobilisées.

Accidents cérébrovasculaires et contraceptifs oraux

L'incidence des accidents cérébrovasculaires est faible chez les jeunes femmes et augmente après la ménopause. L'usage des contraceptifs oraux augmente le risque de thrombose et d'hémorragie cérébrales[8,9]. Certaines études n'ont pas noté de relation avec la

1) M.D., Centre de recherche sur les maladies lipidiques, département de médecine, Centre hospitalier de l'Université Laval, 2705, boulevard Laurier, Ste-Foy (Québec) G1V 4G2.

Texte présenté en partie dans le cadre du 6e symposium du secteur nord de Montréal : "Les controverses en gynécologie-obstétrique", hôpital du Sacré-Coeur, Montréal.

Article reçu le : *17.7.84*
Avis du comité de lecture le : *4.1.85*
Acceptation définitive le : *7.2.85*

dose d'oestrogènes, alors que d'autres ont trouvé que les cas étaient plus fréquents avec des doses plus élevées de progestatifs.

Les facteurs favorisant ces complications sont la migraine, l'hypertension artérielle, la cigarette et l'hypercholestérolémie. Les contraceptifs oraux, indépendamment des autres facteurs, sont un facteur de risque et les autres conditions ont un rôle synergique.

Les contraceptifs oraux et l'infarctus du myocarde

L'infarctus du myocarde est la complication cardiovasculaire la plus fréquemment observée et survient habituellement chez des femmes prédisposées[10-13].

Le cas d'une jeune femme de 28 ans, jusque-là en bonne santé, admise pour infarctus du myocarde, peut servir à illustrer une circonstance où cette complication est susceptible de se produire. Elle avait une histoire familiale chargée sur le plan coronarien, son père, ayant fait une infarctus à 40 ans, est décédé subitement à 59 ans, un oncle paternel est décédé d'infarctus à 60 ans. Elle fumait 25 cigarettes par jour et prenait des anovulants depuis 6 ans. À l'examen, on notait des xanthomes tendineux, pathognomoniques d'une hypercholestérolémie familiale. Elle n'était ni obèse, ni diabétique, ni hypertendue. Sa cholestérolémie, sous diétothérapie, était élevée à 310 mg% et son cholestérol-HDL était abaissé à 22 mg%.

Cette patiente présente d'une part un cas exceptionnel et d'autre part plusieurs des conditions associées aux maladies coronariennes chez les femmes qui prennent des anovulants : elle avait d'autres facteurs de risque de la maladie coronarienne. La liste de ces facteurs est très longue et peut être divisée en deux groupes (tableau I) : ceux sur lesquels une intervention n'est pas possible (l'âge, le sexe, l'hérédité) et ceux sur lesquels une intervention est possible. Ces derniers peuvent être séparés en facteurs majeurs de risque (l'hypercholestérolémie, l'hypertension artérielle, le tabagisme) et en facteurs mineurs.

Tous les mécanismes pouvant être responsables d'un infarctus ont été proposés : l'embolie, le spasme coronarien, la thrombose, l'athérosclérose. Il semble que, dans la majorité des cas, il s'agisse d'une thrombose sur des lésions athérosclérotiques. L'athérosclérose est un phénomène évoluant à bas bruit et qui sera plus ou moins accéléré selon la présence d'autres facteurs de risque, tels l'histoire familiale, l'hypertension, le diabète, l'hyperlipidémie, le cholestérol-HDL, etc. Les anovulants pourraient intervenir à ce niveau, en accélérant le processus, le rendant irréversible et leurs effets pourraient persister même après l'arrêt des anovulants. Une étude récente montrait que l'infarctus chez les patientes ayant cessé les anovulants dépendait de la durée de l'usage antérieur, le risque persistant après un usage de plus de 5 ans[14]. Quels sont les effets des anovulants sur ces facteurs de risque ?

Tableau I

Les facteurs de risque

1. Intervention impossible
Âge
Sexe masculin
Maladies coronariennes prématurées dans la famille
2. Intervention possible
a) Majeurs
Hypertension artérielle
Hypercholestérolémie
Tabagisme
HDL abaissées
b) Mineurs
Hypertriglycéridémie
Alimentation
Diabète
Obésité
Sédentarité
Anomalies électrocardiographiques
Personnalité de type A
Insuffisance rénale
Etc.

Les anovulants et l'hypertension artérielle

La tension artérielle s'élève chez les femmes qui prennent "la pilule", mais peu deviennent hypertendues. Une histoire familiale ou personnelle d'hypertension est un facteur souvent présent comme si une prédisposition était nécessaire. L'hypertension peut prendre des mois et des années à apparaître. Par ailleurs, il s'agit d'un effet réversible qui peut aussi prendre beaucoup de temps à se corriger après l'arrêt des anovulants.

Le mécanisme est obscur. Les oestrogènes et les progestatifs ont probablement une action synergique. D'une part, les oestrogènes augmentent l'angiotensinogène et, par conséquent, l'angiotensine et l'aldostérone. Les patientes qui développent une hypertension ne pourraient faire face à cet effet en diminuant leur sécrétion de rénine. D'autre part, plus la dose de progestatifs est grande, plus il y a de cas d'hypertension artérielle[15] et l'effet hypertensif est aussi dépendant du type de progestatif[7].

Les contraceptifs oraux et le métabolisme du glucose

Les anovulants perturbent aussi le métabolisme du glucose, en diminuant sa tolérance[16]. Chez la grande majorité des femmes, cet effet est minime et rares sont les femmes qui développent un diabète.

Le mécanisme est là encore incertain. On observe une diminution du nombre et de l'affinité des récepteurs insuliniques avec comme conséquence une augmentation de l'insulinémie et de la glycémie. Ces changements peuvent entraîner une augmentation de la sécrétion des VLDL. Les oestrogènes seuls n'auraient pas cet effet, mais seulement lorsqu'associés aux progestatifs synthétiques, ces derniers selon leur dose et leur nature. Plus l'activité progestative du produit utilisé est grande, plus cet effet est marqué. Ainsi, le norgestrel a plus d'effets que la norethindrone. À faible dose, toutefois, l'effet de ces progestatifs serait minime, sinon absent[17]. Les femmes les plus à risque de présenter des anomalies du métabolisme du glucose en prenant des anovulants sont les obèses, celles ayant une histoire familiale de diabète ou de diabète durant une grossesse.

Les anovulants et le tabagisme

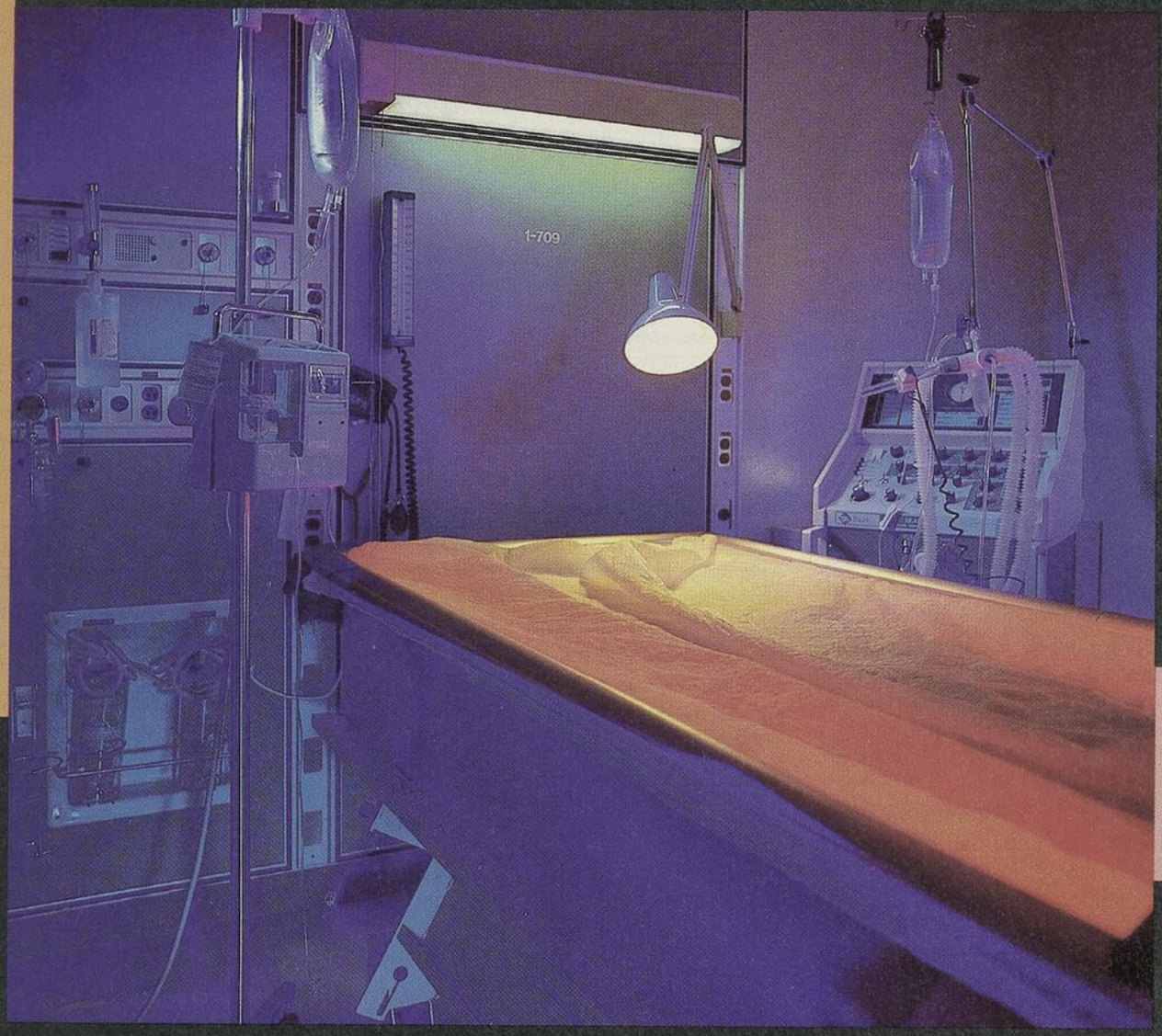
La cigarette est responsable d'un plus grand nombre de maladies cardiovasculaires que de maladies pulmonaires. Toutes les études épidémiologiques sont unanimes à montrer que le risque cardiovasculaire augmente avec l'usage, ce qui est d'ailleurs indiqué très discrètement sur tous les paquets de cigarettes[18].

À partir de 30 ans, il y a une différence importante entre le nombre de maladies cardiovasculaires chez les femmes qui prennent des anovulants selon qu'elles fument ou ne fument pas[19-21]. Les femmes de 30-34 ans et de 40-44 ans ont une incidence de décès cardiovasculaires de 5 et 15 par

L'ÉNERGIE ÉLECTRIQUE

au service de la santé

L'électricité fournie par Hydro-Québec contribue à améliorer les soins offerts dans les hôpitaux.



Au Centre des grands brûlés de l'Hôtel-Dieu de Montréal, l'organisation des chambres et le matériel de grande qualité ergonomique favorisent la guérison. Des matelas faits de boules de silicone tenues en suspension par un courant d'air chaud d'origine électrique minimisent la douleur, facilitent les manipulations et favorisent l'assèchement des plaies, contribuant ainsi au rétablissement de ce type de blessés.

de l'énergie et du cœur

L'électrifficacité Q

100 000 femmes par années lorsqu'elles prennent des anovulants et ne fument pas ; chez celles qui fument et prennent des anovulants, cette incidence est respectivement de 15 et de 60, soit 3 et 4 fois plus élevée. Il faut se rappeler que l'athérosclérose n'est pas un phénomène aigu, mais un phénomène chronique, évoluant à bas bruit, et la cigarette est un facteur puissant pour accélérer ce processus.

La cigarette a aussi un effet sur le cholestérol-HDL[22], facteur de protection contre les maladies athérosclérotiques. Les contraceptifs oraux, selon leur composition, ont tendance à diminuer le cholestérol-HDL ; lorsqu'ils sont associés à la cigarette, cet effet est amplifié.

Les contraceptifs oraux et le métabolisme des lipoprotéines

Il est connu depuis longtemps que les hormones sexuelles, naturelles ou synthétiques, ont un effet sur les lipides plasmatiques. Afin de mieux apprécier ces effets, il importe d'abord de réviser le métabolisme normal des lipoprotéines.

Le métabolisme des lipoprotéines

Les lipides dans le plasma ont besoin d'un transporteur, une protéine. Le complexe protéine-lipide est appelé une lipoprotéine. La lipoprotéine est constituée des lipides apolaires, le cholestérol estérifié et les triglycérides, des lipides polaires, les phospholipides et le cholestérol estérifié, et d'apoprotéines.

Les lipoprotéines se distinguent l'une de l'autre par leur composition en lipides et en protéines. On reconnaît 5 lipoprotéines (tableau II) : les chylomicrons, les VLDL (pré-Bêta), les IDL, les LDL (bêta), les HDL (alpha). Les chylomicrons, normalement absents de la circulation après un jeûne de 12 heures, transportent les triglycérides alimentaires ; les VLDL transportent les triglycérides endogènes, et le cholestérol à partir du foie ; les IDL, transportent une proportion à peu près égale de cholestérol et de triglycérides ; les LDL représentent 70% de la cholestérolémie totale ; les HDL sont riches en protéines (Apo-A) et le cholestérol constitue 20% de leur masse.

Physiologiquement (figure 1), il s'agit d'un système continuellement modifié. Lorsqu'on mange, les lipides, surtout des triglycérides, sont absorbés sous forme de chylomicrons dont une enzyme, la lipase lipoprotéique, stimulée par un co-facteur, l'ApoCII, hydrolyse les triglycérides. Les acides gras libérés forment des triglycérides à la cellule adipeuse pour servir de réserve énergétique. Le résidu de chylomicrons est catabolisé au foie. Les chylomicrons transportent donc les triglycérides alimentaires au tissu adipeux et le cholestérol alimentaire au foie.

Le foie synthétise des triglycérides, mis en circulation avec du cholestérol, sous forme de VLDL. Les triglycérides des VLDL, comme ceux des chylomicrons sont hydrolysés par la lipase lipoprotéique. Le résultat de cette action est un appauvrissement en triglycérides, une molécule plus petite, l'IDL, relativement plus riche en cholestérol.

Les IDL, sous l'action d'un récepteur spécifique, perdent leurs triglycérides et des apoprotéines pour devenir les LDL. Ces lipoprotéines contiennent presqu'exclusivement du cholestérol et de l'Apo-B et elles se fixent à des récepteurs périphériques pour être catabolisées. Les HDL ont comme fonction, entre autres, de transporter le cholestérol déposé en périphérie vers le foie où il est catabolisé en acides biliaires ou recyclé par les VLDL. Les LDL sont considérées comme athérogènes et les HDL comme antiathérogènes.

