PER
J-18
EX.2

e en 1872

L'Union Médicale du Canada

Volume 114
Numéro 9
Septembre 1985

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

La Journée d'oncologie de l'Hôtel-Dieu de Québec

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

POUR ENFANTS TYLENOL*

acétaminophène

UNE POSOLOGIE ET UN PROFIL DE SÉCURITÉ AMÉLIORÉS OFFRENT AU MALADE DE PLUS GRANDS AVANTAGES

- Les GOUTTES TYLENOL pour enfants sont maintenant présentées dans une teinte orangée, ce qui permet de mieux distinguer le produit de l'ÉLIXIR . De plus, leur nouvelle saveur de fruits assure une plus grande fidélité thérapeutique.
- L'ÉLIXIR TYLENOL pour enfants est maintenant offert dans une nouvelle concentration de 160 mg/5 mL, ce qui requiert moins d'unités posologiques pour une fidélité thérapeutique accrue et une économie substantielle.

La famille de produits TYLENOL POUR ENFANTS

GOUTTES 80 mg par 0,8 mL

ÉLIXIR 160 mg par 5 mL

COMPRIMÉS À CROQUER
80 mg par comprimé

POUR ENFANTS TYLENOL*

acétaminophène

Plus que jamais, un premier choix logique en pédiatrie

McNEIL

LA COMPAGNIE DE PRODUITS AUX CONSOMMATEURS McNEIL
GUELPH, ONTARIO, N1K 1A5

Renseignements thérapeutiques page 730

* Marque de commerce
© La Compagnie de produits aux consommateurs McNeil 1984

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 9
Septembre 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

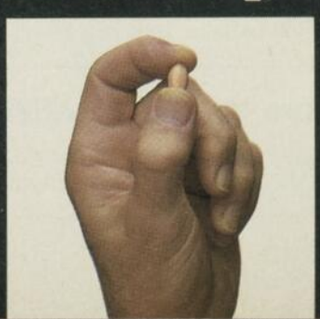
Même si le nombre d'antiarthritiques augmente,

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 797

fondée en 1872

L'Union Médicale du Canada

Volume 114
Numéro 9
Septembre 1985

Notre page couverture

L'Hôtel-Dieu de Québec, premier hôpital au Canada : Son contrat de fondation fut passé le 16 août 1637. Sa fondatrice fut la duchesse d'Aiguillon, nièce du cardinal de Richelieu. Aujourd'hui, l'Hôtel-Dieu de Québec est un des principaux centres de recherche oncologique au Canada.

Tribune éditoriale

La recherche en oncologie 722
Marcel Cadotte

Dossier

Recherche en oncologie à l'Hôtel-Dieu de Québec (Université Laval)

Avant-propos

La Journée d'oncologie de l'Hôtel-Dieu de Québec 722
Luc Bélanger, Georges Demers, Yvan Drolet, Yves Fradet, Antoine Kibrité et Jacques Laverdière

Recherche fondamentale

L'expression des gènes et ses conséquences dans les maladies génétiques 724
Markus Affolter et Adolfo Ruiz-Carrillo

Différenciation et cancer 728
Luc Bélanger

Diversité des cytochromes P-450 hépatiques : rôle dans la cancérogénèse chimique 731
Alan Anderson, William Waithe, Diane Labbé, Markus Affolter et Yves Labelle

La biologie moléculaire des agents intercalaires employés en chimiothérapie des tumeurs 755
Ronald Hancock

Les interactions épithélium-stroma dans la différenciation épithéliale 758
Odette Morin

Nouvelles observations sur la cirrhose hépatique foetale associée à la tyrosinémie héréditaire 762
Henriette Gourdeau, Jean Larochelle, Maurice Bélanger et Luc Bélanger

Cytosquelette, différenciation cellulaire et typage tumoral 765
Normand Marceau, Lucie Germain et Hélène Baribault

Les marqueurs ultrastructuraux et immunocytochimiques des sarcomes des tissus mous 768
Réal Lagacé

La base biologique de la thermothérapie du cancer 781
Jacques Landry

Recherche clinique

Cancer du sein

Récepteurs hormonaux du cancer du sein: analyses préliminaires de 2000 cas 744
Luc Bélanger, Frédéric Veith, Suzanne Bérubé, Jean Talbot, Jeannine Morin, Martin Lemay, Louis Dionne, Roger Poisson et Sandra Legault-Poisson

Test clonogénique et chimiosensibilité du cancer du sein 751
Jacques Huot, Francine Goulet et René Goyette

La radioimmunodétection des tumeurs et son application au staging du cancer du sein....775
L. Lafleur et J. Friede

Cancer de l'appareil uro-génital

Le traitement du cancer localisé de la prostate par implantation d'iode radioactif....737
Yves Fradet, Jacques Laverdière et Louis Beaudoin

Les lésions pré-cancéreuses de la vulve 748
Michel Roy, Guy Bellemare et Suzie Ouellet

Apport de la fluxcytométrie à paramètres multiples à la détection et à l'évaluation des tumeurs vésicales humaines 778
Yves Fradet, Marc Tardif et Carmen Parent-Vaugeois

Hémato-oncologie

Leucémie aiguë lymphoblastique : expérience de 13 années....740
René Blouin, Yvan Drolet, André Lavoie, Pierre Ouellet, Marc Painchaud et Claude Tessier

Radiothérapie

762 cas de cancer du larynx : résultats après 10 ans 786
Jacques Létourneau, Jean Roy et Roger Blais

Radiothérapie de 211 gliomes cérébraux....790
M. Larochelle, P. Chabot, Pierre Martin et Roger Blais

Soins terminaux aux patients cancéreux

La Maison Michel Sarrazin 1975-1985 794
Louis Dionne et Jean-Louis Bonenfant

Lettres au rédacteur

Siler ou Siller ?
Marcel Boisvert....783
Gabrielle Cloutier-Beaudry 783

Le dépistage anténatal des malformations foetales....788
Jean-Martin Laberge

Revue de livres

Médecine de l'adolescence : une médecine spécifique 752

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

Collège Royal des Médecins et Chirurgiens du Canada

Directeur

Bureau des Affaires des Associés

Le Collège recevra à compter de maintenant les candidatures au poste de Directeur du Bureau des affaires des Associés du Collège Royal des Médecins et Chirurgiens du Canada, situé à Ottawa.

Le poste deviendra vacant en août 1986 avec la retraite du présent directeur.

Ce poste de direction au Secrétariat du Collège a été créé en 1976. Faisant rapport au Directeur général, le Directeur des affaires des Associés est responsable de la planification, de l'organisation, de la coordination, de la direction et du contrôle de toutes les activités relevant du Bureau des affaires des Associés, en vue de réaliser les objectifs à court et à long terme du Collège tels que définis par le Bureau du Collège et le Conseil.

Les principales responsabilités du Directeur sont : l'établissement et le maintien de bonnes relations avec les sociétés nationales de spécialistes, dans les domaines d'intérêt mutuel, comme l'éducation médicale continue (ÉMC) et la main-d'oeuvre médicale spécialisée ; l'administration et le développement de programmes d'ÉMC à l'intention des Associés, y compris le programme scientifique de l'assemblée annuelle et les programmes de prix et bourses nationaux et régionaux en ÉMC ; la visite deux fois par année des cinq comités consultatifs régionaux ; le rôle de personne coordonatrice pour les comités permanents : affaires des Associés, éthique biomédicale, main-d'oeuvre médicale et maintien de la compétence.

On s'attend à ce que le Directeur propose des politiques en matière d'ÉMC pour étude par les comités permanents et par le Conseil, politiques qui englobent les méthodes de détection des besoins éducatifs des Associés et de l'évaluation des programmes existants. Il (elle) coordonne aussi les activités du Collège reliées au maintien de la compétence avec celles des facultés de médecine canadiennes, des sociétés nationales de spécialistes, des associations médicales et des autorités provinciales habilitées à accorder le droit d'exercice.

Le travail au Collège offre un environnement stimulant associé à un ensemble attrayant de bénéfices d'appoint. Pour être candidat à ce poste, il faut être un Associé du Collège, posséder de l'expérience en éducation médicale et des connaissances étendues en méthodes de gestion. La maîtrise des deux langues officielles est un atout important.

Les candidatures accompagnées d'un résumé de carrière doivent parvenir avant le 28 février 1986 au :

Directeur général
Collège Royal des Médecins et Chirurgiens du Canada
74, Stanley,
Ottawa (Ontario)
K1M 1P4

fondée en 1872

L'Union Médicale du Canada

Volume 114
Numéro 9
Septembre 1985

Editorial

Research in Oncology 722
Marcel Cadotte

Special Feature

Research in Oncology at the Hôtel-Dieu de Québec (Laval University)

The Annual Oncology Meeting of the Hôtel-Dieu de Québec Medical Center 722
Luc Bélanger, Georges Demers, Yvan Drolet, Yves Fradet, Antoine Kibrité and Jacques Laverdière

Basic Research

Gene Expression and its Implications in Genetic Diseases 724
Markus Affolter and Adolfo Ruiz-Carrillo

Differentiation and Cancer 728
Luc Bélanger

Cytochrome P-450 Diversity: Implications for Chemical Carcinogenesis 731
Alan Anderson, William Waithe, Diane Labbé, Markus Affolter and Yves Labelle

Molecular Biology of Intercalating Agents Used in Tumour Chemotherapy 755
Ronald Hancock

Epithelial-Mesenchymal Interactions in Epithelial Differentiation 758
Odette Morin

New Observations on the Fetal Liver Cirrhosis Associated with Hereditary Tyrosinemia 762
Henriette Gourdeau, Jean Larochelle, Maurice Bélanger and Luc Bélanger

Cytoskeleton, Cell Differentiation and Tumor Cell Typing 765
Normand Marceau, Lucie Germain and Hélène Baribault

Ultrastructural and Immunocytochemical Markers of Soft Tissue Sarcomas 768
Réal Lagacé

Biological Basis for Cancer Treatment by Hyperthermia 781
Jacques Landry

Clinical Research

Breast Cancer

Hormone Receptors in Breast Cancer : Preliminary Analyses on 2000 Cases 744
Luc Bélanger, Frédéric Veith, Suzanne Bérubé, Jean Talbot, Jeannine Morin, Martin Lemay, Louis Dionne, Roger Poisson and Sandra Legault-Poisson

Clonogenic Assay and Chemosensitivity of Breast Cancer 751
Jacques Huot, Francine Goulet and René Goyette

The Radioimmunodetection of Tumors and its Application to the staging of Breast Cancer 775
L. Lafleur and J. Friede

Cancer of the Uro-Genital System

Treatment of Localized Prostate Cancer by Radioactive Iodine Implantation 737
Yves Fradet, Jacques Laverdière and Louis Beaudoin

Precancerous Vulvar Lesions 748
Michel Roy, Guy Bellemare and Suzie Ouellet

Multiparameter Flowcytometry for the Detection and Evaluation of Human Urinary Bladder Tumors ... 778
Yves Fradet, Marc Tardif and Carmen Parent-Vaugeois

Hemato-Oncology

Acute Lymphoblastic Leukemia : Our Experience for the Last 13 years 740
René Blouin, Yvan Drolet, André Lavoie, Pierre Ouellet, Marc Painchaud and Claude Tessier

Radiotherapy

762 Cancers of the Larynx : Results at 10 Years 786
Jacques Létourneau, Jean Roy and Roger Blais

Radiotherapy of 211 Cerebral Gliomas 790
M. Larochelle, P. Chabot, Pierre Martin and Roger Blais

The Care of Terminally Ill Cancer Patients

La Maison Michel Sarrazin 1975-1985 794
Louis Dionne and Jean-Louis Bonenfant

Letters to the Editor

Siler ou Siller ?
Marcel Boisvert 783
Gabrielle Cloutier-Beaudry 783

Antenatal Diagnosis of Correctable Fetal Malformations 788
Jean-Martin Laberge

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

TRIBUNE ÉDITORIALE

Marcel Cadotte

La recherche en oncologie

La présente livraison de l'Union médicale du Canada apporte aux lecteurs une série d'articles tous consacrés à l'oncologie. Ils sont le fruit de nombreux travaux de recherches effectués dans différents services de l'Hôtel-Dieu de Québec et au Centre de recherche en cancérologie de l'Université Laval situé dans ce centre hospitalier.

Le maître d'oeuvre de ce numéro spécial est le docteur Luc Bélanger qui a su stimuler l'intérêt des auteurs dont il a colligé les textes et qui, assisté d'un comité, en a fait une première évaluation afin que ces écrits répondent aux normes strictes de l'Union médicale. Les docteurs Georges Demers, Yvan Drolet, Yves Fradet, Antoine Kibrité et Jacques Laverdière, tous de l'Hôtel-Dieu de Québec, complétaient le comité.

Cette recherche en oncologie est prioritaire. Le cancer, avec les maladies cardio-vasculaires, demeure en notre siècle la grande faucheuse de vies humaines. Les hauts lieux dispensateurs d'octrois devront s'en aviser et continuer à considérer comme indispensable ce type de recherches fondamentales.

La Journée d'oncologie de l'Hôtel-Dieu de Québec a servi de préambule aux travaux hautement scientifiques que les lecteurs trouveront dans les pages qui suivent. Les auteurs ont tous eu la liberté de choix des thèmes à développer. La seule restriction imposée par l'Union médicale du Canada portait sur le nombre de pages et d'illustrations. Ceci respecté, le fond et la forme furent soumis de nouveau à la critique d'un comité de lecture chevronné. Les commentaires des arbitres furent probants quant à l'excellence de ces textes. Les lecteurs intéressés à l'oncologie trouveront donc satisfaction à certains de leurs besoins scientifiques et les étudiants en médecine seront mis au fait des points chauds que débattent les chercheurs-oncologues.

L'Hôtel-Dieu de Québec et l'Université Laval logent au faîte de la recherche oncologique au Québec et la somme de ce numéro spécial en fournit aisément la preuve.

AVANT-PROPOS

Le Comité directeur d'oncologie de l'Hôtel-Dieu de Québec[1]

La Journée d'oncologie de l'Hôtel-Dieu de Québec

L'Hôtel-Dieu de Québec publie pour la première fois les travaux présentés à sa "Journée d'oncologie" annuelle. Cette Journée s'inscrit dans une longue tradition d'activités pédagogiques destinées au corps médico-scientifique de l'institution et à la population médicale périphérique intéressée par l'oncologie.

L'Hôtel-Dieu, doyen des centres médicaux canadiens, fondé en 1639, a depuis l'origine joué un rôle de premier plan et souvent avant-gardiste en oncologie. Depuis ses écoles de chirurgie oncologique et son demi-siècle de radiothérapie, l'Hôtel-Dieu d'aujourd'hui compte quelque vingt oncologues dans tout le spectre des disciplines médicales. Ses vocations supra-institutionnelles sont nombreuses : son centre de radiothérapie, en particulier, dessert l'est du Québec. L'Hôtel-Dieu abrite aussi le "Centre de recherche en cancérologie de l'Université Laval", qui assure l'intégration clinique de développements de pointe en biologie cellulaire et moléculaire du cancer. Les travaux de la Journée 84 rendent compte de cette multidisciplinarité que vit l'Hôtel-Dieu et qui sous-tend la réalité moderne d'un centre anti-cancéreux complet.

Conçue originalement comme tribune d'animation scientifique locale, la Journée d'oncologie veut maintenant élargir son cadre, d'abord par la diffusion de ses travaux dans ce véhicule privilégié que constitue l'Union médicale du Canada, et aussi, à partir de cette année, par une expansion extra-muros de ses participants. Ceci veut contribuer davantage à l'essor collectif en oncologie.

L'Hôtel-Dieu remercie le bureau éditorial de l'Union médicale du Canada d'avoir arbitré et publié sa Journée d'oncologie, une expérience que nous souhaitons renouveler.

1) Luc Bélanger, M.D., président; Georges Demers, M.D.; Yvan Drolet, M.D.; Yves Fradet, M.D.; Antoine Kibrité, M.D.; Jacques Laverdière, M.D.

SUR 24 HEURES, UN AVANTAGE PRÉCIEUX.

Le jour. Le soir. Et la nuit. Pour une prophylaxie efficace de l'angine de poitrine: Nitrong SR.

Grâce à son schéma posologique simple t.i.d., votre patient peut continuer ses activités normales plus facilement qu'avec d'autres dérivés nitriques. Chaque comprimé de Nitrong SR permet de prévenir les crises angineuses, et d'en réduire la fréquence et l'intensité pendant 8 à 10 heures.[1] La forme à désagrégation prolongée aide à obtenir une efficacité et une tolérance soutenues.[2,3]

Le Nitrong SR est la nitroglycérine "8 heures" qui offre à votre patient l'avantage d'une protection de 24 heures: au travail, au repos, et aux loisirs.

RHÔNE-POULENC

Rhône-Poulenc Pharma Inc.
8580 Esplanade
Montréal (Québec)

(nitroglycérine à désagrégation prolongée)

NITRONG® SR

LA NITROGLYCÉRINE "8 HEURES"

Renseignements thérapeutiques page 750

L'expression des gènes et ses conséquences dans les maladies génétiques

Markus Affolter[1] et Adolfo Ruiz-Carrillo[2]

Résumé

Nous discutons brièvement des mécanismes génétiques qui contrôlent la formation de l'ARN messager et comment ils sont concernés dans certaines maladies génétiques. Nous présentons aussi les résultats de nos études sur la régulation de l'expression d'un gène modèle, celui de l'histone H5.

Le phénotype des êtres vivants est largement déterminé par leur matériel génétique, c'est-à-dire l'ADN. Ce dernier consiste en de longues molécules issues de l'enchaînement (la séquence) de quatre composantes élémentaires, les nucléotides, chacun portant une des quatre bases adénine (A), thymine (T), cytosine (C) et guanine (G). C'est en effet la séquence des nucléotides dans l'ADN qui définit la structure des protéines, dont dépendent les fonctions cellulaires. L'ADN sert de gabarit pour la synthèse de l'ARN messager (la "transcription") qui sert lui-même de matrice pour la production des protéines (la "traduction").

Les maladies génétiques, dénombrées à près de 3000, résultent de défauts de l'ADN. Il s'agit souvent d'altérations qui changent le produit génique (la protéine), modifiant ainsi ses propriétés fonctionnelles : c'est le cas par exemple dans l'anémie falciforme où il y a une mutation dans le gène codant de la β-globine. Mais dans d'autres maladies génétiques, ce n'est pas la structure de la protéine comme telle qui est altérée, mais plutôt sa quantité (généralement diminuée). Ces maladies sont dues à des altérations de séquences d'ADN qui contrôlent soit le niveau d'expression d'un gène, soit les modifications post-transcriptionnelles de la molécule d'ARN messager affectant sa structure, sa stabilité ou sa capacité traductionnelle. C'est de ce deuxième type de maladie génétique que nous discutons ici.

Nous rappellerons très sommairement quelques éléments des mécanismes complexes engagés dans la formation des molécules d'ARN messager (pour une discussion plus détaillée, voir réf. 1) et nous illustrerons, avec les thalassémies, comment ils interviennent dans la genèse des maladies génétiques. Nous discuterons brièvement par la suite de nos études sur le contrôle de l'expression d'un gène modèle, celui de l'histone H5 chez le poulet.

Les gènes qui codent pour les protéines sont transcrits par l'enzyme ARN polymérase II. Le site ou débute la transcription est presque toujours précédé, à une distance d'environ 25 nucléotides, d'une région de nucléotides très conservés entre divers gènes, qui a le plus souvent la structure (T) ATA, d'où sa désignation de "boîte TATA" ou "boîte ATA" (fig. 1). Des manipulations génétiques *in vitro* ont montré que la boîte TATA détermine le site et module la fréquence de déclenchement de la transcription. On a trouvé plusieurs types de mutations dans la région de la boîte TATA chez des individus atteints de thalassémie. Dans un cas particulier de β-thalassémie, la séquence ATAAA qui précède le gène de la β-globine, est mutée en ATGAA : ceci cause une diminution de 75 % de l'efficacité de la transcription, résultant en une déficience de β-globine dans les globules rouges[2].

D'autres types de changements génétiques touchent les modifications post-transcriptionnelles de l'ARN prémessager (fig. 1), qui conditionnent sa capacité d'être traduit en protéine. Il semble que la transcription sur un gène donné ne s'arrête pas au dernier nucléotide retrouvé dans l'ARN messager mature. La transcription se termine des centaines et parfois des

1) M.Sc., étudiant gradué au Centre de recherche en cancérologie de l'Université Laval, l'Hôtel-Dieu de Québec ; boursier de l'Institut national du cancer du Canada.

2) Ph.D., professeur adjoint, Centre de recherche en cancérologie de l'Université Laval, l'Hôtel-Dieu de Québec.

Travail subventionné par le Conseil de recherches médicales du Canada et par l'Institut national du cancer du Canada.

Abréviation :

ADN : acide désoxyribonucléique
ARN : acide ribonucléique

Tirés à part :

Markus Affolter, l'Hôtel-Dieu de Québec, 11, côte du Palais, Québec (Québec) G1R 2J6

Article reçu le : *26.2.85*
Avis du comité de lecture le : *10.4.85*
Acceptation définitive le : *13.5.85*

milliers de nucléotides plus loin. Par ailleurs, la séquence du gène qui code pour les acides aminés de la protéine est souvent interrompue par des segments d'ADN appelés "introns" dont la fonction est obscure. Ainsi le produit primaire de la transcription, l'ARN prémessager, est beaucoup plus long que l'ARN messager mature, celui qui sera traduit en protéine. L'ARN prémessager est converti en ARN messager mature dès le début de sa transcription (alors qu'une structure dite "cap" est ajoutée à l'extrémité 5') et plus tard avant son passage du noyau au cytoplasme : la séquence terminale additionnelle est coupée, une queue de poly (A) est ajoutée à l'extrémité 3' de l'ARN messager, les introns sont excisés (épissage) et la molécule subit une méthylation partielle des A.

Dans la grande majorité des cas, la coupure du segment terminal additionnel de la molécule d'ARN prémessager se fait quelques nucléotides en aval d'une séquence très conservée AATAAA : la forte conservation de cet oligonucléotide au cours de l'évolution (comme dans le cas de la boîte TATA) laissait prévoir un rôle possible dans la synthèse ou la maturation des ARN prémessagers. Cette hypothèse est maintenant confirmée par l'existence d'une forme d'α-thalassémie causée par la mutation de la séquence AATAAA en AATAAG : cette mutation cause la maturation aberrante de l'ARN prémessager de l'α-globine[3]. Dans un autre cas, celui d'une forme de β-thalassémie très grave, une mutation interfère avec l'épissage de l'ARN : le changement d'un seul nucléotide situé à une jonction exon-intron bloque complètement la formation d'un ARN messager fonctionnel pour la β-globine[2].

Ces exemples illustrent bien que les maladies génétiques peuvent résulter non seulement de changements dans les séquences d'ADN qui codent pour des protéines, mais également des séquences situées à leur voisinage et qui contrôlent leur expression, aussi bien au niveau transcriptionnel que post-transcriptionnel. La compréhension détaillée de ces mécanismes de régulation génique est donc importante pour cerner complètement le problème des maladies génétiques. Il est clair par ailleurs que ces mécanismes revêtent aussi une importance cruciale dans l'élucidation des processus fondamentaux de la différenciation cellulaire qui devrait nous amener à une meilleure compréhension d'autres grandes maladies, en particulier le cancer.

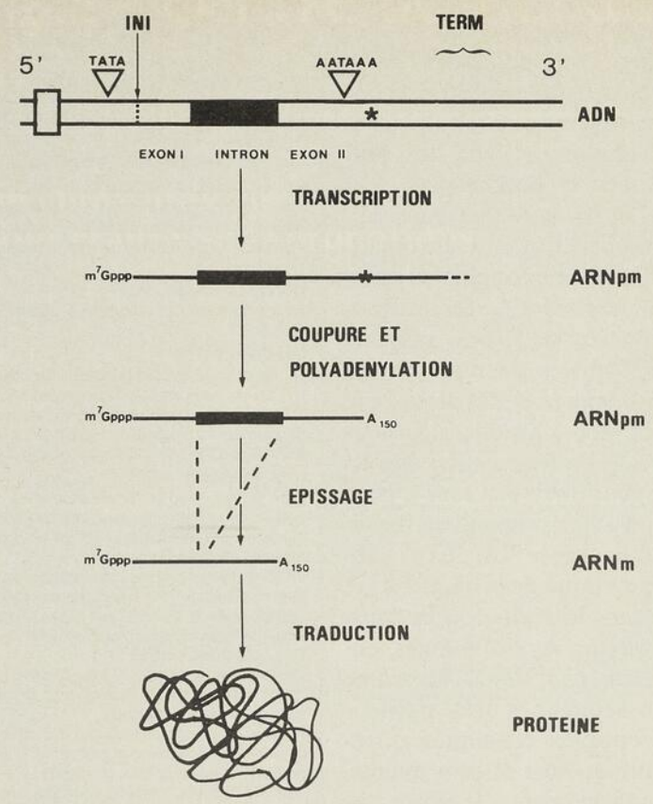


Figure 1 — Principales étapes de l'expression génétique conduisant à la synthèse d'une protéine. La transcription du gène commence (INI) 20 à 30 nucléotides en aval de la boîte TATA ; le carré ouvert symbolise d'autres séquences, en amont de la boîte TATA, qui peuvent influencer le niveau d'expression du gène. Quelques-unes de ces séquences augmentent l'efficacité de la transcription ("séquences amplificatrices") ; d'autres confèrent au gène une régulation hormonale et constitueraient l'endroit où se fixe le complexe hormone-récepteur. Très tôt après le début de la transcription, l'ARN reçoit à son extrémité 5' une structure guanine méthylée (m^7Gppp). Le produit primaire de la transcription, appelé ARN prémessager (ARN pm), est modifié dans le noyau : le segment 3' additionnel est retranché à proximité de la séquence AATAAA(*), des séquences non codantes (introns) sont excisées amenant à proximité l'une de l'autre les séquences (exons) qui codent pour la protéine, une queue de résidus d'A (environ 150) est ajoutée à l'extrémité 3' de l'ARN messager (ARNm), qui est alors transporté au cytoplasme où il est traduit en protéine sur les ribosomes.

Le gène de l'histone H5

Notre modèle pour l'étude de l'expression génique est celui de l'histone H5 du poulet. Ce gène est exprimé uniquement dans la lignée érythroïde et réprimé dans tous les autres types de cellules. Par des techniques de génie génétique, nous avons isolé et amplifié des fragments d'ADN qui contiennent toute la région codante du gène H5 ainsi que plusieurs milliers de nucléotides de part et d'autre de la région codante[4]. Après avoir établi la séquence des nucléotides du gène, nous avons déterminé précisément le site où commence la transcription. Il se trouve dans le voisinage d'une boîte TATA, comme dans la grande majorité de gènes déjà analysés.

Nous avons ensuite cherché à définir le site de terminaison de la transcription. Par analogie avec les procaryotes chez qui la terminaison précoce est un mode important de régulation génique, il est possible que la terminaison ait également un rôle à jouer chez les eucaryotes ; une terminaison défectueuse pourrait peut-être aussi entraîner la transcription inappropriée d'un gène voisin. Nous avons trouvé que la transcription sur le gène H5 ne se termine pas au nucléotide terminal de l'ARN messager mature mais plutôt à quelques centaines de paires de bases plus loin. Ceci semble être une caractéristique de la transcription eucaryote : des observations similaires ont été faites pour d'autres gènes. En analysant en détail les produits primaires de la transcription, qui sont extrêmement instables, nous n'avons pas pu identifier de site de terminaison unique ou bien défini : l'ARN polymérase s'arrête dans une région s'étalant sur plusieurs centaines de nucléotides. Nous concentrons maintenant nos efforts sur les mécanismes qui amènent l'arrêt de la transcription.

Parmi ces mécanismes, il est possible que la structure de la chromatine joue un rôle important. L'ADN n'est pas nu dans le noyau mais sous forme de chromatine, c'est-à-dire d'ADN en complexe avec des protéines, histones et nonhistones. Les gènes actifs au point de vue transcriptionnel ont une structure chromatinienne moins condensée, plus ouverte, que les gènes inactifs. Ceci facilite probablement l'accès de l'ARN polymérase et des facteurs de régulation à l'ADN. En comparant des tissus qui expriment ou non l'histone H5, nous avons trouvé qu'il y a plusieurs endroits flanquant le gène (mais pas dans le gène lui-même) où la chromatine est beaucoup moins condensée. Un de ces sites se trouve à proximité de la boîte TATA et un autre dans la région où la transcription s'arrête. À ces mêmes endroits, ou très proche, l'ADN lui-même montre des séquences très particulières, susceptibles d'adopter différentes conformations[5]. Il sera intéressant de voir maintenant s'il existe une relation causale entre ces deux observations. Il est possible qu'un changement de la conformation d'ADN entraîne une perte partielle d'histones ou d'autres protéines, résultant en une décondensation localisée de la chromatine ce qui facilite l'accès des facteurs de transcription (ARN polymérase, facteurs de terminaison et autres), gouvernant ainsi l'expression du gène. Il est également possible que la condensation de la chromatine elle-même arrête la transcription.

Summary

We briefly discuss genetic mechanisms which control the formation of messenger RNAs and how they can be involved in genetic diseases. We also present some of our studies on the regulation of histone H5 gene expression.

Bibliographie

1.Darnell J.E. Jr : Variety in the level of gene control in eucaryotic cells. Nature, 1982 ; 297 : 365-371.

2.Antonarakis S.E., Irkin S.H., Cheng T.-Ch., Scott A.F., Sexton J.P., Truska S.P., Charache S. et Kazazian H.H. Jr. : β-thalassemia in American Blacks : Novel mutations in the "TATA" box and an acceptor splice site. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1984 ; 81 : 1154-1158.

3.Higgs D.R., Goodbourn S.G.Y., Lamb J., Glegg J.B. et Weatherall D.J. : α-thalassaemia caused by a polyadenylation signal mutation. Nature, 1983 ; 306 : 398-400.

4.Ruiz-Carrillo A., Affolter M. et Renaud J. : Genomic organization of the genes coding for the six main histones of the chicken : complete sequence of the H5 gene. J. Mol. Biol., 1983 ; 170 : 843-859.

5.Ruiz-Carrillo A. : The histone H5 gene is flanked by S1 hypersensitive structures. Nucleic Acid. Res., 1984 ; 12 : 6473-6492.