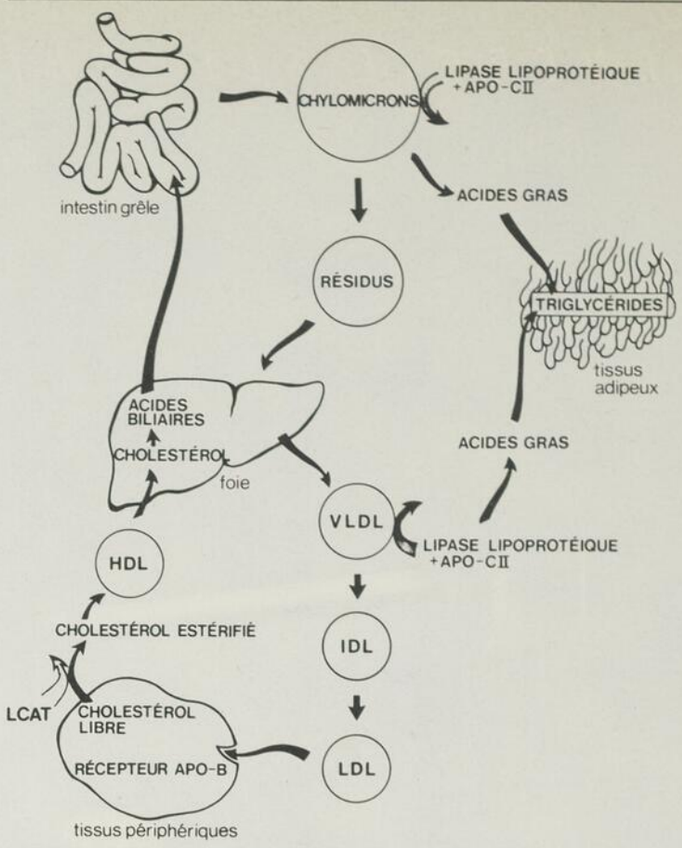


Figure 1 — Le métabolisme des lipoprotéines.

Tableau II

Composition approximative (%) des lipoprotéines

	Cholestérol	Triglycérides	Phospholipides	Protéines
Chylomicrons	2-5	85-90	5-10	2
VLDL (very low density lipoproteins) ou pré-bêta	20	55	15-20	1-0
IDL (intermediate density lipoproteins	35-40	20-25	20	20
LDL (low density lipoproteins) ou Bêta	50	5-10	20-25	20-25
HDL (high density lipoproteins) ou alpha	20	2-5	30	50

Les formes primaires d'hyperlipoprotéinémies

Les formes primaires, génétiques, sont des exemples de perturbations du métabolisme de lipoprotéines. En l'absence de lipase lipoprotéique ou d'Apo-CII, les chylomicrons s'accumulent dans le sang. C'est le cas de l'*hyperchylomicronémie familiale*, une maladie autosomale récessive, très rare, présente dès l'enfance, et qui, cliniquement, se manifeste par la rétine lipémique, la xanthomatose éruptive et se complique de douleurs abdominales avec ou sans pancréatite. Les triglycérides sont alors toujours supérieurs à 1000 mg%.

Lorsque la synthèse des VLDL est plus grande que leur élimination, leur concentration et celle des triglycérides augmentent dans le plasma. C'est le mécanisme de l'*hypertriglycéridémie familiale*. Les individus qui en sont atteints ont habituellement un type IV. Sous l'influence de divers facteurs, comme l'alcool, le diabète et les oestrogènes, la synthèse des VLDL peut augmenter au point de saturer la lipase lipoprotéique et les triglycérides des chylomicrons ne peuvent plus être hydrolysés. Le type IV se transforme en un type V avec les mêmes signes et complications que l'hyperchylomicronémie familiale.

Si le passage des IDL en LDL est bloqué, les IDL s'accumulent dans le sang. C'est le mécanisme du type III. Dans cette forme primaire, une anomalie de l'apoE empêche la fixation de la lipoprotéine (IDL) à son récepteur. C'est surtout une maladie des hommes qui se complique d'athérosclérose coronarienne et périphérique. Le type III n'est pas observé plus fréquemment chez les hommes parce que le gêne est plus fréquent chez eux, mais parce que l'expression phénotypique est plus grande chez eux. Les oestrogènes empêchent cette expression et le diagnostic est porté plus tardivement chez les femmes, habituellement après la ménopause. D'ailleurs, l'administration d'estrogènes aux patients avec un type III, hommes ou femmes, transforme le type III en type IV[23]. Dans ce cas, les oestrogènes ouvrent probablement une autre voie catabolique des IDL.

L'*hypercholestérolémie familiale* est aussi un trouble de récepteur. Les LDL sont catabolisées en périphérie après s'être fixées à un récepteur. Les homozygotes n'ont pas de récepteurs, les hétérozygotes ont la moitié des récepteurs des normaux. Le signe caractéristique est le xanthome tendineux et la complication chez les hétérozygotes est la maladie coronarienne prématurée survenant, dans la moitié des cas vers 30-40 ans, chez les hommes et vers 40-50 ans chez les femmes[24]. Chez les homozygotes, l'espérance de vie est de 25 ans.

Tableau III

Complications des formes primaires d'hyperlipoprotéinémies

Pancréatite
A. Hyperchylomicronémie familiale
1. Absence de lipase lipoprotéique 2. Absence d'Apo-C-II
B. Hypertiglycéridémie familiale
Athérosclérose coronarienne
A. Dysbêtalipoprotéinémie (type III) B. Hypercholestérolémie familiale C. Hyperlipidémie familiale combinée

Finalement, la forme primaire la plus fréquente ne donne aucun signe physique caractéristique et se complique de maladies coronariennes prématurées. Il s'agit de l'*hyperlipidémie familiale combinée* qui donne différents phénotypes dans la même famille et chez le même individu : types IIA, IIB, IV et probablement V.

Sauf pour l'hyperchylomicronémie familiale et l'hypercholestérolémie familiale, l'expression phénotypique (l'hyperlipidémie) peut n'apparaître qu'à l'âge adulte et plus tardivement chez les femmes.

Les formes primaires peuvent être partagées en 2 groupes (tableau III) : celles associées à un risque de pancréatite : l'hyperchylomicronémie familiale, l'hypertriglycéridémie familiale, et celles associées à un risque de maladies coronariennes, la dysbêtalipoprotéinémie, l'hyperlipidémie familiale combinée et l'hypercholestérolémie familiale. Une forme primaire d'hyperlipoprotéinémie est considérée comme une contre-indication à l'usage des anovulants. L'usage des anovulants peut rendre manifeste une hyperlipoprotéinémie primaire latente.

Les effets des oestrogènes et des progestatifs sur les lipoprotéines

Les femmes sont naturellement protégées des maladies cardiovasculaires et cette protection a été attribué aux oestrogènes. Chez les femmes ménopausées, l'usage des suppléments oestrogéniques semble s'accompagner d'une diminution de l'incidence des maladies cardiaques[25,26]. Par ailleurs, les femmes qui prennent des anovulants ont plus de maladies cardiovaculaires. On a suggéré que ces différences étaient entre autres attribuables aux effets sur les lipides, non seulement des oestrogènes mais aussi des progestatifs.

Les oestrogènes augmentent les VLDL et les HDL et, par conséquent, les triglycérides et le cholestérol-HDL. Pour la majorité des femmes qui prennent des oestrogènes, même si les triglycérides augmentent de 50 %, ils demeurent dans les limites de la normale. Toutefois, dans certains cas rares, ils peuvent augmenter au point de provoquer une pancréatite, comme chez une patiente de 32 ans, obèse, qui peu après avoir commencé à prendre des anovulants, a fait plusieurs pancréatites, pour lesquelles on ne parvenait pas à identifier de causes, si ce n'est que son plasma était lactescent et les triglycérides à 7500 mg pour cent. Les anovulants sont cessés et lors d'un contrôle en externe 2 mois plus tard, ils étaient à 1500 mg pour cent. On lui prescrit alors de la norethindrone et, par après, les triglycérides ont oscillé entre 200 et 500 mg pour cent. Cette patiente avait une hypertriglycéridémie familiale, transformée en hypertriglycéridémie grave par les oestrogènes[27]. Il s'agit toutefois, d'après l'expérience de 10 ans du Centre de recherche des maladies lipidiques du CHUL, d'une complication rare.

Les oestrogènes ont aussi un effet sur les HDL dont l'un des rôles, comme nous l'avons vu, est de transporter le cholestérol de la périphérie vers le foie pour qu'il soit catabolisé. Épidémiologiquement, ce concept se vérifie : plus les HDL sont élevées, moins le risque de maladies cardiaques est grand[28]. Des individus héritent de HDL élevées. Ce syndrome fut d'abord décrit chez les nonagénaires et il semble que la seule "complication" soit le décès à un âge avancé[29]. Outre le cholestérol, l'indice athérogène est une autre mesure des HDL ; cet indice tient compte à la fois du facteur athérogène (les LDL) et du facteur antiathérogène (les HDL), connu surtout par le calcul du rapport cholestérol total/cholestérol-HDL.

Les progestatifs synthétiques, dérivés de la 19-nortestostérone, ont un effet inverse : ils diminuent les VLDL en favorisant leur catabolisme vers les

LDL qui sont par conséquent augmentées. Cette action est dépendante de la dose et du type de progestatif : plus la dose est élevée et plus le progestatif a des effets antioestrogéniques, plus ils abaisseront les VLDL et augmenteront les LDL. Les progestatifs diminuent aussi les HDL, aussi selon la dose et le type de progestatif[30], ce qui peut se refléter sur les taux de complications artérielles[31]. Le résultat global est d'augmenter l'indice athérogène. C'est la fraction HDl_2[32] qui est diminuée sous progestatifs.

L'effet global d'un contraceptif oral sur les lipides dépendra de sa teneur relative en oestrogènes et en progestatifs, ainsi que du type de progestatif. Plus la dose du progestatif sera grande plus les effets seront importants et le norgestrel amènera plus de changements que la norethindrone, à dose équivalente, étant donné que son pouvoir progestatif et anti-oestrogénique est plus grand[33,35].

Si on considère les effets hormonaux chez les femmes préménopausiques et postménopausiques, par rapport à celles qui ne prennent pas d'hormones, on constate que, chez les femmes préménopausiques, le cholestérol total et le cholestérol-LDL sont plus élevés lorsqu'elles prennent des hormones. Après la ménopause, les femmes sous hormonothérapie ont un cholestérol total et LDL plus bas[34]. Les progestatifs ont par conséquent un effet important sur les lipides. Pour la très grande majorité des femmes, les changements demeurent dans les limites de la normale.

Conclusion

Les changements observés sous contraceptifs oraux, que ce soit pour la tension artérielle, la tolérance au glucose ou les lipides vont dans un sens favorisant l'athérosclérose, même si c'est à l'intérieur de valeurs normales. Comme l'ont montré les données de Framingham, le risque de maladies coronariennes augmente à partir d'une valeur de 220 mg % de cholestérol et il est préférable d'avoir une pression systolique à 110 mm de Hg qu'à 130 mm de Hg même si ces valeurs sont normales. Les modifications de plusieurs facteurs à potentiel athérogénique n'ont pas un effet additif, mais synergique ce qui pourrait expliquer en partie les complications vasculaires, principalement coronariennes, associées à l'usage des anovulants. Il n'est pas certain que des changements anatomiques éventuels soient réversibles, malgré la normalisation des paramètres biochimiques[36].

Par ailleurs, la plupart de ces effets sont dépendants des doses de stéroïdes et à dose égale d'oestrogènes, l'incidence des complications artérielles augmente avec la dose de progestatifs[31]. Au cours des dernières années, les doses de progestatifs ont sensiblement été diminuées tout en atteignant le but visé, la prévention des grossesses.

On sait aussi que les femmes à partir de 40 ans et même à partir de 35 ans, les hypertendues, les fumeuses, les hyperlipidémiques primaires, celles avec une histoire familiale, etc., sont à risque.

En utilisant les contraceptifs oraux les plus faibles[37], en identifiant les femmes à risque et en suivant l'évolution des facteurs de risque sous anovulants, on devrait parvenir à prévenir les complications cardiovasculaires sous contraceptifs oraux.

Remerciements

L'auteur remercie les docteurs Daniel Brun et Paul-J. Lupien pour leurs suggestions et madame Doris Moreau pour la dactylographie du manuscrit.

Summary

It is well known that oral contraceptives are associated with an increased relative risk of cardiovascular diseases, particularly ischemic heart disease. Those complications have been related to the effects of estrogens and/or progestagens on the mechanisms of coagulation, blood pressure, the metabolisms of glucose and lipoproteins. Estrogens and progestagens have opposite effects on the lipoproteins, the result depending on the relative composition in estrogens and progestagens of the oral contraceptive. VLDL and HDL plasma levels are increased by estrogens and decreased by progestagens. The higher the concentration of progestagens, and the greater its potency, the more important will be the effect. Thus, norgestrel has more effects on lipids than norethindrone. An additional effect of the progestagens is to increase LDL levels. The result is to increase the "atherogenic" index, although, in the majority of women, the levels will remain within normal limits. The women susceptible to develop cardiovascular disease while taking oral contraceptives may be identified. They have, most of the time, other risk factors : more than 35 years old, smoking, hypertensive, hyperlipidemic, diabetic and with a family history of cardiovascular disease. The negative effects of oral contraceptives being related to the dose of steroids, the complications should become even less frequent with the use of the weaker oral contraceptives as well as identifying those women with risk factors for cardiovascular disease.

Bibliographie

1.Stadel B.V. : Oral contraceptives and cardiovascular disease. N.E.J.M., 1981 ; 305 : 612-618 et 672-677.

2.Dalen J.E., Hickler R.B. : Oral contraceptives and cardiovascular diseases. Amer. Heart J., 1981 ; 101 : 626-639.

3.Beck W.W. : Complications ad contraindications of oral contraception. Clin. Obstet. Gynec., 1981 ; 24 : 893-901.

4.Royal College of General Practionners'Oral Contraception Study. Oral contraceptives, venous thrombosis, and varicose veins. J. Royal Coll. Gen. Pract., 1978 ; 28 : 393-399.

5.Miller K.E., Pizzo S. : Venous and arterial thromboembolic disease in women using oral contraceptives. Am. J. Obstet. Gynec., 1982 ; 144 : 824-827.

6.Ratnoff O.D., Kaufman R. : Arterial thrombosis in oral contraceptive users. Arch. Int. Med., 1982 ; 142 : 447-448.

7.Meade T.W., Charkrabarti R., Haines A.P., Howarth D.J., North W.R.S, Stirling Y. : Haemostatic, lipid, and blood-pressure profiles of women on oral contraceptives containing 50 µg or 30 µg oestrogen. Lancet, 1977 ; 2 : 948-951.

8.Royal College of General Practionners'Oral Contraception Study. Further analysis of mortaity in oral contraceptive users. Lancet, 1981 ; 1 : 541-546.

9.Collaborative Group for the Study of Stroke in Young Women. Oral contraceptives and stroke in young women. JAMA, 1975 ; 231 : 718-722.

10.Mann J.I., Vessey M.P., Thorogood M., Doll R. : Myocardial infarction in young women with special reference to oral contraceptive practive. B.M.J., 1975 ; 2 : 241-244.

11.Mann. J.I., Inman W.H.N. : Oral contraceptives and death from myocardial infarction. B.M.J., 1975 ; 2 : 245-248.

12.Mann J.I., Inman H.W., Thorogood M. : Oral contraceptive use in older women and fatal myocardial infarction. B.M.J., 1976 ; 2 : 445-447.