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

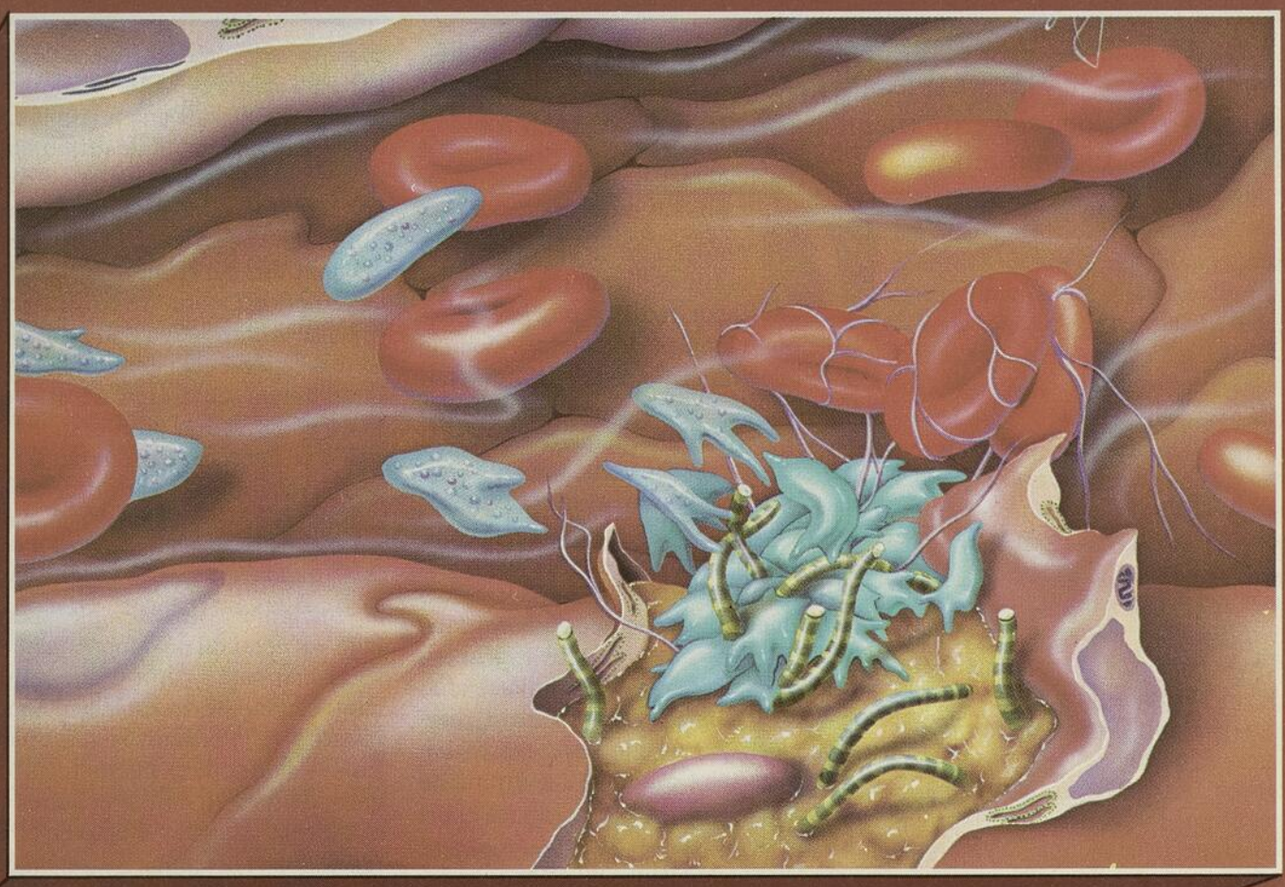
B-042F-84

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 précédente

Différenciation et cancer

Luc Bélanger[1]

Résumé

Les cellules néoplasiques expriment des fonctions de différenciation précoce. La signification biologique de ce phénomène est débattue et son potentiel expérimental illustré dans le système modèle de l'α_1-foetoprotéine.

L'ontogénèse d'un organisme multifonctionnel à partir de l'oeuf fertilisé procède d'expansions clonales divergentes dont le déterminisme est encore mal compris. On distingue, dans ce processus, la détermination cellulaire, qui déclenche et fixe la divergence vers une fonction tissulaire spécialisée, et la différenciation (dans son sens plus strict) qui convertit le progéniteur tissulaire en cellule pleinement spécialisée. Certaines de ces fonctions cellulaires spécialisées sont sélectivement exprimées dans les phases précoces de différenciation : elles sont communément dites "foetales" parce que leur expression survient généralement au cours de l'embryogénèse.

Un des traits phénotypiques les plus remarquables des cellules cancéreuses est la réexpression de ces fonctions de différenciation cellulaire précoce ("les marqueurs oncofoetaux"). Ce phénomène montre qu'il existe un lien entre la différenciation cellulaire et la transformation néoplasique. Il montre également que, pour aussi profondes que soient ses altérations morphologiques, biochimiques et même génétiques, la cellule cancéreuse conserve un phénotype différencié essentiellement normal (à cet égard d'ailleurs, l'interprétation de traits tumoraux "ectopiques" en termes de transdifférenciation ou transdétermination paraît souvent hasardeuse).

L'expression de fonctions immatures par la cellule néoplasique s'interprète comme un bloc ontogénique dans une population de progéniteurs ou comme une "rétrodifférenciation" de cellules matures. Elle soulève l'hypothèse de fond d'une relation causale entre le dérèglement de différenciation et la transformation maligne. Ce dérèglement doit donc impliquer, par définition, une perte actuelle ou potentielle du contrôle de la division cellulaire : cette notion est intuitivement bien établie par la corrélation entre différenciation terminale et suppression mitotique, autant qu'entre "dédifférenciation" et activation proliférative.

L'évidence la plus directe à l'appui d'une relation causale différenciation/cancer est que des cellules néoplasiques exposées à des inducteurs de différenciation perdent souvent leurs caractères de malignité : un exemple spectaculaire est celui du développement d'une souris normale à partir d'une cellule de tératocarcinome transplantée dans un blastocyste[1]. Plusieurs facteurs bien définis - hormones, nucléotides cycliques, dérivés vitaminés et autres - sont également capables d'activer la différenciation et la régularisation mitotique de cellules malignes ; cette approche fait d'ailleurs maintenant partie de l'arsenal thérapeutique anti-néoplasique.

Pour stimulantes que soient ces observations, la théorie différenciation/cancer doit être entendue à sa juste signification. Son rôle causal ne saurait avoir aucune prétention d'universalité : certaines transformations semblent bien résulter d'événements génétiques isolés, l'expression du phénotype "foetal" est mal coordonnée pour un même type tumoral et l'induction dirigée de fonctions tissulaires différenciées peut être dissociée de la dérégulation proliférative. Elle ne présume en rien non plus de l'origine génétique ou épigénétique des néoplasies [bien qu'elle doive s'exercer le plus souvent selon des modes et dans des phases tumorogéni-

1) M.D., Ph.D., professeur agrégé, centre de recherche en cancérologie de l'université Laval, Hôtel-Dieu de Québec, et département de biochimie, faculté de médecine, université Laval.

Travail subventionné par le Conseil de recherches médicales du Canada.

Tirés à part :
Dr Luc Bélanger, Centre de recherche, Hôtel-Dieu de Québec, 11, côte du Palais, Québec (Québec) G1R 2J6.

Article reçu le : *9.4.85*
Avis du comité de lecture le : *6.5.85*
Acceptation définitive le : *30.5.85*

ques de promotion (généralement épigénétique) plutôt que d'initiation (généralement génétique)].

La complexité du phénomène néoplasique vient de ce qu'il rejoint la vie cellulaire dans son ensemble. Le cancer résulte le plus souvent de l'effet cumulatif de lésions fonctionnelles génétiques et épigénétiques, qui entraînent la cellule dans des stades "promoteurs", "pré-néoplasiques", de potentiel prolifératif croissant, jusqu'au seuil critique où un clone cellulaire échappe finalement aux rétrorégulations physiologiques (intra-cellulaires, inter-cellulaires et inter-tissulaires) prolifératives et histostructurales. Le clone maintenant malin, avec son avantage sélectif, continue encore sa progression, compliquée de diversification phénotypique, qui amène la tumeur "avancée" dans de nouvelles dimensions de complexité biologique (et thérapeutique). La solution complète et définitive au problème du cancer devra donc passer par une compréhension profonde et globale de la vie cellulaire. Il est possible, néanmoins, de court-circuiter sa trame fonctionnelle souvent inextricable pour la ramener en deçà du seuil homéostatique, en interceptant un ou quelques mécanismes déterminants dans la transformation : c'est le principe même de la pharmacothérapie anti-néoplasique et la perspective juste dans laquelle considérer la relation différenciation/cancer.

Cette relation doit être rapportée à la réciprocité globale entre maturation cellulaire et potentiel prolifératif : parmi les fonctions de différenciation précoce doivent s'en trouver qui régularisent la division. Sans présumer d'une indissociabilité des fonctions tissulaires et mitotiques de la cellule, les modulations de ses fonctions immatures ("spontanées" ou dirigées, ontogéniques ou oncogéniques) fournissent ainsi le fil conducteur pour identifier soit des mécanismes réplicatifs et/ou carcinogéniques, soit des mécanismes susceptibles de court-circuiter l'anarchie néoplasique, soit des mécanismes d'échappement aux signaux de différenciation.

La découverte des oncogènes cellulaires est, dans ce contexte, transcendante. Cette famille de gènes (peut-être une cinquantaine) constitue la contrepartie cellulaire normale de séquences d'ADN viral transformantes. Leur expression varie selon la détermination et la différenciation des cellules et il semble désormais acquis qu'ils jouent un rôle prépondérant dans le développement et la croissance cellulaires : plusieurs, par exemple, codent des facteurs de croissance, leurs récepteurs, ou leurs effecteurs. L'activation de protooncogènes cellulaires, génétique (mutation, amplification, translocation) ou épigénétique, intervient dans l'histoire naturelle des cancers, particulièrement dans des phases de promotion et de progression et peut-être, parfois, à des stades précoces. De toute évidence, les oncogènes sont une cible cruciale des études de différenciation reliée au cancer.

Les modèles différenciation/cancer développés sur un marqueur "carcino-embryonnaire" sont particulièrement puissants car ils font directement le pont entre les deux ordres biologiques. Le système de l'α-foetoprotéine illustrera comment il peut jouer ce rôle de "fil conducteur" dans les mécanismes qui articulent la biologie cellulaire et moléculaire de la différenciation et du cancer.

Le modèle AFP

L'α_1-foetoprotéine (AFP) est une albumine exprimée par l'hépatocyte immature ("foetal"), supprimée dans l'hépatocyte au stade de différenciation terminale et de quiescence proliférative ("adulte") et réexprimé dans le foie en voie de régénérescence ou de cancérogénèse hépatocytaire. Parmi les marqueurs tumoraux de différenciation cellulaire précoce, l'AFP est celui dont la biologie est la plus approfondie, autant dans son contexte ontogénique que pré-néoplasique et néoplasique. Avec, en plus, une vaste information périphérique sur sa cellule permissive, l'hépatocyte, et des gammes de lignées cellulaires modèles, le système AFP bénéficie d'une base expérimentale très étendue. Sa régulation s'exerce au niveau de la transcription, le mode fondamental de détermination et de différenciation cellulaire, la biologie moléculaire du système est solidement établie et au moins un de ses régulateurs transcriptionnels est déjà bien caractérisé, le récepteur des hormones glucocorticoïdes. Deux situations expérimentales, l'une ontogénique et AFP-suppressive, l'autre pré-néoplasique et AFP-inductive, illustreront comment ce modèle peut pénétrer les mécanismes qui sous-tendent et relient différenciation et néoplasie.

Le foie en développement exposé aux hormones glucocorticoïdes (e.g. dexamethasone) subit une maturation prématurée qui inclut la répression de l'AFP[2] et l'arrêt de prolifération hépatocellulaire. Dans le foie cancéreux, le gène AFP et la prolifération cellulaire sont réfractaires à la suppression hormonale. Le système permet donc d'analyser non seulement les mécanismes de réponse cellulaire normale à un signal de différenciation, mais également les modes d'échappement de la cellule maligne à ce même signal.

Nous avons établi, dans le foie de rat nouveau-né, que le récepteur glucocorticoïde bloque abruptement l'initiation transcriptionnelle du gène AFP, indépendamment de la synthèse protéique[3-4]. Ceci suggère fortement une interaction directe du récepteur avec les régions régulatrices du gène : nous tentons maintenant d'identifier les séquences d'ADN et les effecteurs épigénétiques autres que le récepteur lui-même, engagés dans la conversion fonctionnelle et proliférative du signal hormonal de différenciation. Par ailleurs, l'analyse de variants phénotypiques, sous-clonés d'une même lignée d'hépatome, a montré que la réactivité hormonale du gène AFP est en fait intrinsèquement normale dans la cellule cancéreuse : sa réponse varie simplement selon les fluctuations sous-clonales des niveaux de récepteurs glucocorticoïdes. Cette hétérogénéité fonctionnelle, phénomène de progression tumorale (et source bien comprise d'échecs thérapeutiques des cancers hormono-dépendants), n'explique pas complètement la résistance de l'hépatome à l'action hormonale : même les variants AFP-réactifs maintiennent leur prolifération et leur statut malin. Ceci montre donc qu'il y a dans l'hépatocyte malin (mais pas dans l'hépatocyte normal) un découplage distal entre la réactivité tissulaire et mitotique au signal de différenciation. Nous avons maintenant de bonnes indications qu'au moins un oncogène hépatocytaire, sous régulation glucocorticoïde négative (comme l'AFP) dans le foie en développement, résiste à la suppression hormonale dans les variants d'hépatome AFP-réactifs. La comparaison structurale et fonctionnelle du gène AFP et de ce type d'oncogène permettra donc une approche très pénétrante des mécanismes moléculaires d'échappement néoplasique au facteur de différenciation.

La réactivation transcriptionnelle du gène AFP dans le foie adulte fournit une contrepartie expérimentale privilégiée au système foetal car elle permet de confronter directement des phénomènes d'induction et de régres-

POUR ENFANTS
TYLENOL*
acétaminophène

UN PREMIER CHOIX LOGIQUE

ACTION:
L'acétaminophène est un analgésique et un antipyrétique.

INDICATIONS:
L'acétaminophène TYLENOL* est indiqué pour soulager la douleur et la fièvre. Il est également indiqué comme analgésique-antipyrétique pour le traitement symptomatique du rhume.

CONTRE-INDICATIONS:
Hypersensibilité à l'acétaminophène.

EFFETS SECONDAIRES:
Contrairement aux salicylates, l'acétaminophène ne provoque que rarement l'irritation gastro-intestinale. En cas de rare réaction d'hypersensibilité, cesser de prendre le médicament. L'hypersensibilité se traduit par une éruption cutanée ou de l'urticaire. Absorbé régulièrement, l'acétaminophène a prouvé qu'il entraînait une légère prolongation du temps de prothrombine chez les patients traités aux anticoagulants oraux; cependant, la signification clinique de cet effet n'est pas précise.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE:
La majorité des patients ayant ingéré une dose suffisamment élevée pour provoquer une toxicité hépatique manifestent des symptômes précoces. Cependant, comme il existe des exceptions, il est préférable d'administrer l'antidote le plus tôt possible lorsque l'on soupçonne qu'il y a eu surdosage à l'acétaminophène. Maintenir les mesures de soutien pendant tout le traitement du surdosage, compte tenu des taux plasmatiques d'acétaminophène et des résultats des tests de la fonction hépatique et autres tests cliniques de laboratoire.

La N-acétylcystéine est recommandée comme antidote contre le surdosage à l'acétaminophène et est présentée sous des formes posologiques pour administration orale ou parentérale. On peut obtenir des renseignements détaillés sur le traitement du surdosage à l'acétaminophène par la N-acétylcysteine sous ses formes posologiques pour administration orale ou parentérale en s'adressant aux fabricants (Mucomyst, Bristol-Myers Canada Inc., et Airbron et Parvolex,Glaxo Canada Ltée, marques de commerce de leurs marques de N-acétylcystéine) ou au centre antipoisons le plus proche.

POSOLOGIE:
Enfants: Dose basée sur le poids
De 10 à 15 mg/kg toutes les 4 à 6 heures, sans dépasser 65 mg/kg en 24 heures.

PRÉSENTATION:
GOUTTES TYLENOL*: Chaque goutte de 0,8 mL contient 80 mg d'acétaminophène dans un liquide de teinte orangée légèrement amer, à saveur de fruits. En flacons de 15 mL† et de 25 mL† et compte-gouttes calibré.
ÉLIXIR TYLENOL*: Chaque 5 mL contient 160 mg d'acétaminophène dans un liquide rouge à saveur de cerise. En flacons de 100 mL† et 500 mL.
Comprimés à croquer TYLENOL* de 80 mg: Chaque comprimé rose rond, sécable sur une face et gravé "TYLENOL" sur l'autre, contient 80 mg d'acétaminophène. En flacons de 24† comprimés.
†contenant muni d'un bouchon à l'épreuve des enfants.

RÉFÉRENCES:
1. Temple AR. *Review of Comparative Antipyretic Activity in Children.* AM J Med 1983; 75 (nº 5A): 38-46.
2. Éditorial. *Aspirin or Paracetamol?* The Lancet 1981; II: 287-289.
3. Ivey KJ. *Gastrointestinal Effects of Antipyretic Analgesics.* AM J Med 1983; 75 (nº 5A): 53-64.

McNEIL
PAAB CCPP
LA COMPAGNIE
DE PRODUITS AUX CONSOMMATEURS McNEIL
GUELPH, ONTARIO N1K 1A5
*Marque de commerce

sion de différenciation qui se recoupent dans l'ontogénèse et l'oncogénèse. Cette réactivation reprend parfois un scénario ontogénique accéléré, c'est-à-dire le recrutement et la différenciation de progéniteurs pré-hépatocytaires, mais elle semble le plus souvent répondre à une "rétrodifférenciation" d'hépatocytes matures. Le réveil de l'AFP est coordonné à celui d'autres fonctions de différenciation précoce (et à l'extinction de fonctions matures), parmi lesquelles s'en trouvent engagées dans le contrôle prolifératif (et donc, potentiellement, dans la promotion néoplasique), comme en témoigne le caractère en général fortement prolifératif des modèles hépatotoxiques, reconstitutifs, prénéoplasiques ou carcinogéniques (certains découplages AFP/prolifération indiquent néanmoins, ici encore, une dissociation possible entre fonctions tissulaires et mitotiques, pouvant résulter d'effets-seuils ou de divergences distales dans la réponse à des signaux communs).

Nous avons choisi d'exploiter un sytème AFP-inductif basé sur le bloc ontogénique hépatique de la tyrosinémie héréditaire (voir Gourdeau et coll., ce même numéro, p. 762). Le phénotype foetal, prolifératif et prénéoplasique du foie tyrosinémique est associé à un déficit énergétique et à un bloc des transméthylations. Des modèles de tyrosinémie chez le rat ont montré que l'induction foetale relève du défaut d'utilisation de la méthionine par un mécanisme autre que l'hypométhylation de l'ADN. L'induction est antagonisée par les anti-oxydants, ce qui suggère qu'elle puisse relever d'un processus de lipoperoxydation, exacerbé par la défaillance lipotrope. Notre hypothèse de travail est maintenant centrée sur la modulation possible, par des dérivés lipidiques, de la protéine-kinase C, enzyme clé dans la différenciation et la prolifération de plusieurs types cellulaires. Cette hypothèse, qui peut rejoindre la biologie développementale du système AFP, est d'autant plus attrayante que la cascade métabolique de la kinase C comporte des circuits activateurs et rétrorégulateurs reliés à des facteurs de croissance, leurs récepteurs, des promoteurs tumoraux et les produits d'oncogènes cellulaires.

Conclusions

Le réveil des fonctions de différenciation précoce dans les cellules tumorales a trouvé des applications cliniques importantes et sa portée fondamentale est considérable. La relation causale différenciation-cancer, sans doute acceptable d'emblée dans un sens large ou sélectif, doit maintenant se vérifier dans la définition de mécanismes moléculaires qui gouvernent la différenciation normale et rejoignent la biologie néoplasique. Cette recherche, qui se développe sur les principes mêmes de la vie cellulaire, a déjà permis de dégager certains effecteurs dominants de la croissance cellulaire, sur lesquels forcer des interventions homéostatiques ou létales. Avec les ressources nouvelles de la biologie moléculaire, les progrès s'accélèrent sur ce front comme sur plusieurs autres des sciences oncologiques. La contribution particulière du système AFP peut être précieuse, à cause du vaste contexte onco-développemental qu'il permet d'intégrer et parce qu'il constitue un rare modèle de régulation génique négative, exploitable au niveau moléculaire et auquel référer les fonctions cellulaires prolifératives, qui sont présumément du même type.

Summary

Neoplastic cells express early differentiation functions. The biological significance of this phenomenon is discussed and its research potential illustrated with the α_1-fetoprotein model system.

Bibliographie

1.Mintz B. : Genetic mosaicism and in vivo analyses of neoplasia and differentiation. Dans : Cell differentiation and neoplasia (G.F. Saunders Editor) Raven Press, New York, 1978 ; pp. 27-53.

2.Bélanger L., Hamel D., Lachance L. et coll. : Hormonal regulation of α_1-foetoprotein. Nature, 1975 ; 256 : 657-659.

3.Guertin M., Baril P., Bélanger L. et coll. : Rapid suppression of α_1-fetoprotein gene transcription by dexamethasone in developing rat liver. Biochemistry, 1983 ; 22 : 4296-4302.

4.Turcotte B., Guertin M., Chevrette M. et Bélanger L. : Rat α_1-fetoprotein messenger RNA : 5'-end sequence and glucocorticoid-suppressed liver transcription in an improved nuclear run-off assay. Nucl. Acids Res., 1985 ; 13 : 2387-2398.

5.Bélanger L. : Differentiation and cancer : the AFP model. Advances in Cancer Research, sous presse.

Diversité des cytochromes P-450 hépatiques : rôle dans la cancérogénèse chimique

Alan Anderson[1], William Waithe[2], Diane Labbé[3], Markus Affolter[4] et Yves Labelle[4]

Résumé

Les cytochromes P-450 catalysent l'oxydation de nombreux xénobiotiques, menant, dans la plupart des cas, à la détoxification et à l'excrétion du xénobiotique, mais parfois à la conversion de précancérogènes en cancérogènes ultimes. L'expression de gènes de cytochromes P-450 particuliers pourrait donc conditionner la sensibilité à certains cancérogènes. Nous faisons brièvement le point sur cette question, en l'illustrant plus particulièrement avec le cancer du poumon, et nous présentons notre travail sur l'analyse par clonage moléculaire de la diversité des gènes des cytochromes P-450.

Les cytochromes P-450 constituent une famille hétérogène d'enzymes présentes dans tous les tissus mais surtout actives dans le foie ; ce sont d'ailleurs les cytochromes P-450 du foie qui sont les mieux étudiés. Le rôle fonctionnel des cytochromes P-450 est de catalyser la première d'une série de réactions (d'oxydation, de réduction, d'hydratation, de conjugaison) essentielles à l'excrétion de petites molécules étrangères au corps (xénobiotiques) telles les drogues[1-2]. Parmi les divers produits d'oxydation de certains hydrocarbures aromatiques polycycliques se trouvent des puissants mutagènes et cancérogènes, comme les diol-epoxides provenant du benzo(a)pyrène. C'est leur participation dans la conversion de précancérogènes en cancérogènes ultimes qui confère aux cytochromes P-450 une grande importance dans la cancérogénèse chimique et, éventuellement, dans la variation individuelle de sensibilité au cancer[1,2].

Des études récentes concernant les cytochromes P-450 ont révélé l'existence chez plusieurs espèces, dont l'humain, de formes multiples de ces protéines[3,4]. Différentes sortes de xénobiotiques induisent la synthèse de différentes isozymes de cytochromes P-450 et des différences quantitatives dans les types de molécules oxygénées produites sont observées, selon le cytochrome P-450 induit[5]. L'équilibre quantitatif entre les voies de détoxification et d'activation de cancérogène dépend donc en partie des types de cytochrome P-450 présents ou induits chez un individu ou dans un tissu particulier[1,2,5] (figure 1).

Chez l'humain, la variation individuelle dans la capacité de métaboliser des drogues est bien connue[1,2]. Un exemple frappant est fourni par la débrisoquine qui est métabolisée (hydroxylée) plus lentement que la moyenne par environ 10% des Caucasiens[6]. Ce phénotype est dû à une seule mutation autosomale récessive[7], qui fait que l'activité enzymatique d'un cytochrome P-450 hépatique est faible ou absente[8]. Dernièrement, il a été suggéré[9] que les phénotypes se rapportant à l'oxydation de la débrisoquine pourraient servir comme marqueurs de la sensibilité au cancer pulmonaire chez les fumeurs de cigarettes. En effet, on a trouvé, chez les fumeurs cancéreux, un excédent de forts métabolisateurs de la débrisoquine et relativement peu de faibles métabolisateurs, et ceci par rapport aux fumeurs témoins non-cancéreux[9]. Une interprétation plausible de ces résultats serait que l'absence d'un cytochrome P-450 particulier augmente la résistance au cancer pulmonaire dû à l'absence de conversion d'un précancérogène du tabac en cancérogène ultime. Cet exemple illustre le principe qu'il pourrait y avoir un lien entre la présence de certains cytochromes P-450 et la sensibilité au cancer.

Nos recherches portent sur l'identification des gènes qui codent les cytochromes P-450 (dont, éventuellement, celui concerné dans la métabolisation de la débrisoquine) afin de préci-

1) Ph.D., centre de recherche en cancérologie de l'Université Laval, l'Hôtel-Dieu de Québec ; professeur titulaire, département de biologie, Université Laval.
2) Ph.D., centre de recherche en cancérologie de l'Université Laval, l'Hôtel-Dieu de Québec ; professeur agrégé, département de médecine, Université Laval.
3) B.Sc., assistante professionnelle.
4) B.Sc. M.Sc., étudiant de 3e cycle.

La partie expérimentale de ce travail est subventionnée par le Conseil de recherche en sciences naturelles et en génie et par le Conseil de recherches médicales.

Abréviation :
ADNc, ADN complémentaire

Tirés à part :
Dr Alan Anderson, Centre de recherche, l'Hôtel-Dieu de Québec, 11, côte du Palais, Québec (Québec) Canada G1R 2J6

Article reçu le : *26.2.85*
Avis du comité de lecture le : *2.4.85*
Acceptation définitive le : *13.5.85*

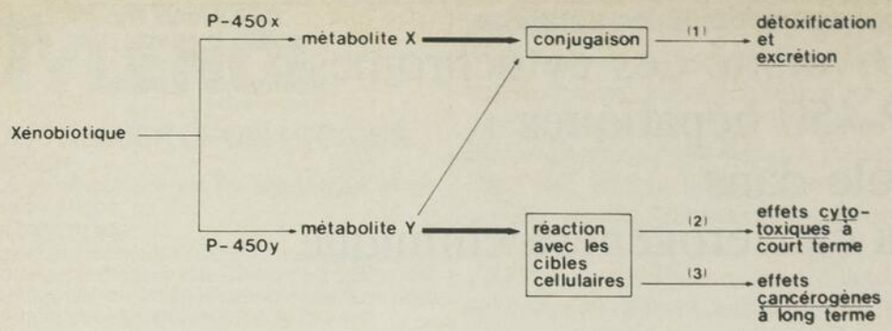


Figure 1 - Représentation schématique simplifiée du métabolisme de xénobiotiques et de ses conséquences pour l'organisme. Les xénobiotiques qui passent par les voies (2) et (3) sont relativement peu nombreux par rapport à ceux qui passent uniquement par la voie (1). D'autres voies sont aussi possibles. L'organe principal de métabolisation des xénobiotiques est le foie, bien que d'autres tissus peuvent également y être impliqués. Voir références 1 et 2.

ser le rôle des cytochromes P-450 dans la cancérogénèse chimique. Notre approche implique le clonage moléculaire des ADNc des cytochromes P-450 hépatiques. Les ADNc contiennent la même information que les ARN messagers et les gènes correspondants. Les séquences nucléotidiques des ADNc ainsi clonés peuvent être établies, ce qui permet de prévoir la séquence des acides aminés de la protéine correspondante. Les ADNc peuvent également être utilisés comme sondes moléculaires pour identifier d'autres ADNc ou gènes de séquences similaires[10]. Jusqu'à maintenant, plusieurs groupes, dont le nôtre[11,12], ont cloné et séquencé les ADNc des 4 cytochromes P-450 majeurs inductibles du foie de rat (c'est-à-dire cytochromes P-450b, P-450c, P-450d et P-450e). Plusieurs gènes des cytochromes P-450 hépatiques du rat ont aussi été clonés et séquencés[13-15]. Nous avons également identifié 2 nouveaux ADNc, l'un (PB24) ayant une parenté avec les ADNc de cytochromes P-450b/P-450e et l'autre (MC25) avec celui du cytochrome P-450d. Nous sommes en train de caractériser ces nouveaux ADNc reliés aux cytochromes P-450 et d'en isoler d'autres chez le rat et chez l'humain. Une fois que ce répertoire sera complété, il devrait être possible d'établir jusqu'à quel point la présence et l'expression de gènes de cytochromes P-450 spécifiques sont associées avec l'incidence de cancers particuliers.

Summary

Cytochrome P-450s catalyse the oxidation of a large number of foreign small molecules (xenobiotics). Although this usually sets in motion a process leading to the detoxification and eventual excretion of the xenobiotic, in some cases it leads to the conversion of precarcinogens into ultimate carcinogens. Therefore the expression of specific cytochrome P-450 genes could be associated with sensitivity to the action of certain carcinogenic chemicals. We briefly review this question, with special reference to lung cancer, and we describe our work on the analysis by molecular cloning of cytochrome P-450 gene diversity.

Bibliographie

1.Conney A.H. : Induction of microsomal enzymes by foreign chemicals and carcinogenesis by polycyclic aromatic hydrocarbons. Cancer Research, 1982 ; 42 : 4875-4917.

2.Nebert D.W. et Jensen N.M. : The Ah locus : Genetic regulation of the metabolism of carcinogens, drugs and other environmental chemicals by cytochrome P-450-mediated monoxygenases. CRC Critical Rev. in Biochem., 1979 ; 6 : 401-437.

3.Lu A.Y.H. et West S.B. : Multiplicity of mammalian microsomal cytochromes P-450. Pharmacol. Rev., 1980 ; 31 : 277-295.