13.Hennekens H.C., MacMahon B. : Oral contraceptives and myocardial infarction. NEJM, 1977 ; 296 : 1166-1167.

14.Slone D., Shapiro S., Kaufman D.W., Rosenberg L., Miettinen O.S., Stolley P.D. : Risk of myocardial infarction in relation to current and discontinued use of oral contraceptives. NEJM, 1981 ; 305 : 420-424.

15. Royal College of General Practionners'Oral Contraception Study. Effects on hypertension and benign breast disease of progestogen component in combined oral contraceptives. Lancet, 1977 ; 1 : 624.

16.Wynn V., Adams P.W., Godsland I., Mebrose J., Niththyananthon R., Adams P.W., Oakley N.W., Seed M. : Comparison of effects of different combined oral contraceptive formulations on carbohydrate metabolism. Lancet. 1979 ; 1 : 1045-1049.

17.Briggs M.H. : A randomized prospective study of the metabolic effects of four low estrogen oral contraceptives. J. Reprod. Med., 1983 ; 28 : 92-99.

18. Revised ad hoc comittee report on cigarette smoking and cardiovascular diseases. American Heart Association, 1977.

19.Krueger D.E., Ellenberg S.S., Bloom S., Cakins B. M., Maliza C., Nolan D.C., Phillips R., Rios J.G., Rosen I., Shelkelle R.B., Spector K.M., Stadel B.V., Stolley P.D., Terris M. : Fatal myocardial infarction and the role of oral contraceptives. Amer. J. Epedemiol., 1980 ; 111 : 655-674.

20.Ory H. : Association between oral contraceptives and myocardial infarction. JAMA, 1977 ; 237-2619.

21.Plunkett E.R. : Contraceptive steroids, age, and the cardiovascular system. Am. J. Obstet. Gynec., 1982 ; 142 : 747-751.

22.Criqui M.H., Wallace R.B., Heiss G., Mishkel M., Schonfeld G., Jones G.T.L. : Cigarette smoking and plasma high density lipoprotein cholesterol : the Lipid Research Clinics Program Prevalence Study. Circulation, 1980 ; 62 (Suppl.4) : 70-76.

23.Kushawa R.S., Hazzard W.R., Gagné C., Chait A., Albers J.J. : Type III hyperlipoproteinemia : paradoxical hypolipidemic response to estrogen. Ann. Int. Med., 1977 ; 87 : 517-525.

24.Gagné C., Moorjani S., Brun D., Toussaint M., Lupien P.J. : Heterozygous familial hypercholesterolemia. Relationships between plasma, lipids, lipoproteins, clinical manifestations and ischaemic heart disease in men and women. Atherosclerosis, 1979 ; 34 : 13-24.

25.Ross R.K., Paganani-Hill A., Mack T.M., Arthur M., Henderson B.E. : Menopaused estrogen therapy and protection from death from ischaemic heart disease. Lancet, 1981 ; 1 : 858-860.

26.Rosenberg L., Armstrong B., Jick H. : Myocardial infarction an estrogen therapy in post-menopausal women. NEJM, 1976 ; 294 : 1256-1259.

27.Davidoff F., Fishler S., Rosoff C. : Marked hyperlipidemia and pancreatitis associated with oral contraceptive therapy. NEJM, 1973 ; 289 : 552-555.

28.Gordon T., Castelli W.P., Hjortland M.C., Kannel W.B., Dawher T.R. : High density lipoprotein as a protective factor against coronary disease. Amer. J. Med., 1977 ; 62 : 707-714.

29.Glueck C.J., Gartside P., Fallat R.W. : Longevity syndromes : familial hypobeta- and familial hyperalphalipoproteinemia. J. Lab. Clin. Med., 1976 ; 88 : 941.

30.Hirvonen E., Mälkönen M., Manninen V. : Effects of different progestogens on lipoproteins during postmenopausal replacement therapy. NEJM, 1981 ; 304 : 560-563.

31.Kay C.R. : Progestogen and arterial disease. Evidence from the Royal College of General Practionners study. Am. J. Obstet. Gynec., 1982 ; 142 : 762-765.

32.Wynn V., Niththyananthan R. : The effect of progestin in combined oral contraceptives on serum lipids with special reference to high density lipoproteins. Am. J. Obstet. Gynec., 1982 ; 142 : 776-772.

33.Bradley D.D., Wingerd J., Petitti D.B., Krauss R.M., Ramoharan S. : Serum high-density lipoprotein cholesterol in women using oral contraceptives, estrogens and progestins. NEJM, 1978 ; 299 : 17-20.

34.Wahl P., Walden C., Knopp R., Hoover J., Wallace R., Heiss G., Rifkind B. : Effect of estrogen/progestin protency in lipid/lipoprotein cholesterol. NEJM, 1983 ; 308 : 862-867.

35.Hennekens C.H., Evans D.A., Castelli W.P., Taylor J.O., Rosner B., Kass E.H. : Oral contraceptive use and fasting triglycerides, plasma cholesterol and HDL cholesterol. Circulation, 1979 ; 60 : 486-489.

36.Kannel W.B. : Possible hazards of oral contraceptives use. (Éditorial). Circulation, 1977 ; 60 : 490-491.

37. Oral contraceptives and the risk of cardiovascular disease. The Medical Letter, 1983 ; 24 : 69-70.

PÉDIATRE ENDOCRINOLOGUE

Hôpital pour enfants de l'Est de l'Ontario



Le Département de pédiatrie recherche un chef pour le Service d'endocrinologie et de métabolisme. Le(la) candidat(e) pourra s'attendre à une nomination conjointe à la Faculté des sciences de la santé de l'Université d'Ottawa en relation avec son degré d'expérience.

Le (la) candidat(e) retenu(e) sera chargé(e) de diriger les soins médicaux, l'enseignement et la recherche en endocrinologie et en métabolisme chez les enfants, dans le cadre de l'hôpital et du Département de pédiatrie de l'Université. L'expérience démontrée dans la recherche portant sur les maladies métaboliques et endocriniennes chez les enfants est un atout important.

La personne retenue détiendra le permis d'exercer en Ontario et le certificat canadien de spécialiste en pédiatrie, ou du moins sera admissible à l'un et à l'autre.

Veuillez adresser votre candidature, accompagnée d'un curriculum vitae et de références, au professeur Pierre-H. Beaudry, chef du Département de pédiatrie de l'Université d'Ottawa, Hôpital pour enfants de l'Est de l'Ontario, 401, chemin Smyth, Ottawa (Ontario) K1H 8L1.

La pensée des autres

• ***Razès***

La vérité en médecine est une moyenne qu'on ne peut atteindre.

• ***Balzac***

Je ne partage point la croyance à un progrès indéfini, quant aux sociétés, je crois aux progrès de l'homme sur lui-même.

• ***Albert Brie***

Je n'ai jamais vu quelqu'un accuser réception d'une idée reçue.

• ***Talleyrand***

Tout ce qui est exagéré est insignifiant.

• ***Julien Green***

On n'apprend, on ne retient bien que ce qu'on a acquis difficilement.

• ***Paul Valery***

On ne peut sortir de l'ombre, même un peu, sans exciter la haine de beaucoup.

• ***Balzac***

L'indifférence est comme la glace des pôles ; elle étouffe tout.

• ***Charles Péguy***

Quand un homme est tombé, tout le monde est dessus.

• ***Giovanni Papini***

L'individu n'existe plus... chaque homme est un atome, un rouage, un numéro, une tête de bétail.

• ***Ravignan***

La solitude est la patrie des forts, le silence est leur prière.

• ***Gustav Mahler***

3 novembre 1902. Maria, fille de Gustav Mahler vient au monde. Présentation par le siège. "C'est bien mon enfant : elle montre immédiatement au monde le côté qu'il mérite."

• ***Jean-Charles***

Les faux héros sont souvent plus bavards que les vrais.

VOLTAREN® SR 100 mg

TOLÉRANCE RECHERCHÉE POUR UN PLUS GRAND NOMBRE DE PATIENTS.

VOLTAREN SR–UNE SEULE PRISE PAR JOUR. UN AGENT ANTI-INFLAMMATOIRE ANALGÉSIQUE.

GUIDE THÉRAPEUTIQUE CONCIS VOLTAREN® – VOLTAREN® SR – VOLTAREN **SUPPOSITOIRES** (diclofénac sodique) 25 et 50 mg comprimés entéro-solubles, 100 mg comprimés à libération lente – 50 – 100 mg* suppositoires.

ACTIONS – Le diclofénac sodique est un agent anti-inflammatoire non stéroïdien doué de propriétés analgésiques et antipyrétiques. Son mode d'action n'est pas entièrement élucidé, toutefois, il n'agit pas à travers l'axe hypophyso-surrénal. Le diclofénac sodique inhibe la synthèse des prostaglandines en interférant dans l'action de la prostaglandine-synthétase. Cet effet inhibiteur pourrait expliquer en partie ses actions. Du point de vue de son efficacité clinique, une dose de 75 mg de diclofénac sodique produit un effet semblable à 3,6 g d'acide acétylsalicylique. À doses égales (75-150 mg par jour) le diclofénac sodique exerce une activité semblable à celle de l'indométhacine et il cause moins d'effets secondaires sur le système nerveux central. Bien que le VOLTAREN n'altère pas le cours de la maladie sous-jacente, on a constaté qu'il soulage la douleur, qu'il diminue la fièvre, l'enflure et la sensibilité, et qu'il améliore la motilité chez les patients atteints de troubles rhumatismaux de types mentionnés.

PHARMACOCINÉTIQUE – Chez l'homme, le diclofénac sodique administré par voie orale est rapidement et presque entièrement absorbé et distribué dans le sang, le foie et les reins. Les concentrations plasmatiques sont proportionnelles à la dose administrée. L'absorption est plus complète lorsque le médicament est administré à jeun (T_{max} 2,5 h) qu'avec un repas (T_{max} 6h). La biodisponibilité reste la même dans les deux cas. La demi-vie terminale moyenne du médicament dans le plasma a été de 1,8 h après des doses orales. Le diclofénac se lie énormément (99%) à l'albumine sérique. Les valeurs plasmatiques ASC de diclofénac sodique inaltéré après l'administration rectale sont dans la même intervalle que celles observées après des doses orales équivalentes de comprimés entéro-solubles. À la suite de l'administration du diclofénac sodique à libération lente, la C_{max} est atteinte dans environ quatre heures ou plus, et une concentration importante du médicament demeure dans le plasma tandis que les niveaux du médicament administré sous sa forme ordinaire ont baissés presqu'aux valeurs de base. Dans une étude de la pharmacocinétique, on n'a pas relevé d'accumulation du diclofénac sodique à la suite de l'administration répétée d'une dose quotidienne unique de comprimés de VOLTAREN à libération lente. Dans des études avec une dose unique (p.o. ou i.m.) chez des patients atteints de maladie rhumatismale active et d'épanchements articulaires, on a constaté que les concentrations de diclofénac sodique dans le liquide synovial étaient plus élevées que dans le plasma, et que la demi-vie d'élimination dans le liquide synovial était trois fois plus longue que celle du plasma. La capacité d'absorber, de métaboliser et d'excréter le VOLTAREN chez les sujets âgés ne diffère pas significativement en comparaison à des sujets jeunes. **Métabolisme:** Chez l'homme, environ 40 à 60% de la dose du médicament et de ses métabolites sont éliminés dans l'urine et le reste dans les fèces. Plus de 90% de la dose orale se retrouvent dans les produits d'élimination en moins de 72 heures. Les principaux métabolites sont des conjugués des 3', 4' et 5' dérivés hydroxylés du diclofénac. Environ 5 à 10% de la dose orale sont excrétés inchangés dans l'urine. **Clairance rénale:** Une étude de la pharmacocinétique avec une dose unique chez des patients atteints d'insuffisance rénale à divers degrés (taux de clairance de la créatinine variant entre 3ml/min. et 42ml/min.), laisse supposer que la présence d'une insuffisance rénale modérée n'affecte pas le taux d'élimination de diclofénac inaltéré dans le plasma, mais que le taux d'élimination des métabolites (c.-à-d. des métabolites pharmacologiquement moins actifs) pourrait être réduit. Bien qu'il ne semble pas se produire d'accumulation de la substance pharmacologiquement active, on recommande la prudence lorsqu'on administre le VOLTAREN à des patients atteints d'insuffisance rénale.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE – Le VOLTAREN (diclofénac sodique) est indiqué pour le traitement symptomatique de l'arthrite rhumatoïde et de l'ostéo-arthrite sévère, y compris l'arthrose de la hanche.

CONTRE-INDICATIONS – Le VOLTAREN (diclofénac sodique) est contre-indiqué chez les patients dont l'anamnèse révèle une affection inflammatoire active ou récente du tractus gastro-intestinal comme par exemple un ulcère gastro-duodénal, une gastrite, une entérite régionale ou une colite ulcéreuse. Le VOLTAREN est contre-indiqué chez les patients qui ont manifesté une hypersensibilité au médicament. Puisqu'une sensibilité croisée a été démontrée, le VOLTAREN ne doit pas être administré aux patients chez qui l'acide acétylsalicylique ou les autres agents anti-inflammatoires non stéroïdiens ont provoqué de l'asthme, de la rhinite ou de l'urticaire. Les suppositoires sont contre-indiqués chez les patients ayant des lésions inflammatoires du rectum ou de l'anus et chez ceux qui ont des antécédents de saignements rectaux ou anaux.

MISE EN GARDE – **Usage durant la grossesse et l'allaitement:** La sûreté du VOLTAREN (diclofénac sodique) n'a pas été établie durant la grossesse et l'allaitement et par conséquent son usage n'est pas recommandé dans ces états. Dans des études de la reproduction chez des rates, des lapines et des souris, on a constaté que l'administration du diclofénac sodique avant et après le début de l'accouchement avait prolongé la période de gestation et d'accouchement. Des résultats similaires ont été observés avec d'autres agents anti-inflammatoires non stéroïdiens. L'évidence suggère que cet effet pourrait être dû à une diminution de la contractilité utérine résultant de l'inhibition de la synthèse des prostaglandines. Le diclofénac sodique traverse facilement la barrière placentaire. Chez une patiente qui suivait un traitement prolongé avec le VOLTAREN à une dose quotidienne de 150 mg, les taux mesurés dans le lait maternel étaient de 100 ng/ml. Par extrapolation, un enfant de 4 à 5 kg qui consomme un litre de lait maternel par jour absorberait moins de 0,03 mg/kg/jour de VOLTAREN. **Usage chez les enfants:** Le VOLTAREN n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 16 ans puisque sa sécurité et son étendue posologique n'ont pas été établies dans ce groupe d'âge pédiatrique. **Système nerveux central:** On a signalé les effets suivants à la suite d'un traitement avec le VOLTAREN: céphalées, étourdissements, sensations de tête légère et confusion mentale. Les patients qui éprouvent ces symptômes doivent être mis en garde contre la conduite d'une automobile ou le fonctionnement de machines dangereuses.