4.Wang P.P., Beaune P., Kaminsky L.S., Dannan G.A., Kadlubar F.F., Larrey D. et Guengerich F.P. : Purification and characterization of six cytochrome P-450 isozymes from human liver microsomes. Biochemistry, 1983 ; 22 : 5375-5383.

5.Okano P., Whitlock J.P. et Gelboin H.V. : Aryl hydrocarbon hydroxylase and benzo(a)pyrene metabolism in rodent liver and human cells. Ann. N.Y. Acad. Sci., 1980 ; 349 : 232-246.

6.Price Evans D.A.P., Mahgoub A., Sloan T.P., Idle J.R. et Smith R.L. : A family and population study of the genetic polymorphism of debrisoquine oxidation in a white British population. J. Med. Genet., 1980 ; 17 : 102-105.

7.Mahgoub A., Idle J.R., Dring L.G., Lancaster R. et Smith R.L. : Polymorphic hydroxylation of debrisoquine in man. Lancet, 1977 ; ii : 584-586.

8.Kahn G.C., Boobis A.R., Murray S., Brodie M.J. et Davies D.S. : Assay and characteristics of debrisoquine 4-hydroxylase activity of microsomal fractions of human liver. Br. J. Pharm., 1982 ; 13 : 637-645.

9.Ayesh R., Idle J.R., Ritchie J.C., Grothers M.J et Hetzel M.R. : Metabolic oxidation phenotypes a markers for susceptibility to lung cancer. Nature, 1984 312 : 169-170.

10.Anderson A. : Some clinical implications of recom binant DNA technology with emphasis on prenatal dia gnosis of hemoglobinopathies. Clin. Biochem., 1984 17 : 112-119.

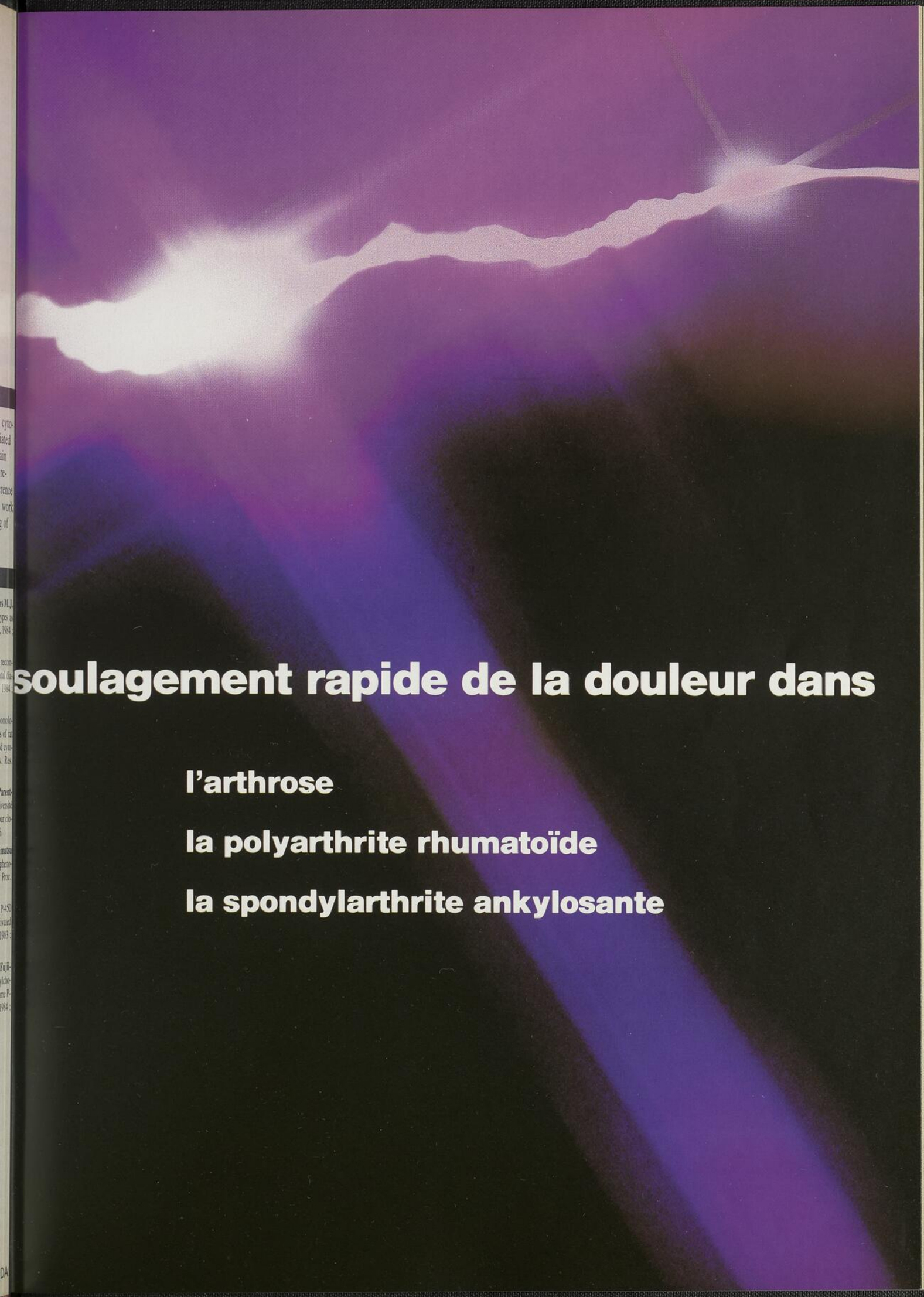
11.Affolter M. et Anderson A. : Segmental homolo gies in the coding and 3' non-coding sequences of ra liver cytochrome P-450e and P-450b cDNAs and cyto chrome P-450e-like genes. Biochem. Biophys. Res Commun., 1984 ; 118 : 655-662.

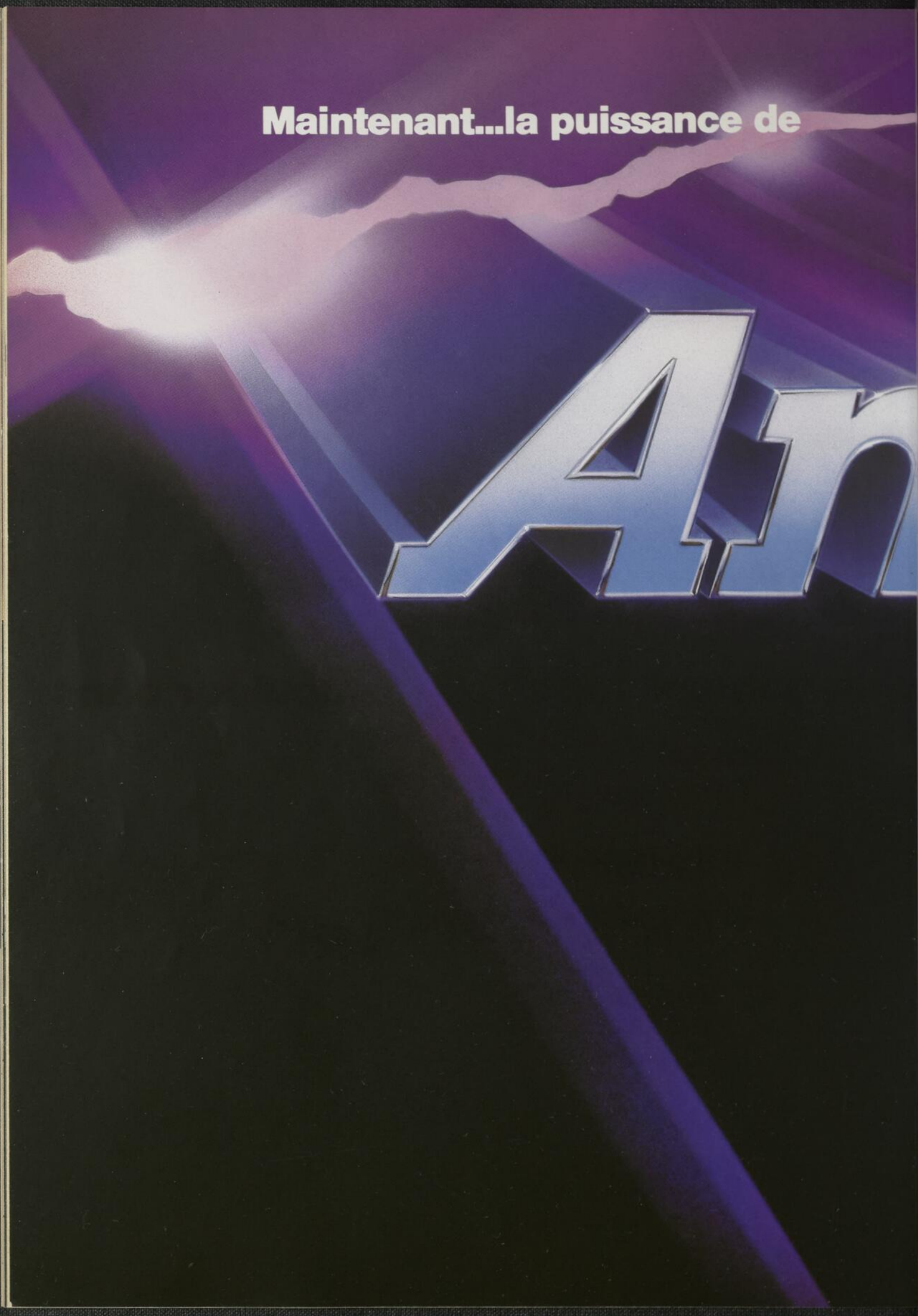
12.Anderson A., Affolter M., Raymond M., Parent Vaugeois C., Bojanowski R., et Noël D. : Diversit des cytochromes P-450 du foie de rat analysée par clo nage moléculaire. Ann. ACFAS, 1984 ; 51 : 26.

13.Mizukami Y., Sogawa K., Suwa Y., Muramatsu M. et Fujii-Kuriyama Y. : Gene structure of a pheno barbibal-inducible cytochrome P-450 in rat liver. Proc Natl. Acad. Sci. USA, 1983 ; 80 : 3958-3962.

14.Atchison M. et Adesnik M. : A cytochrome P-450 multigene family. Characterization of a gene activated by phenobarbital administration. J. Biol. Chem., 1983 258 : 11285-11295.

15.Sogowa K., Gotoh O., Kawajiri K. et Fujii Kuriyama Y. : Distinct organization of methylcho lanthrene - and phenobarbibal-inducible cytochrome P 450 genes in the rat. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1984 81 : 5066-5070.


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


Maintenant...la puissance de

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 circsonspection 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

Le traitement du cancer localisé de la prostate par implantation d'iode radioactif

Yves Fradet[1], Jacques Laverdière[2] et Louis Beaudoin[3]

Résumé

Le traitement du cancer prostatique localisé est sujet à controverse, principalement à cause de son histoire naturelle très variable et des multiples modalités thérapeutiques disponibles. L'implantation d'iode-125, approche thérapeutique développée depuis 1970, vise à contrôler localement la tumeur et à minimiser les effets secondaires sur la qualité de vie des patients. L'expérience des quinze dernières années a permis de confirmer la valeur thérapeutique de cette approche, d'en préciser les indications et de raffiner la technique d'implantation. Un tel programme est en activité à l'Hôtel-Dieu de Québec depuis mars 1984 et nous revoyons ici les principes et les modalités de cette technique ainsi que les résultats qui en justifient l'utilisation.

Environ 40 à 50 % des patients atteints de cancer de la prostate se présenteront lorsque la maladie est encore localisée à la glande et potentiellement curable. La controverse sur le traitement de ce cancer d'apparence localisée provient d'au moins trois sources. D'abord, l'adénocarcinome prostatique survient surtout après 50 ans, alors que la probabilité de décès par une cause autre que cette néoplasie est élevée[1]. Par ailleurs, l'histoire naturelle de ce cancer est très variable et imprévisible. Le rythme de croissance et le potentiel métastique des tumeurs diffèrent d'un individu à l'autre : nombre de patients ayant un cancer localisé auront une survie prolongée, même sans traitement, ce qui rend difficile l'évaluation de l'impact thérapeutique[2]. Le troisième élément est la multiplicité de modalités thérapeutiques, qui ont été évaluées dans différents milieux, à des époques différentes et avec des critères différents d'établissement des stades et de sélection des patients.

Sans démonstration formelle de la supériorité d'une modalité thérapeutique par rapport à une autre, leur effet sur la qualité de vie devient un facteur de sélection important, compte tenu de l'histoire naturelle de la maladie. De toute évidence, plus jeune sera le patient, plus grand sera le risque de mourir de son cancer et l'observation seule ou une thérapie palliative de type endocrinien paraissent peu justifiées. Les options disponibles incluent la prostatectomie radicale, indiquée pour un nombre limité de patients[3], la radiothérapie externe[4] et la radiothérapie interstitielle, pour laquelle les agents les plus utilisés ont été les grains d'or radioactifs combinés à une radiothérapie externe[5], et l'iode-125.

Principes du traitement à l'iode-125

La radiothérapie interstitielle, ou brachythérapie (i.e. "traitement à courte distance"), a été une des premières techniques de traitement du cancer de la prostate, employée en Europe et aux États-Unis dès les années 1910. Elle est par la suite tombée en défaveur au profit de la radiothérapie externe par mégavoltage et de la prostatectomie radicale, alors en plein essor. Le développement de sources de radiation encapsulées et de techniques de dosimétrie assistée d'ordinateur ont ravivé, au cours des dernières années, l'attrait pour la radiothérapie interstielle.

L'intérêt de la brachythérapie du cancer localisé de la prostate vient de la possibilité d'accroître l'effet tumoricide de la radiation en la confinant à la glande et de diminuer ses effets sur les tissus avoisinants. L'approche chirurgicale permet également d'établir le stade de la maladie plus exactement, par l'excision des glangions pelviens pratiquée dans la même séance, ce qui fournit un élément pronostique et permet une évaluation plus précise de l'effet thérapeutique.

1) M.D., F.R.C.S.(c), urologue-oncologue, service d'urologie, Hôtel-Dieu de Québec ; chercheur-boursier du Conseil de recherches médicales du Canada, Centre de recherche en cancérologie de l'Université Laval, Hôtel-Dieu de Québec.
2) M.D., F.R.C.P.(c), chef du service de radiothérapie, Hôtel-Dieu de Québec.
3) Ing., M.Sc., radiophysicien, service de radiothérapie, Hôtel-Dieu de Québec.

Tirés à part :
Dr Yves Fradet, Centre de recherche, Hôtel-Dieu de Québec, 11, côte du Palais, Québec (Québec) G1R 2J6

Article reçu le : *9.4.85*
Avis du comité de lecture le : *2.5.85*
Acceptation définitive le : *30.5.85*

L'implantation de grains d'iode-125 comporte plusieurs avantages théoriques et pratiques, particulièrement pour le cancer prostatique localisé. L'isotope produit une radiation gamma de faible énergie, dont le rayon d'action est très limité : ceci minimise les effets secondaires sur les tissus avoisinants, fréquents en radiothérapie externe, et diminue significativement les risques de cystite, de proctite et d'impuissance. (Ce court rayon d'action exige cependant une implantation uniforme et parfaite pour obtenir l'effet thérapeutique recherché). Par ailleurs, l'iode-125 a une demi-vie de 60 jours, ce qui permet une irradiation continue (et décroissante) sur plus d'une année. Comme le temps de doublement des cellules prostatiques malignes est en général assez long, l'irradiation continue a l'avantage théorique de pouvoir atteindre la cellule cible au temps le plus propice de son cycle de division. La dose minimale de radiation cumulative reçue en périphérie de la glande atteindra 14 000 à 16 000 rads, ce qui, réparti sur une année, équivaut aux 6 000 à 7 000 rads de la radiothérapie externe. Cependant, en progressant vers le centre de la glande, la dose reçue sera beaucoup plus forte, pouvant atteindre 40 000 rads. L'iode-125 offre aussi l'avantage de la sécurité pour l'opérateur, le personnel de soin, le patient et son entourage : au maximum de son activité, immédiatement après l'implantation permanente, l'irradiation détectée à la peau du patient est au niveau peu significatif de 0,15 mrad/heure. L'implantation d'iode-125 a été utilisée depuis 1970 au Memorial Sloan-Kettering Cancer Center sur plus de 1 000 patients[6-7]. Au cours des dernières années, elle s'est également imposée dans plusieurs autres centres.

Sélection des patients et techniques

L'implantation d'iode-125 s'adresse au cancer localisé. Le premier critère de sélection est donc la confirmation biopsique de cancer et un bilan d'extension métastatique négatif : celui-ci comporte une urographie intraveineuse, une scintigraphie osseuse et une détermination de la phosphatase acide prostatique sérique. Les patients doivent aussi avoir une espérance de vie d'au moins 5 ans et pouvoir subir une intervention chirurgicale majeure. On doit s'assurer que le cancer est bien délimité, pour une implantation adéquate. En pratique, l'implantation d'iode-125 s'adresse surtout aux patients de stade B (T1 ou T2) ou de stade C limité (T3). L'expérience a montré que les tumeurs de stade T4 ou de diamètre dépassant à 5 à 6 cm (>50 g) ne sont pas traitées adéquatement par cette technique parce que les grains ne peuvent être implantés uniformément[7] (chez ces patients, on devra plutôt s'orienter vers la radiothérapie externe, seule ou combinée à une implantation d'or radioactif). En général, les cancers de stade A (découverte histologique sur des glandes excisées pour hypertrophie bénigne) ne sont pas candidats à l'implantation : habituellement, la chirurgie ne laisse pas suffisamment de tissu pour l'implantation d'une dose adéquate. L'étude mictionnelle et l'examen endoscopique font aussi partie de l'évaluation, pour compléter l'établissement du stade et détecter une obstruction sub-clinique qui pourrait être aggravée, dans les premiers mois suivant l'implantation, par l'oedème et les effets de la radiation.

L'implantation d'iode-125 se fait chirurgicalement, en approche extrapéritonéale, après dissection des ganglions du bassin et mobilisation de la glande prostatique. L'expérience des années a permis de développer des critères et un nomogramme pour le calcul exact du nombre de grains d'iode à implanter (40 à 50), selon le volume de la glande (mesure per-opératoire) et l'activité des grains. La prostate est implantée d'aiguilles qui servent de vecteurs pour introduire les grains individuellement, selon un schéma précis couvrant tout le volume de la glande. Les aiguilles sont ensuite enlevées et les grains demeurent implantés en permanence. Après l'intervention, une dosimétrie radiologique informatisée permet de calculer la position de chacun des grains dans la glande et d'évaluer, pour chaque patient, la dose de radiation que recevra la glande et les tissus avoisinants[8] (figure 1).

Résultats

Le traitement à l'iode-125 offre d'abord l'avantage que l'établissement du stade et la thérapie se font en

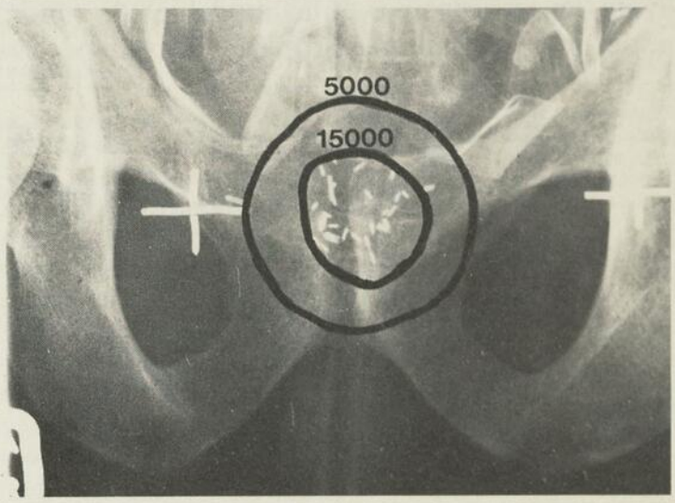


Figure 1 — Radiographie du bassin après implantation prostatique de grains d'iode-125. Les zones d'isodoses cumulatives de 15 000 et 5 000 rads sont indiquées.

Tableau I

Cancer de la prostate localisé traité par implantation d'iode-125 : survie absolue à 5 ans selon le stade clinique et l'état des ganglions*

	Stade	Survie à 5 ans
Ganglions pelviens négatifs		
	T_1 N_0 (n = 52)	97,5 %
	T_2 N_0 (n = 13)	92,0 %
	T_3 N_0 (n = 29)	73,7 %
Ganglions pelviens positifs (tous stades)		
un seul microscopique	T_x N_1 (n = 15)	71,5 %
plusieurs microscopiques	T_x N_2 (n = 30)	52,4 %
plusieurs macroscopiques	T_x N_4 (n = 10)	42,5 %

*Expérience du Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, N.Y.

un seul temps : le séjour hospitalier est donc en principe de 7 à 10 jours, alors que la radiothérapie externe s'étend généralement sur 6 à 7 semaines (l'implantation d'or-198 nécessite également une radiothérapie externe). Le risque d'impuissance est très faible (5-7 %) et les symptômes de cystite ou de proctite sont très rares. L'urétrite radique est plus fréquente mais elle régresse spontanément, généralement en quelques semaines. Il peut aussi survenir une aggravation d'obstruction subclinique[9].

Un des critères thérapeutiques importants est le contrôle local de la tumeur. Nous avons déjà signalé que les tumeurs trop volumineuses ne sont pas bien contrôlées par le traitement à l'iode-125. Les cancers mieux délimités de stade B ont un taux de récidive locale comparable à la radiothérapie externe ou à la prostatectomie radicale, soit 7 à 10 %. L'effet exact sur la survie est pour le moment difficile à établir, à cause du nombre encore insuffisant de patients avec un recul de 10 et 15 ans. Néanmoins, l'évaluation de 586 patients traités au Memorial Sloan-Kettering entre 1970 et 1980 montre une survie actuarielle à 5 ans de 84 % et à 10 ans de 68 %[7]. La présence de glanglions envahis au moment du traitement a un effet très défavorable sur la survie, comme avec les autres techniques[4,5]. La survie à 9 ans n'est que de 55 % chez les patients avec ganglions positifs, contre 83 % lorsque les ganglions sont négatifs. Ces taux de survie sont à peu près superposables à ceux rapportés pour les traitements par radiothérapie externe ou par implantation d'or-198. Il faut noter cependant que la sélection des cas et les techniques d'implantation d'iode-125 se sont sensiblement améliorées au cours des années, de sorte que les résultats chez les patients traités plus récemment ne pourront qu'être meilleurs. Ceci est d'ailleurs bien démontré dans le tableau I, qui donne la survie brute à 5 ans de 149 patients, selon le stade initial de la maladie. L'importance de l'atteinte ganglionnaire y est évidente. La survie des patients de stade B (T_1 et T_2), sans atteinte ganglionnaire, est de l'ordre de 95 %, avec une survie actuarielle à 10 ans équivalente.

Notre programme d'implantation d'iode-125 a débuté en mars 1984 et 8 patients ont été traités jusqu'à présent. Tous étaient de stade B2 ou C limité, avec dissection ganglionnaire négative. Aucune complication significative n'est survenue. Nos évaluations dosimétriques post-opératoires ont été contrôlées au Memorial Sloan-Kettering Cancer Center ; elles répondent exactement aux normes en vigueur dans ce centre de référence[8].

Conclusions

L'implantation d'iode-125 apparaît comme une approche thérapeutique efficace du cancer localisé de la prostate. La technique est encore jeune cependant et le manque de résultats définitifs à long terme oblige à la considérer encore, jusqu'à un certain point, comme expérimentale. L'expérience des quinze dernières années a permis d'améliorer considérablement les critères de sélection des patients et les techniques d'implantation. Les développements sur les substances radiosensibilisatrices et sur l'hyperthermie laissent aussi entrevoir que ces modalités combinées à l'implantation, puissent augmenter l'effet thérapeutique sans augmenter le risque de complications[10]. Mais le défi le plus important ne sera pas tant d'identifier le traitement applicable à tous les cancers de la prostate mais bien la modalité la plus appropriée pour chaque individu. Cet objectif pourra être atteint en partie par des recherches en cours sur le typage tumoral, qui permettront peut-être de déterminer le potentiel biologique d'une tumeur donnée et de prédire sa réponse aux divers traitements.

Summary

The controversy that surrounds the clinical management of localized prostatic carcinoma is mainly due to its variable natural history and to its multiple therapeutic modalities. Radioactive iodine implantation aims at controlling the tumor locally while minimizing side effects. The experience of the past 15 years has confirmed the therapeutic value of this approach, and criteria for patient selection and implantation techniques have improved. A programme of iodine-125 implantation has been started at l'Hôtel-Dieu de Québec in March 1984. We review the principles, technical modalities, and current results which support the clinical application of this technique.

Bibliographie

1. The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group : Treatment and survival of patients with cancer of the prostate. Surg. Gynecol. Obstet., 1967 ; 124 : 1011-1017.

2. **Whitmore W.F. :** Natural history and staging of prostate cancer. Urol. Clinics North America, 1984 ; 11 : 205-220.

3. **Walsh P.C. et Jewett H.J. :** Radical surgery for prostatic cancer. Cancer, 1980 ; 45 : 1906-1911.

4. **Bagshaw M.A. :** External radiation therapy of carcinoma of the prostate. Cancer, 1980 ; 45 : 23-32.

5. **Scardino P.T., Guerriero W.G. et Carlton C.E.Jr. :** Surgical staging and combined therapy with radioactive gold grain implantation and external irradiation in genitourinary tumors, dans Fundamental Principles and Surgical Techniques. (D.E. Johnson, M.A. Boileau, éd.). Grune and Stratton, New York, 1982 ; pp. 75-90.

6. **Whitmore W.F.Jr., Hilaris B.S. et Grabstald H. :** Retropublic implantation of iodine^{125} in the treatment of prostatic cancer. J. Urol., 1972 ; 108 : 918-920.

7. **Herr H.W. :** Interstitial irradiation for localized prostatic cancer. Sem. Urol., 1983 ; 1 : 222-228.

8. **Anderson L.L. et Aubrey R.F. :** Computerized dosimetry for I-125 prostate implants. Dans : Brachytherapy Oncology-1983, (B.S. Hilaris, M.A. Batata, éd.), Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, 1983 ; p. 57-64.

9. **Fowler J.E., Barzell W., Hilaris B.S. et Whitmore W.F. :** Complications of iodine^{125} implantation and pelvic lymphadectomy in the treatment of prostatic cancer. J. Urol., 1979 ; 121 : 447-451.

10. **Nori D., Kim J.H., Hilaris B.S. et Chu F. :** Radiosensitizers and protectors. Cancer Investigation, 1980 ; 2 : 321-330.

Leucémie aiguë lymphoblastique : expérience de 13 années

René Blouin[1], Yvan Drolet[1], André Lavoie[1], Pierre Ouellet[1], Marc Painchaud[1] et Claude Tessier[1]

Résumé

L'étude porte sur 33 cas consécutifs de leucémie aiguë lymphoblastique de tout âge traités entre novembre 1971 et novembre 1984. Tous les malades ont reçu comme induction thérapeutique minimale quatre injections hebdomadaires de Vincristine associées à la Prednisone ; depuis la fin de 1976, les malades (17 cas) ont reçu, en plus, de la L-asparaginase et/ou une anthracycline. Le traitement d'entretien s'est fait avec le Purinethol associé au Methotrexate, avec des réinductions Vincristine/Prednisone ; certains patients ont reçu, en plus, une anthracycline. Nous avons obtenu une rémission complète chez 31 patients (94%) (dont 30 ont eu un traitement préventif, combiné chez 25, du système nerveux central). Il y a eu 25 rechutes chez 13 malades, primitivement médullaires dans 53% des cas et méningées dans 30%. Une deuxième rémission a été possible chez 11 de 12 malades en rechute. La survie à 5 ans est de 66,7% et la survie sans rechute de 52,4% dans l'ensemble des malades, contre 75,8% et 62,8% dans le groupe traité avec trois médicaments ou plus en induction. Dix-huit malades demeurent en rémission complète continue après 9 à 145 mois, dont 11 après plus de 5 ans.

Nous avons revu 47 cas consécutifs de leucémie aiguë lymphoblastique admis dans nos services entre novembre 1971 et novembre 1984. Nous avons retenu les 33 malades dont nous avons eu la responsabilité thérapeutique. Les autres se sont présentés en vue d'une radiothérapie cérébrale préventive (la plupart des cas) ou d'un traitement d'une complication ; il n'y a pas eu d'autres motifs d'exclusion.

L'âge moyen au moment du diagnostic était de 10,9 ans (7 mois à 33 ans) ; 85 % (28/33) des malades avaient moins de 16 ans ; les autres avaient 19, 23, 31, 32 et 33 ans. Le rapport homme/femme est de 2:1.

Traitement

Tous les malades ont reçu comme induction thérapeutique minimale quatre injections hebdomadaires de Vincristine associées à la prise de Prednisone pendant 1 mois. Depuis la fin de 1976, les malades (17 cas) ont reçu en plus un troisième médicament, soit de la L-asparaginase dans 15 cas et une anthracycline dans les deux autres. Trois malades considérés à risque élevé ont reçu les quatre médicaments.

Tous les malades amenés en rémission, sauf un, ont subi un traitement préventif du système nerveux central, soit du Méthotrexate intrathécal seul dans 5 cas et associé à une radiothérapie cérébrale dans les 25 autres cas. Parmi ces derniers, 2 malades (8 %) ont présenté une rechute méningée primitive (10 % pour l'ensemble des 30 malades).

Le traitement d'entretien de base a été le même pour tous soit la prise orale continue de Méthotrexate et de Purinethol, associée à des réinductions (d'abord mensuelles puis plus espacées) à l'aide de Vincristine et de Prednisone ; chez les malades ayant reçu une anthracycline en induction, ce médicament a été répété lors des réinductions, jusqu'à ce que la dose maximale soit atteinte. Chez les malades sans rechute, le traitement a été cessé habituellement après 4 ans de rémission complète.

Résultats

Trente et un des 33 malades (94 %) ont été amenés en rémission complète. Les deux seuls échecs (décès en induction) sont survenus dans la première année de notre étude : l'un a fait une varicelle compliquée de pneumonie et de septicémie, l'autre avait présumément une leucémie T (avec masse médiastinale et hyperleucocytose).

Vingt-cinq rechutes sont survenues chez 13 malades, dont 9 étaient en cours de traitement. La première re-

1) M.D., service d'oncohématologie, Hôtel-Dieu de Québec et Hôtel-Dieu de Lévis.