PRÉCAUTIONS – Vu qu'on a déjà observé des effets secondaires gastro-intestinaux avec le VOLTAREN (diclofénac sodique) on recommande la prudence lorsqu'on l'administre à des patients ayant des antécédents d'ulcère gastro-duodénal, de mélena ou d'affections gastro-intestinales. Il faut bien peser les avantages par rapport aux risques avant d'utiliser VOLTAREN chez ces patients. (Voir les sections CONTRE-INDICATIONS et RÉACTIONS INDÉSIRABLES). S'il se présente des ulcérations gastro-duodénales ou des saignements gastro-intestinaux en cours de traitement avec le VOLTAREN, il faut en cesser immédiatement l'administration. Il faut user de prudence chez les patients ayant des antécédents de dyscrasie sanguine ou des troubles de la coagulation (Voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES). On doit faire des examens périodiques du système hématopoïétique chez les patients traités avec le VOLTAREN vu qu'il s'est déjà présenté des anomalies de la fonction médullaire. On recommande de faire des examens périodiques de l'hémoglobine car il peut survenir de l'anémie secondaire à une toxicité des voies gastro-intestinales. On a signalé de la rétention aqueuse et de l'oedème, par conséquent, il faut administrer le VOLTAREN avec prudence chez les patients atteints de décompensation cardiaque, d'hypertension et de maladies rénales. Des signes cliniques d'effets secondaires rénaux ont été rarement observés; il faut donc surveiller la fonction rénale durant le traitement au VOLTAREN. On recommande la prudence lorsqu'on administre le VOLTAREN aux patients atteints d'insuffisance rénale et on doit réduire la dose en conséquence. On a relevé des anomalies dans les tests de la fonction hépatique pendant le traitement avec le VOLTAREN. Des réactions hépatiques graves ont été signalées bien que rarement. Lorsque les anomalies dans les tests persistent ou empirent, que les signes cliniques d'une maladie hépatique se développent ou qu'il se produit des manifestations systémiques, il faut discontinuer le traitement au VOLTAREN. On doit surveiller la fonction hépatique durant le traitement avec ce médicament. Il faut user de prudence lorsqu'on administre le VOLTAREN aux personnes âgées et utiliser la plus petite dose possible pour contrôler les symptômes. À cause de ses propriétés anti-inflammatoires, antipyrétiques et analgésiques, le VOLTAREN peut masquer les signes habituels d'une infection et le médecin doit être vigilant en vue de dépister toute infection chez les patients traités avec ce médicament. On recommande de faire des examens ophtalmologiques périodiques chez les patients qui suivent un traitement prolongé avec des agents anti-inflammatoires non stéroïdiens. **Interactions médicamenteuses:** Chez l'homme, l'acide acétylsalicylique diminue les concentrations sériques de VOLTAREN lorsque ces deux médicaments sont administrés conjointement. La biodisponibilité de l'ASA est réduite en présence du diclofénac. Administré conjointement avec le lithium, le diclofénac sodique cause une augmentation des concentrations plasmatiques du lithium dû à l'effet qu'il exerce sur la clairance rénale du lithium. Il peut être nécessaire d'ajuster la dose de lithium. Le VOLTAREN peut augmenter les concentrations plasmatiques de la digoxine et il peut être nécessaire d'ajuster la dose de digoxine. Les études pharmacodynamiques n'ont pas révélé de potentialisation des effets des médicaments hypoglycémiants oraux ou des anticoagulants oraux par suite de l'administration conjointe de VOLTAREN. Il faut quand même user de prudence lorsqu'on administre des anticoagulants en même temps que le VOLTAREN. On a rapporté que les agents anti-inflammatoires non stéroïdiens inhibent l'activité des diurétiques. Bien qu'il soit parfois nécessaire pour des raisons thérapeutiques d'administrer conjointement des glucocorticoïdes, cela peut donner lieu à une aggravation des effets secondaires gastro-intestinaux. L'administration orale conjointe de deux antirhumatismaux non stéroïdiens ou plus peut accroître l'incidence des effets secondaires.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES – Les réactions gastro-intestinales et du système nerveux central sont celles que l'on a observées le plus souvent. Les plus graves comprenaient des ulcères gastriques et des saignements gastro-intestinaux. Les réactions indésirables signalées dans les essais cliniques et dans les rapports non sollicités sont résumées ci-après. **Système Gastro-intestinal: 15,2%.** Malaise épigastrique ou abdominal, pression, lourdeur ou gonflement: 6%; douleur épigastrique, gastrique ou abdominale: 5%; nausées: 2%; anorexie: 1%; diarrhée, vomissements, flatulence, constipation ou éructation: 1%; ulcération gastrique ou duodénale et saignements: 0,2%; hyperacidité, stomatite, langue saburrale. **Système Nerveux Central: 9%.** Étourdissements: 5%; céphalées 3%; malaises, insomnie, somnolence, concentration perturbée, trouble de la vision, fatigue: 1%; irritabilité, transpiration. **Système Cardiovasculaire: 4,5%.** Palpitations: 2,5%; angine, arythmies: 2%; exacerbation de l'insuffisance cardiaque. **Système Dermatologique: 4%.** Rash: 2%; prurit: 1,5%; éruption cutanée, eczéma, urticaire, érythème: moins de 0,5%; érythème multiforme et syndrome de Stevens-Johnson. **Oedème et rétention d'eau: 2,5%.** Oedème facial: 2%; oedème généralisé: 0,5%; oedème périphérique, insuffisance rénale, syndrome néphrotique. **Système Hématologique:** Certains patients ont manifesté de l'anémie secondaire aux saignements gastro-intestinaux; leucopénie, thrombocytopénie, anémie aplastique. **Système Respiratoire:** Asthme chez les patients sensibles à l'ASA. **Réactions hépatiques:** Élévations des taux de transaminases, ictère, hépatite. **Réactions ophtalmologiques:** Vision brouillée. **Réactions allergiques:** Hypersensibilité. L'administration des suppositoires peut causer une irritation locale et rarement des saignements localisés.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE – On n'a pas rapporté de cas de surdosage avec le VOLTAREN (diclofénac sodique) jusqu'à maintenant. Il n'y a pas d'antidote spécifique pour le VOLTAREN. On recommande un traitement d'appoint et symptomatique comprenant l'induction des vomissements ou le lavage gastrique. On peut aussi considérer l'emploi de mesures visant à diminuer l'absorption (charbon activé) et à accélérer l'élimination (dialyse).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – VOLTAREN 25 mg et 50 mg (comprimés entéro-solubles)

Dans l'arthrite rhumatoïde, instituer le traitement au VOLTAREN (diclofénac sodique) à une posologie de 75 à 150 mg par jour en trois doses fractionnées, selon la sévérité de l'état. En traitement d'entretien, diminuer la posologie à la dose minimale qui procure le contrôle des symptômes, habituellement 75 mg à 100 mg par jour en trois doses fractionnées. Dans l'ostéo-arthrite, la dose d'attaque et d'entretien est habituellement de 75 mg par jour en trois doses fractionnées. Ajuster individuellement à la dose minimale qui procure le contrôle des symptômes. La dose maximale recommandée est de 150 mg par jour. Le VOLTAREN se prend avec de la nourriture et les comprimés sont à avaler entiers.

VOLTAREN SR 100 mg (comprimés à libération lente) – On doit instituer le traitement avec les comprimés entéro-solubles de VOLTAREN et l'ajuster individuellement. Chez les patients atteints d'arthrite rhumatoïde ou d'ostéo-arthrite dont la dose d'entretien a été établie à 100 mg par jour, on peut substituer le comprimé VOLTAREN SR 100 mg qui se prend une seule fois par jour, le matin ou le soir. La dose maximale quotidienne de VOLTAREN ne doit pas dépasser 150 mg. Les comprimés VOLTAREN SR sont à avaler entiers.

VOLTAREN Suppositoires – On peut administrer les suppositoires de VOLTAREN, 50 mg ou 100 mg, en remplacement de la dernière des trois doses orales de la journée. La dose quotidienne totale ne doit pas dépasser 150 mg.

PRÉSENTATION – VOLTAREN (diclofénac sodique) comprimés à 25 mg: jaune, rond, légèrement biconvexe, entéro-soluble, bords biseautés, avec les lettres "BZ" imprimées sur un côté et "GEIGY" sur l'autre. VOLTAREN (diclofénac sodique) comprimés à 50 mg: brun pâle, rond, légèrement biconvexe, entéro-soluble, bords biseautés, avec les lettres "GT" imprimées sur un côté et "GEIGY" sur l'autre. VOLTAREN SR 100 mg (diclofénac sodique) comprimés à libération lente: rose, rond, légèrement biconvexe, enrobage pelliculaire, bords biseautés, avec les lettres "CGC" imprimées sur un côté et "GEIGY" sur l'autre. Garder à la température ambiante et à l'abri de l'humidité.

VOLTAREN (diclofénac sodique) suppositoires à 50 mg et 100 mg: en forme de torpille à surface lisse de couleur jaunâtre.

Garder les suppositoires à l'abri de la chaleur.

Références. – 1. Schuhriger B.I., Ciccolunghi, S.N., Tanner, K.: Once Daily Dose Treatment with a Non-steroidal Anti-rheumatic Drug (diclofenac) in Osteoarthrosis. J. Int. Med. 1988; 8:167-4.
2. Monographie de Voltaren, 18 juillet 1985.

VOLTAREN SR

UNE SEULE PRISE PAR JOUR

100 mg de diclofénac sodique à libération prolongée

Geigy
MISSISSAUGA, ONTARIO
L5N 2W5

PAAB CCPP
G-5098

LA POSOLOGIE PRÉFÉRÉE POUR L'OA BÉNIGNE OU MODÉREE.

F e u i l le **volante**

Patho

Le carcinome verruqueux du sinus maxillaire... *On peut en guérir. Le saviez-vous ?*

Roger Gareau[1]

"Si on en parlait un peu..."

Assis au microscope, le pathologiste semble perdu dans une contemplation ésotérique... Lésion histologique rare ? Subtilité nucléaire ? Particularité cytoplasmique ? Modification interstitielle ? Qui sait !... La concentration de l'esprit... Rien n'est plus beau ! En tous cas, c'est peut-être l'unique moyen d'arriver à quelque chose. Pourtant, en y regardant de plus près, on dirait que la coupe histologique ne bouge pas et que la platine soi-disant mobile semble parfaitement arrêtée. À bien y penser, ne serait-il pas plutôt tout simplement distrait ?... À moins qu'on ne le prenne en flagrant délit de rêvasserie !

Soudain, on frappe à la porte... trois coups (un long - deux brefs)... C'est la résidente, le docteur L.C. Presquethou*. Comme c'est toujours ouvert, tous entrent sans frapper... sauf elle.

Pathologiste : (Sortant de sa léthargie) Oui... Oui... entrez.

Résidente : (Timidement) Excusez-moi si je vous dérange. Vous semblez très absorbé. Si vous le préférez, je peux revenir après le lunch.

Pathologiste : (Complètement revenu à la réalité) Non, non... Entrez. En fait je ne travaillais pas vraiment. Je pensais à un article auquel j'ai collaboré... et qui a été refusé par le rédacteur en chef.

Résidente : (Compatissante) Et vous êtes vexé !... C'est tout naturel.

Pathologiste : Mais non ! Mais non ! Un peu nostalgique tout au plus... D'après le comité de lecture, c'était mal écrit, dans un anglais pitoyable, imprécis et de plus, l'une des photos était inacceptable.

Résidente : L'auteur se propose de refaire le texte ?

Pathologiste : Certainement pas.

Résidente : Il est furieux ?

Pathologiste : Pas du tout. Il est à la retraite. J'ai oublié de vous dire que cet article avorté date de 1961.

Résidente : (Toute éberluée) 1961... Vous avez dit 1961 ?

Pathologiste : Je comprends votre surprise. Cette mésaventure ne date pas d'hier. Mais j'ai étudié tout à l'heure un carcinome verruqueux de la joue. Il m'a rappelé cette fameuse tumeur du sinus maxillaire qui a failli passer à l'histoire.

Résidente : Je croyais que le carcinome verruqueux se développait seulement sur la muqueuse malpighienne de la bouche, de l'oropharynx, du col utérin...

Pathologiste : À vrai dire, ce cas est passé à un cheveu d'être le premier cancer verruqueux du sinus maxillaire à se faufiler dans la littérature médicale.

Résidente : J'ai lu que cette tumeur est tellement bien différenciée qu'elle ressemble à la leucoplasie verruqueuse même dans les zones d'envahissement.

Pathologiste : C'est pourquoi le diagnostic histologique est si difficile à établir.

Résidente : J'ai lu aussi qu'elle ne donne que rarement des métastases ganglionnaires...

Pathologiste : C'est exact.

Résidente : ... et que le traitement est chirurgical.

Pathologiste : ... parce qu'elle est radiorésistante.

Résidente : Je serais assez curieuse de connaître les manifestations cliniques de cette candidate malheureuse à la célébrité.

Bon prince, le pathologiste peut difficilement résister à tant d'insistance souriante. Et d'ailleurs, qu'auriez-vous fait à sa place ? Il réfléchit donc quelques secondes et commence à raconter.

Pathologiste : C'était un conducteur de tramway de 54 ans, du groupe B,Rh positif. Depuis plusieurs années, il éprouvait des

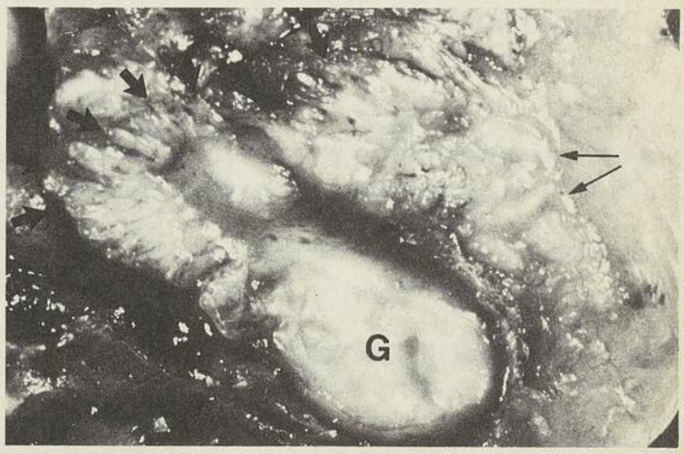


Figure 1 - Macroscopie : Coupe sagittale du maxillaire passant par la gencive envahie. Le carcinome verruqueux tapisse le plancher du sinus maxillaire (grosses flèches) puis envahit le tissu sous-jacent (petites flèches). Gencive envahie (G).

1) Professeur titulaire de clinique en pathologie, Université de Montréal. Chef du service de pathologie chirurgicale, Hôtel-Dieu de Montréal.

* Les faits rapportés sont véridiques, mais certains noms ont été omis ou modifiés pour épargner la modestie des intéressés.

ennuis de la sphère otorhinolaryngologique : à 41 ans, opération de Caldwell-Luc pour une sinusite chronique ; huit ans plus tard, polypectomie et résection sous-muqueuse pour corriger une déviation de la cloison ; à 49 et 50 ans, nouvelles polypectomies.

Ce jour-là, ce qui l'inquiétait particulièrement, c'était l'hypertrophie de la base de sa gencive supérieure gauche qui, depuis trois semaines, l'empêchait de porter son dentier. Ce fut même la raison de son hospitalisation en janvier 1961, au cours de laquelle la voussure de la gencive a semblé s'ulcérer. Il n'en fallait pas plus pour justifier la biopsie de la lésion.