Tirés à part :

Dr René Blouin, service d'oncohématologie, Hôtel-Dieu de Québec, 11, côte du Palais, Québec (Québec) G1R 2J6

Article reçu le : *26.2.85*
Avis du comité de lecture le : *28.3.85*
Acceptation définitive le : *13.5.85*

chute a été médullaire dans 53 % des cas et méningée dans 30 %. Après rechute, 91 % des malades (11/12) ont pu être induits en une deuxième rémission complète, pour une durée moyenne de 15 mois, soit 5½ mois si la rechute est survenue en cours de traitement et 30 mois pour les autres.

Le traitement a pu être cessé chez 17 malades, en moyenne après 4½ ans. Treize d'entre eux sont demeurés en rémission complète entre 4 et 100 mois après l'arrêt du traitement et les quatre autres ont rechuté en moins de 8 mois (trois sont décédés et le quatrième est de nouveau en rémission complète 28 mois après la première rechute).

La survie actuarielle globale, calculée sur 33 malades selon la méthode de Kaplan et Meier[1], est de 66,7 % à 5 ans et de 45,1 % à 8 ans avec plateau. Elle est de 66,7 % à 5 ans pour les malades ayant reçu seulement de la Vincristine et de la Prednisone en induction contre 75,8 % (avec plateau à 4 ans) pour ceux qui ont reçu 3 médicaments ou plus : la différence est significative à $p < 0,01$.

La survie globale sans rechute (31 malades, i.e. excluant les deux décédés en induction) est de 52,4 % à 5 ans avec plateau ; 18 malades demeurent en rémission complète après 9 à 145 mois, dont 11 après plus de 60 mois. Elle est de 41,7 % pour les malades ayant reçu deux médicaments en induction et de 67,8 % pour ceux qui ont reçu 3 médicaments ou plus : la différence est significative à $p < 0,01$ (figure 1).

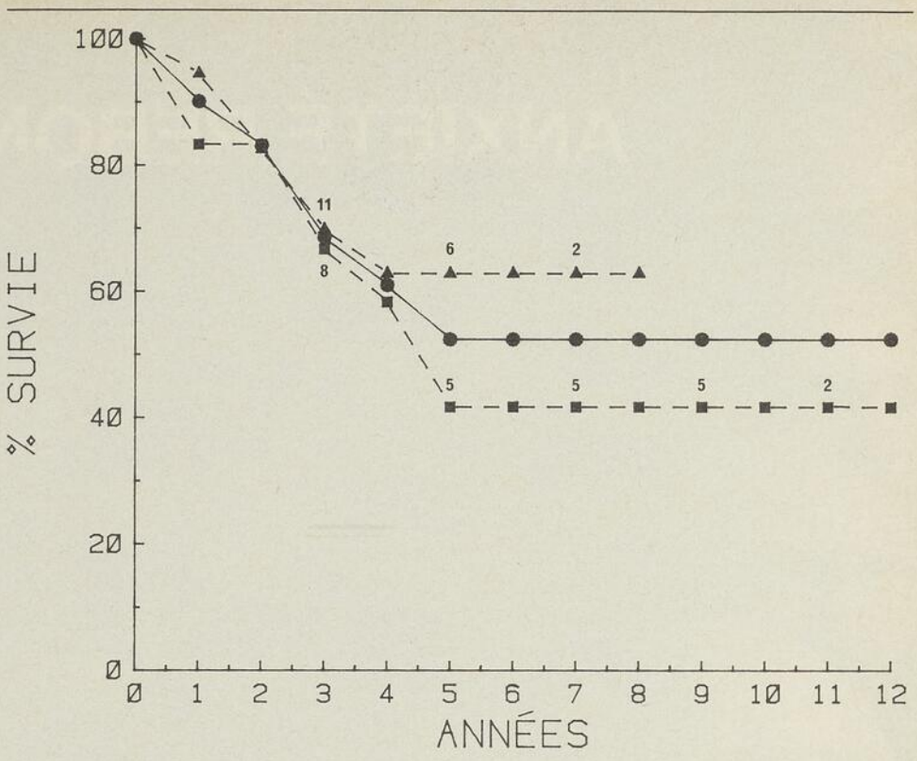


Figure 1 — Survie sans rechute dans l'ensemble de nos 31 malades (●) et dans les sous-groupes traités en induction avec deux médicaments (■) (12 patients) ou avec trois médicaments ou plus (▲) (19 patients).

Conclusions

Malgré les réserves qu'impose le nombre restreint de malades, nos résultats semblent se comparer avantageusement à ceux de la littérature, qui montre des survies sans rechute à 5 ans de 50 à 65 %[2-4] (et beaucoup moindres dans les séries portant sur des adultes[5-6]).

Les bénéfices de l'induction thérapeutique avec au moins trois médicaments semblent aussi se confirmer dans cette étude, avec un espoir de guérison qui paraît pour le moment supérieur à 50 %. Il est également possible que l'utilisation de quatre médicaments en induction, dans les cas jugés à risque élevé, ait été bénéfique.

Remerciements

Nous remercions monsieur François Blouin pour le traitement statistique et informatique de nos données et madame Jeanne d'Arc Fecteau pour son travail de secrétariat.

Summary

From November 1971 to November 1984, 33 consecutive patients with acute lymphoblastic leukemia (85 % aged 16 or less) have been treated with an essentially similar program. All patients received induction therapy with at least Vincristine and Prednisone ; from 1976, they received, in addition, L-asparaginase (15 patients) or an anthracycline (2 patients) (3 of them, at high risk, received both). All patients who entered complete remission, except one, received prophylactic therapy of the central nervous system (intrathecal Methotrexate alone in 5 patients, with cranial radiotherapy in 25). Maintenance therapy consisted of daily Purinethol and weekly Methotrexate, with periodic reinforcement with Vincristine and Prednisone, usually for four years. The rate of complete remission was 94 % ; 11 out of 12 patients who relapsed achieved a second complete remission. The frequency of primary recurrence in the central nervous system was 10 % (8 % for those who received combined prophylaxis). The overall 5-year survival is 66.7 % (75.8 % for those who had three — or four — drug induction therapy) and the overall 5-year disease-free survival is 52.4 % (62.8 % for the multi-drug induction group). Eighteen patients remain in continuous complete remission after 9 to 144 months (11 after more than 60 months).

Bibliographie

1.Kaplan E.L. et Meier P. : Non parametric estimation from incomplete observations. J. Amer. Stat. Assn., 1958 ; 53 : 457-481.

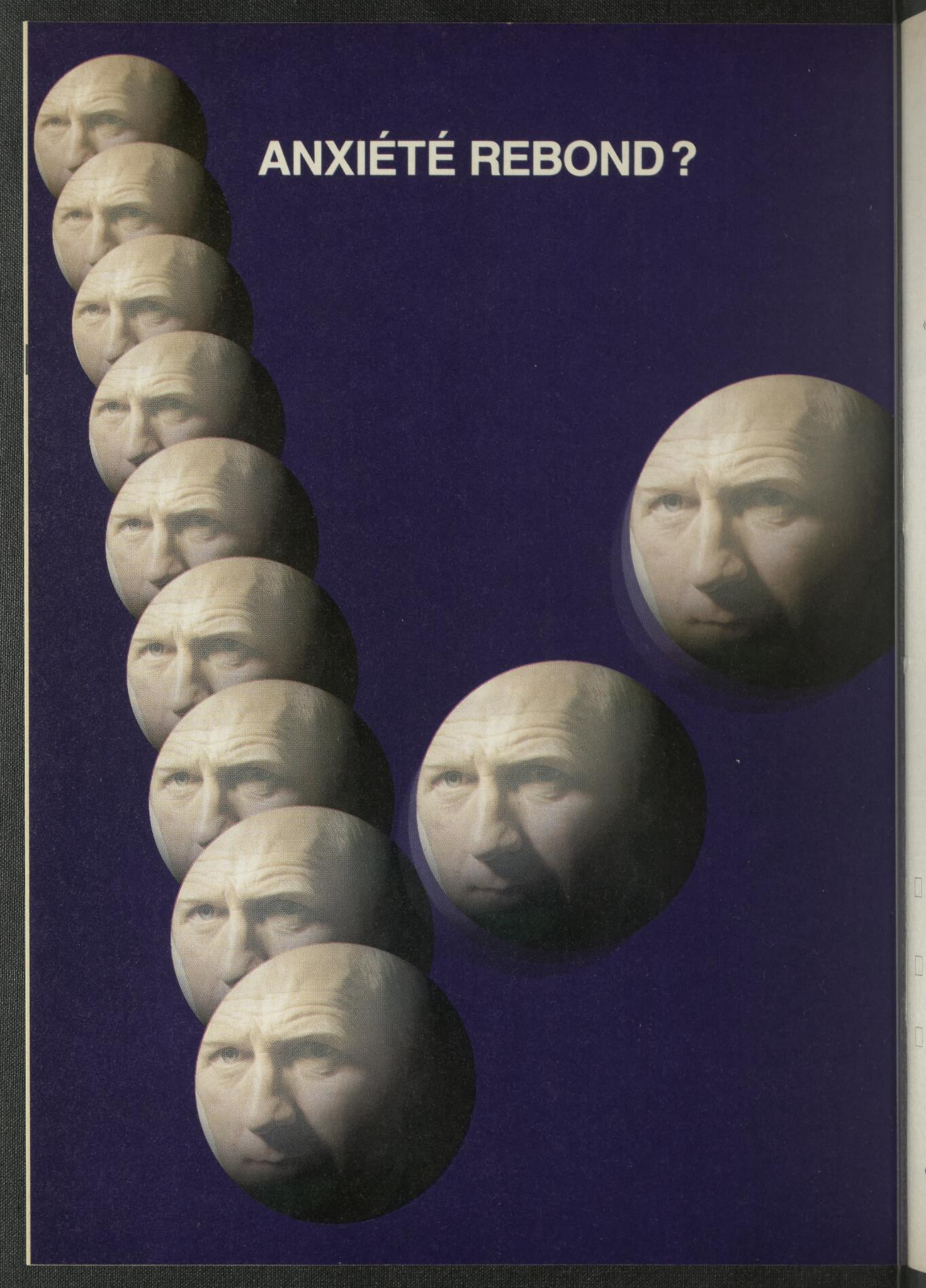
2.Haghbin M., Murphy M.L., Tan C.C., Clarkson B.D. et coll. : A long-term clinical follow-up of children with acute lymphoblastic leukemia treated with intensive chemotherapy regimens. Cancer, 1980 ; 46 : 241-252.

3.Miller D.R., Ceikin S., Albo V., Sather H. et coll. : Prognostic factors in acute lymphoblastic leukemia of childhood : CCG-141. Cancer, 1983 ; 51 : 1041-1049.

4.Simon J.V. : Outlook for acute lymphoblastic leukemia in children in 1982. Ann. Rev. Med., 1981 ; 32 : 207-212.

5.Gee T.S., Haghbin M., Dowling M.D., Cunningham I. et coll. : Acute lymphoblastic leukemia in adults and children : differences in response with similar therapeutic regimens. Cancer, 1976 ; 37 : 1256-1264.

6.Schawer P., Arlin Z.A., Mertelsmann R., Cirrincione C. et coll. : Treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults : results of the L-10 and L-10 M protocols. J. Clin. Oncol., 1983 ; 1 : 462-470.


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 757

Récepteurs hormonaux du cancer du sein : analyses préliminaires de 2000 cas

Luc Bélanger[1], Frédéric Veith[2], Suzanne Bérubé[3], Jean Talbot[4], Jeannine Morin[5], Martin Lemay[5], Louis Dionne[6], Roger Poisson[7] et Sandra Legault-Poisson[8]

Résumé

Les niveaux de récepteurs de l'oestradiol et de la progestérone (RE, RP), dans des tumeurs du sein obtenues de 30 centres hospitaliers du Québec, sont analysés en fonction de l'âge, de la ménopause et de la cellularité tumorale. Une forte corrélation se dégage entre chacun de ces paramètres et les taux de RE. Chez 57 patientes, les récepteurs ont été dosés sur la tumeur primaire et sur un ganglion axillaire néoplasique prélevé au même moment : la corrélation qualitative (récepteur positif ou négatif) est de 84 % pour RE, 86 % pour RP et 74 % pour RE/RP ; les taux moyens de RE et RP sont 1,8 fois plus élevés dans les ganglions et ceci est en corrélation avec la cellularité tumorale. Chez 58 patientes qui ont eu un dosage de récepteurs sur leur tumeur primaire et dans une récidive (14 mois plus tard en moyenne), la corrélation qualitative ER est de 83 %, avec des taux plus faibles dans les récidives. L'intérêt de l'échantillonnage ganglionnaire et de l'index de cellularité tumorale est noté.

1) M.D., Ph.D., professeur agrégé de l'Université Laval, service de biochimie et centre de recherche, l'Hôtel-Dieu de Québec.
2) M.D., résident dans le service de biochimie de l'Hôtel-Dieu de Québec.
3) B.Sc., assistante-biochimiste, service de biochimie de l'Hôtel-Dieu de Québec.
4) M.D., chef du service de biochimie de l'Hôtel-Dieu de Québec.
5) M.D., pathologiste à l'Hôtel-Dieu de Québec.
6) M.D., F.R.C.S.(c), professeur titulaire de l'Université Laval, département de chirurgie, l'Hôtel-Dieu de Québec.
7) M.D., F.R.C.S.(c), professeur titulaire de l'Université de Montréal, chef du service de chirurgie oncologique de l'hôpital Saint-Luc.
8) M.D., F.R.C.S.(c), professeur adjoint de recherche de l'Université de Montréal, service de chirurgie oncologique de l'hôpital Saint-Luc.

Le dosage des récepteurs hormonaux est devenu un élément indispensable dans l'approche clinique du cancer du sein. Son intérêt premier est de prédire, dans 80 % des cas, l'hormono-dépendance des tumeurs[1-2]. Une tumeur positive à la fois pour les récepteurs de l'oestradiol (RE) et pour les récepteurs de la progestérone (RP) a 80 % de chances de répondre à une thérapie endocrinienne ; si les deux types de récepteurs sont négatifs, la probabilité de réponse est quasi-nulle (<10 %). Par ailleurs, les récidives sont moins fréquentes et plus tardives, et la survie meilleure, chez les femmes atteintes de tumeurs récepteur-positives[2]. Le dosage des récepteurs joue ainsi un rôle de premier plan dans l'évaluation pronostique et thérapeutique, palliative et adjuvante, du cancer du sein.

Nous rapportons ici une analyse préliminaire des dosages de récepteurs hormonaux sur des tumeurs du sein prélevées chez 2000 femmes, dans 30 centres hospitaliers du Québec, sur une période de 3 ans. Les dosages ont été effectués par une technique de chromatographie sur colonne d'hydroxylapatite, adaptée d'Erdos et coll.[3] et que nous décrirons en détail ailleurs. Elle mesure la liaison cytosolique spécifique de l'oestradiol et du R5020 tritiés, selon le mode Scatchard (4-6 points), avec correction (par un dosage d'albumine) pour la contamination de l'extrait tissulaire par des protéines sériques. La technique est contrôlée par des analyses standard de qualité internes (e.g. coefficients de variation inter-essai) et externes (échantillons tests du "National Surgical Adjuvant Breast Project"). Elle s'est révélée aussi précise que la technique au charbon et plus exacte à des concentrations protéiques inférieures à 1 mg/ml. Les spécimens sont aussi examinés en histopathologie pour en déterminer la teneur en cellules malignes.

Le tableau I et la figure 1 montrent la distribution des résultats selon le type de récepteurs, l'âge et la ménopause. Les données s'accordent avec une vaste littérature qui a établi, entre autres, que les récepteurs de l'oestradiol, mais pas ceux de la progestérone, sont plus souvent positifs, et leur concentration plus forte, chez les femmes ménopausées. Les résultats semblent également suggérer, à la suite d'autres études[4-5], que ce phénomène

Ce travail est dédié à la mémoire de Frédéric Veith.

Tirés à part :
Dr Luc Bélanger, Centre de recherche, l'Hôtel-Dieu de Québec, 11, côte du Palais, Québec (Québec) Canada G1R 2J6

Article reçu le : *26.2.85*
Avis du comité de lecture le : *4.4.85*
Acceptation définitive le : *13.5.85*

Tableau I

Distribution des tumeurs du sein selon les récepteurs hormonaux

RE+	63 %
RP+	53 %
RE+/RP+	46 %
RE+/RP-	17 %
RE-/RP+	7 %
RE-/RP-	30 %

RE, récepteurs de l'oestradiol ; RP, récepteurs de la progestérone ; seuil de positivité : 10 fmoles d'hormone liée par mg de protéines cytosoliques ; RE, 2055 cas ; RP, 1961 cas.

pourrait être relié davantage à l'âge qu'à la ménopause en soi.

Cinquante-huit patientes ont eu un dosage de récepteurs sur leur tumeur primaire et plus tard (en moyenne 14 mois) sur une récidive (figure 2). La corrélation qualitative (positif/positif, négatif/négatif) était correcte dans 83 % des cas (48/58) pour les récepteurs de l'oestradiol : ceci montre bien l'intérêt du dosage systématique des récepteurs sur toute tumeur primaire, non seulement comme paramètre pronostique ou de thérapie adjuvante, mais aussi pour guider un éventuel traitement palliatif, si la métastase devait être inaccessible à la biopsie. Par ailleurs, les taux moyens de RE sont plus faibles dans les récidives que dans les tumeurs primaires : ceci s'interprète généralement en termes de progression tumorale (dédifférenciation, sélection clonale) mais doit aussi tenir compte de thérapies chimio-hormonales intercurrentes, qui diminuent de façon drastique les taux de récepteurs[6-7].

Deux de nous (R.P. et S.L.-P.) ont comparé, chez 57 patientes, les niveaux de récepteurs dans la tumeur primaire et dans un ganglion axillaire néoplasique prélevé au même moment. La corrélation qualitative est excellente, meilleure que celle relevée par Klinga et coll.[8], mais quand même imparfaite (RE 84,2 %, RP 85,9 % RE/RP 73,7 %) ; les taux moyens sont plus élevés dans les ganglions et ceci est en corrélation avec leur plus forte teneur en cellules malignes (figure 3). Ces résultats montrent qu'un ganglion axillaire envahi peut remplacer (avantageusement, eu égard à la cellularité tumorale) la tumeur primaire pour établir le profil récepteurs. En outre, la corrélation qualitative imparfaite (même après correction pour la cellularité tumorale) indique un degré d'hétérogénéité fonctionnelle qui pourrait expliquer certains cas catalogués "récepteurs positifs/hormono résistants" (et vice-versa) sur la base d'un seul prélèvement sur la tumeur primaire. Il sera intéressant de voir si le double échantillonnage améliore la capacité de prédiction des récepteurs.

Nous avons étendu l'analyse de la corrélation RE/cellularité à l'ensemble de nos spécimens (figure 3). L'examen histologique a confirmé la présence de cellules malignes d'origine mammaire dans 91 % des cas. Ceci laisse 173 échantillons négatifs, parmi lesquels 22,5 % seulement étaient RE-positifs. Ceci montre l'importance de l'histologie dans l'interprétation des résultats récepteur-négatifs. Une forte corrélation semble aussi se dégager de l'échantillonnage total entre la cellularité tumorale et les taux de RE, comme l'avaient suggéré d'autres études[9-10]. Le degré de cellularité pourrait donc être une variable importante dans la classification hormonale des tumeurs, surtout que le pronostic s'améliore et que la réponse aux thérapies endocriniennes augmente avec les taux de récepteurs[2,11].

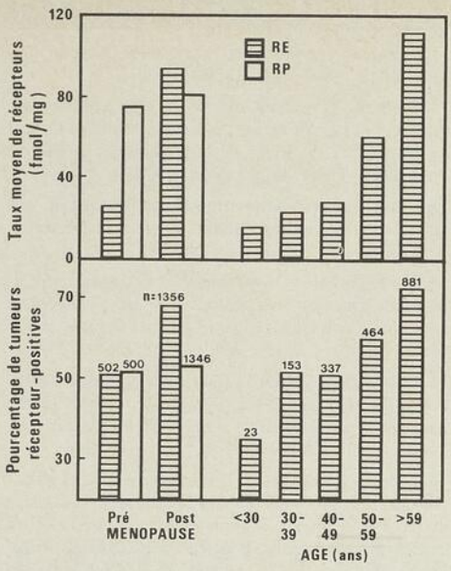


Figure 1 — Incidence de positivité et taux moyens des récepteurs de l'oestradiol (▤) et de la progestérone (□) dans des tumeurs du sein, selon l'âge des patientes et leur statut ménopausique.

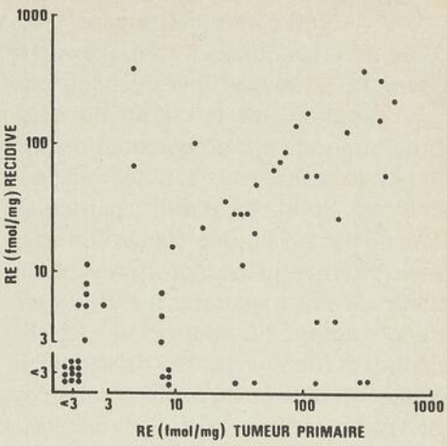


Figure 2 — Relation entre les niveaux de récepteurs de l'oestradiol mesurés, chez 58 patientes, dans leur tumeur primaire et (14 mois plus tard en moyenne) dans une récidive. La présence de cellules tumorales a été confirmée sur tous les échantillons.

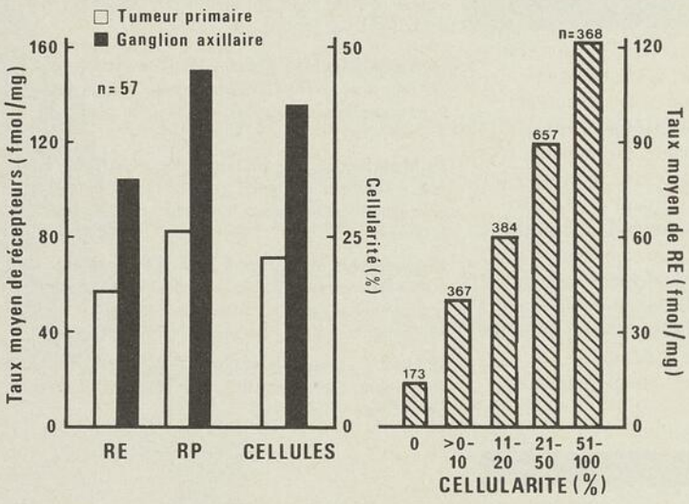


Figure 3 — Graphique de gauche : taux moyens des récepteurs de l'oestradiol (RE) et de la progestérone (RP), et fraction moyenne des échantillons représentée par des cellules tumorales, dans la tumeur primaire et dans un ganglion axillaire prélevés au même moment chez 57 patientes ; la présence de cellules tumorales a été confirmée sur tous les spécimens. Graphique de droite : taux moyens des récepteurs de l'oestradiol selon la cellularité tumorale dans l'ensemble de nos échantillons.

Conclusions

Cette étude préliminaire s'accorde avec les données courantes de la littérature. Il ressort que l'échantillonnage ganglionnaire et l'index de cellularité tumorale ont un potentiel de prédiction peut-être sous-estimé, que nous tenterons de mieux définir, particulièrement par un double échantillonnage plus systématique. Le profil récepteurs établi sur notre matériel inclut par ailleurs le dosage (de routine) des RE nucléaires et (lorsque la masse tissulaire le permet) la mesure du degré d'aneuploïdie (par cytofluorométrie), la détermination de la clonogénicité et réponse chimiothérapeutique in vitro ("stem cell assay", voir Huot et coll.[12], p. 751) et l'estimation de la fraction cellulaire récepteur-positive en histochimie. L'analyse de ces paramètres combinés pourrait améliorer encore la valeur clinique des récepteurs.

Remerciements

Nous remercions les docteurs Martin Best-Belpomme, Arpad G. Fazekas et James L. Wittliff pour leur collaboration et leur encouragement dans l'établissement de notre laboratoire de récepteurs hormonaux, M. Roger Blais pour le développement de systèmes informatisés pour le calcul et le traitement des données, et mesdames Lucie Bourget et Margot Lemieux pour leur contribution à ce travail. Nous remercions également les autorités administratives de l'Hôtel-Dieu de Québec, qui ont facilité nos opérations, et enfin les chirurgiens, pathologistes et hémato-oncologues qui fournissent une participation éclairée à ce programme.

Summary

Cytosolic levels of estradiol and progesterone receptors (ER, PR) were measured, by column chromatography on hydroxylapatite, in breast tumors obtained from 30 medical centers of the province of Quebec. ER levels correlate with age, menopausal status and tumor cellularity. In 57 patients, ER and PR were measured in the primary tumor and in a metastatic axillary lymph node taken at the same time : the qualitative correlation (receptor positive or negative) is 84 % for ER, 86 % for PR and 74 % for ER/PR ; the average ER and PR levels are 1.8 fold higher in lymph nodes, which again correlates with tumor cellularity. In 58 patients who had receptor measurements on their primary tumor and on a recurrence (average 14 months later), the qualitative ER correlation is 83 %, with lower levels in recurrences. The interest of lymph node sampling and the significance of the cellularity index are noted.

Bibliographie

1.Jensen E.V. : Hormone dependency of breast cancer. Cancer, 1981 ; 47 : 2319-2326.

2.Sledge G.W. et McGuire W.L. : Steroid hormone receptors in human breast cancer. Advances in Cancer Research. Éd. G. Klein & S. Weinhouse, Academic Press, New York, 1983 ; vol. 38 : 61-75.

3.Erdos T., Best-Belpomme M. et Bessada R. : A rapid assay for binding estradiol to uterine receptor(s). Anal. Biochem., 1970 ; 37 : 244-252.

4.Elwood J.M. et Godolphin W. : Estrogen receptors in breast tumours : associations with age, menopausal status and epidemiological and clinical features in 735 patients. Br. J. Cancer, 1980 ; 42 : 635-644.

5.Thorpe S.M., Rose C., Pedersen B.V. et Rasmussen B.B. : Estrogen and progesterone receptor profile patterns in primary breast cancer. Breast Cancer Res. Treat., 1983 ; 3 : 103-110.

6.Toma S., Leclercq G., Paridaens R.J. et coll. : Estrogen receptor variations in neoplastic tissue during the course of disease in patients with recurrent breast cancer. Recent Results in Cancer Rsearch. Éd. G. Leclercq, S. Toma, R. Paridaens & J.C. Heuson, Springer-Verlag, New York, 1984 ; 91 : 181-185.

7.Hull D.F., Clark G.M., McGuire W.L. et coll. : Multiple estrogen receptor assays in human breast cancer. Cancer Res., 1983 ; 43 : 413-416.

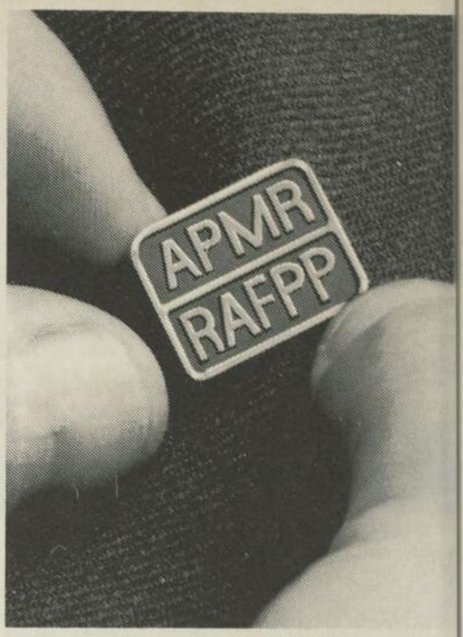
8.Klinga K., Kaufmann M., Runnebaum B. et Kubli F. : Distribution of estrogen and progesterone receptors on primary tumor and lymph nodes in individual patients with breast cancer. Oncology, 1982 ; 39 : 337-339.

9.Antoniades K. et Spector H. : Correlation of estrogen receptors levels with histology and cytomorphology in human mammary cancer. Am. J. Clin. Path., 1979 ; 71 : 497-503.

10.Mumford C.J., Elston C.W., Griffiths K. et coll. : Tumour epithelial cellularity and quantitative oestrogen receptor values in primary breast cancer. Br. J. Cancer, 1983 ; 47 : 549-552.

11.Godolphin W., Elwood J.M. et Spinelli J.J. : Estrogen receptor quantitation and staging as complementary prognostic indicators in breast cancer : a study of 583 patients. Int. J. Cancer, 1981 ; 28 : 677-683.

12.Huot J., Goulet F. et Goyette R. : Test clonogénique et chimiosensibilité du cancer du sein. Union méd. Can., 1985 ; 114 (9) : 751-752.



Recherchez l'insigne bleu du professionnalisme

Quand vous voyez cet insigne sur le revers d'une veste ou sur une blouse, c'est bien plus qu'une décoration. En effet, il a pour but de vous avertir que vous avez affaire à un représentant professionnellement qualifié et agréé en produits pharmaceutiques.

Pour obtenir l'agrément, le représentant doit suivre un programme d'études et passer un examen très strict. Tout cela a pour but d'établir des normes professionnelles et d'assurer aux professions de la santé un niveau de service plus élevé. Pour réaliser cet objectif, il est important que vous reconnaissiez la compétence de ces représentants et que vous leur apportiez votre support.

La prochaine fois que vous verrez un insigne de la RAFPP, prenez un moment pour vous renseigner sur notre programme.

APMR
RAFPP

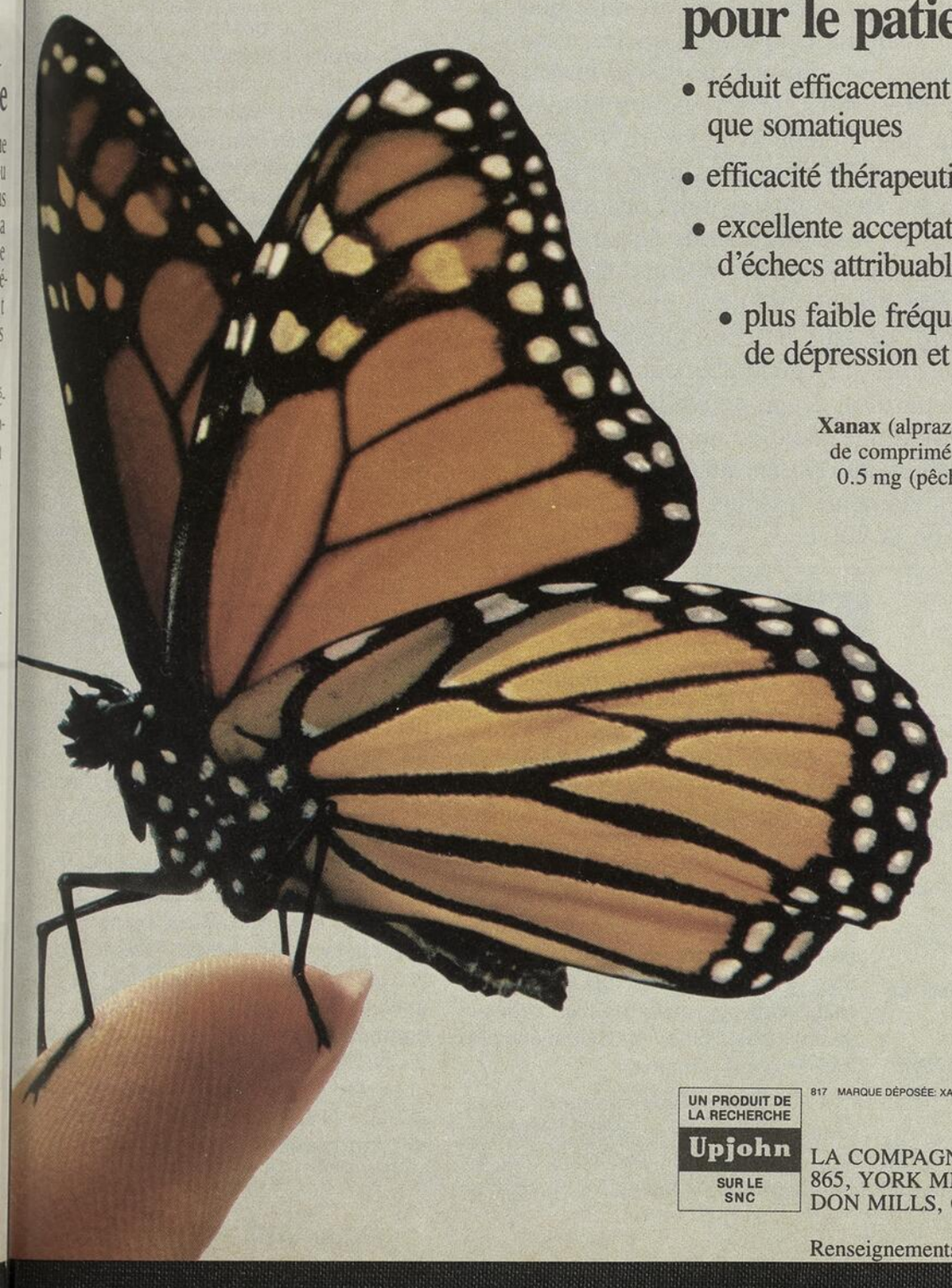
Le Conseil pour l'agrément des représentants des fabricants de produits pharmaceutiques du Canada

la promesse de

Xanax®

(alprazolam)

une différence mesurable



pour le patient anxieux

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

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

UN PRODUIT DE LA RECHERCHE
Upjohn
SUR LE SNC

817 MARQUE DÉPOSÉE: XANAX CF 1756.2

MEMBRE ACIM

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

PAAB CCPP

Renseignements thérapeutiques à la page 767

Les lésions pré-cancéreuses de la vulve

Michel Roy[1], Guy Bellemare[2] et Suzie Ouellet[3]

Résumé

Nous avons fait une étude rétrospective de 50 patientes atteintes d'une néoplasie intraépithéliale de la vulve. L'âge moyen est de 38 ans et 66 % des patientes ont moins de 40 ans. Les patientes ménopausées présentent une lésion unique dans 80 % des cas, alors que 80 % des moins de 40 ans ont des lésions multiples. Dans 50 % des cas, un diagnostic de néoplasie associée a été établi et chez 48 % des malades on a trouvé des condylomes accuminés. Un traitement conservateur, la destruction locale, l'excision ou la vulvectomie superficielle avec greffe, a été fait chez 45 patientes (4 patientes ont été observées pendant 6 mois sans thérapie : 3 n'ont présenté aucun changement et l'autre, enceinte au moment du diagnostic, a vu ses lésions disparaître spontanément après l'accouchement). Quatre lésions ont progressé vers un cancer épidermoïde envahissant de la vulve malgré une résection locale complète. Le taux d'échec global de 44 % s'explique du fait que les lésions sont généralement multiples : l'échec est secondaire à l'apparition d'une nouvelle lésion d'une maladie multifocale plutôt qu'à une récidive au site d'excision. Un diagnostic précis, un traitement conservateur individualisé et un suivi sans failles sont les éléments les plus importants dans les lésions pré-cancéreuses de la vulve.

Le traitement de la néoplasie intraépithéliale de la vulve (N.I.V.) a été modifié depuis quelques années. Classiquement, la lésion pré-cancéreuse vulvaire était diagnostiquée chez les femmes âgées et, craignant une progression vers la néoplasie envahissante, un traitement "agressif", la vulvectomie totale, était recommandé. Actuellement, comme le diagnostic de N.I.V. est porté plus fréquemment chez des jeunes femmes dans la vingtaine ou la trentaine que chez la femme âgée et que le risque de transformation maligne chez celles-ci semble être faible, un traitement plus conservateur s'impose.

Notre étude comprend 50 patientes adressées au centre hospitalier de l'Hôtel-Dieu de Québec et chez qui un diagnostic de néoplasie intraépithéliale de la vulve a été porté. Nos données seront comparées avec les données les plus récentes de la littérature.

Généralités

Dans notre travail, nous considérons les termes "dystrophie atypique", "maladie de Bowen" "dysplasie", "carcinome in situ" comme une N.I.V., ou lésion pré-cancéreuse de la vulve, suivant par là les recommandations de la Société internationale pour l'étude des maladies de la vulve[1]. Les termes "dysplasie bowenoïde" et "papulose bowenoïde" ne faisant pas l'unanimité tant chez les pathologistes que chez les cliniciens ne seront pas utilisés ; nous considérons qu'il s'agit d'une N.I.V.

Le tableau I montre que l'âge moyen des patientes atteintes de N.I.V. se situe vers 40 ans. Plus l'étude porte sur une période récente, plus l'âge moyen est bas : Benedet et Murphy[1] rapportent 81 cas avec une moyenne d'âge de 60 ans entre 1970-74 contre 45 ans entre 1975-80. L'âge moyen de nos patientes est de 38 ans, dont 66 % ont moins de 40 ans et 80 % de 50 ans.

En général, 25 à 30 % des patientes présentent une seconde néoplasie : dans la plupart des cas, il s'agit d'une néoplasie intraépithéliale du col ou du vagin. Notre taux de 50 % (tableau I) s'explique par le fait que notre clinique des maladies de la vulve fait partie du centre de cancérologie. L'incidence des maladies transmises sexuellement est élevée, surtout chez les jeunes. La présence d'herpès est quelquefois notée. Les condylomes accuminés précèdent ou accompagnent les N.I.V. dans 25 à 50 % des cas, ce qui porte à croire que l'agent étiologique des N.I.V. pourrait bien être le virus du papillome humain.

1) M.D., gynécologue oncologue, l'Hôtel-Dieu de Québec.
2) M.D., gynécologue, l'Hôtel-Dieu de Québec.
3) M.D., gynécologue, hôpital de l'Enfant-Jésus.

Tirés à part :
Dr Michel Roy, service de gynécologie, l'Hôtel-Dieu de Québec, 11, côte du Palais, Québec (Québec) G1R 2J6.

Article reçu le : *26.2.85*
Avis du comité de lecture le : *29.3.85*
Acceptation définitive le : *13.5.85*

Tableau I

Données générales sur les N.I.V.

Référence	Paramètre					
	Nombre de cas	âge moyen	< 40 ans	multi-focale	condy-lomes	néoplasie associée
Buschema et coll.[3]	106	47	40 %	N.D.	29 %	27 %
Friedrich et coll.[4]	50	39	N.D.	70 %	26 %	30 %
Bernstein et coll.[6]	65	38	41 %	65 %	24 %	28 %
notre série	50	38	66 %	78 %	46 %	50 %

N.D., non disponible

Les patientes présentent une N.I.V. accusent souvent du prurit ou des brûlements. Près de 50 % sont toutefois asymptomatiques ; environ 25 % sont dirigées en colposcopie à cause d'un frottis cytologique anormal et c'est là qu'on confirme la présence d'une lésion vulvaire.

Diagnostic

Le diagnostic d'une N.I.V. est porté à la biopsie. La présentation clinique prend différentes formes. Lorsque les patientes sont plus âgées, la lésion est habituellement unifocale ; chez les jeunes, elle est le plus souvent multifocale (78 % de nos cas) (tableau I). À l'oeil nu, il s'agit d'une lésion surélevée, plane, qui peut apparaître tantôt bleutée, tantôt brunâtre, rouge ou blanche (hyperkératose).

Traitement

Le tableau II indique les choix de traitement des N.I.V. La vulvectomie simple était la modalité thérapeutique favorisée durant les années soixante mais cette intervention est maintenant considérée trop radicale et elle devrait être abandonnée : son taux de guérison n'est pas supérieur aux méthodes plus conservatrices et ses effets peuvent être désastreux, surtout chez les jeunes patientes. Le 5-FU en application locale, qui avait initialement donné des résultats encourageants, n'est à peu près plus utilisé[3-4] : l'hyperkératose, présente à la surface de la plupart des lésions, empêche l'effet "décapant" du produit et le taux d'échec varie de 75 à 100 %.

Dans la majorité des cas, la véritable alternative thérapeutique moderne est l'excision ou la chirurgie au laser. L'excision a l'avantage de confirmer le diagnostic en histopathologie et évite le traitement "local" d'une néoplasie envahissante : deux de nos patientes qui nous furent adressées pour une cryothérapie d'une lésion à surface irrégulière ont eu une nouvelle biopsie, et l'examen histopathologique a montré une néoplasie micro-envahissante. Une lésion dont la surface est irrégulière ne devrait pas être détruite localement au laser ou par cryothérapie ou électrocautérisation, mais bien excisée pour éliminer un cancer envahissant.

Lorsque les lésions sont très nombreuses ou qu'elles occupent une large surface, la vulvectomie superficielle avec greffe cutanée[5] est indiquée : seuls le derme et l'épiderme sont ainsi excisés et remplacés par une greffe immédiate, et les résultats cosmétiques sont excellents. Quant à la cryothérapie, elle a laissé sa place au laser dans la majorité des cas, mais elle peut être choisie à l'occasion, à cause de sa simplicité et de son efficacité.

Le tableau II résume notre conduite thérapeutique et ses résultats. Quatre patientes ont été observées sans aucun traitement. Chez trois autres, la lésion était tellement petite qu'une biopsie excisionnelle (à la consultation externe) a été le traitement choisi. Vingt patientes ont subi une excision plus large, généralement en salle d'opération ; deux patientes avaient eu une vulvectomie simple dans un autre milieu avant de nous être adressées. Quatorze patientes ont subi une vulvectomie superficielle, avec ou sans greffe. Une patiente présentait un cancer du col associé, qui a été traité par radiothérapie : ce traitement a fait complètement disparaître la lésion de la vulve. Nous n'avons pas utilisé le 5-FU chez nos patientes.

L'échec thérapeutique des N.I.V. peut être relié à la méthode de traitement, à la technique ou à la maladie comme telle. Notre taux d'échec présenté dans le tableau II inclut tous les cas de néoplasie persistante ou nouvelle. Cependant, les cas qui n'ont eu aucun traitement devraient en être exclus, de même que trois patientes qui ont eu une excision inadéquate, confirmée dès la première visite post-opératoire à deux mois. Treize autres patientes chez qui la néoplasie est réapparue à un site différent des lésions originales ne peuvent être non plus considérées comme un échec. Ceci laisse un taux d'échec vrai de 6 %, c'est-à-dire trois patientes qui ont présenté une récidive au site même de l'excision originale. La réapparition de N.I.V. semble reliée à l'histoire naturelle de la maladie et non à la méthode de traitement.

Nous croyons que le groupe des récidives vraies (au site de l'excision première) et celui où la néoplasie

Tableau II

Traitement des N.I.V.

Traitement	nombre de cas	nombre d'échecs	pourcentage d'échec
aucun	4	3	75
biopsie excisionnelle	3	0	0
destruction locale*	6	0	0
excision	20	7	35
vulvectomie simple	2	1	50
vulvectomie superficielle ± greffe	14	11	79
radiothérapie	1	0	0
Total	50	22	44

*Laser, cryothérapie ou électrocautérisation

Tableau III

N.I.V. selon le type de récidives

Paramètre	Récidive	
	site initial (3 cas)	ailleurs (13 cas)
Âge	3/3>50 ans	10/13<45 ans
Intervalle	3/3> 4 ans	11/13< 2 ans
Lésions multiples	0/3	12/13
Progression	3/3	1/13
Condylomes	0/3	9/13

NITROGLYCERINE À DÉSAGRÉGATION PROLONGÉE
NITRONG® SR
LA NITROGLYCÉRINE "8 HEURES"

GUIDE THÉRAPEUTIQUE

Comprimés de nitroglycérine à désagrégation prolongée

Classification thérapeutique
Anti-angineux

Indications
Les comprimés Nitrong SR sont indiqués dans la prévention des crises d'angine de poitrine associées à l'angine chronique d'effort.

Contre-indications
Le Nitrong SR est contre-indiqué chez les patients souffrant d'une anémie grave, d'une pression intraoculaire élevée, d'une pression intracrânienne élevée ou d'hypotension. Il est aussi contre-indiqué chez les malades ayant une idiosyncrasie connue aux nitrates organiques.

Mises en garde
Les données relatives à l'emploi du Nitrong SR durant la phase précoce de l'infarctus du myocarde (la période au cours de laquelle les observations cliniques et les résultats des examens de laboratoire sont instables) sont insuffisantes pour en établir la sécurité.

L'utilisation du Nitrong SR chez les patients en insuffisance cardiaque exige une surveillance clinique et hémodynamique soigneuse.

La dépendance à l'égard des nitrates peut survenir après usage chronique. Afin d'éviter les réactions de retrait possibles, l'administration du Nitrong SR devrait être réduite progressivement sur une période de 4 à 6 semaines. Dans l'industrie, des travailleurs continuellement exposés aux nitrates ont éprouvé des douleurs thoraciques ou ont subi un infarctus du myocarde ou une mort soudaine lorsque l'exposition aux nitrates a été temporairement interrompue.

Précautions
Des céphalées ou des symptômes d'hypotension tels que faiblesse ou étourdissements, particulièrement lorsqu'on se lève soudainement de la position couchée, peuvent être dus à un surdosage. Quand ceci survient, la dose doit être réduite ou l'utilisation du Nitrong SR interrompue.

La nitroglycérine est un puissant vasodilatateur et elle cause une légère baisse de la tension artérielle moyenne (environ 10 à 15 mm de Hg) chez certains patients quand elle est utilisée à doses thérapeutiques. Des précautions sont de mise quand le médicament est utilisé chez des patients prédisposés ou souffrant d'hypotension. Le Nitrong SR n'est pas destiné au soulagement immédiat des crises aiguës d'angine de poitrine. La nitroglycérine sublinguale doit être utilisée à cette fin.

Une tolérance au médicament et une tolérance croisée aux autres nitrates ou nitrites peuvent apparaître.

Effets secondaires
La céphalée est l'effet secondaire le plus fréquent, spécialement quand les doses élevées de Nitrong SR sont utilisées. Les céphalées peuvent être traitées par l'addition d'un analgésique faible. Si la céphalée ne répond pas au traitement, réduire la dose de Nitrong SR ou cesser l'utilisation du produit.

De façon moins fréquente, on a signalé hypotension orthostatique, accélération du rythme cardiaque, lipothymie, bouffées congestives, étourdissements, nausée, vomissements et dermatite.

Symptômes et traitement du surdosage
Les symptômes du surdosage sont principalement reliés à la vasodilatation; ils comprennent bouffées congestives, céphalée, nausée, étourdissements et hypotension.

De la méthémoglobinémie est aussi possible.

Il n'existe aucun antidote spécifique. Le traitement est essentiellement symptomatique et de soutien.

Posologie et administration
Adultes: La posologie initiale recommandée est de 1 comprimé 3 fois par jour, avant le petit déjeuner, avant le repas du soir et au coucher. Elle peut être augmentée progressivement à 2 comprimés 3 fois par jour.

Présentation
Comprimés à désagrégation prolongée, dosés à 2,6 mg — Flacons de 100 et de 1000.

Références:

1. Winsor, T. et Berger, H.J., *Am. Heart J.*, Vol. 90, 611-612 (1975)
2. Hirshleifer, I., *Curr. Ther. Res.*, 15, 4, 158 (1973)
3. Gensini, G.G., et coll., *Chest*, 60, 522 (1971)

RHÔNE-POULENC

® Marque déposée
Distribué par Rhône-Poulenc Pharma Inc.
Fabriqué par U.S. Ethicals,
Long Island City, N.Y.,
États-Unis.

PAAB
CCPP

réapparaît ailleurs constituent deux entités foncièrement différentes : les récidives vraies surviennent plus tardivement et chez des patientes plus âgées, dont la lésion primaire est unique et non associée aux condylomes ; de plus, les trois récidives vraies ont progressé vers une néoplasie envahissante, contre seulement 1 cas sur 13 dans l'autre groupe.

Conclusions

Ce que nous appelons néoplasie intraépithéliale de la vulve semble comprendre deux entités totalement différentes. La première est une maladie multifocale qui semble reliée au virus du papillome humain, qui survient chez des jeunes femmes et qui comporte un faible risque de progression vers le cancer envahissant. La deuxième est plutôt une maladie unifocale qui survient chez des femmes plus âgées et dont le risque d'envahissement est plus élevé ; elle ne semble avoir aucun lien avec le virus du papillome humain.

La conduite à tenir devant une patiente atteinte d'une néoplasie intraépithéliale de la vulve doit donc être sélective. Le traitement doit être conservateur lorsque le risque de cancer envahissant est faible et agressif lorsque le risque est élevé. Par agressif, nous entendons une excision large et profonde de la lésion ; nous ne croyons pas qu'il y ait d'indication de vulvectomie simple totale chez ces patientes. Comme la récidive ou la cancérisation peuvent survenir longtemps après le traitement initial, une relance indéfinie est absolument obligatoire dans ce type de lésion.

Summary

We report a retrospective study of 50 patients with vulvar intraepithelial neoplasia. The mean age was 38 and 66 % were younger than 40 ; 80 % of the post-menopausal patients had a single lesion, while a multifocal lesion was found in 80 % of those below 40. A second neoplasia was discovered in 50 % of our patients and condylomata in 48 %. A conservative treatment was done in 44 patients (four were observed for 6 months without therapy : 3 did not show any change, but in one whose diagnosis was made during pregnancy, the lesions disappeared postpartum). Four patients progressed to superficially invasive vulvar cancer, even if the lesion was well excised. Our overall 44 % failure rate seems to reflect the natural history of the multifocal disease. There seems to be 2 distinct precancerous lesions of the vulva : the multifocal disease of the young patient and the single lesion of the post-menopause. The latter has a high incidence of progression to invasive cancer and the former has a high rate of "reoccurrence". A precise diagnosis, an individualised conservative therapy and a close follow-up are the most important steps in the management of vulvar intraepithelial neoplasia.

Bibliographie

1. International Society for the Study of vulvar disease : New nomenclature for vulvar disease. Obstet. Gynecol., 1976 ; 47 : 122.

2. Benedet J.L. et Murphy K.F. : Squamous carcinoma in situ of the vulva. Gynecol. Oncol., 1982 ; 14 : 213.

3. Buschema J., Woodruff J.D., Parmley T.H. et coll. : Carcinoma in situ of the vulva. Obstet. Gynecol., 1980 ; 55 : 225.

4. Friedrich E.G., Wilkinson E.J. et Fu Y.S. : Carcinoma in situ of the vulva : a continuing challenge. Am. J. Obstet. Gynecol., 1980 ; 136 : 830.

5. Rutledge F. et Sinclair M. : Treatment of intraepithelial carcinoma of the vulva by skin excision and graft. Am. J. Obstet. Gynecol., 1968 ; 102 : 806.

6. Bernstein S.G., Kovacs B.R., Townnsend D.E. et coll. : Vulvar carcinoma in situ. Obstet. Gynecol., 1983 ; 61 : 305.

Test clonogénique et chimiosensibilité du cancer du sein

Jacques Huot[1], Francine Goulet[2] et René Goyette[3]

Résumé

Nous rapportons le développement d'un test clonogénique en double couche d'agar adapté aux tumeurs mammaires humaines. Une technique mécanico-enzymatique permet la dissociation des tumeurs en cellules monodispersées viables à 80% ; nous avons aussi optimisé les conditions de culture et de clonogénicité cellulaire en regard d'hormones, de facteurs de croissance et de constituants de la matrice extracellulaire. Des essais sur six tumeurs de trois agents chimiothérapeutiques montrent que le test clonogénique permet une détermination objective et discriminatoire de la pharmacosensibilité in vitro des tumeurs mammaires humaines.

La sélection de l'approche chimiothérapeutique optimale constitue l'un des problèmes majeurs de la pharmacothérapie antinéoplasique humaine. Pour un même médicament, la réponse individuelle varie pour des tumeurs de même localisation et de même type histologique[1-2]. Ce problème est à l'origine des travaux récents visant à développer des tests de prédiction individualisés de la réponse clinique à la chimiothérapie, basés sur la réponse pharmacologique des tumeurs in vitro. Nous rapportons ici nos travaux préliminaires dans ce domaine, soit le développement d'un test clonogénique en double couche d'agar comme test de prédiction de la réponse chimiothérapeutique individuelle des cancers mammaires humains.

Matériel et méthodes

Nous avons utilisé 72 tumeurs du sein (61 primaires, 9 ganglions, 2 récidives), prélevées stérilement dans un milieu de culture à 4° et utilisées dans les 48 heures ; 46 étaient adéquates pour des tests clonogéniques. Les spécimens ont été dissociés en cellules monodispersées de la façon suivante : la tumeur est découpée en petits morceaux et incubée à 37°C sous agitation dans un milieu de culture en présence de collagénase (18 h) puis de DNAase (30 min). Les cellules sont ensuite lavées, tamisées et mises en culture en double couche d'agar semi-solide[3], selon les conditions discutées plus bas.

Pour les tests pharmacologiques, les cellules fraîchement dispersées ont été incubées (500 000/ml) 1 h à 37° avec 10 µg/ml de daunorobucine, 5 µg/ml de méthotrexate ou 10 µg/ml de 5-fluorouracile, soit de concentrations 10 fois inférieures aux concentrations plasmatiques maximales après une dose thérapeutique moyenne. Les cellules ont ensuite été lavées et cultivées en double couche d'agar et les colonies comptées après 2 à 3 semaines.

Résultats et discussion

La préparation de suspensions monocellulaires viables est une étape critique et souvent limitante dans l'analyse de la clonogénicité des tumeurs solides. Dans nos conditions, le recouvrement moyen de cellules pour nos 72 échantillons a été de 5,55 x 10^6 par gramme de tissu, avec peu d'agrégats cellulaires (à l'examen microscopique) et une viabilité moyenne (bleu de trypan) de 80% : il s'agit d'une amélioration sensible sur les taux de viabilité rapportés dans la littérature pour des tumeurs mammaires[4-6].

Nous avons aussi optimisé les conditions d'adhésion, de croissance et de clonogénicité cellulaire en culture avec la lignée de tumeur mammaire humaine MCF-7 et d'après l'analyse immunohistochimique des constituants de la matrice extracellulaire produits par nos tumeurs. Le développement de ces conditions sera rapporté en détail ailleurs. Notre test standard utilise maintenant une couche supérieure d'agarose à 0,3% dans du milieu CMRL conte-

1) Ph.D., professeur agrégé, centre de recherche en cancérologie de l'université Laval, Hôtel-Dieu de Québec, et département de pharmacologie, faculté de médecine, université Laval.
2) B.Sc., étudiante graduée.
3) B.Sc., assistant de recherche.

Travail subventionné par Santé et Bien-être social Canada (Programme national de recherche et de développement en matière de santé).

Tirés à part :
Dr Jacques Huot, Centre de recherche, Hôtel-Dieu de Québec, 11, côte du Palais, Québec (Québec) G1R 2J6.

Article reçu le : *9.4.85*
Avis du comité de lecture le : *6.5.85*
Acceptation définitive le : *30.5.85*

nant 15% de sérum de veau foetal, 2 U/ml insuline, 5 ng/ml oestradiol, 500 ng/ml progestérone, 10 µg/ml laminine, 10 µg/ml fibronectine, 2 mM glutamine et 50 U/ml pénicilline/streptomycine, et une couche inférieure d'agarose à 0,5% dans du milieu CMRL contenant 10% de sérum de cheval, 20 mM Hepes, 2 mM glutamine et 50 U/ml pénicilline/streptomycine.

Onze tumeurs du sein ont été testées pour leur sensibilité pharmacologique dans nos conditions de culture optimisées. Six ont montré une croissance cellulaire adéquate pour une interprétation non ambiguë des résultats, soit réduction de 50% (par rapport aux mêmes cellules non traitées) du nombre de colonies de 30 cellules ou plus. Deux spécimens sur quatre exposés à la daunorubicine ont résisté à cet agent, 3 sur 4 ont résisté au methotrexate et 3 sur 4 au 5-fluorouracile; deux tumeurs étaient sensibles à la daunorubicine et résistantes aux deux autres drogues, et une tumeur a résisté aux trois produits.

Conclusions

Les résultats de ce travail préliminaire sont encourageants et prometteurs. Ils indiquent que, dans nos conditions expérimentales adaptées aux tumeurs mammaires humaines, sur une majorité de spécimens il est possible d'effectuer des tests de clonogénicité permettant une détermination objective et discriminatoire de leur sensibilité pharmacologique in vitro.

Nous entreprenons maintenant l'analyse des effets-doses et d'associations médicamenteuses in vitro, en même temps que l'étude des corrélations in vitro/in vivo, pour valider directement le principe de traitements fondés sur le test clonogénique plutôt que sur des bases empiriques.

Nous évaluons aussi d'autres paramètres de prédiction possible de la réponse chimiothérapeutique individuelle, particulièrement la cellularité et la ploïdie tumorale, et nous tentons d'établir un test plus rapide de chimiosensibilité in vitro basé sur des analyses multiparamétriques en cytofluorométrie.

Remerciements

Nous remercions les médecins qui ont participé activement à ce travail : les docteurs Yvan Drolet, Louis Dionne et Antoine Kibrité, de l'Hôtel-Dieu de Québec, Luc Deschênes et Simon Jacob, de l'hôpital du St-Sacrement de Québec, Paul Fortin, de l'hôpital L'Enfant-Jésus de Québec, Hubert Falenga, de l'Hôtel-Dieu de Lévis, Pierre Fernet de l'hôpital de Chicoutimi, Georges Normand, René Boyer, Georges Groulx et Robert Perron, de l'hôpital St-Joseph de Trois-Rivières, Jean-Louis Létourneau, Pierre Matteau et Michel Baribeau, de l'hôpital Ste-Marie de Trois-Rivières et Roger Poisson et Sandra Legault-Poisson, de l'hôpital St-Luc de Montréal.

Summary

We report a double-agar clonogenic system adapted to human breast cancer. A two-step mecanico-enzymatic (collagenase/DNase) procedure was developed for the dissociation of tumors into monodispersed cells viable at 80% ; conditions for cell growth and clonogenicity were also optimized with respect to hormones, growth factors and components of the extracellular matrix (insulin, estradiol, progesterone, laminin, fibronectine). Tests on six tumors with three chemotherapeutic agents show that clonogenic assays permit objective discrimination of the in vitro pharmacosensitivity of human breast tumors.

Bibliographie

1.Trope C. : Different susceptibilities of tumor cell subpopulations to cytotoxic agents. Design of Models for Testing Cancer Therapeutic Agent. I.F. Fidler, R.J. White, éd., Van Nostrand Reinhold Co., New York, 1982 ; 64-79.

2.Hall T.C. : Prediction of response in cancer therapy. Nat. Cancer Inst. Mong., 1971 ; 34.

3.Hamburger A.W. et Salmon S.E. : Primary bioassay of human tumor stem cells. Science, 1977 ; 197 : 461-463.

4.Maestroni G.J.M. et Losa G.A. : Effect of autologous serum and steroid hormones receptors on direct cloning of human breast cancer. Arch. Pathol. Lab. Med., 1984 ; 108 : 783-785.

5.Selby P., Buick R.N. et Tannock I. : A critical appraisal of the human stem cell assay. New Engl. J. Med., 1982 ; 308 : 129-134.

6.Dittrich Ch., Satellhak E., Havelec L. et coll. : Preliminary results testing breast cancer samples in HTSCA. Proceedings of the Fourth Conference on Human Tumor Cloning, Tucson, Arizona, 1984 ; abs. 40.

REVUE DE LIVRE

Médecine de l'adolescence : une médecine spécifique

Jean Wilkins et coll.

Centre d'information sur la santé de l'enfant, 1985 ; 414 p.

L'ouvrage propose une approche médicale des adolescents qui respecte leur réalité dynamique et qui conduit au développement d'une médecine spécifique pour eux.

Médecine de l'adolescence décrit la complexité bio-psycho-sociale de l'adolescence et l'impact sur l'adolescent du contexte socio-économique et culturel dans lequel il s'actualise. Il est destiné à l'intervenant médical mais peut être d'une grande utilité à tout intervenant de quelque domaine qu'il soit.