Résidente : (De plus en plus intéressée) Et alors ?

Pathologiste : Le diagnostic de carcinome verruqueux a été émis par le pathologiste.

Résidente : C'était donc une tumeur de la gencive !...

Pathologiste : Si l'on veut. Mais le chirurgien avait aussi prélevé un polype pédiculé du méat moyen gauche : il était cancérisé. Et vous ne le croirez pas, mais là encore c'était du carcinome verruqueux.

Résidente : Donc deux carcinomes verruqueux semblables, mais distincts : l'un de la gencive, l'autre greffé sur un polype de la fosse nasale.

Pathologiste : Les radiographies du crâne ont montré des cellules ethmoïdales et un sinus maxillaire voilés avec épaississement de la paroi externe et inférieure, ainsi qu'une lacune mal définie, - "peut-être une zone de destruction", - dans le plancher du sinus maxillaire.

Le 13 janvier 1961, après une planification minutieuse, le docteur E. Aixélan, spécialiste en chirurgie plastique et dentiste de surcroît, pratique la résection radicale du maxillaire supérieur gauche selon la technique de Ferguson. Puis, il tapisse l'intérieur de la plaie d'une greffe cutanée de Esser.*

L'examen macroscopique du spécimen chirurgical révèle que l'exérèse de la tumeur est complète. On identifie, de plus, quatre polypes du nez et deux polypes du sinus qui pointent dans la cavité nasale par le méat moyen.

Résidente : Je me surprends encore à douter de la localisation sinusale de la tumeur.

Pathologiste : Pour en avoir la preuve, nous avons fait une coupe sagittale du maxillaire en passant par la tumeur de la gencive (fig. 1). C'est alors que nous avons compris. Elle s'étalait dans toute sa splendeur verruqueuse sur le plancher du sinus, traversant ensuite l'os de la gencive pour envahir finalement, par continuité, la muqueuse gingivale...

Résidente : Aviez-vous des doutes quant au diagnostic de carcinome verruqueux ?

Pathologiste : Nous étions absolument certains. Mais comme nous voulions publier le cas...

Résidente : En avez-vous eu d'autres depuis ?

Pathologiste : Je dois avouer que vingt-quatre ans, plusieurs cheveux gris et quelques feuilles volantes plus tard, c'est encore et toujours le seul et unique.

Résidente : Vous disiez donc que vous aviez l'intention de le publier...

Pathologiste : C'est pourquoi nous avons voulu faire authentifier notre diagnostic par l'auteur qui avait décrit le carcinome verruqueux pour la première fois en 1947, Lauren V. Ackerman lui-même[2]. Nous lui avons donc expédié tous les documents pertinents : histoire de cas, radiographies, photos macroscopiques, coupes histologiques...

Résidente : Et il a été d'accord ?

Pathologiste : Il nous a répondu : "The pattern of this carcinoma in maxillary sinus is that of verrucous carcinoma on the basis of criteria given in my article. The lesion has pushed its way into the gum. We would not expect this to metastasize."[1]

Résidente : Allons donc ! Pas de métastases !... Les consultants ne manquent décidément jamais une occasion de prophétiser...

Pathologiste : Ne soyez pas sarcastique !... Il avait raison.

Résidente : Comment le savez-vous ?

Pathologiste : J'ai fait la connaissance de ce patient ici même dans mon bureau, le 20 mars 1985. À 78 ans, il consulte encore de temps à autre pour arthrose des mains et de la colonne. Connaissant mon intérêt pour son patient, le docteur L.E. Meilleur*, interniste, est venu me le présenter et je l'en remercie.

Résidente : Comment va-t-il... pas trop ramolli à 78 ans ?

Pathologiste : Très bien et surtout très amusant. Il m'a raconté des histoires émaillées de mots d'esprit...

Résidente : Et le résultat de son opération ?

Pathologiste : Absolument épatant. Rien n'y paraît extérieurement. Même sa voix est normalisée grâce à une prothèse dentaire qui lui sert de palais. Elle est pourvue, à sa face supérieure gauche, d'un éperon énorme qui s'enfonce dans le gouffre creusé par l'absence d'os maxillaire. Il faut le voir pour le croire.

Résidente : Et aucune récidive ?

Pathologiste : Évidemment aucune.

Résidente : Incroyable... vingt-quatre ans plus tard... à 78 ans !...

Pathologiste : Au fait... Excusez cette "petite" digression... Qu'est-ce qui me vaut le plaisir de votre visite ?...

Remerciements

L'auteur remercie le service d'illustration médicale de l'Hôtel-Dieu de Montréal et M^lle^ Pierrette Pépin, secrétaire médicale.

Bibliographie

1.Ackerman L.V. : Communication personnelle, le 3 mars 1961.

2.Ackerman L.V. : Verrucous Carcinoma of the oral cavity. Am. J. Pathol., 1947 : 23 : 866.

COMPRIMÉS

entrophen*

(comprimés d'acide acétylsalicylique, USP)
Anti-inflammatoire et analgésique
Inhibiteur de l'agrégation plaquettaire

DESCRIPTION

ENTROPHEN* est un comprimé entérosoluble d'acide acétylsalicylique enrobé de POLYMÈRE 37*. Des études cliniques ont démontré que l'acide acétylsalicylique (AAS) enrobé de POLYMÈRE 37* réduit ou élimine le risque d'irritation gastrique pendant une salicylothérapie intensive et de longue durée.

INDICATIONS

ENTROPHEN* est indiqué lorsque l'intolérance gastrique à l'AAS est un problème.
ENTROPHEN* est indiqué pour le soulagement des symptômes des affections suivantes:
Arthrose
Polyarthrite rhumatoïde
Spondylarthrite
Bursite
et autres formes de rhumatisme
Troubles de l'appareil locomoteur
Dans le rhumatisme articulaire aigu, toutefois, il faut administrer conjointement de la pénicilline et tout autre médicament approprié.
ENTROPHEN* est également indiqué pour diminuer le risque de récidives d'accident ischémique transitoire ou d'accident cérébrovasculaire chez les hommes ayant des antécédents d'ischémie cérébrale transitoire par embole de plaquettes et de fibrine.

CONTRE-INDICATIONS

Allergie aux ingrédients
Ulcère gastro-duodénal évolutif
Réaction de bronchospasme à l'AAS ou aux anti-inflammatoires non stéroïdiens

MISE EN GARDE

Afin d'éviter toute intoxication accidentelle, on doit conserver les préparations renfermant de l'acide acétylsalicylique hors de la portée des enfants.

PRÉCAUTIONS

On doit administrer avec prudence les préparations qui renferment des salicylés aux personnes qui souffrent d'asthme, d'allergies ou qui ont des antécédents d'ulcération gastro-intestinale ainsi qu'à celles qui ont des tendances aux saignements ou qui souffrent d'hypoprothrombinémie ou d'une anémie importante.
Les salicylés peuvent modifier les résultats de tests de la fonction thyroïdienne. De rares cas d'hépatite aiguë chez des sujets présentant une salicylémie au-dessus de 25 mg/100 mL et atteints de lupus érythémateux disséminé et de polyarthrite rhumatoïde juvénile ont été rapportés. Les patients se sont rétablis après le retrait du médicament.

Administration durant la grossesse

L'administration de fortes doses d'AAS (3 g par jour) durant la grossesse peut prolonger la gestation et la parturition.
En raison de la possibilité d'effets défavorables chez le nouveau-né et des pertes sanguines que peut encourir la mère, il ne faut pas administrer d'AAS au cours des trois derniers mois de la grossesse.

Interactions médicamenteuses

Quand ENTROPHEN* est prescrit de pair avec des anticoagulants, il faut user de prudence car l'AAS peut potentialiser l'action de ces derniers.
Les salicylés peuvent aussi potentialiser les effets des hypoglycémiants de la catégorie des sulfonylurées. De fortes doses de salicylés peuvent entraîner de l'hypoglycémie et modifier les besoins du diabétique en insuline.
Les salicylés peuvent diminuer la clearance de l'acide urique et ainsi diminuer les effets uricosuriques du probénécide, de la sulfinpyrazone et de la phénylbutazone.
L'excrétion de sodium que produit la spironolactone peut décroître en présence de salicylés. Les salicylés ralentissent également l'élimination rénale du méthotrexate.

RÉACTIONS DÉFAVORABLES

Réactions gastro-intestinales: nausées, vomissements, diarrhée, saignements gastro-intestinaux et ulcération. Réactions auditives: tinnitus, vertige, surdité. Réactions hématologiques: leucopénie, thrombopénie, purpura. Réactions allergiques et dermatologiques: urticaire, oedème angioneurotique, prurit, éruptions cutanées diverses, asthme et anaphylaxie. Réactions diverses: hépatite toxique aiguë réversible, confusion mentale, somnolence, sudation et soif.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Effet analgésique et antipyrétique

Administrer jusqu'à 2,925 g par jour au besoin.

Effet anti-inflammatoire

La méthode habituelle qui permet d'obtenir une salicylémie anti-inflammatoire efficace de 20 à 25 mg pour cent consiste à déterminer la posologie en amorçant le traitement au moyen de 2,6 à 3,9 g par jour compte tenu de la taille, de l'âge et du sexe du patient. S'il y a lieu, on ajuste graduellement la posologie en l'augmentant de 0,65 g par jour jusqu'à ce qu'il se produise des symptômes de salicylisme, par exemple des symptômes auditifs.
Alors, on réduit la posologie de 0,65 g par jour jusqu'à disparition de ces symptômes et on maintient ce régime aussi longtemps que cela se révèle nécessaire. L'administration intermittente n'est pas efficace.
On considère qu'un régime posologique continu de 0,65 g quatre fois par jour constitue la dose minimale chez les adultes.
L'administration d'ENTROPHEN* doit se faire en quatre prises quotidiennes. Afin que le soulagement se prolonge pendant la nuit et jusqu'au petit matin, la dernière prise doit avoir lieu au coucher.

Rhumatisme articulaire aigu

On recommande une posologie quotidienne totale de 100 mg par kilogramme de poids, administrée en doses fractionnées afin de soulager la douleur, le gonflement et la fièvre.

Attaques ischémiques cérébrales (chez l'homme)

La posologie recommandée est de 1 300 mg par jour (650 mg, deux fois par jour ou 325 mg, quatre fois par jour).

PRÉSENTATION

N° 472 - Le comprimé ENTROPHEN*-15 renferme 975 mg d'acide acétylsalicylique, USP, enrobé de POLYMÈRE 37*. Il est laqué, ovale, de couleur jaune pâle, estampillé FROSST d'un côté et 472 de l'autre. Flacons de 100 et 500.
N° 470 - Le comprimé ENTROPHEN*-10 renferme 650 mg d'acide acétylsalicylique, USP, enrobé de POLYMÈRE 37*. Il est laqué, ovale, de couleur orange, estampillé FROSST d'un côté et 470 de l'autre. Flacons de 100, 500 et 1 000.
N° 438 - Le comprimé ENTROPHEN*-5 renferme 325 mg d'acide acétylsalicylique, USP, enrobé de POLYMÈRE 37*. Il est laqué, rond, brun, estampillé FROSST d'un côté et 438 de l'autre. Flacons de 100, 500 et 1 000.

MONOGRAPHIE SUR DEMANDE

5-801-F

Frosst

MEMBRE ACIM CCPP

C.P. 1005, POINTE-CLAIRE
DORVAL, QUEBEC H9R 4P8

*®Marque déposée

INDEX DES ANNONCEURS

Association des médecins de langue française du Canada 799

Ayerst, Laboratoires
Atromide-S 876

Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée
Asasantine 805-864

Burroughs Wellcome Inc. Division médicale Wellcome
Lanoxin 3e couv.-820

Burroughs Wellcome Inc. Division médicale Wellcome
Sudafed 855

Frosst
Entrophen 800-875

Geigy
Voltaren SR 4e couv.-872

Hoffmann-La Roche Ltée
Lectopam 826-827-828

Hôpital pour enfants de l'Est de l'Ontario
Pédiatre endocrinologue . 871

Hydro-Québec
L'énergie électrique 867

ICI Pharma
Tenormin 842-843-844

Merrell, Produits pharmaceutiques
Seldane 815-816

Parke-Davis Canada Inc.
Lopid 808-809-802

Robins Canada Inc., A.H.
Robaxacet 847

Upjohn du Canada, La compagnie
Ansaid 833-834-835-836

Wyeth Ltée
Ativan 2e couv.-856

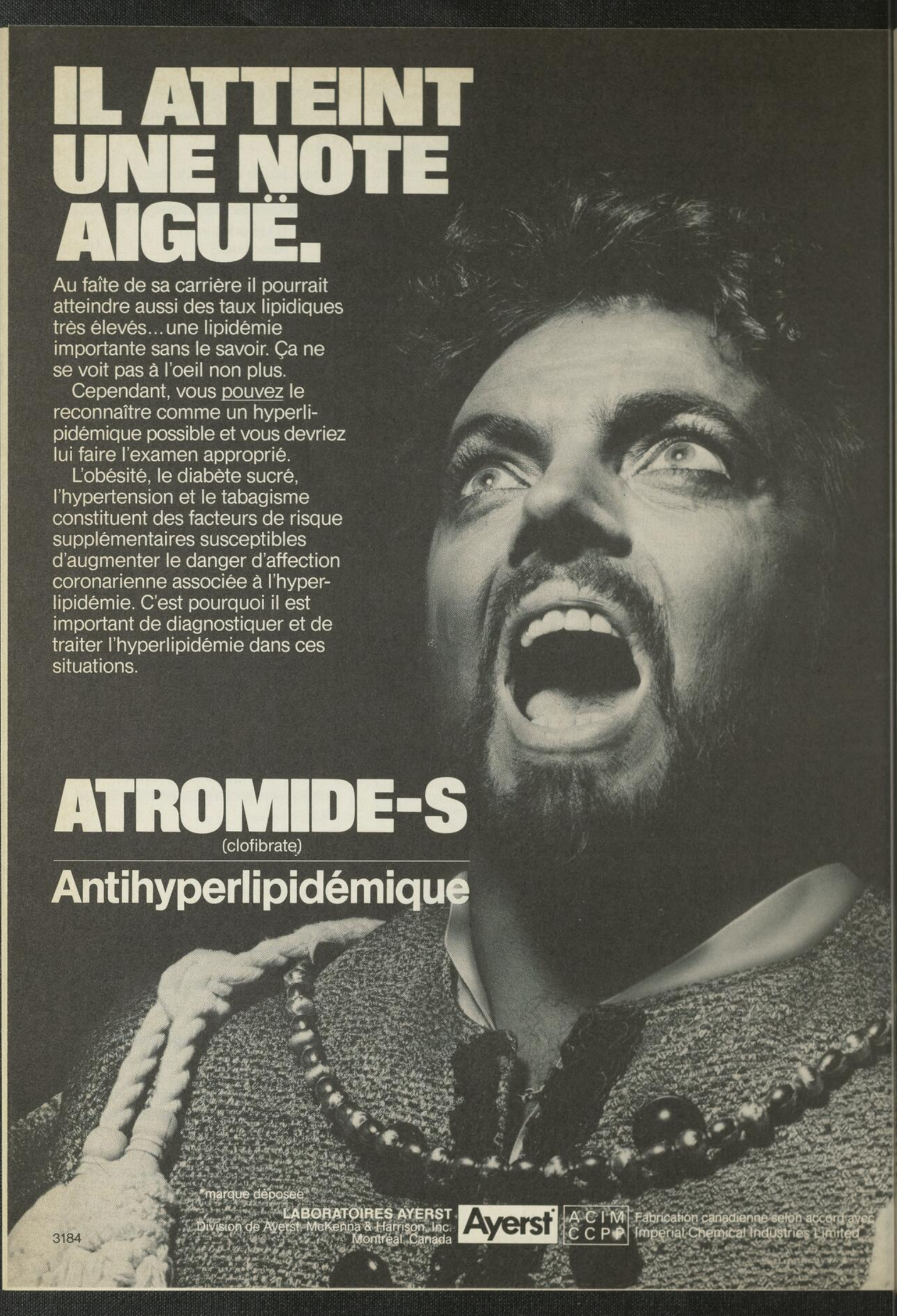
Wyeth Ltée
Min-Ovral 863

IL ATTEINT UNE NOTE AIGUË.