Le volume se divise en 7 grandes sections :

1. Adolescence : croissance et environnement
2. Problèmes de santé des adolescents
3. L'intervenant médical et l'adolescent
4. Sexualité et adolescents
5. La violence et les adolescents
6. Dysfonctions alimentaires
7. Divers problèmes spécifiques aux adolescents

Source : Centre d'information sur la santé de l'enfant,
hôpital Sainte-Justine,
3175, chemin côte Ste-Catherine,
Montréal (Québec)
Téléphone : (514) 731-4931 poste 357

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

La biologie moléculaire des agents intercalaires employés en chimiothérapie des tumeurs

Ronald Hancock[1]

Résumé

Les agents chimiothérapeutiques adriamycine, daunomycine et actinomycine D sont des dérivés de molécules planaires et peuvent se glisser entre les paires de nucléotides avoisinantes de la double hélice de l'ADN par intercalation. Dans la cellule traitée par ces agents la séparation des deux chaînes de l'ADN, essentielle à sa réplication et à la formation des ARN, est donc inhibée. En plus, l'intercalation modifie l'état de torsion de la molécule d'ADN et donc sa conformation topologique à l'intérieur du noyau. Des résultats récents démontrent que la cellule réagit en augmentant l'activité des topoïsomérases, enzymes responsables du contrôle de l'organisation topologique de l'ADN, et aussi de la séparation des molécules d'ADN avant la mitose. Il semble probable que les lésions caractéristiques des chromosomes mitotiques de cellules traitées aux agents intercalaires (surtout des échanges de chromatide-soeurs) sont des conséquences de ce dernier phénomène et que ces lésions pourraient être responsables de l'effet cytotoxique des agents intercalaires. Leurs mécanismes moléculaires fournissent des modèles expérimentaux ayant des applications importantes ; en premier lieu, ces modèles pourraient permettre d'éclaircir l'origine de ces mêmes lésions dans le syndrome de Bloom, où leur grande fréquence est associée à une mortalité très élevée due aux tumeurs. En plus, la conception de nouveaux dérivés plus efficaces de ces agents chimiothérapeutiques pourrait être facilitée par une connaissance plus approfondie de leur mécanisme d'action.

Parmi les agents couramment employés en oncologie pour la chimiothérapie des tumeurs humaines, plusieurs sont membres de la famille des agents intercalaires[1-6]. L'actinomycine D est employée pour le traitement des rhabdomyosarcomes, choriocarcinomes, mélanomes, neuroblastomes, de la tumeur de Wilms, et des carcinomes testiculaires ; l'adriamycine (doxorubicin) pour les leucémies, lymphomes, sarcomes des tissus mous et carcinomes ; la daunomycine[2] pour les leucémies aiguës non-lymphoblastiques. La plupart des études expérimentales sur les mécanismes moléculaires de l'action cytotoxique de ces agents ont utilisé l'amsacrine (mAMSA)[5,6], le produit d'un effort systématique destiné à synthétiser des dérivés plus actifs de la 9-anilinoacridine qui est employée pour le traitement de leucémies et de métastases[5].

Ces agents sont des dérivés d'anthracycline ou d'acridine, molécules planaires qui peuvent s'intercaler entre les paires de nucléotides avoisinantes de la double hélice de l'ADN, et qui établissent ensuite des interactions secondaires sur la surface de l'ADN (figure 1). Ces interactions moléculaires ont été étudiées en grand détail sur l'ADN *in vitro*[1] ; toutefois, la situation est certainement plus complexe dans la cellule ou l'ADN, sous forme de chromatine, n'a pas la même conformation que l'ADN libre. Les agents intercalaires possèdent aussi une préférence pour certaines régions ou motifs structuraux de l'ADN[7].

Plusieurs effets résultent de l'interaction d'un agent intercalaire avec l'ADN : sa présence rend la molécule plus rigide, empêche la séparation des deux chaînes, et de plus celles-ci deviennent aussi partiellement déroulées[1]. Puisque la réplication de l'ADN et sa transcription en ARN exigent une séparation transitoire des deux chaînes de l'ADN pendant la "lecture" et la copie de la séquence de nucléotides par les polymérases responsables, ces deux processus sont inhibés. Cependant, des résultats récents démontrent que ce sont plutôt les effets des agents intercalaires sur l'état de torsion de l'ADN qui sont probablement responsables de leur action cytotoxique.

Un des effets primaires des agents intercalaires sur les cellules en culture et sur des noyaux cellulaires isolés est une sensibilisation de l'ADN

1) Ph.D., Centre de recherche en cancérologie de l'Université Laval, l'Hôtel-Dieu de Québec.

Tirés à part :
Ronald Hancock, Ph.D., Centre de recherche, l'Hôtel-Dieu de Québec, 11, côte du Palais, Québec (Québec) G1R 2J6

Article reçu le : *26.2.85*
Avis du comité de lecture le : *28.3.85*
Acceptation définitive le : *13.5.85*

aux méthodes d'extraction. Lorsque celui-ci est purifié, il n'est plus sous forme de molécules géantes (de l'ordre de plusieurs centimètres de longueur) tel qu'on le retrouve dans des cellules normales, mais il est fragmenté en morceaux[8-10]. En collaboration avec le professeur Ralph, nous avons récemment démontré par des méthodes biochimiques et par microscopie électronique que ces morceaux d'ADN portent sur leur terminaison un polypeptide[10,11]. Ce polypeptide est très probablement dérivé d'une topoisomérase type II, une enzyme qui se fixe de manière covalente mais transitoire dans la chaîne d'ADN et dont l'action, pendant les derniers stades de sa réplication, permet la séparation des deux molécules-filles d'ADN (figure 2)[12,13].

Pourquoi une topoïsomérase se trouverait-elle fixée dans l'ADN de cellules traitées par un agent intercalaire ? Dans le noyau, des mécanismes précis maintiennent la torsion de l'ADN à un niveau fixe qui est optimal pour l'activité des enzymes responsables de la réplication et de la transcription. L'ADN n'est pas libre à l'intérieur du noyau ; il est maintenu sous contrainte topologique par attachement à la structure nucléaire[13]. Toute modification de l'état de torsion de l'ADN, par exemple à la suite de l'attachement d'un agent intercalaire, provoque l'opération d'une topoïsomérase afin de ramener la torsion à son état normal (figure 2). Des topoïsomérases se trouvent donc intégrées dans l'ADN de cellules traitées aux agents intercalaires à une fréquence beaucoup plus élevée que la normale. Cette réaction de la cellule à l'interaction d'une agent intercalaire avec l'ADN est probablement à l'origine d'un deuxième effet de ces agents, l'induction de lésions chromosomiques.

Les effets d'agents intercalaires sont aussi visibles au niveau microscopique[14]. Les chromosomes mitotiques de cellules traitées montrent des lésions particulières : des cassures, des conformations quadriradiales (plusieurs chromosomes attachés ensemble), et surtout une troisième catégorie qui est la plus intéressante du point de vue des mécanismes d'action de ces agents, des chromosomes dont les deux chromatides ont subi des échanges à une fréquence très élevée. Ce phénomène peut être visualisé par une coloration appropriée des chromosomes de cellules mitotiques (figure 3). Les mécanismes moléculaires de ces échanges ne sont pas encore éclaircis,

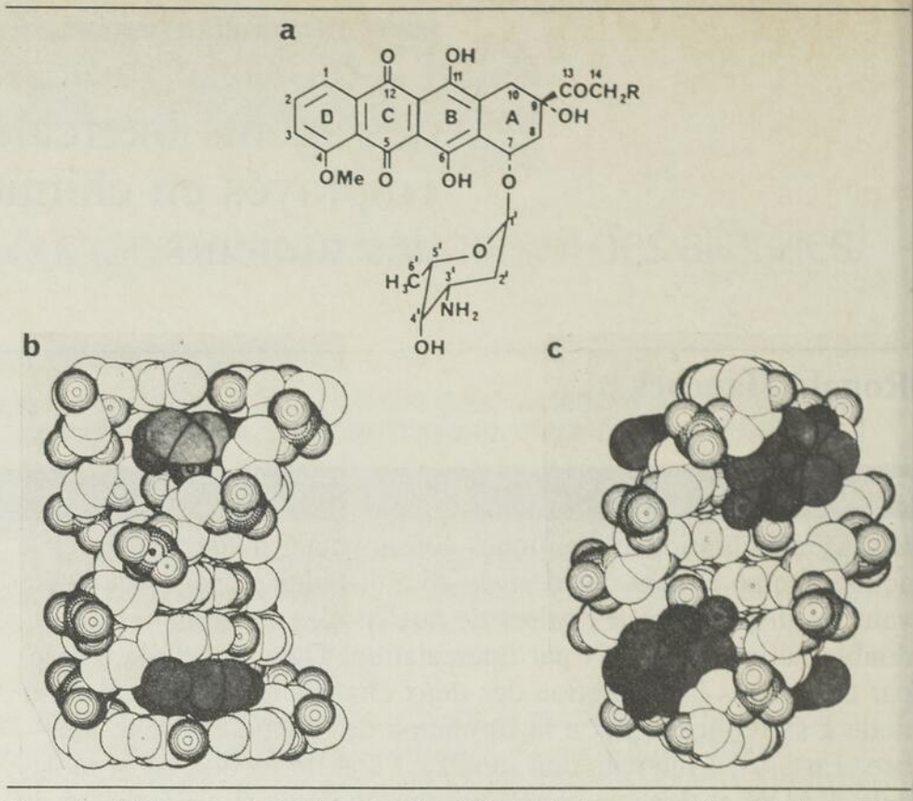


Figure 1 — (a) Structures de l'adriamycine (R = OH) et de la daunomycine (R = H). (b) et (c) Une partie de la double hélice de l'ADN (l'axe est orienté verticalement) avec 2 molécules d'adriamycine (atomes foncés) intercalés entre les nucléotides. Dans (c), où l'ADN a subi une rotation de 90° sur son axe, on peut distinguer la partie aminoglycosidique de l'agent intercalaire dans le sillon à l'extérieur de l'ADN[16].

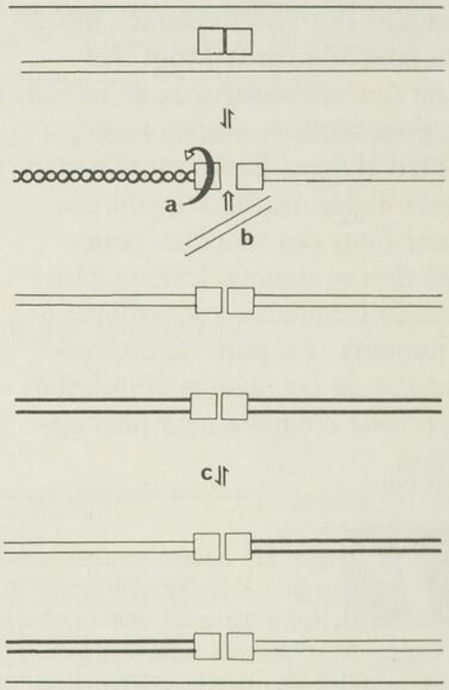


Figure 2 — Interactions de la topoïsomérase II et de l'ADN. L'enzyme (carrés) s'intègre de manière covalente et réversible dans la molécule d'ADN. Ensuite, elle peut permettre la rotation d'une région de l'ADN afin d'ajuster son état de torsion (a), où le passage d'une deuxième molécule d'ADN à travers la première (b). Ce dernier processus est essentiel au dernier stade de la réplication de l'ADN chromosomique, afin de permettre la séparation des deux molécules-filles. Il est possible, mais pas encore démontré, qu'elle peut aussi catalyser des échanges moléculaires (c).

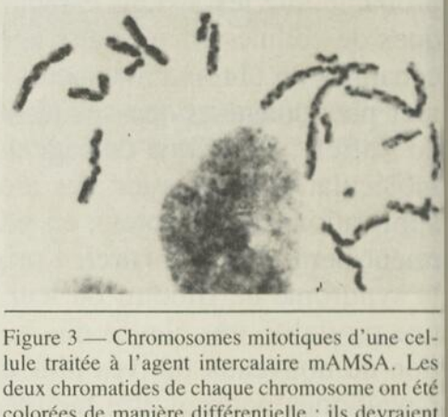


Figure 3 — Chromosomes mitotiques d'une cellule traitée à l'agent intercalaire mAMSA. Les deux chromatides de chaque chromosome ont été colorées de manière différentielle ; ils devraient normalement contenir chacun une des deux molécules-filles d'ADN provenant de sa réplication. L'alternance de coloration le long de chaque chromatide est le résultat d'échanges moléculaires tels que ceux schématisés dans la figure 2 (c)[14].

mais pour des raisons en partie théoriques et en partie tirées d'analogies avec la réplication de chromosomes viraux, il nous semble probable qu'ils sont aussi une conséqence de la modification de l'état de torsion de l'ADN par les agents intercalaires. Une topoïsomérase II intervient au dernier stade de la réplication de l'ADN afin de permettre la séparation des molécules-filles (figure 2)[13]. Ci celles-ci se trouvent dans une conformation topologique anormale, la topoïsomérase relie incorrecte-

ment les chaînes d'ADN, produisant ainsi des échanges moléculaires. Dans l'état actuel de nos connaissances, il semble que ces lésions chromosomiques, plutôt que les effets sur la réplication et la transcription de l'ADN, sont responsables de l'activité cytoxique des agents intercalaires[6]. Pour le chercheur ce phénomène est très intéressant, car il fournit un système expérimental pour l'étude des mécanismes moléculaires d'échange de chromatides.

De tels échanges de chromatides sont aussi caractéristiques de certaines maladies génétiques de l'homme, notamment du syndrome de Bloom[15]. Dans ce syndrome rare, la mortalité due à toutes les catégories de tumeurs (carcinomes, sarcomes, lymphomes, leucémies) est environ 100 fois plus élevée que la moyenne. Les cellules provenant de malades atteints de ce syndrome démontrent une fréquence extrêmement élevée d'échanges de chromatides dans leurs chromosomes mitotiques. Bien qu'aucun lien direct ne peut encore être établi entre ce phénomène au niveau cellulaire et la fréquence élevée des tumeurs, il nous semble certain que les deux sont reliés. Nous espérons que l'étude des mécanismes moléculaires à l'origine de la cytotoxicité des agents intercalaires pourrait aboutir au développement de nouveaux dérivés plus actifs de ces agents. D'autre part, les connaissances acquises pourront éclaircir l'origine moléculaire d'échanges de chromatides dans des cellules de malades atteints du syndrome de Bloom. À un niveau plus fondamental, ces connaissances devraient aussi contribuer à notre compréhension des processus en cause dans la formation et la séparation des chromosomes mitotiques.

Summary

The chemotherapeutic agents adriamycin, daunomycin and actinomycin D are derivatives of planar molecules, which can slide into the DNA double helix between adjacent nucleotide pairs. In cells treated with these agents the separation of the two chains of the DNA, which is essential for its replication and for RNA formation, is thus inhibited. Moreover, intercalation modifies the state of torsion of the DNA molecule, and thus its topological conformation within the nucleus. Recent results show that the cell reacts by increasing the activity of topoisomerases, enzymes whose functions include maintaining the topological state of DNA and also the separation of DNA molecules before mitosis. It is probable that the characteristic chromosome lesions in intercalator-treated cells (especially sister chromatid exchanges) are consequences of this latter phenomenon, and that they could be responsible for the cytotoxic action of intercalating drugs. Their induction and its molecular mechanisms provide an experimental model with important applications. First, their origin in the human genetic syndrome of Bloom, where their frequent occurrence is associated with a very high tumour incidence, may be understood. Further, the design of new, more effective derivatives of these antitumor drugs may be facilitated by detailed understanding of their mechanism of action.

Bibliographie

1. Molecular Aspects of Anticancer Drug Action (S. Neidle & M.J. Waring, éd.). Verlag Chimie, Weinheim, 1983.

2. Arcamone F. : Doxorubicin, Anticancer Antibiotics. Academic Press, N.Y., 1981.

3. Goldin A., Venditti J.M., Macdonald J.S., Muggia F.M., Hennay J.E. et Devita V.T. : Current results of the screening program at the division of cancer treatment, NCI. Eur. J. Cancer, 1981 ; 17 : 129.

4. Spiegel R.J. et Muggia F.M. : Cancer chemotherapy, dans : Concepts in Cancer Medicine (S.B. Kahn, R.R. Love, C. Sherman, R. Chakravorty, éd.) Grune & Stratton, N.Y., 1983 ; pp. 337-366.

5. Arlin Z.A., Sklaruff R.B., Gee T.S., Kempin S.J., Howard J., Clarkson B.D. et Young C.W. : Clinical trials of mAMSA. Cancer Res., 1980 ; 40 : 3304-3310.

6. Marshall B. et Ralph R.K. : The mechanism of action of mAMSA. Adv. Cancer Res., 1985 ; (sous presse).

7. Fetherston J., Werner E. et Patterson R. : Processing of the external transcribed spacer of murine tRNA and site of action of actinomycin D. Nucl. Acid. Res., 1984 ; 12 : 7187-7198.

8. Ross W.E., Glaubiger D.L. et Kohn K.W. : Protein-associated DNA treaks in cells treated with adriamycin. Biochim. Biophys. Acta, 1978 ; 519 : 23-30.

9. Marshall B. et Ralph R.K. : A reassessment of the mechanism of action of mAMSA. Eur. J. Cancer Clin. Oncol., 1982 ; 18 : 553-557.

10. Marshall B., Ralph R.K. et Hancock R. : Blocked 5'termini in the fragments of chromosonal DNA produced in cells exposed to the antitumour drug mAMSA. Nucl. Acid. Res., 1983 ; 11 : 4251-4256.

11. Ralph R.K. et Hancock R. : Chronosomal DNA fragments from mouse cells exposed to an intercalating agent contain a 175 Kdalton terminal peptide. Can. J. Biochem. Biol. Cell., 1984 ; (soumis).

12. Gellert M. : DNA topoisomerases. Ann. Rev. Biochem., 1981 ; 50 : 879-910.

13. Hancock R. et Boulikas T. : Functional organisation in the nucleus. Int. Rev. Cytology, 1982 ; 79 : 165-214.

14. Deaven L.L., Oka M.S. et Tobey R.A. : Cell-cycle specific chromosome damage following treatment of cultured CHO cells with mAMSA. J. Natl. Cancer Inst., 1978 ; 60 : 1155-1161.

15. Chaganti R.S.K., Schonberg S. et German J. : A many fold increase in sister chromatid exchanges in Bloom's syndrome lymphocytes. Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1974 ; 71 : 4508-4512.

16. Quigley G.J., Wang A., Ughetto G., van der Marel G., van Boom J.H. et Rich A. : Molecular structure of an anticancer drug-DNA complex. Proc. Nat. Acad. Sci. USA., 1980 ; 77 : 7204-7209.

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

Les interactions épithélium-stroma dans la différenciation épithéliale

Odette Morin[1]

Résumé

Le rôle des interactions épithélium-stroma dans la morphogénèse et la différenciation épithéliale normale et anormale est discuté brièvement. Nous présentons ensuite un système expérimental de co-culture cellulaire, où les cellules mésenchymateuses du foie permettent le maintien fonctionnel et la différenciation correcte des hépatocytes. Ce système paraît prometteur pour l'étude des mécanismes inter-cellulaires qui conditionnent la différenciation et la transformation épithéliale.

Au cours du développement embryonnaire, des interactions se produisent entre les trois feuillets tissulaires primordiaux qui influencent profondément leur croissance, leur morphogénèse et leur différenciation. L'action du mésenchyme sur l'épithélium, l'objet plus spécifique de notre recherche, est particulièrement bien documentée. Elle peut être de type permissif, lorsque le mésenchyme fournit un stimulus non spécifique qui amène le développement de l'épithélium selon un patron de différenciation déjà déterminé, ou de type instructif (directif) lorsque le patron de différenciation de l'épithélium est déterminé par l'information spécifiquement fournie par le mésenchyme. Il est établi que le mésenchyme induit et spécifie la morphogénèse et la cytodifférenciation de l'épithélium, dans les systèmes tégumentaire (la peau et ses dérivés), gastrointestinal et urogénital[1-3]. Le développement normal de l'épithélium salivaire en présence de mésenchyme salivaire ou urogénital est un exemple d'induction permissive, tandis que le développement de l'épithélium urogénital ou de la vessie en tissu prostatique en présence de mésenchyme urogénital constitue un exemple d'induction instructive.

Dans les tissus adultes de mammifères, plusieurs phénomènes morphologiques et fonctionnels de l'épithélium sont également sous contrôle stromal[3-4]. Cependant le phénotype de l'épithélium adulte est remarquablement stable, même dans les tissus se renouvelant continuellement (peau, intestin). Ainsi, la recombinaison d'épithélium adulte avec des mésenchymes hétérotypiques ne modifie généralement pas la cytodifférenciation épithéliale. La différenciation prostatique d'épithélium adulte de vessie ou de vagin, induite par le mésenchyme du sinus urogénital, constitue un des rares exemples de reprogrammation épithéliale chez les mammifères adultes[5].

Vu le rôle des interactions épithélium/stroma dans la croissance, la morphogénèse et la différenciation normale, on pourrait s'attendre à ce que des altérations à ce niveau perturbent la différenciation épithéliale : certains travaux suggèrent effectivement que des aberrations stromales peuvent être en cause dans des néoplasies épithéliales[6] (réciproquement, un stroma normal peut induire la différenciation normale d'épithéliums épidermiques néoplasiques[7-8]).

Nous tentons de cerner les mécanismes concernés dans ces interactions épithélium-mésenchyme en utilisant le foie de rat comme modèle expérimental. Nous étudions en culture l'effet des cellules sinusoïdales[9] (mésenchymateuses) sur le phénotype des hépatocytes (foetaux, adultes, néoplasiques) dans le but de caractériser les éléments concernés dans cette interaction ; il peut s'agir d'interactions directes issues du contact entre des cellules adjacentes et/ou d'interactions indirectes via la production de facteurs sécrétés, solubles ou insolubles.

Le foie est un modèle puissant autant pour des études ontogéniques que de carcinogénèse, d'une part à cause du développement ontogénique séquentiel de plusieurs de ses fonctions

1) Ph.D., centre de recherche en cancérologie de l'Université Laval, l'Hôtel-Dieu de Québec, et département de médecine, Université Laval ; chercheur-boursier du Fonds de la recherche en santé du Québec.

Tirés à part :
Dr Odette Morin, Centre de recherche, l'Hôtel-Dieu de Québec, 11, côte du Palais, Québec (Québec) G1R 2J6.

Article reçu le : *26.2.85*
Avis du comité de lecture le : *5.4.85*
Acceptation définitive le : *13.5.85*

et d'autre part à cause de sa grande susceptibilité aux carcinogènes chimiques. Pour évaluer l'influence des cellules sinusoïdales sur le maintien ou l'induction de la différenciation hépatocytaire, nous suivons, en particulier, l'expression de l'α_1-foetoprotéine (AFP) et de l'albumine : l'AFP est une fonction exprimée par l'hépatocyte foetal ou néoplasique mais pas par l'hépatocyte adulte pleinement différencié, alors que l'albumine ne subit pas ce contrôle oncodéveloppemental.

Même dans des milieux alimentés de facteurs solubles et/ou de substratums insolubles (hormones, facteurs de croissance, vitamines, composants de la matrice extracellulaire tels fibronectine ou collagène), les hépatocytes isolés et mis en culture perdent rapidement leurs fonctions différenciées. Mais lorsque les hépatocytes sont co-cultivés avec des lignées dérivées de cellules sinusoïdales, ils maintiennent leur sécrétion d'albumine pendant des mois, sans altération de leur morphologie (figure 1). Par ailleurs, les hépatocytes adultes en co-culture n'expriment pas l'AFP et d'autre part dans des co-cultures d'hépatocytes de rat nouveau-né, l'AFP s'éteint sélectivement, comme cela se produit in vivo. Ainsi, en plus de permettre le maintien fonctionnel des hépatocytes, il semble que les cellules stromales en co-culture maintiennent ou induisent un programme correct de différenciation épithéliale. Cette action ne peut pas être reproduite avec des milieux de culture conditionnés par la lignée stromale ni par la matrice extracellulaire qu'elle sécrète : le contact direct épithélium/mésenchyme semble donc nécessaire. Ce modèle de co-culture paraît prometteur pour l'étude des interactions cellulaires qui conditionnent ou modulent la différenciation, la prolifération et la transformation épithéliale.

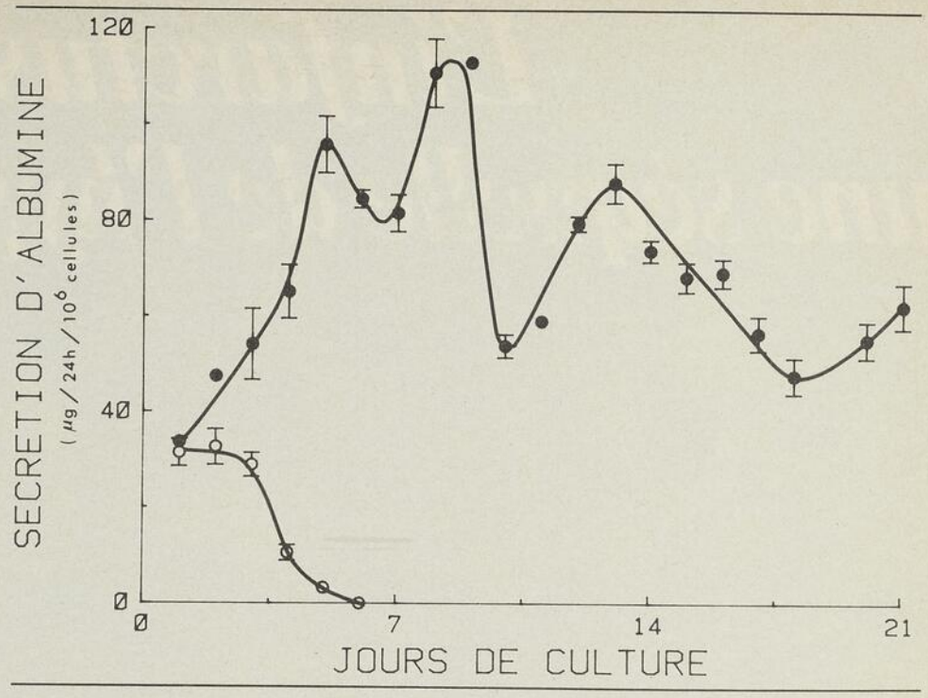


Figure 1 — Sécrétion d'albumine par des hépatocytes de rat adulte cultivés isolément (o) ou co-cultivés avec une lignée dérivée de cellules sinusoïdales (●). L'oscillation du taux de sécrétion d'albumine est un phénomène reproductible, observé également avec des hépatocytes de rat nouveau-né. Cependant, des paramètres encore mal définis semblent contrôler la fréquence et l'amplitude des oscillations.

Summary

We discuss briefly the role of epithelial-mesenchymal interactions in normal and abnormal epithelial differentiation. We also present a co-culture system in which liver sinusoidal cell lines maintain the function and differentiation pattern of hepatocytes. This system appears promising to approach cell interaction processes which modulate epithelial differentiation and transformation.

Bibliographie

1.Kollar E.J. : Epithelial-mesenchymal interactions in the mammalian integument : tooth development as a model for instructive induction. dans : Sawyer R.H., Fallon J.F. (éd.) Epithelial-mesenchymal interactions in development. Praeger Publishers, New York, 1983 ; 27-49.

2.Yasugi S. et Mizuno T. : Differentiation of the digestive tract epithelium under the influence of the heterologous mesenchyme of the digestive tract in the bird embryo. Dev. Growth Differ., 1978 ; 20 : 261-267.

3.Cunha G.R., Shannon J.M., Taguchi O., Fujii H. et Meloy B.A. : Epithelial-mesenchymal interactions in hormone-induced development. dans : Sawyer R.H., Fallon J.F., (éd.) Epithelial-mesenchymal interactions in development. Praeger Publishers, New York, 1983 ; 51-74.

4.Briggaman R.A. et Wheeler C.E. : Epidermal-dermal interactions in adult human skin. II. The nature of the dermal influence. J. Invest. Dermatol., 1971 ; 56 : 18-26.

5.Cunha G.R., Fujii H., Neubauer B.L., Shannon J.M., Sawyer L. et Reese B.A. : Epithelial-mesenchymal interactions in prostatic development. 1. Morphological observations of prostatic induction by urogenital sinus mesenchyme in epithelium of the adult rodent urinary bladder. J. Cell Biol., 1983 ; 96 : 1662-1670.

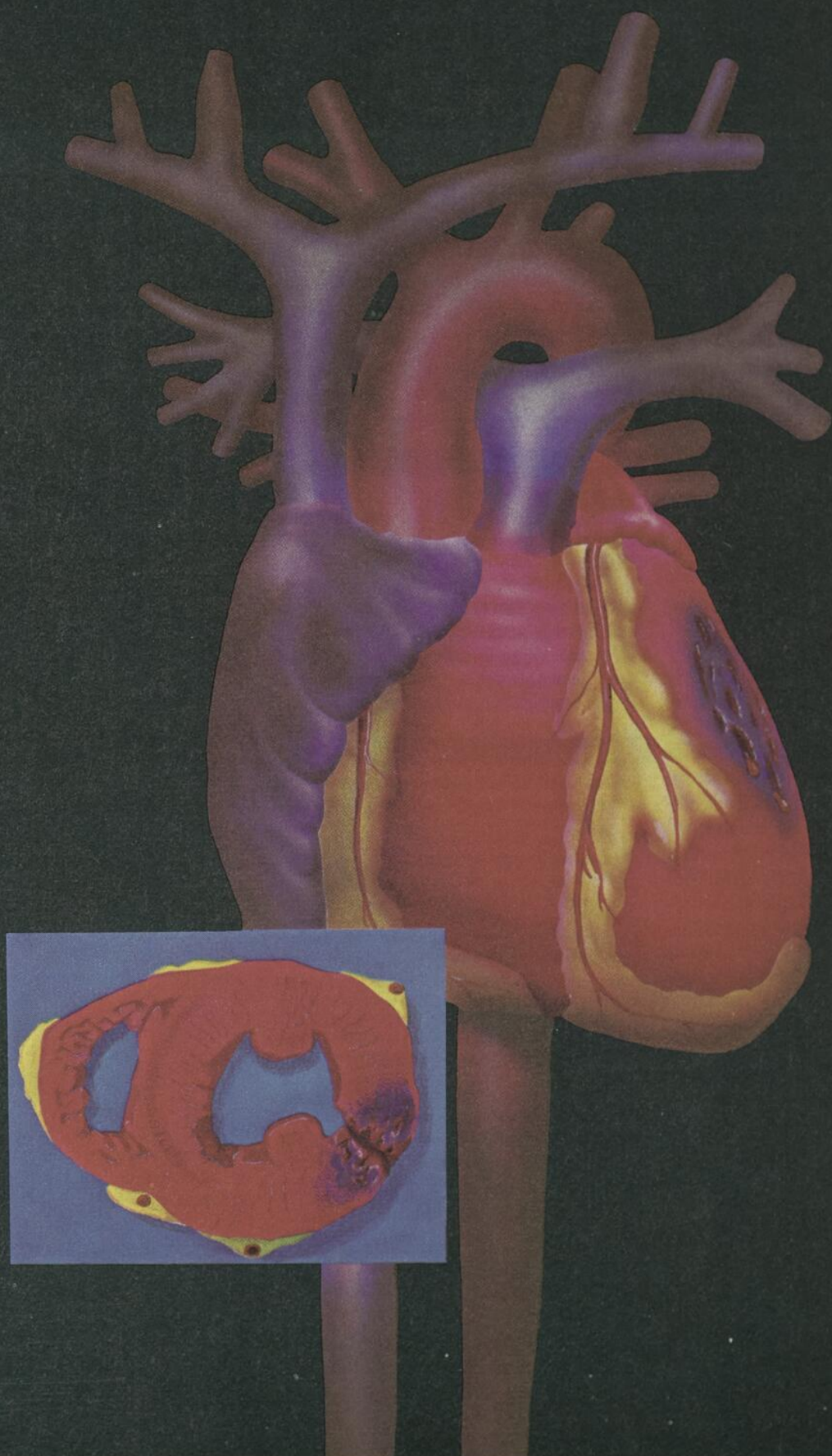
6.Hodges G.M., Hicks R.M. et Spacey G.D. : Epithelial-stromal interactions in normal and chemical carcinogen-treated adult bladders. Cancer Res., 1977 ; 37 : 3720-3730.

7.Mackenzie J.C., Dabelsteen E. et Roed-Petersen B. : A method for studying epithelial-mesenchymal interactions in human oral mucosal lesions. Scand. J. Dent. Res., 1979 ; 87 : 234-243.

8.Cooper M. et Pinkus H. : Intrauterine transplantation of rat basal cell carcinoma as a model for reconversion of malignant to benign growth. Cancer Res., 1977 ; 37 : 2544-2552.

9.Morin O., Patry P. et Lafleur L. : Heterogeneity of endothelial cells of adult rat liver as resolved by sedimentation velocity and flow cytometry. J. Cell. Physiol., 1984 ; 119 : 327-334.

L'infarctus: une séquelle de l'hypertension



Réduire le risque

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

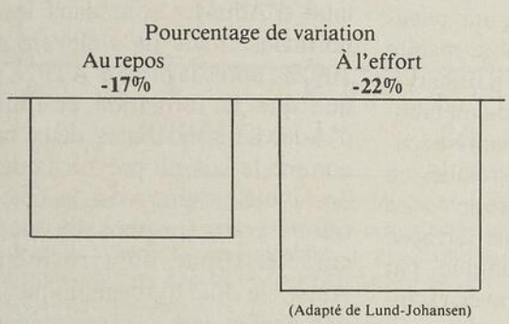
Seul, Minipress* abaisse la tension artérielle par une réduction de la résistance périphérique totale en agissant comme inhibiteur sélectif des récepteurs alpha$_1$. Minipress* ne cause pas une diminution du débit et de la fréquence cardiaques, ni de la capacité à l'effort. Le traitement n'empêche pas le patient hypertendu de poursuivre ses activités normales.

Au cours du traitement à long terme, la plupart des bêta-bloquants ne réduisent pas la résistance périphérique totale au-dessous des valeurs observées avant le traitement[2]. Minipress*, associé à un bêta-bloquant, offre un meilleur profil hémodynamique d'ensemble.

«L'association de la prazosine (Minipress*) et d'un bêta-bloquant permet d'éviter la diminution marquée du débit cardiaque provoquée par les bêta-bloquants employés seuls[3].»

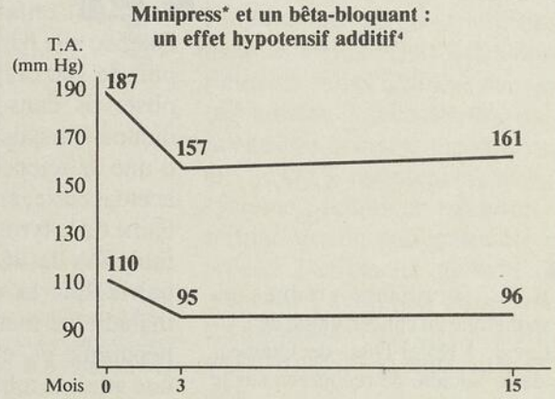
Minipress* ajouté à un bêta-bloquant a entraîné une réduction de la pression artérielle de 30/15 mm Hg en 12 semaines (posologie moyenne de Minipress* : 5,7 mg/jour).

Résistance périphérique totale au cours du traitement Minipress*[1]



(Adapté de Lund-Johansen)

Minipress* et un bêta-bloquant : un effet hypotensif additif[4]



(chlorhydrate de prazosine/pfizer)

*Minipress**

et un bêta-bloquant Partenaires inséparables

Pfizer

Renseignements thérapeutiques page 764

Nouvelles observations sur la cirrhose hépatique foetale associée à la tyrosinémie héréditaire

Henriette Gourdeau[1], Jean Larochelle[2], Maurice Bélanger[3] et Luc Bélanger[4]

Résumé

Nous avons dosé l'ATP et la S-adénosylméthionine dans le foie d'enfants tyrosinémiques. Les résultats montrent un grave déficit énergétique (atténué par la prise d'ATP) et un ralentissement de la synthèse et de l'utilisation de la S-adénosylméthionine. L'inhibition des transméthylations semble due au succinyl acétone qui supprime fortement, en particulier, la DNA-méthylase hépatique du rat. Les fluctuations d'α_1-foetoprotéine dans des modèles animaux de déficience hépatique en ATP et/ou en groupements méthyle indiquent que le défaut d'utilisation de la méthionine est un élément déterminant dans la différenciation hépatique anormale associée à la tyrosinémie. Les conséquences thérapeutiques de ces observations sont discutées.

La tyrosinémie héréditaire est une maladie métabolique de l'enfant, plus fréquente au Québec que partout ailleurs au monde : plus de 100 cas de cette maladie ont été observés dans la communauté canadienne-française[1-2]. La maladie résulte d'une déficience génétique en fumarylacetoacetase, enzyme distal du métabolisme de la tyrosine, provoquant l'accumulation de dérivés de la tyrosine, en particulier le succinyl acétone[3-4]. La maladie se manifeste par une cirrhose hépatique et, en phase chronique, par une atteinte tubulaire rénale avec rachitisme vitamino-résistant[1].

La cirrhose tyrosinémique a cette caractéristique unique d'être associée à un phénotype hépatique foetal[5-6] : le foie exprime une gamme de protéines embryonnaires, dont l'α_1-foetoprotéine (AFP). Cette observation a été mise à profit en clinique, en particulier pour le dépistage de la maladie[7]. Le phénomène présente aussi un grand intérêt dans la définition pathogénique de la maladie et comme modèle d'étude de la différenciation hépatocellulaire.

Nous rapportons ici les résultats d'un travail mené chez des patients et chez l'animal, visant à établir la cause de la différenciation hépatique anormale dans la tyrosinémie. L'hypothèse de départ était celle d'une carence énergétique et/ou d'une inhibition des réactions de transméthylation hépatocytaires. Cette idée se basait sur l'élévation fréquente de la méthioninémie chez les tyrosinémiques[1] et sur des améliorations cliniques survenues après l'administration d'ATP[6]. Le chaînon métabolique cible était donc celui où la méthionine s'active, avec l'ATP, en S-adénosylméthionine (AdoMet), donneur universel de groupements méthyle.

Nous avons mesuré les niveaux d'ATP et d'AdoMet hépatiques chez quatre tyrosinémiques. Les résultats (tableau I) montrent que les tyrosinémiques ont un grave déficit énergétique, atténué par la prise d'ATP. Les taux d'AdoMet sont dans les limites normales, mais ils s'élèvent, jusqu'à 300 %, après la prise d'ATP. Ceci indique que la formation et l'utilisation d'AdoMet sont toutes deux ralenties, comme le laissait prévoir la dérivation de la méthionine vers le cétométhylthiobutyrate (responsable de l'odeur caractéristique du tyrosinémique)[8]. Ainsi, le foie tyrosinémique apparaît déficient et dans sa réserve énergétique et dans sa capacité de transméthylation.

Des rats et des cobayes ont été soumis à des déplétions hépatocellulaires en ATP et/ou en groupements méthyle, combinées ou non à une prolifération cellulaire induite par hépatectomie partielle, pour mimer l'activité régénérative du foie tyrosinémique. La production d'AFP a été suivie en relation avec les niveaux hépatiques d'ATP et d'AdoMet. Les résultats de ces expériences, qui seront détaillées ailleurs, indiquent que le défaut d'utilisation des groupements méthyle est un élément déterminant dans la différenciation hé-

1) B.Sc., étudiante graduée au Centre de recherche en cancérologie de l'Université Laval, l'Hôtel-Dieu de Québec. Boursière de la Société de recherche sur le cancer de Montréal.

2) M.D., pédiatre à l'hôpital de Chicoutimi.

3) M.D., biochimiste à l'hôpital de Chicoutimi.

4) M.D., Ph.D., professeur agrégé, Centre de recherche en cancérologie de l'Université Laval, l'Hôtel-Dieu de Québec.

Travail subventionné par le Conseil de recherches médicales du Canada.

Tirés à part :
Dr Luc Bélanger, Centre de recherche, l'Hôtel-Dieu de Québec, 11, côte du Palais, Québec (Québec) Canada G1R 2J6.

Article reçu le : *26.2.85*
Avis du comité de lecture le : *2.4.85*
Acceptation définitive le : *13.5.85*

Tableau I

Taux de dérivés adényliques dans le foie tyrosinémique*

Sujets	ATP	ADP	AMP	AdoMet
Témoins	955/1031	560/652	257/281	26/67
P.B.	398	373	234	28
après ATP	918	555	211	57
S.B.	272	226	236	43
après ATP	433	341	331	61
J.T.	253	117	205	27
après ATP	342	319	243	53
V.F.	43	55	134	61
après ATP	548	400	240	213

* Les niveaux de nucléotides adényliques et de S-adénosyl méthionine ont été mesurés par chromatographie liquide à haute pression sur des biopsies hépatiques prises chez deux adultes normaux et chez des tyrosinémiques âgés de 10 à 44 mois, avant et après la prise d'ATP (100 mg/kg per os b.i.d. pendant 7 jours). Les résultats sont en nanomoles par gramme de foie.

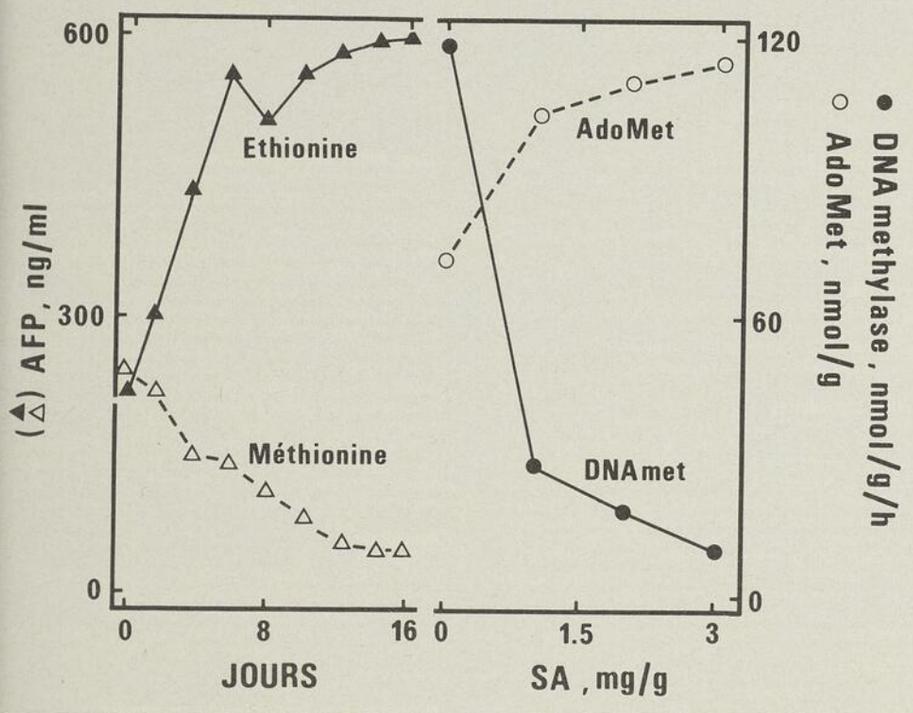


Figure 1 — Graphique de gauche : effet de la méthionine et de l'éthionine (respectivemnt 100 et 30 mg/kg/jour, en deux gavages) sur les taux d'α_1-foetoprotéine sérique de cobayes femelles adultes. Graphique de droite : taux de S-adénosylméthionine et activité DNA-méthylase dans le foie de rats de 6 jours, 90 minutes après une injection intrapéritonéale de succinyl acétone. Un rapport détaillé de ces expériences est en préparation.

patique anormale associée à la tyrosinémie. Entre autres, la méthionine et l'éthionine, administrées à des cobayes, abaissent toutes deux l'ATP hépatique mais elles ont un effet opposé sur la production d'AFP (fig. 1), qui est inversément relié à la capacité de transméthylation du foie. Des rats soumis à une diète pauvre en méthionine et en choline développent également un phénotype hépatique foetal ; si le traitement est combiné à l'hépatectomie partielle, les niveaux d'AFP sérique atteignent ceux mesurés chez les tyrosinémiques.

L'inhibition apparente des réactions de transméthylation dans le foie tyrosinémique devait trouver son origine dans le métabolisme de la tyrosine. Nous avons analysé l'action du succinyl acétone, qui s'accumule en quantités anormales chez les patients. Administré à des rats de 6 jours, le succinyl acétone a profondément inhibé la méthylase hépatique indicatrice, sans affecter la tyrosine aminotransférase ; et il a entraîné une élévation d'AdoMet indiquant également un ralentissement des transméthylations (fig 1). Cet effet du succinyl acétone peut être reproduit in vitro sur des homogénats de foie : il inhibe fortement la DNA-méthylase sans affecter la tyrosine aminotransférase.

Conclusions

Ce travail a confirmé le déficit hépatocellulaire en ATP dans la tyrosinémie, soupçonné sur la base d'éléments biologiques (carence glycogénique et infiltration lipidique du foie, hypoglycémie) et thérapeutiques. Les résultats appuient également l'idée d'un bloc des réactions de transméthylation et de transsulfuration, dont un des effets est d'entraver la différenciation hépatique normale (des résultats plus récents indiquent que cet effet est contrecarré par l'administration d'anti-oxydants et qu'il n'est pas relié à une hypométhylation de l'ADN). Le succinyl acétone semble responsable, au moins en partie, du bloc des transméthylations. Le déficit en ATP résulte peut-être d'un ralentissement de l'oxydation biologique dû à l'inhibition de la synthèse des précurseurs de cytochromes par le succinyl acétone[3].

Ces nouvelles observations renforcent donc le principe de centrer l'approche thérapeutique du tyrosinémique sur l'élimination du succinyl acétone et sur la correction du déficit énergétique hépatique, au besoin par l'administration d'ATP (l'adénine ou l'adénosine auraient vraisemblablement le même effet) à des doses supérieures à celles utilisées dans ce travail (cf. tableau I). Les anti-oxydants pourraient être essayés, bien que nos résultats jusqu'à maintenant, avec l'acétyl cystéine, semblent modestes. L'AFP sérique est un paramètre-clé pour apprécier l'efficacité globale du traitement sur l'évolution cirrhotique : chez les patients les mieux équilibrés, l'AFP sérique atteint la normalité (< 15 ng/ml).

Remerciements

Nous remercions l'équipe des Dr Claude Laberge, Dr André Lescaut, M. André Grenier et Dr Richard Gagné, du Centre hospitalier de l'Université Laval, et celle des Drs Louis Dallaire et Serge Melançon, de l'hôpital Ste-Justine de Montréal, pour leur collaboration et leur encouragement dans ce travail.

Summary

Hereditary tyrosinemia is an infantile metabolic disorder due to a deficiency in fumarylacetoacetase which causes the accumulation of succinylacetone and other tyrosine derivatives. A unique feature of this disease is the ex-

pression of a fetal liver phenotype. We have tested whether this might relate to energetic and/or transmethylation liver defects. A profound depletion of liver ATP was documented in patients, partly alleviated by the administration of ATP. S-adenosylmethionine levels, before and after ATP, indicate that transmethylation reactions are also impaired in tyrosinemic livers. That this is due at least in part to succinylacetone is evidenced by the finding that succinylacetone strongly inhibits DNA methylase activity in rat livers in vivo and in vitro. Fluctuations of α_1-fetoprotein in animal models of liver ATP and/or methyl groups deficiency, indicate that impaired transmethylation or transsulfuration is a key element underlying impaired liver differentiation in tyrosinemia. These new observations reinforce the view of centering the management of tyrosinemia on reducing succinylacetone and correcting liver ATP, using serum α_1-fetoprotein as a therapeutical marker.

Bibliographie

1.Larochelle J., Mortezai A., Bélanger M. et coll. : Experience with 37 infants with tyrosinemia. Can. Med. Ass. J., 1967 ; 97 : 1051-1054.

2.Bergeron P., Laberge C. et Grenier A. : Hereditary tyrosinemia in the province of Quebec : prevalence at birth and geographic distribution. Clin. Genet., 1974 ; 5 : 157-162.

3.Lindblad B., Lindstedt B. et Steen G. : On the enzymic defects in hereditary tyrosinemia. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 1977 ; 74 : 4641-4645.

4.Laberge C., Lescaut A., Grenier A. et Gagné R. : "Effet succinylacétone" après surcharges orales d'homogentisate. Union méd. Can., 1981 ; 110 : 621-625.

5.Bélanger L., Bélanger M. et Larochelle J. : Existence d'alpha-1-foetoprotéine circulante chez 8 patients souffrant de tyrosinémie héréditaire. Union méd. Can., 1972 ; 101 : 877-878.

6.Bélanger L., Baril P., Guertin M. et coll. : Oncodevelopmental and hormonal regulation of α_1-fetoprotein gene expression. Advances in Enzyme Regulation. Ed. G. Weber, Pergamon Press, New York, 1983 ; vol. 21 : 73-99.

7.Grenier A., Bélanger L. et Laberge C. : α_1-fetoprotein measurement in blood spotted on paper : discriminating test for hereditary tyrosinemia in neonatal mass screening. Clin. Chem., 1976 ; 22 : 1001-1004.

8.Perry T.L., Hardwick D.F., Dixon G.H. et coll. : Hypermethioninemia : a metabolic disorder associated with cirrhosis, islet cell hyperplasia, and renal tubular degeneration. Pediatrics, 1965 ; 36 : 236-250.

Minipress*

(chlorhydrate de prazosine/pfizer)

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

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

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

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

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

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

Usage avec d'autres médicaments
Patients prenant des diurétiques:
Diminuer la posologie du diurétique à la dose d'entretien de l'agent en question et commencer le traitement avec le MINIPRESS à raison de 0,5 mg b.i.d. ou t.i.d. Après une période d'observation initiale, augmenter graduellement la dose de MINIPRESS selon la réponse du patient.
Patients prenant d'autres antihypertenseurs:
Un effet additif étant prévu, on doit diminuer la dose des autres antihypertenseurs en prenant les précautions appropriées et commencer le traitement avec le MINIPRESS à raison de 0,5 mg b.i.d. ou t.i.d. Augmenter ensuite la posologie selon la réponse du patient.
Patients prenant déjà le MINIPRESS à qui on prescrit d'autres antihypertenseurs:
Lorsqu'on ajoute un diurétique ou un autre antihypertenseur, il faut diminuer la posologie du MINIPRESS (chlorhydrate de prazosine) à 1 mg ou 2 mg b.i.d. ou t.i.d. et la réajuster ensuite au besoin.

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

Monographie du produit fournie sur demande.

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

Pfizer Canada Inc.
Kirkland (Québec)
H9J 2M5

CCPP
PAAB

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

Cytosquelette, différenciation cellulaire et typage tumoral

Normand Marceau[1], Lucie Germain[2] et Hélène Baribault[3]

Résumé

Les filaments intermédiaires du cytosquelette varient selon le type cellulaire et le stade de différenciation. Ils permettent de définir les bases cellulaires de l'histogénèse et de typer des tumeurs selon leur origine histologique et anatomique.

Le cytosquelette est une structure fibrillaire cytoplasmique constituée de trois éléments majeurs : les microfilaments, les microtubules et les filaments intermédiaires. Les données les plus précises sur la composition des éléments du cytosquelette viennent de l'analyse immunologique de leur constitution protéique : elle montre que la composition des microfilaments et des microtubules est essentiellement identique pour tous les types de cellules de mammifères alors que celle des filaments intermédiaires varie. Cet article traite de cette variabilité des filaments intermédiaires et de leur emploi en tant que marqueurs cytologiques.

Les filaments intermédiaires

Les filaments intermédiaires représentent les éléments les plus diversifiés du cytosquelette. Leur propriété d'être très résistants aux détergents-non-ioniques offre un moyen efficace de les purifier et ceci a grandement facilité l'analyse biochimique de leur composition en protéines.

Des analyses combinant l'électrophorèse et l'immunocytologie ont montré que ces filaments sont des marqueurs très utiles qui servent au typage cellulaire. Les cellules peuvent être classifiées en cinq catégories suivant le type de filaments intermédiaires qu'elles contiennent : les cellules épithéliales contiennent des cytokératines, les neurones des neurofilaments, les cellules gliales des protéines fibrillaires gliales acides, les cellules musculaires de la desmine et les cellules d'origine mésenchymateuse de la vimentine. Par ailleurs, certains types cellulaires semblent ne pas contenir de filaments intermédiaires.

Les analyses d'immunolocalisation ont révélé que la plupart des cellules ne contiennent qu'une seule classe de filaments intermédiaires. Quand plus d'une classe est présente, comme c'est le cas à certains stades de l'embryogénèse et dans quelques tissus adultes, la vimentine est toujours exprimée. Par exemple, certains astrocytes contiennent de la vimentine ainsi que des protéines fibrillaires gliales acides propres au type cellulaire[1].

Les cytokératines

Des cinq classes de filaments intermédiaires, celle des cytokératines est sans sucun doute la plus diversifiée et certainement la plus intéressante quant au typage cellulaire. Entre dix et vingt cytokératines distinctes ont été identifiées chez les mammifères. Chez l'humain, vingt cytokératines distinctes ont été identifiées en combinant des techniques électrophorétiques et immunologiques[2,4]. Les cytokératines se divisent par ailleurs en deux familles, l'une à caractère basique et l'autre plus acide. L'approche immunochimique a montré que des anticorps reconnaissent la plupart des constituants d'une même famille mais non ceux de l'autre, indiquant un fort degré d'homologie à l'intérieur de chaque famille. Ces données ont été confirmées au niveau des séquences d'acides nucléiques par l'emploi de sondes moléculaires spécifiques à l'une et l'autre des familles.

Chaque type de cellule épithéliale exprime un ensemble de deux à dix cytokératines. Cet ensemble est très hé-

1) Ph.D., professeur titulaire, centre de recherche en cancérologie de l'université Laval, l'Hôtel-Dieu de Québec, et département de médecine, université Laval.
2) B.Sc., étudiante graduée au centre de recherche en cancérologie de l'université Laval. Boursière du Conseil de recherches médicales du Canada.
3) B.Sc., étudiante graduée au centre de recherche en cancérologie de l'université Laval. Boursière de la Société de recherche sur le cancer de Montréal.

Ce travail a été réalisé grâce à une subvention de l'Institut national du cancer du Canada.

Tirés à part :
Dr Normand Marceau, Centre de recherche, l'Hôtel-Dieu de Québec, 11, côte du Palais, Québec (Québec) Canada, G1R 2J6

Article reçu le : *26.2.85*
Avis du comité de lecture le : *2.4.85*
Acceptation définitive le : *13.5.85*

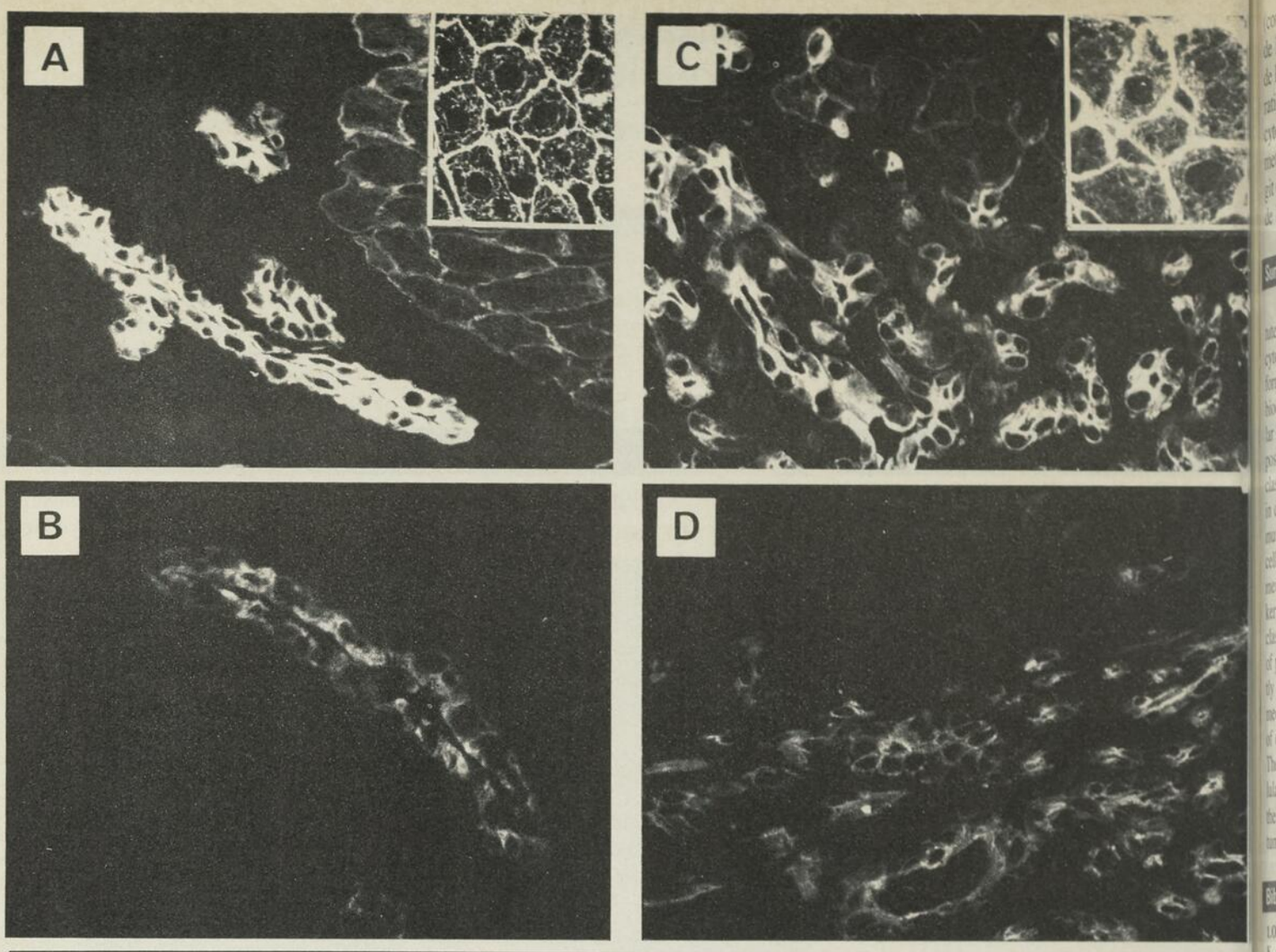


Figure 1 — Réactions immunohistochimiques montrant l'expression différentielle des cytokératines dans les cellules épithéliales du foie de rat normal (A et B) ou en voie de cancérisation au 3'-méthyl-4-diméthylaminoazobenzène (C et D). L'immunofluorescence indirecte montre qu'un anticorps dirigé contre la cytokératine CK55 (A et C) réagit aussi bien avec les cellules des voies biliaires qu'avec les hépatocytes (insertions A et C), tandis que l'anticorps anti-CK52 (B et D) ne colore que les cellules des voies biliaires. Dans le foie en voie de cancérisation (C et D) apparaissent des cellules dites "ovales" qui, comme les hépatocytes, produisent de l'albumine et de l'α_1-foetoprotéine et sont colorées par l'anti-CK55 (C). Mais contrairement aux hépatocytes, ces cellules réagissent avec l'anti-CK52 (D), spécifique des voies biliaires. Ces résultats et d'autres[7] indiquent que les cellules ovales originent de cellules (souches ?) des voies biliaires et se différencient en hépatocytes, i.e. les trois types de cellules appartiennent à une même voie de différenciation.

térogène et varie selon le type de cellules et le stade de différenciation.

Les voies de différenciation

L'expression différentielle des cytokératines offre un outil nouveau pour définir les cellules épithéliales selon le type d'épithélium et aussi selon le stade de différenciation. Par exemple, certaines cytokératines sont exprimées dans tous les kératinocytes de la peau, et au cours de la kératinisation de ces cellules des cytokératines particulières apparaissent[5]. Les cytokératines peuvent de la même façon définir les sentiers de différenciation de tissus à épithélium simple, comme la glande mammaire[6] et le foie. Notre laboratoire utilise ce moyen pour retracer les précurseurs cellulaires des hépatocytes : l'emploi d'une combinaison d'anticorps dirigés contre les cytokératines et contre certaines protéines spécialisées (e.g. albumine, α_1-foetoprotéine) a montré qu'il existe un lien ontogénique entre les cellules épithéliales des voies biliaires et les hépatocytes[7] (figure 1).

Typage tumoral

La production d'anticorps monoclonaux spécifiques aux différents constituants des filaments intermédiaires humains a aussi ouvert une nouvelle avenue pour typer des tumeurs difficiles à classifier par les méthodes histologiques habituelles. Elle fournit déjà des données précieuses pour l'identification des neuroblastomes, lymphomes et autres tumeurs à petites cellules rondes. Ces tumeurs de morphologie peu différenciée se distinguent par leurs filaments intermédiaires : les lymphomes ne contiennent que de la vimentine ; les neuroblastomes expriment des neurofilaments ou aucun filament intermédiaire ; et la tumeur de Wilson contient des cytokératines et de la vimentine, ou seulement de la vimentine. La discrimination entre ces types de tumeurs est d'autant plus importante que le traitement et le pronostic en dépendent[1].

Il fait peu de doute que dans un proche avenir le typage des cytokératines permettra d'établir non seulement si une population de cellules est de nature épithéliale mais également son origine anatomique. On a déjà produit des anticorps anti-cytokératines qui reconnaissent spécifiquement soit les cellules de l'épithélium simple

(comme celui de la vessie), soit celles de l'épithélium stratifié (comme celui de l'oesophage) ou de l'épithélium kératinisé de la peau. L'analyse immunocytologique de métastases devrait permettre d'établir non seulement s'il s'agit d'un carcinome mais aussi l'origine de la tumeur primaire.