Au faîte de sa carrière il pourrait atteindre aussi des taux lipidiques très élevés... une lipidémie importante sans le savoir. Ça ne se voit pas à l'oeil non plus.

Cependant, vous pouvez le reconnaître comme un hyperlipidémique possible et vous devriez lui faire l'examen approprié.

L'obésité, le diabète sucré, l'hypertension et le tabagisme constituent des facteurs de risque supplémentaires susceptibles d'augmenter le danger d'affection coronarienne associée à l'hyperlipidémie. C'est pourquoi il est important de diagnostiquer et de traiter l'hyperlipidémie dans ces situations.



ATROMIDE-S*

(clofibrate)

Antihyperlipidémique

*marque déposée

LABORATOIRES AYERST
Division de Ayerst, McKenna & Harrison, Inc.
Montréal, Canada

Ayerst

A C I M
C C P P

Fabrication canadienne selon accord avec Imperial Chemical Industries Limited

3184

Un rendez-vous avec l'avenir
Kiosques: ''Homo Bionicus'' en vedette
Congrès de l'A.M.L.F.
Assise annuelles de l'A.M.L.F.C.
De la demi-vie des connaissances
Calendrier des congrès 1986

Octobre 1985
Vol. XVIII, No 10

Rédaction:
Désirée Szucsany
(514) 866-2053

A.M.L.F.C., 1440, rue Ste-Catherine Ouest
bureau 510, Montréal (Québec) H3G 2P9

BULLETIN

Un rendez-vous avec l'avenir

C'est avec honneur et plaisir que l'Association des médecins de langue française du Canada vous invite à participer à son 3e congrès-exposition qui se tiendra au Palais des Congrès de Montréal, du 6 au 9 novembre 1985.

Le thème choisi cette année ne peut être plus d'actualité (TRANSPLANTATIONS — IMPLANTATIONS: AUJOURD'HUI — DEMAIN). Dans ce domaine, la médecine a fait et continue à faire des progrès si rapidement que l'on peut penser dès maintenant à l'existence de ''l'homme bionique''. Il existe également de multiples types d'implants ou de greffes, qui non seulement sauvent des vies mais permettent une meilleure qualité de vie.

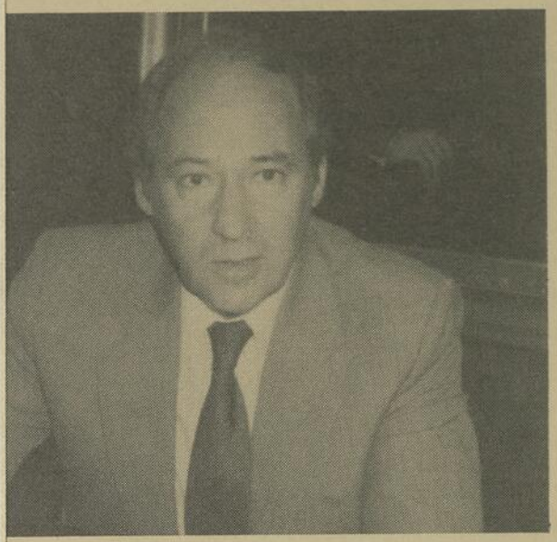
Après la haute technologie en 1983, la biomédication en 1984, l'AMLFC présente en 1985 à tout le corps médical et au grand public, la situation actuelle et future dans le domaine des greffes et des implants.

Les plus grandes sommités dans ce domaine viendront de l'Europe, du Japon, des États-Unis et du Canada pour faire le point sur cette merveille de la médecine d'aujourd'hui. Qu'existe-t-il comme greffes, orthèses ou implants? A-t-on vaincu tous les problèmes de rejet? Quelle est la part de l'industrie dans ce domaine? Quels sont les choix des gouvernements? Qui bénéficie ou peut bénéficier de ces greffes ou implants? Enfin, cette merveilleuse médecine en est-elle à ses débuts ou de nouveaux progrès sont-ils encore possibles?

Déjà le thème du congrès de novembre prochain a suscité un immense intérêt de la part des média d'information, des corps médicaux et paramédicaux et du grand public. C'est une question d'actualité, c'est un aspect de la médecine dont on ne peut ignorer les implications scientifiques, les questions de bioéthique et l'impact financier pour une société. Voilà plus d'une année maintenant, sous la direction du président du 57e congrès de l'A.M.L.F.C., le docteur Serge Carrière (directeur du département de physiologie de l'Université de Montréal et président du Fonds de recherche en santé du Québec) que l'Association prépare ce 3e congrès-exposition scientifique. C'est un rendez-vous et la participation de l'industrie est plus que souhaitée car sans elle, la médecine d'aujourd'hui n'aurait pas atteint ses niveaux actuels d'excellence.

Dr François Lamoureux,
Président
Association des médecins de langue
française du Canada

De la demi-vie des connaissances



Le Dr Augustin Roy, président de la Corporation professionnelle des médecins du Québec.

Le développement des connaissances dans le domaine médical a atteint un rythme exponentiel de croissance au cours des dernières décennies. Aussi la démocratisation de l'information médicale auprès du grand public joue-t-elle un rôle majeur qui consiste à la fois à démystifier la médecine et la haute technologie et à rapprocher la médecine des gens. Le public est alors en mesure d'apprécier le rôle du médecin d'aujourd'hui, de la pratique et de la recherche. Nouvelles théories, découvertes et applications, entretiennent chaque jour la curiosité des professionnels de la santé, qu'il s'agisse de spécialistes ou d'omnipraticiens. Aussi, un congrès-exposition ouvert au grand public est-il une occasion toute désignée de satisfaire la curiosité de tous.

C'est ce qu'a expliqué le Dr Augustin Roy, président de la Corporation professionnelle des médecins du Québec, au cours d'une entrevue qu'il a accordée au *Bulletin.*

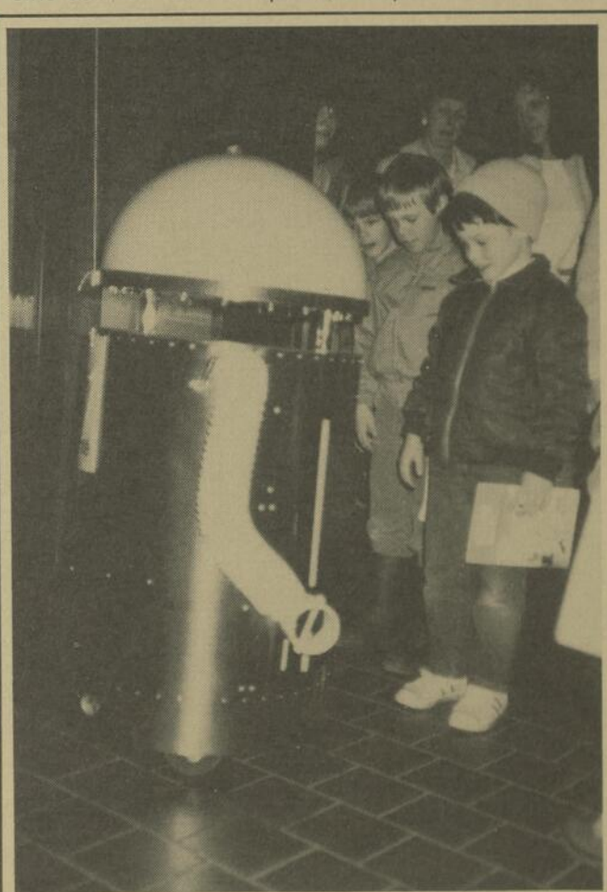
Le Dr Roy est d'avis que l'avenir est au développement de la technologie. ''Dans 20 à 25 ans, on pratiquera une médecine fort différente de celle d'aujourd'hui, tout comme aujourd'hui, on pratique une médecine complètement différente de celle que l'on pratiquait il y a 30 ans,'' poursuit-il.

Il revient au médecin de s'enquérir des nouveaux développements. Cela lui permet de conserver une marge de manoeuvre car il reste beaucoup à découvrir, et d'examiner des théories qui peuvent paraître bizarres, voire farfelues aujourd'hui, et qui démontreront peut-être une certaine valeur dans dix ou quinze ans. Le Dr Roy souligne l'exemple de l'utilisation de l'acupuncture en médecine.

''Le public doit comprendre la difficulté de pratiquer la médecine, apprendre ce qui se fait en médecine et ce que l'on compte faire. Ceux qui consultent le médecin le savent, mais ce n'est pas tout le monde qui a l'occasion de rencontrer un médecin au cours de l'année ou de se rendre à l'hôpital pour bénéficier des développements de la technologie la plus avancée.''

En abordant des thèmes comme l'imagerie médicale, la thérapeutique, et cette année, la transplantation-implantation, et de les présenter au public et aux médecins, est une initiative qui a des retombées importantes pour tous. Elle stimule la collaboration, le support et l'appui du public au cours des campagnes de souscription. Les médecins sont conscients qu'il est important de se tenir au courant des développements qui surviennent dans les champs où ils n'exercent pas nécessairement. Par exemple, il est intéressant pour un psychiatre de discuter avec un confrère expert en transplantation cardiaque, en greffe du foie ou du pancréas. Ceci est vrai pour toutes les spécialités, ne serait-ce que pour l'accroissement de la culture générale, et surtout médicale.

''Bien sûr, il n'est pas nécessaire de devenir un spécialiste dans chaque domaine. Cela est pratiquement impossible,'' de commenter le Dr Roy. ''Mais il est vital d'entretenir une ouverture d'esprit afin de voir ce que l'avenir nous réserve, surtout à cette époque où la demie-vie des connaissances varie en fonction de changements rapides. Dans de telles conditions, se complaire dans l'ignorance, qui est la négation même de l'avancement, est une faute majeure. ''La curiosité des enfants et des adolescents doit être conservée à l'âge adulte. C'est d'ailleurs ce qui conserve jeune'', de conclure le Dr Roy. Et en santé? sommes-nous tentés d'ajouter.



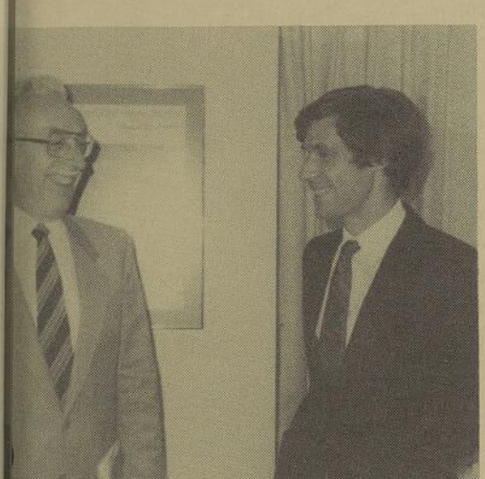
Un robot arpentera les allées de l'exposition qui se déroulera les 7, 8 et 9 novembre prochains au Palais des Congrès, et répondra aux questions du public relatives au thème du Congrès: Transplantation-Implantation.

KIOSQUES:

"HOMO BIONICUS" EN VEDETTE

L'"Homo Bionicus" sera présent au Congrès-exposition de l'A.M.L.F.C. Ne cherchez pas la définition de Homo Bionicus dans le dictionnaire, ni dans les encyclopédies, ni dans la littérature médicale. Ce terme relève encore de la fiction. Toutefois, l'"homo Bionicus" sera facile à repérer en visitant les 20 kiosques consacrés aux diverses applications nées des recherches en transplantation et implantation.

On estime à 200,000, le nombre de visiteurs provenant du grand public, qui se déplaceront pour obtenir toutes les informations sur les greffes et les implants. Soulignons aussi que 45 médecins seront sur place pour répondre aux questions. Le Bulletin vous livre les thèmes de chaque kiosque au cours des pages qui suivent.





KIOSQUE 1: ***La médecine et les nouvelles technologies***

Kiosque expliquant l'utilisation des machines numériques et la fixation des prothèses internes

Responsable: Docteur Gilbert Drouin
Institut de réadaptation de Montréal (Montréal)

KIOSQUE 2: ***A.M.L.F.C.***

Kiosque de l'A.M.L.F.C.

Responsable: Docteur François Lamoureux
Président de l'A.M.L.F.C.
Hôpital Notre-Dame (Montréal)

KIOSQUE 3: ***L'embryon humain: d'où et jusqu'où***

Kiosque mettant en relief le fertilisation ''in vitro'' et la fertilisation ''in vivo''

Responsable: Docteur Jacques E. Rioux
Centre Hospitalier Universitaire Laval (Québec)

KIOSQUE 4: ***La réponse immunitaire: clef de voûte***

La pharmacologie clinique et la réponse immunitaire.

Responsable: Docteur Ronald D. Guttmann
Hôpital Royal Victoria (Montréal)

KIOSQUE 5: ***Greffer la vie***

Kiosque exposant la nécessité des dons d'organes. Ce que font les organismes responsables avec les organes prélevés. Comment donner.

Responsable: Docteur Jacques Corman
Métro-Transplantations
Hôpital Notre-Dame (Montréal)

KIOSQUE 6: ***Vu de mes yeux vu!***

La greffe de la cornée, une banque d'yeux et prospectives en matière de vision.

Responsable: Docteur Jacques Lemire
(Montréal)

KIOSQUE 7: ***Évolution des implants en orthopédie***

Les implants en orthopédie tels qu'illustrés par certains appareils

Responsable: Docteur Charles-Hilaire Rivard
Hôpital Ste-Justine (Montréal)

KIOSQUE 8: ***La réadaptation: Le patient, sa famille, son environnement***

Illustration de prothèses et de programmes de réhabilitation.
Présence de patients sur le site.

Responsable: Docteur Gilbert Drouin
Institut de réadaptation de Montréal (Montréal)









KIOSQUE 9: *Le rein artificiel et humain*

Explications et illustrations entourant les dialyses.
Responsable: Docteur Louis Lapierre
Hôpital Notre-Dame (Montréal)

KIOSQUE 10: *L'ouïe bionique*

Exposition concernant les récents développements en matière d'audition: Les implants cochléaires, le couplage informatique, etc.
Responsable: Docteur Pierre Ferron
Hôpital Hôtel-Dieu (Montréal)

KIOSQUE 11: *Le coeur mécanique*

Modèle démonstrateur sur place d'un coeur artificiel. Autres technologies également: la greffe cardiaque, le coeur de babouin.
Responsable: Docteur Régent Luc Beaudet
Hôpital Notre-Dame (Montréal)

KIOSQUE 12: *Les implants dentaires*

Explication de la technique et les résultats de tels implants.
Responsable: Docteur James P. Lund
Faculté de médecine dentaire
Université de Montréal (Montréal)

KIOSQUE 13: *La santé: un virage à ne pas manquer.*

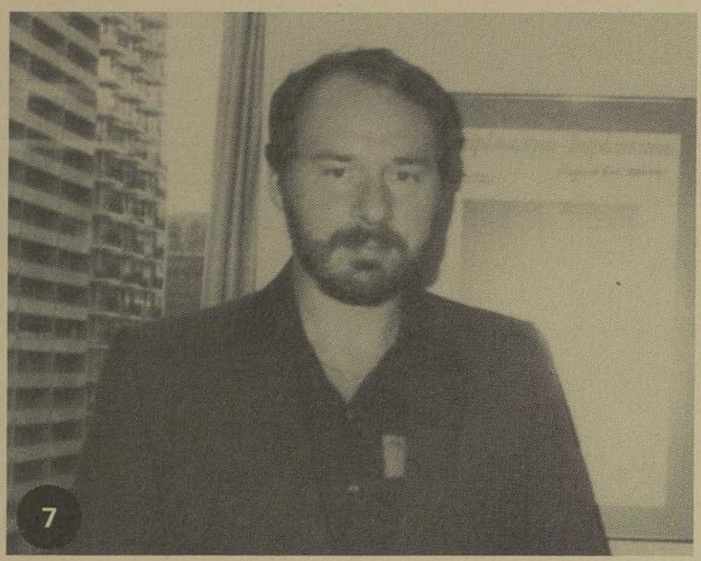
Kiosque exposant divers aspects de la promotion de la santé et couvrant la plupart des sujets exposés dans d'autres kiosques: maladies du coeur, du rein, de l'appareil locomoteur, etc. Il fera ressortir une approche positive de la santé.
Responsable: Docteur Madeleine Blanchet
Conseil des Affaires sociales et de la famille (Québec)

KIOSQUE 14: *La bioéthique et les conflits de valeurs.*

Kiosque exposant les problèmes reliés à l'éthique: accessibilité, consentement, légalité, légitimité, etc.
Responsable: Docteur David Roy
Centre de bioéthique
Institut de recherches cliniques de Montréal

KIOSQUE 15: *Les dessous de la chirurgie plastique*

Applications et techniques entourant l'utilisation des greffes cutanées et de tous les matériaux systématiques de reconstruction.
Responsable: Docteur Jacques Papillon
Hôpital Hôtel-Dieu (Montréal)





1 – Gauche à droite:
Docteur Jacques Lemire,
kiosque: "Vu de mes yeux vu!"
Docteur Pierre Duplessis

2 – Docteur André Boyer et
Madame Luce Miron,
représentante de Métro-Transplantation

3 – Gauche à droite:
Monsieur Serge Tourangeau,
président de Novamed
Madame Francine Carmichael
Docteur Pierre Ferron
Kiosque: "L'ouïe bionique"

4 – Gauche à droite:
Docteur A.J. Camarda
Docteur James P. Lund
Docteur W.D. Donohue
Kiosque: "Les implants dentaires"

5 – Gauche à droite:
Monsieur Daniel Marceau,
kiosque: "Les vaisseaux sanguins"
Madame Marie-Claude de Billy,
kiosque: "La santé, un virage
à ne pas manquer"
Monsieur Gérard Donnely

6 – Gauche à droite:
Claude Lemay, Medtronic
Electra Baril et docteur David Roy,
kiosque: "La Bioéthique et
les conflits de valeurs"

7 – Docteur Wilhelm B. Pellemans
Kiosque: "Les dessous de la chirurgie
plastique" avec le docteur Jacques Papillon

8 – Gauche à droite:
Docteur Gilbert Drouin
Madame Marlène Danaï,
kiosque: Les Amputés de Guerre
Docteur Charles-Hilaire Rivard

9 – Gauche à droite:
Monsieur Maurice Thouin
Madame Mary Snook
Monsieur Michel Aurtoniche
de: Exposervice Standard Inc.

KIOSQUE 16: ***Transplantation hépatique***

Description du rôle du foie et de la greffe hépatique à ce jour.
Responsable: Docteur Pierre Daloze
Pavillon Louis-Charles Simard (Montréal)

KIOSQUE 17: ***Les substituts artériels***

État des prothèses vasculaires à ce jour.
Responsable: Docteur Robert Guidoin
Laboratoire de chirurgie expérimentale
Université Laval (Québec)

KIOSQUE 18: ***La cardiostimulation et ses plus récents développements***

Responsable: Monsieur Claude Lemay
Medtronic

KIOSQUE 19: ***Les amputés de guerre du Canada***

Responsable: Madame Marlène Danai
coordonnatrice des services
- Programmes et services offerts par l'Association des Amputés de guerre

KIOSQUE 20: ***Vaut mieux prévenir que guérir***

Kiosque démontrant divers aspects de la prévention: Il illustre, à l'aide des sujets de quelques-uns des autres kiosques, un mode de vie préventif.
Responsables: Drs Roberto Iglesias D.S.C. Sherbrooke et
Richard Lessard, Cité de la Santé, Laval



45ième Congrès français de médecine



Abside de Notre-Dame. Dessin de Thérond, d'après nature.

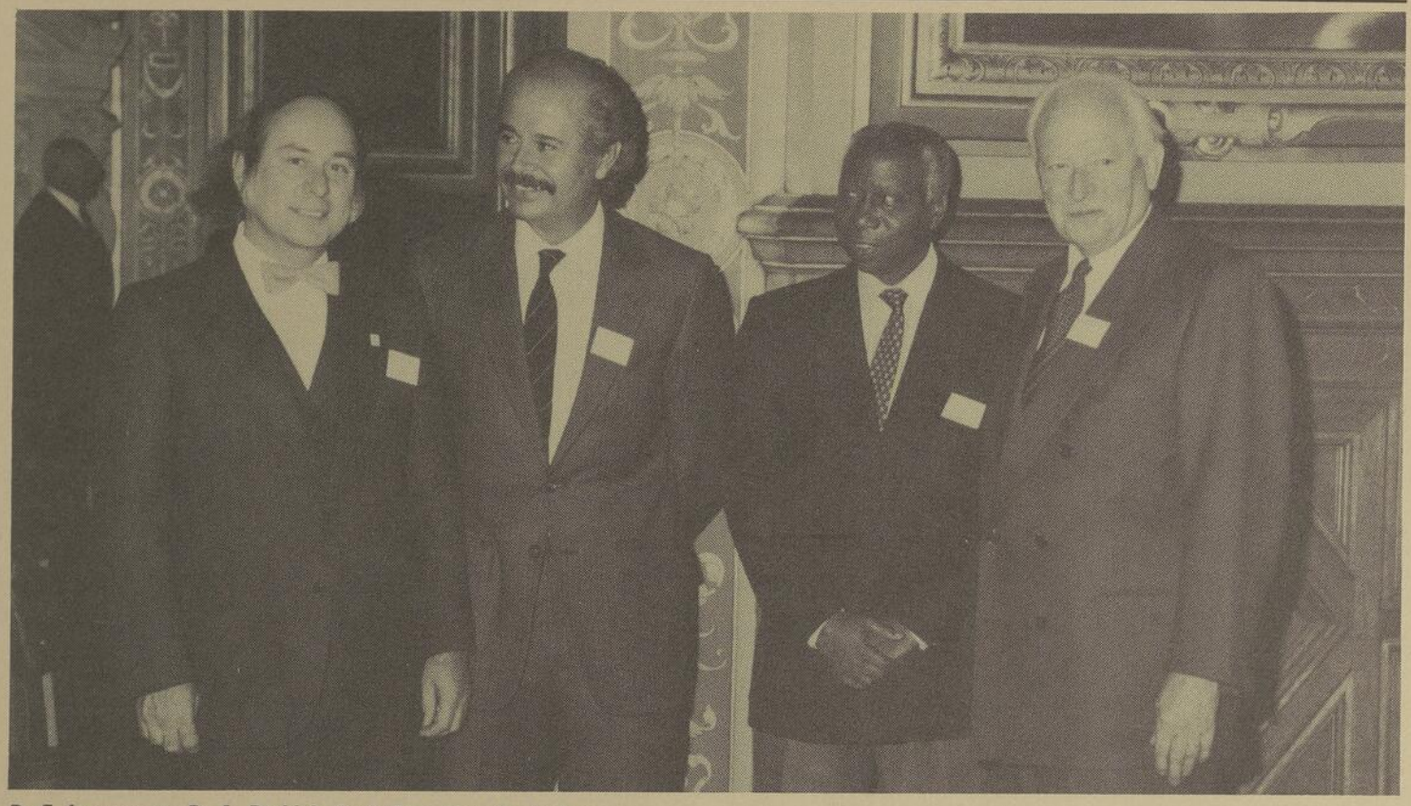
Le traitement actuel de l'infarctus myocardique à la phase aiguë, les polyglobulies, les progrès récents en immunopathologie et les risques de la radiothérapie et de la chimiothérapie ont fait l'objet de conférences présentées au cours du 45e Congrès français de médecine, qui s'est déroulé à Paris, les 16, 17 et 18 septembre derniers.

Le Congrès a également été le théâtre de plusieurs manifestations auxquelles ont participé les délégués et les membres de l'A.M.L.F.C. Soulignons que ce Congrès a été l'occasion de conclure une entente entre le Concours médical, revue hebdomadaire française de formation médicale continue, occupant le 1er rang de diffusion en France et tirée à 55,000 exemplaires et l'Union médicale du Canada, 1ère revue médicale mensuelle d'expression française en Amérique du Nord, tirée à 14,000 exemplaires. Dans un avenir rapproché, des auteurs français et canadiens verront leurs articles publiés chaque mois dans le Concours médical et l'U.M.C., dans le but de permettre une plus grande diffusion.

Au cours de la réception des congressistes à l'Hôtel de Ville de Paris, les Drs. I. Diopmar, doyen de la faculté de médecine du Sénégal, A. Berbich, doyen de la fac. de médecine de Rabbat, Jacques Debray, président du 45e Congrès français de médecine, et François Lamoureux, président de l'A.M.L.F.C. ont reçu la médaille de la ville de Paris, accompagnée d'un diplôme en reconnaissance pour leur apport à la diffusion de la médecine d'expression française. Le sénateur François Colet, représentait le maire de Paris, M. Jacques Chirac.

Une réception organisée en l'honneur de tous les membres de l'A.M.L.F.C. et de 200 invités a également eu lieu au Centre culturel canadien, offerte par le gouvernement du Canada.

Les délégués de l'A.M.L.F.C. ont également rencontré les représentants de Métropolis, une association mondiale des métropoles, à laquelle s'est jointe l'A.M.L.F.C. le 19 avril dernier, à Montréal, dans le but de chercher des solutions aux problèmes reliés à la santé en milieu urbain. Les centres sociaux de Métropolis sont: New York, (Amérique du Nord); Londres (Europe); Tokyo (Asie); et Buenos Aires (Amérique du Sud).



Dr F. Lamoureux; Dr A. Berbich; Dr I. Diop Mar; Dr J. Debray





Gauche à droite: Docteur François Lamoureux, Sénateur François Colet



Gauche à droite: Baron Simon-Pierre Nothomb, Docteur François Lamoureux, Monsieur Fred Bild, ministre plein-potentiaire – Ambassade du Canada, Madame Yoland Guérard, Docteur Bernard Leduc, Monsieur Yoland Guérard, directeur du centre culturel canadien à Paris

















1 — Gauche à droite:
Docteur François Lamoureux
Docteur Luc Larivée
Sénateur François Colet, Paris
Professeur I Diop Mar · Dakar
Gilles Lemaire, premier secrétaire · Ambassade du Canada

2 — Gauche à droite:
Docteur François Lamoureux
Madame Marcel Cadotte
Docteur Marcel Cadotte
Docteur Nicole Desjarlais, Paris
Docteur Charles Bruneau, Paris
Docteur Claude Hamonet, Paris

3 — Gauche à droite:
Docteur François Lamoureux
Brigit Philips, journaliste de la Presse canadienne à Paris

4 — Gauche à droite:
Docteur Bernard Leduc
Docteur Madeleine Derome-Tremblay, présidente de la Compagnie Servier
Docteur Brigitte Riveline, directeur médical · Servier Amérique
Docteur André Boyer

5 — Gauche à droite:
Monsieur Fredy Petitpas, Président-Directeur général · Sogec-Lavalin
Docteur André Boyer
Professeur André Bel, secrétaire de l'AMLF · Paris
Docteur Jean-Marc Dumas
Docteur Suzanne Lamarre
Madame André Boyer

45e congrès · Paris
Kiosque AMLFC · Union médicale du Canada

6 — Gauche à droite:
Docteur René Lamontagne
Docteur André Boyer
Docteur Jean-Marc Dumas
Docteur Marcel Cadotte
Docteur Victor Bardagi
Docteur Luc Larivée

7 — Gauche à droite:
Docteur Claude Lambert, Waterloo, Ontario
Madame Claude Lambert
Docteur Jean-Marie Tissot, Loretteville, Québec
Madame André Bédard
Docteur André Bédard, Chicoutimi, Québec

8 — Centre culturel canadien— Paris: réception
Gauche à droite:
Docteur Germain Morin
Madame Jean-Guy Bibeau
Docteur Pierre Forget
Membre-AMLFC, Saint-Hyacinthe
Madame Louise Forget
Docteur Jean-Guy Bibeau
Madame et monsieur Léo Bibeau · Membre AMLFC, Saint-Hyacinthe

















9 — Salle de conférence du Concours Médical
Gauche à droite:
Docteur Marcel Cadotte
Docteur François Lamoureux
Docteur Bernard Leduc
Docteur Hugues Lavallée
Docteur Grégoire Bégin
Docteur Victor Bardagi
Docteur Jacques Jacques Pouletty
Docteur André Boyer
Docteur Claude Lambert

10 — Gauche à droite:
Docteur Marcel Cadotte, rédacteur en chef de l'Union médicale du Canada et le docteur C. Koupernik, président du comité éditorial du "Concours Médical"

11 — Gauche à droite:
Gilles Lemaire, premier secrétaire de l'Ambassade du Canada à Paris
Docteur Bernard Leduc
Docteur François Lamoureux
Gilles Duguay, ministre aux affaires publiques — Ambassade du Canada à Paris

12 — Gauche à droite:
Docteur Lorraine Trempe, prés. comité congrès-voyages
Monsieur André Malavoy
Madame Michèle Liegeon — A.I.R.M.E.C.
Madame Marielle Rinfret — Agence Malavoy

13 — Gauche à droite:
Docteur François Lamoureux
Madame Marianne Anache, chargée du secrétariat de "Métropolis" 84
Docteur William Dab de l'ORS
Docteur André Boyer
Docteur Bernard Leduc
Madame Ruth Ferry, directeur de l'Observatoire Régional de Santé de l'Ile, France
Docteur Denis Bucquet de l'ORS

14 — Membres du conseil d'administration de l'AMLFC et du Concours Médical

15 — Madame Danièle Viscardi Secrétaire administrative du 45e Congrès Français de Médecine à Paris

16 — Dr André Boyer
Mme Adrienne Clarkson, agent général de la maison de l'Ontario à Paris

Calendrier des voyages et des congrès 1986

GUADELOUPE, Congrès de la SMAG, 15 au 19 avril 1986
CHINE, avril-mai 1986
FRANCE (Lyon) Médecine d'Urgence-réanimation, 1er septembre 1986
FRANCE (Paris) Pneumologie, 3 au 6 septembre 1986
FRANCE (Paris) Entretiens de Bichat, fin septembre-début octobre 1986
ISRAËL (Tel-Aviv) Psychiatrie/Droit 16 au 21 février
MONACO (Monte-Carlo) Cardiologie 19 au 21 juin 1986
AUSTRALIE (Sydney) Soins de santé/Lois et éthique, 17 au 21 août 1986
BRESIL (Sao Paulo) Gastroentérologie, 7 au 12 septembre 1986
ITALIE (Rome) Diabétologie, 10 au 14 septembre 1986
USA (Washington D.C.) Cardiologie, 13 au 20 septembre 1986
USA (San Francisco) Psychiatrie, 14 au 19 septembre 1986
FRANCE (Tours) Gynécologie/Obstétrique, 17 au 20 septembre 1986
USA (Washington D.C.) Informatique médicale, 23 au 31 octobre 1986
ITALIE (Sorrente) Femmes médecins, 26 avril au 2 mai 1986

L'A.M.L.F.C. remercie les compagnies qui contribuent à l'élaboration du Congrès-exposition 1985 de l'Association.

Wyeth
Ayerst
Sandoz
Assurances Ste-Marie
Medtronic
Merck Frosst Canada
Maurice Simard-Imprimeur
Banque d'Épargne
Laboratoire Nordic
Howmedica
Imprimerie Harpell
Sélection du Reader Digest
Mallinckrodt Canada inc.
Groupe SOBECO

I N V I T A T I O N

A l'occasion de son 57e Congrès-exposition, l'AMLFC invite spécialement les associations, fondations et sociétés dont les objectifs rejoignent ceux de la recherche médicale et de ses applications, relatives à la transplantation-implantation, thème du congrès. La liste suivante ne saurait être exhaustive. Toutes les associations intéressées sont invitées à assister au congrès-exposition qui aura lieu les 7, 8, et 9 novembre prochains au Palais des Congrès.

M. Pierre Desmarais II, président du comité exécutif de la Communauté urbaine de Montréal, inaugurera officiellement l'exposition, jeudi le 7 novembre à 12:00. L'inauguration sera suivie d'une conférence de presse.

Association Canadienne d'Orthopédie
Association Canadienne de Dystrophie Musculaire
Association Canadienne de la Santé Mentale
Association Canadienne de la Santé Publique
Association pour le Rétablissement des Cérébraux-Lésés du Québec
Association des Centres d'Accueils du Québec
Association des Centres de Services Sociaux du Québec
Association des Chirurgiens Dentistes du Québec
Association d'Iliostomie et de Colostomie de Montréal
Association des Départements de Santé Communautaire
Association des Directeurs généraux du Québec
Association des Hôpitaux du Québec
Association des Laryngectomisés du Québec
Association Pulmonaire du Québec
Association Québecoise de la Fibrose Kystique
Fédération des CLSC du Québec
Fondation Canadienne de la Rétinite Pigmentaire
Fondation Canadienne des Maladies du Rein
Fondation Canadienne pour l'Iléite et la Colite
Fondation de la banque d'Yeux du Québec Inc.
Fondation du Diabète Juvénile
Fondation du Québec des Maladies du Coeur
Fondation Épic
Fondation Internationale du Diabète Juvénile
Fondation pour Enfants Diabétiques
Fondation Québecoise du Cancer
Regroupement des Femmes Atteintes du Cancer du Sein
Société Canadienne de Fertilité et d'Andrologie
Société Canadienne de la Sclérose en plaque Division du Québec
Société Canadienne du Cancer
Société de Recherche sur le Cancer
Société pour les Enfants Handicapés du Québec
Société Provinciale des Sourds du Québec Inc.
Société Québecoise des Thérapeutes en Réadaptation Physique

SM

ASSURANCES SAINTE-MARIE INC.

1782 EST, RUE FLEURY, MONTRÉAL, QUÉ. H2C 1T4

Régime d'Assurance collective d'invalidité de longue durée

Le mieux adapté aux besoins des médecins du Québec

INVALIDITÉ TOTALE ET PARTIELLE
• *Sont couvertes : les principales charges de votre pratique médicale.*
INDEXATION DES GAINS
• *Aucune limite d'âge*
AJUSTEMENT AU COÛT DE LA VIE (3%)
• *Aucune limite d'âge*
PRESTATIONS AUX SURVIVANTS
FRAIS GÉNÉRAUX DE BUREAU
MÉDECINS DE MOINS DE 35 ANS,
• *admissibles sans preuve médicale.*

Communiquer avec Claudette Lachance
à Montréal 382-3360
pour les indicatifs régionaux
(418-819-613) 1-800-361-3840

Vous êtes cordialement invité à assister au Colloque Annuel sur la Responsabilité Médicale Le 6 novembre 1985

Présenté par
Assurance Encon Inc.
Assurances Sainte-Marie Inc.
Association des Médecins de Langue Française du Canada



Ordre du jour

14:00 – 14:30
Responsabilité Médicale
L'évolution et pourquoi la spirale ascendante des coûts.
Pierre Grégoire

14:30 – 15:00
Une source fréquente de poursuites
Jacques Nols

15:00 – 15:30
Poursuite
— Quoi faire
— Cheminement
— Règlement: point de vue de l'avocat et du médecin
Vincent O'Donnell

15:30 – 16:00
Comment minimiser les possibilités de poursuite
Jacques Nols

16:00 – 16:30
La responsabilité médicale canadienne deviendra-t-elle semblable à celle de nos voisins américains?
Pierre Grégoire

16:30
Ajournement

Pierre Grégoire est vice-président, section Recherche et Développement, de la firme Assurance ENCON Inc.
Me Jacques Nols est associé de la firme d'avocats Lavery, O'Brien
Me Vincent O'Donnell est associé de la firme d'avocats Lavery, O'Brien

Formulaire d'Inscription (sans frais)

Montréal, le 6 novembre 1985 de 14h à 16h30 au
Palais des Congrès de Montréal, Salle 411
Étage des Congrès, Aile ouest
201 Ave Viger Ouest
Montréal

Nom: _____

Adresse: _____

No. de téléphone: _____

S.V.P. Répondre avant le 20 octobre 1985

INVITATION

Le département de psychiatrie de l'Université de Montréal et le Service de pédopsychiatrie de l'hôpital Notre-Dame vous invite à une journée de formation médicale continue.

Conférencier:
Dr James E. Anthony

Sujet:
Les nouvelles familles: impact sur le développement et la psychopathologie des enfants.

Lieu:
Hôpital Notre-Dame.

Date:
Vendredi le 22 novembre '85.

Heure:
De 9:00 hres a.m. à 16:30 hres p.m.

Prix:
Jusqu'au 23 octobre: 10.00$
Après le 23 octobre: 15.00$
Pour renseignements et inscription appeler:
Dr Louis Legault,
514-876-6968
(le nombre de places est limité)

Assises de l'AMLFC

L'AMLFC tiendra ses assises annuelles le jeudi 7 novembre 1985, de 18h à 20h à la salle 409 du Palais des Congrès de Montréal.

Au programme

- Assemblée générale annuelle des membres
- Assemblée spéciale du conseil général 1984-1985 (élection du conseil d'administration 1985-1986)
- Assemblée annuelle du conseil général 1984-1985
- Assemblée du conseil général 1985-1986
- Assemblée du conseil d'administration 1985-1986

Colloque sur la désinstitutionnalisation en santé mentale:

IMPACT ET RÉALITÉ

Dates: 14 et 15 novembre 1985
Lieu: Auberge du Mont-Gabriel
Mont-Rolland

Les thèmes abordés lors de ce colloque seront:

1- la notion de santé mentale (juin)
2- l'efficacité en réadaptation (juin)
3- la santé mentale des jeunes (août)
4- les ressources alternatives (septembre)
5- les expériences étrangères (novembre)

D'ailleurs, les membres du Comité qui ont travaillé sur ces avis viendront à tour de rôle présenter leur document. Des représentants d'organismes alternatifs seront aussi mis à contribution.

Renseignements:
A.S.P.Q.
550 Sherbrooke, ouest
Tour ouest,
20e étage, Suite 2060
Montréal (Qc)
(514) 842-7400

Coût:	(excluant séjour et repas)
Membre:	$70.00
Non-membre:	$90.00
Étudiant:	$40.00
Retraité:	$40.00
Membre d'organisme bén.	$40.00

INSUFFISANCE CARDIAQUE GLOBALE

LANOXIN (digoxine) prend son rôle à cœur

Le cœur défaillant de M. Sylvain Tremblay va bien à présent. M. Tremblay mène une vie plus active grâce à une chimiothérapie puissante que son médecin lui a prescrite. Malheureusement, de plus en plus de gens souffrent d'insuffisance cardiaque globale de nos jours, surtout parce que notre population prend de l'âge.

C'est pour cela que la digoxine occupe une place plus importante que jamais, à en juger par les données cliniques approfondies qui ont été obtenues.

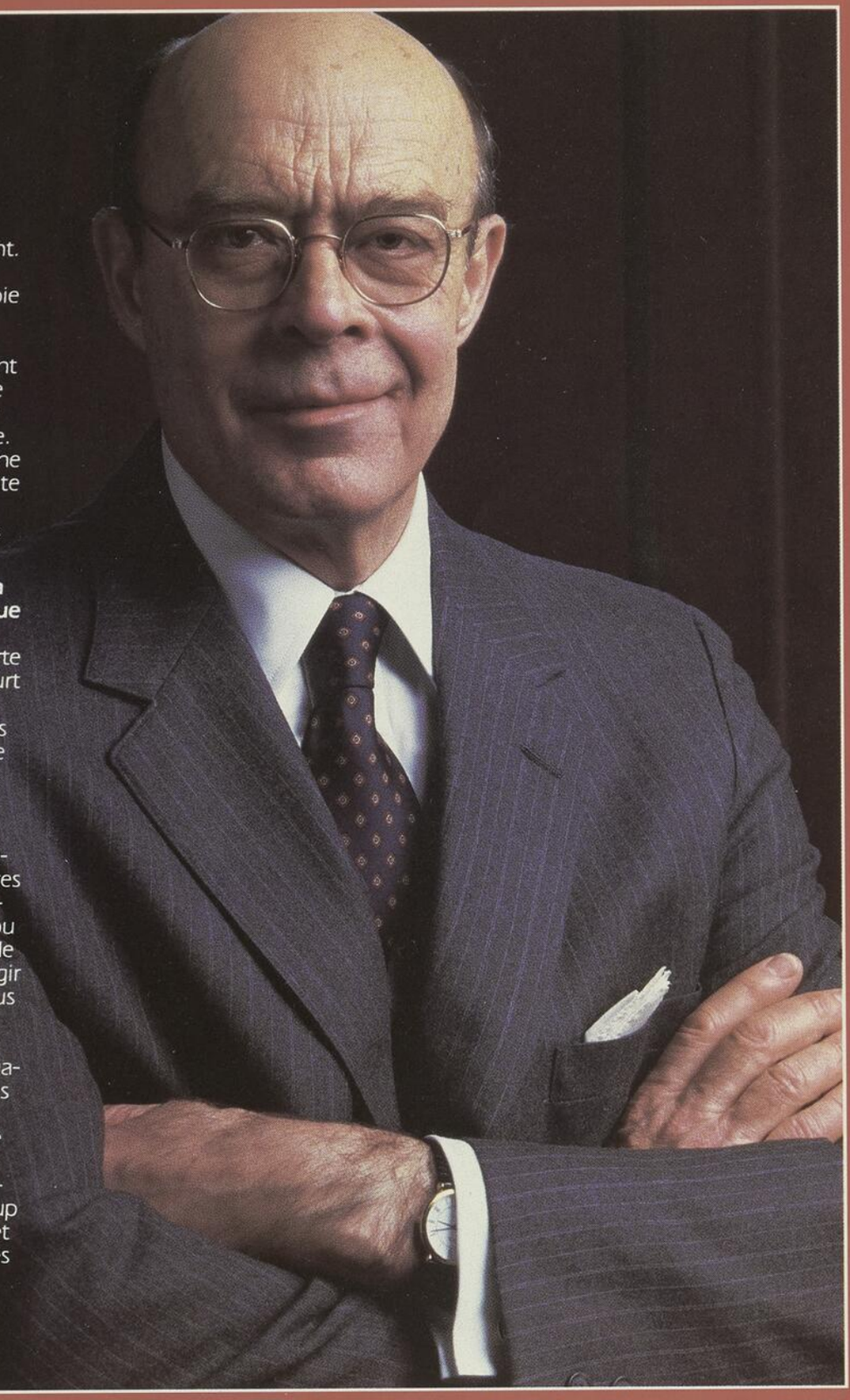
D'abord, à titre de soutien en cas de défaillance myocardique

L'effet direct et indirect de LANOXIN sur le myocarde apporte un soutien inotrope positif à court et long terme. LANOXIN aide également à réduire les troubles caractéristiques de l'insuffisance cardiaque.

Ensuite, à titre de base pour d'autres traitements

Aujourd'hui, l'usage concomitant de LANOXIN avec d'autres produits (pour traiter les insuffisances cardiaques réfractaires ou les fonctions de précharge ou de postcharge du cœur) aide à élargir le champ de protection que vous pouvez offrir à vos malades.

De plus, grâce aux progrès obtenus par le contrôle et l'évaluation des concentrations sériques de digoxine au cours des dix dernières années, les risques de problèmes de toxicité avec le traitement sont grandement réduits, et LANOXIN est beaucoup plus fiable. LANOXIN, encore et toujours, l'un des traitements les plus efficaces qui soient.



LANOXIN*

Un cardiotonique efficace depuis un demi-siècle

*Nom déposé

DIVISION MÉDICALE WELLCOME
BURROUGHS WELLCOME INC.
KIRKLAND, QUÉ.

Renseignements thérapeutiques page 820

W-412

PAAB
CCPP

UN ANTIARTHRITIQUE QUI APPORTE UNE SOLUTION AU PROBLÈME DE "L'HORAIRE DES DOSES."



NOUVEAU VOLTAREN® SR

UNE SEULE PRISE PAR JOUR

100 mg de diclofénac sodique à libération prolongée

SOULAGE 24 HEURES SUR 24 AVEC UNE SEULE PRISE PAR JOUR.*

*Une fois que la dose d'entretien a été établie à 100 mg de Voltaren en doses fractionnées.

PAAB OCPP

Geigy

G-5124

Renseignements thérapeutiques page 872