Summary

Intermediate filaments constitute an heterogeneous class of insoluble cytoskeletal elements that can provide information about the origin of cells. With biochemical, immunological and molecular biological techniques, it is currently possible to distinguish at least five classes of intermediate filament proteins in different cells and tissues : desmin in muscle cells ; neurofilaments in neuronal cells ; glial filaments in glial cells ; vimentin in mesenchymal cells ; and cytokeratins in epithelial cells. The latter class consists of a highly complex family of proteins, subsets of which are differently expressed in various epithelia. Intermediate filaments are powerful markers of cell types and differentiation status. They provide new tools to define the cellular basis of histogenesis and to assess the histological and anatomical origin of tumors.

Bibliographie

1.Osborn M., Altmannsberger M., Debus E., Weber K. : Conventional and monoclonal antibodies to intermediate filament proteins in human tumor diagnosis. Cancer Cells 1. The transformed phenotype. A.J. Levin, G.F.V. Woude, W.C. Topp, J. D. Watson, éd. Cold Spring Harbor Laboratory, 1984 ; 191-200.

2.Sun T.T., Eichner R., Schermer A. et coll. : Classification, expression, and possible mechanisms of evaluation of mammalian epithelial keratins : a unifying model. Cancer Cells 1. The transformed phenotype. A.J. Levin, G.F.V. Woude, W.C. Topp, J.D. Watson, éd. Cold Spring Harbor Laboratory, 1984 ; 169-176.

3.Franke W.W., Schiller D.L., Hatzfeld M. et coll. : Cytokeratins : complex formation, biosynthesis, and interactions with desmosomes. Cancer Cells 1. The transformed phenotype. A.J. Kevin, G.F.V. Woude, W.C. Topp, J.D. Watson, éd., Cold Spring Harbor Laboratory, 1984 ; 177-190.

4.Moll R., Franke W.W. et Schiller D.L. : The catalog of human cytokeratins : patterns of expression in normal epithelia, tumors and cultured cells. Cell, 1982 ; 31 : 11-24.

5.Eichner R., Bonitz P. et Sun T.T. : Classification of epidermal keratins according to their immunoreactivity, isoelectric point, and mode of expression. Cell Biol., 1984 ; 98 : 1388-1396.

6.Dulbecco R., Under M., Armstrong B., Bowman M. et Syka P. : Epithelial cell types and their evolution in the rat mammary gland determined by immunological markers. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1983 ; 80 : 1033-1037.

7.Germain L., Goyette R. et Marceau N. : Differential cytokeratin and α-fetoprotein expression in morphologically distinct epithelial cells emerging at the early stage of rat hepatocacinogenesis. Cancer Res., 1985 ; 45 : 673-681.

Xanax® comprimés
(alprazolam)

Renseignements thérapeutiques

Mode d'action: Xanax (alprazolam) est une benzodiazépine dotée de propriétés anxiolytiques. Chez l'homme, les doses orales sont bien absorbées, et les concentrations de pointe sont atteintes 1 à 2 heures plus tard. La demi-vie d'une seule dose se situe entre 6 et 20 heures. Après des doses multiples, t.i.d., l'équilibre dynamique est atteint en 7 jours ou moins. L'urine est la principale voie d'excrétion du produit et de ses métabolites. Alprazolam se dégrade principalement par oxydation, entraînant la formation des métabolites primaires: alpha-hydroxyalprazolam et un dérivé benzophénonique. Le métabolite alpha-hydroxy est ensuite transformé en déméthylalprazolam. Les métabolites alpha-hydroxy et déméthylalprazolam sont actifs, et leur demi-vie semble être similaire à celle du produit, mais ils ne se retrouvent qu'en faibles quantités dans le plasma. Le taux de liaison aux protéines est de 80 p. cent.

Lors des études en laboratoire de sommeil effectuées chez l'homme, alprazolam a réduit la latence de sommeil, prolongé la durée et diminué le nombre de réveils nocturnes. Il a légèrement écourté les stades 3 et 4 et le sommeil MOR. L'augmentation de la latence du sommeil MOR est proportionnelle à la dose.

Trois doses de 0.5 mg d'alprazolam par jour, pendant 14 jours, n'ont pas affecté le temps de prothrombine ni les taux plasmatiques de warfarine chez des volontaires mâles ayant reçu de la warfarine sodique per os.

Indication: Xanax (alprazolam) est indiqué, comme traitement de courte durée, pour soulager les symptômes d'une anxiété excessive chez les patients souffrant de névrose d'angoisse.

Contre-indications: Xanax (alprazolam) est contre-indiqué chez les personnes hypersensibles à ce composé ou aux autres benzodiazépines. Il l'est aussi chez la femme enceinte, le nourrisson, le myasthénique et ceux atteints de glaucome à angle étroit.

Mise en garde: Il est déconseillé d'utiliser Xanax (alprazolam) lors d'un diagnostic primaire de psychose ou de dépression.

Conduite d'un véhicule et occupations hasardeuses: Avertir les patients qu'avec Xanax, comme d'ailleurs avec tout médicament agissant sur le SNC, il ne faut pas s'engager dans des activités exigeant une parfaite acuité mentale et de la coordination physique, comme la conduite d'un véhicule ou l'utilisation de machines, particulièrement au cours de la période d'ajustement posologique, et jusqu'à ce qu'il ait été déterminé que le médicament ne cause pas, chez eux, somnolence ou vertiges. Ne jamais prendre d'alcool avec les benzodiazépines, surtout s'il faut conduire un véhicule, car on ne peut prévoir l'effet déprimant de cette combinaison sur le SNC.

Grossesse: L'innocuité du Xanax n'ayant pas été établie chez la femme enceinte, ce produit ne peut donc pas être utilisé durant la grossesse. Des études ont suggéré que l'emploi des benzodiazépines chlordiazépoxide, diazépam, ou du méprobamate, pendant les trois premiers mois de la grossesse augmente le risque de malformations congénitales. Alprazolam étant aussi un dérivé de la benzodiazépine, son emploi est rarement justifié chez la femme susceptible de concevoir, mais s'il faut y recourir, il importe d'avertir la patiente de consulter son médecin, si elle désire devenir enceinte ou croit l'être en vue de terminer le traitement.

Allaitement: Chez le rat, Xanax et ses métabolites sont retrouvés dans le lait. Il faut donc s'abstenir d'allaiter durant un traitement au Xanax.

Enfants et adolescents: L'innocuité et l'efficacité de ce produit n'ont pas été établies chez ceux de moins de 18 ans.

Précautions: *Personnes âgées:* Même après de faibles doses, les personnes âgées, débiles ou atteintes de psychose organique restent susceptibles aux effets déprimants des benzodiazépines sur le SNC, effets qui se manifestent par de l'ataxie, une sédation excessive et de l'hypotension. La prudence est donc de rigueur, particulièrement si une baisse de la tension artérielle risque de causer des complications cardiaques. Pour éviter une hypersédation, une atteinte neurologique et d'autres réactions adverses, les doses initiales seront faibles et les augmentations faites par paliers et adaptées à la tolérance individuelle.

Dépendance: Ne pas administrer Xanax (alprazolam) aux personnes ayant des antécédents d'usage abusif de médicaments. La prudence est de rigueur pour les patients à potentiel de dépendance psychologique. Une brusque interruption du traitement aux benzodiazépines entraîne des symptômes de sevrage comme: irritabilité, nervosité, insomnie, agitation, tremblement, convulsions, diarrhée, crampes abdominales, vomissements et altérations mentales. Ces symptômes pouvant ressembler à ceux pour lesquels le patient est traité, il peut sembler y avoir une rechute. Si on soupçonne une dépendance, ou si le médicament a été administré à fortes doses et pendant une période prolongée, discontinuer le traitement de façon progressive.

Troubles mentaux et émotionnels: Tenir compte du risque de suicide chez les personnes souffrant de troubles émotionnels, surtout si elles sont déprimées, et prévoir les mesures d'urgence appropriées.

Ne pas traiter au Xanax si on soupçonne des tendances psychotiques, étant donné que l'emploi de sédatifs anxiolytiques peut causer, chez les psychotiques, une excitation et d'autres réactions paradoxales. Les benzodiazépines, et donc Xanax, ne doivent pas être employées pour traiter l'anxiété résultant du stress normal des activités journalières, sauf s'il y a des signes invalidants d'une anxiété pathologique.

Ces médicaments ne sont pas efficaces pour les troubles de la personnalité et les troubles obsessionnels compulsifs. Xanax n'est pas indiqué dans les dépressions et les psychoses.

Insuffisance rénale ou hépatique: En présence d'une insuffisance rénale ou hépatique, commencer le traitement avec des doses très faibles, et augmenter la posologie en tenant compte de la capacité résiduelle de l'organe impliqué. Une étroite surveillance et des contrôles périodiques de laboratoire sont nécessaires.

Analyses de laboratoire: Des hémogrammes et contrôles périodiques de la fonction hépatique sont recommandés lors de traitements répétés.

Epilepsie: Les benzodiazépines pouvant aggraver les crises comitiales, il convient de faire preuve de prudence chez les épileptiques et de devoir ajuster la posologie des anticonvulsivants; éviter aussi une terminaison brusque du traitement au Xanax.

Interactions médicamenteuses: Les benzodiazépines risquent de potentialiser ou d'intervenir dans les effets d'autres médicaments agissant sur le SNC comme: alcool, narcotiques, barbituriques, hypnotiques non barbituriques, antihistaminiques, phénothiazine, butyrophénones, inhibiteurs de la monoamine oxydase, antidépresseurs tricycliques et anticonvulsivants.

Avant d'associer Xanax à un autre médicament agissant sur le SNC il importe donc d'étudier soigneusement l'action pharmacologique de ce dernier, pour éviter le risque d'effets additifs ou de potentialisation. Prévenir les malades à ce sujet et leur déconseiller l'usage de l'alcool durant le traitement au Xanax.

Réactions défavorables: Les réactions les plus fréquentes sont la somnolence, les troubles de la coordination et les vertiges. La décharge d'hostilité et d'autres effets paradoxaux comme l'irritabilité, l'excitabilité et les hallucinations peuvent survenir avec les benzodiazépines.

Réactions défavorables moins souvent rapportées, et données cibas, par catégorie:

Neurologiques: Vision brouillée, céphalée, crises comitiales, troubles de l'élocution, difficulté de vision du relief.

Psychiatriques: Agitation, confusion mentale, dépression, irritabilité, nervosité, troubles du sommeil, euphorie, léthargie, stupeur.

Gastro-intestinales: Sécheresse buccale, nausées, désordres gastro-intestinaux non spécifiques, vomissements.

Musculo-squelettiques: Spasmes musculaires, faiblesse musculaire.

Cardio-vasculaires: Hypotension, palpitations, tachycardie.

Dermatologiques: Prurit, rash.

Génito-urinaires: Incontinence, changement de la libido.

Hématologiques: Baisse du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite, leucocytose augmentée ou abaissée.

Hépatiques: Elévation de la phosphatase alcaline, bilirubine, SGOT, SGPT.

Divers: Glycémie augmentée ou abaissée.

Symptômes et traitement du surdosage: *Symptômes:* Comme pour n'importe quel autre surdosage, il faut tenir compte du fait que plusieurs agents peuvent être impliqués. Un surdosage de Xanax (alprazolam) accroît son activité pharmacologique, soit les effets dépressifs sur le SNC qui se manifestent, à différentes intensités, par de la somnolence et une hypnose. Autres manifestations: Faiblesse musculaire, ataxie, dysarthrie et, particulièrement chez l'enfant, excitation paradoxale. Cas plus sévères: Diminution des réflexes, confusion et coma.

Si d'autres médicaments, l'alcool ou d'autres facteurs ne sont pas impliqués, le surdosage aux benzodiazépines est rarement fatal.

Traitement: Si la personne est pleinement consciente, la faire vomir. Surveiller les signes vitaux et appliquer les mesures générales de soutien. Effectuer un lavage gastrique dès que possible. Administration éventuelle de liquides intraveineux et maintien des voies aériennes.

Les expériences animales indiquent que des doses intraveineuses massives d'alprazolam peuvent causer un collapsus cardiopulmonaire. Ceci a pu être inversé par le respirateur à pression positive et une perfusion intraveineuse de lévartérénol.

Ces expériences ont également révélé que l'hémodialyse et la diurèse forcée sont probablement de peu d'utilité.

Posologie et mode d'administration: La posologie de Xanax (alprazolam) doit être soigneusement individualisée, pour éviter le risque d'hypersédation ou d'altération des fonctions mentales et motrices. Pour soulager les symptômes d'une angoisse excessive le traitement au Xanax, comme pour tout sédatif anxiolytique, doit généralement être de courte durée. La thérapie ne dépassera pas une semaine mais, s'il faut la prolonger, le cas doit être réévalué après cette période et la posologie ajustée selon la nécessité. L'ordonnance initiale ne doit pas dépasser les besoins posologiques pour sept jours et ne peut pas être automatiquement renouvelable. Toute prescription ultérieure ne couvrira que de brefs traitements.

Posologie adulte: La posologie initiale est de 0.25 mg, deux ou trois fois par jour. Si nécessaire, augmenter par paliers de 0.25 mg, selon la sévérité des symptômes et la réaction du patient au traitement. On recommande d'augmenter la dose du coucher plutôt que celle du matin. Les symptômes d'une angoisse très sévère peuvent nécessiter de plus fortes doses de départ. La posologie optimale est celle qui permet de soulager les symptômes anxieux excessifs, sans altérer les fonctions mentales et motrices. Dans les cas exceptionnels, elle peut être portée au maximum de 3 mg par jour, en prises fractionnées.

Personnes âgées ou affaiblies: La posologie initiale est de 0.125 mg, deux ou trois fois par jour. Elle peut graduellement être augmentée, au besoin, selon la tolérance et la réaction au traitement.

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

Monographie envoyée sur demande. CF 1756.2B

UN PRODUIT DE LA RECHERCHE **Upjohn** SUR LE SNC

MARQUE DÉPOSÉE: XANAX
824 CF 1757.2

MEMBRE ACIM PAAB CCPP

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

Les marqueurs ultrastructuraux et immunocytochimiques des sarcomes des tissus mous

Réal Lagacé[1]

Résumé

L'utilisation de nouvelles techniques permet de préciser le diagnostic histopathologique des sarcomes des tissus mous mésenchymateux. L'examen ultrastructural de ces tumeurs montre soit des organites cytoplasmiques spécifiques, soit une qualité de différenciation de la matrice intercellulaire ou encore un ensemble d'altérations ultrastructurales qui déterminent leur histogénèse. Les réactions immunologiques faites avec des sérums immuns monospécifiques dirigés contre la tumeur permettent de retrouver des constituantes antigéniques propres à certains types de différenciation cellulaire ou tissulaire. L'interprétation morphologique finale doit se faire dans un contexte global incluant les données cliniques, biologiques et histopathologiques.

Les sarcomes des tissus mous mésenchymateux constituent un groupe hétérogène de tumeurs dont la rareté rend difficile le diagnostic précis, la connaissance de l'histogénèse et de là leur classification. L'histoire naturelle de ces tumeurs et leur réponse au traitement peuvent varier selon le type de sarcome. Tout comme d'autres types de tumeurs bénignes ou malignes, leur interprétation morphologique repose sur la connaissance des données cliniques, l'examen macroscopique et histopathologique conventionnel et les techniques histochimiques. Malgré cela, bon nombre de sarcomes des tissus mous demeurent "non classifiables". Le rôle du pathologiste est de préciser le diagnostic histopathologique de ces tumeurs. Conséquemment, il doit chercher à utiliser tous les moyens techniques disponibles à cette fin.

La microscopie électronique et l'immunopathologie se sont avérées les outils les plus accessibles et les plus efficaces dans la précision de ces lésions. Le principe de leur utilisation repose sur le postulat suivant, à savoir que "les constituantes des tissus normaux devraient être produites par leurs tumeurs correspondantes", d'où la possibilité de reconnaître des marqueurs.

Le but du présent travail est de faire une synthèse rapide des données pertinentes concernant l'utilisation de la microscopie électronique et de l'immunopathologie dans l'identification des marqueurs des sarcomes des tissus mous mésenchymateux. Le matériel utilisé pour cette synthèse est celui du service de pathologie de l'Hôtel-Dieu de Québec, de consultations provenant d'autres milieux hospitaliers et du matériel de consultation du Centre canadien de référence pour les tumeurs.

Marqueurs ultrastructuraux

La recherche de marqueurs plus ou moins spécifiques d'un type tissulaire doit se concentrer sur l'observation des organites cytoplasmiques, des zones de spécialisation de la membrane plasmatique et de la qualité de la matrice intercellulaire.

Tumeurs vasculaires

Les corps de Weibel-Palade sont uniques aux cellules endothéliales[1]. Leur observation ultrastructurale dans une tumeur maligne d'interprétation histopathologique difficile permet un diagnostic d'angiosarcome. Leur mise en évidence, quoique inconstante dans les sarcomes de Kaposi, est aussi utile au diagnostic. Les autres tumeurs vasculaires malignes, notamment les hémangiopéricytomes, ne possèdent pas de marqueurs spécifiques mais doivent être interprétées dans un contexte d'analyse globale.

Tumeurs à cellules rondes

Un certain nombre de sarcomes du tissu musculaire strié présentent des problèmes majeurs d'interpré-

1) M.D., F.R.C.P. (C), professeur agrégé de pathologie, département de pathologie, faculté de médecine, Université Laval. Service de pathologie, l'Hôtel-Dieu de Québec.

Article reçu le : *26.2.85*
Avis du comité de lecture le : *28.3.85*
Acceptation définitive le : *13.5.85*

tation morphologique. Qu'il suffise de mentionner le rhabdomyosarcome embryonnaire qui fait partie de ce groupe des "sarcomes à cellules rondes" dont l'aspect histologique s'apparente au neuroblastome, au sarcome d'Ewing extrasquelettique et même au lymphome. L'observation d'ébauches sarcomériques intracytoplasmiques dans un complexe "filaments minces - filaments épais" suggérant aussi des ébauches de bandes "Z" signe le diagnostic de rhabdomyosarcome[2].

Par contre, la présence de granules neurosécrétoires et de neurotubules cytoplasmiques dans ce même type de tumeurs indifférenciées, est représentative d'un neuroblastome[3].

Tumeurs à cellules fusiformes

Les tumeurs malignes à cellules fusiformes, véritable cauchemar pour le morphologiste, regroupent le plus grand nombre de sarcomes des tissus mous. Malheureusement, aucune des entités incluses dans ce groupe ne possède de marqueurs spécifiques. L'examen ultrastructural consistera plutôt dans l'observation d'un ensemble de données rendant ainsi un diagnostic "compatible". Ainsi, l'histiocytome fibreux malin que l'on considère comme le plus fréquent des sarcomes des tissus mous[4], se caractérise par l'observation d'un continuum de différenciation cellulaire allant des cellules mésenchymateuses jeunes, à des cellules à caractéristiques de fibroblastes et d'histiocytes, de cellules dites "intermédiaires", de cellules xanthomateuses et de cellules géantes multinucléées[5,6].

La reconnaissance d'un léiomyosarcome repose sur l'observation d'un réseau microfilamentaire particulier, un complexe actine-myosine, et de zones de spécialisation de la membrane plasmatique notamment une membrane basale plus ou moins bien formée, une micropinocytose plus ou moins active et des jonctions intercellulaires plus ou moins bien définies[8]

Tumeurs à matrice myxoïde

La distinction de ces sarcomes s'établit souvent sur l'aspect de la matrice extracellulaire. Les chondrosarcomes myxoïdes extrasquelettiques et leur variété dite "chordoïde" possèdent une matrice intercellulaire particulière faite de fibres collagéniques à divers stades de maturation et d'un matériel granuleux d'aspect caractéristique[9]. Par contre, les liposarcomes myxoïdes sont reconnus plutôt par leurs constituantes cellulaires qui sont des cellules lipoblastiques à divers stades de maturation[10]

Sarcomes d'histogénèse incertaine

De façon paradoxale, c'est dans ce groupe de tumeurs que l'on retrouve, toute proportion gardée, le plus grand nombre de sarcomes ayant des marqueurs spécifiques. Mentionnons le sarcome alvéolaire des tissus mous dont les cellules tumorales contiennent des cristaux rhomboèdres intracytoplasmiques et des granules de type neurosécrétoire[11]. L'observation de prémélanosomes intracytoplasmiques est une des caractéristiques du sarcome à cellules claires des tendons et aponévroses[12]. La présence de grandes quantités de glycogène cytoplasmique dans un sarcome à cellules indifférenciées fait porter un diagnostic de sarcome de type Ewing à localisation extrasquelettique.

En définitive, les marqueurs ultrastructuraux spécifiques sont rares. L'analyse ultrastructurale d'un sarcome des tissus mous doit plus souvent s'appuyer sur un ensemble de données morphologiques que l'on confronte à un contexte clinico-pathologique[13].

Marqueurs immunocytochimiques

L'objectif de cette méthode est de mettre en évidence par des techniques immunologiques des constituantes cellulaires ou antigènes propres à certains types de tumeurs. Tel qu'exposé dans le tableau I, les marqueurs ou antigènes habituellement recherchés se retrouvent dans cinq groupes différents :

a) constituantes du cytosquelette de la cellule ou filaments intermédiaires ;
b) enzymes ;
c) lectines ;
d) "antigènes spécifiques de tissu" ;
e) hormones.

Du point de vue technique, la recherche de ces antigènes doit se faire sur du tissu frais congelé s'il s'agit d'un antigène présent en petite quantité et qui disparaît dans les techniques de routine. Pour la recherche d'antigènes présents en grande quantité, habituellement dans le cytoplasme des cellules tumorales, on a accès au matériel de pathologie chirurgicale inclus en paraffine. La méthode généralement utilisée est celle de la peroxydase antiperoxydase, dite technique à trois couches[14]. Ce qui suit est un résumé des connaissances actuelles selon les divers types de sarcomes.

Sarcomes en général

Puisque tous les sarcomes sont dérivés d'une couche cellulaire commune (mésenchyme primitif ou mésoderme), il n'est pas surprenant que la plupart d'entre eux ait des antigènes communs qui sont différents de ceux formés dans les tumeurs épithéliales. Les constituantes du cytosquelette des filaments intermédiaires[15] telles la vimentine, la desmine et les cytokératines peuvent se retrouver dans un nombre assez important de sarcomes des tissus mous, sans toutefois être d'une grande spécificité. D'autres filaments intermédiaires comme les neurofilaments sont présents dans les neuroblastomes et les sarcomes neuroectodermiques. On a aussi mis en évidence des récepteurs stéroïdiens[16] dans un nombre variable de sarcomes des tissus mous.

Tableau I

Antigènes d'utilité diagnostique des sarcomes des tissus mous

A) Constituantes du cytosquelette
Vimentine (tous les sarcomes) Desmine (Sarcomes muscle lisse - cellules musculaires lisses des parois vasculaires) Cytokératine (Sarcome synovial) Neurofilaments (Neuroblastome)
B) Enzymes
Énolase neurone-spécifique (NSE) Neuroblastome Lysozyme (Histiocytoses malines)
C) Lectine
Ulex Europeus I (UEA) Sarcomes des cellules endothéliales (Angiosarcomes)
D) "Antigènes spécifiques de tissu"
Myoglobine (Rhabdomyosarcome) Protéine "Z" (Rhabdomyosarcome) Protéine S100 (Schwannosarcome-sarcome à cellules claires des tendons et aponévroses - liposarcome - chordome - chondrosarcomes) Antigène associé au facteur VIII (Kaposi-angiosarcome) Alpha 1 antitrypsine (Histiocytoses malignes - sarcomes granulocytaires) Alpha 1 antichémotrypsine (Histiocytome fibreux malin)
E) Hormones stéroïdiennes[16]

Sarcomes vasculaires

Les principaux marqueurs des tumeurs vasculaires sont l'antigène relié au facteur VIII[17] et la lectine "Ulex Europeus I"[18]. Ces marqueurs se retrouvent habituellement dans l'endothélium de toutes les lésions vasculaires bénignes. Pour ce qui est des angiosarcomes, ils sont pésents de façon variable tout comme dans les sarcomes de Kaposi. Ils ne sont pas retrouvés dans les hémangiopéricytomes. On sait également que plus de la moitié des sarcomes vasculaires ont des récepteurs stéroïdiens positifs.

Tumeurs myogéniques

Les marqueurs les plus spécifiques et les plus sensibles des cellules musculaires striées sont la myoglobine[19] et la protéine Z[20]. Une certaine quantité de myofilaments dont l'alpha-actininine, la vimentine, la squelettine et l'actine sont aussi retrouvés mais il s'agit de marqueurs non spécifiques.

Tumeurs fibrohistiocytaires

Si le lysozyme (muramidase) est un marqueur sensible des cellules histiocytaires de la moelle osseuse et des ganglions lymphatiques, il n'en est pas de même pour les histiocytes tumoraux des histiocytomes fibreux malins. Par contre les d'inhibiteurs enzymatiques tels l'alpha 1 antitrypsine et l'alpha 1 antichémotrypsine s'avèrent être des marqueurs relativement sensibles des tumeurs fibrohistiocytaires malignes des tissus mous[21,22].

Tumeurs neurogéniques

Pour ce type de tumeurs, plusieurs antigènes ont été mis en évidence, entre autres la protéine basique myélinique, l'antigène onconeural, la protéine gliale fibrillaire acide. Ces antigènes s'observent toutefois nettement plus au niveau du système nerveux central. Pour les tumeurs du système nerveux périphérique, la protéine S100 constitue un marqueur relativement sensible.

Les tumeurs nerveuses immatures comme le neuroblastome et le neuro-épithéliome périphérique expriment l'enzyme énolase neuronale spécifique[24]. Toutefois, malgré son nom de "spécifique", cet enzyme n'est pas exclusif aux tumeurs nerveuses immatures puisqu'il peut être retrouvé entre autres dans les tumeurs du système APUD[25].

Tumeurs fibrogéniques

Les fibroblastes normaux sont reconnus pour contenir et produire une série de protéines dont l'alpha 2 macroglobuline, la vimentine, la myosine, la tubuline, du collagène et divers types de collagénases. L'étude de la différenciation fibroblastique de certains sarcomes devrait s'appuyer sur la connaissance de ces différents marqueurs. On sait qu'à ce jour certaines tumeurs expérimentales sont connues pour synthétiser des enzymes collagénolytiques suggérant la présence d'une collagénase intracellulaire.

Autres sarcomes

Un nombre variable de marqueurs déjà connus ont été décrits dans des sarcomes des tissus mous d'histogénèse variable. Entre autres, la protéine S100 a été identifiée dans les liposarcomes, les chordomes et les chondrosarcomes[26]. Marqueur très sensible pour les mélanomes, il n'est pas surprenant que la protéine S100 ait été retrouvée au niveau du sarcome à cellules claires des tendons et aponévroses[27] que certains considèrent comme étant la contrepartie au niveau des tissus mous du mélanome malin cutané[12].

Dans certains types de tumeurs, la recherche de marqueurs matriciels peut être d'importance diagnostique. Il semble que les sarcomes ostéogéniques, qu'ils soient ostéoblastiques ou chondroblastiques, ont une matrice collagénique différente. La forme ostéoblastique est constituée de collagène de type I et la forme chondroblastique de collagène de type II. Il a été par ailleurs aussi démontré que les sarcomes d'Ewing peuvent élaborer, du moins en culture cellulaire, du collagène de type I, III et V.

Conclusion

Si au cours des 25 dernières années la microscopie électronique a donné une foule de renseignements et qu'en plus on en connaît très bien les limites, on peut considérer que la définition immunohistochimique des sarcomes des tissus mous est en pleine croissance. Un certain nombre d'antigènes décrits ci-haut semblent bien être des marqueurs spécifiques pour certains types de différenciation cellulaire. Par ailleurs, la description d'une plus grande variété d'antigènes dans ces sarcomes peut au point de départ amener plus de confusion que de précision. Quant on connaît la plasticité des cellules mésenchymateuses, on ne peut s'étonner que de multiples différenciations cellulaires puissent être retrouvées dans une même tumeur, ce qui pourrait faire ressortir l'ancienne appelation de "mésenchymome". De plus, l'interprétation de ces données doit être prudente puisqu'il faut tenir compte que plusieurs de ces sarcomes contiennent des tissus normaux. La confrontation avec les données cliniques, les données morphologiques de routine et la microscopie électronique s'avèrent essentielles.

Remerciements

Nous remercions madame Jocelyne Tremblay qui a dactylographié ce manuscrit.

Summary

Special techniques can play an important role in diagnostic histopathology of soft tissue sarcomas. Ultrastructurally, the observation of specific cytoplasmic organelles, the quality of the intercellular matrix and the combination of various features can determine the precise histogenesis of these tumours. The immunohistochemical definition of soft tissue sarcomas may be required to determine a specific histogenesis by revealing antigenic constituents of tumor cells. Nevertheless, the final interpretation should be cautioned by clinical and routine histological findings. The pathologist is in a key position to contribute to the understanding of these tumors.

Bibliographie

1. **Carstens P.H.B. :** The Weibel-Palade body in the diagnosis of endothelial tumors. Ultrastruct. Pathol., 1981 ; 2 : 315-325.

2. **Prince F.P. :** Ultrastructural Aspects of Myogenesis found in neoplasms. Acta Neuropathol., 1981 ; 54 : 315-320.

3. **Mackay B., Luna M.A., Butler J.J. :** Adult neuroblastoma : Electron microscopic observations in nine cases. Cancer, 1976 ; 37 : 1334-1351.

4. **Weiss S.W., Enzinger F.M. :** Malignant fibrous histiocytoma : An analysis of 200 cases. Cancer, 1978 ; 41 : 2250-2266.

5. **Fu Y.S., Gabbiani G., Kaye G.I., Lattes R. :** Malignant soft tissue tumors of probably histiocytic origin (malignant fibrous histiocytoma). General considerations and electron microscopic and tissue culture studies. Cancer, 1975 ; 35 : 176-198.

6. **Limacher J., Delage C., Lagacé R. :** Malignant fibrous histiocytoma. Clinicopathologic and ultrastructural study of 12 cases. Am. J. Surg. Pathol., 1978 ; 2 : 265-274.

7. **Lagacé R. Delage C., Seemayer T.A. :** Myxoid variant of malignant fibrous histiocytoma. Ultrastructural observations. Cancer, 1979 ; 43 : 526-534.

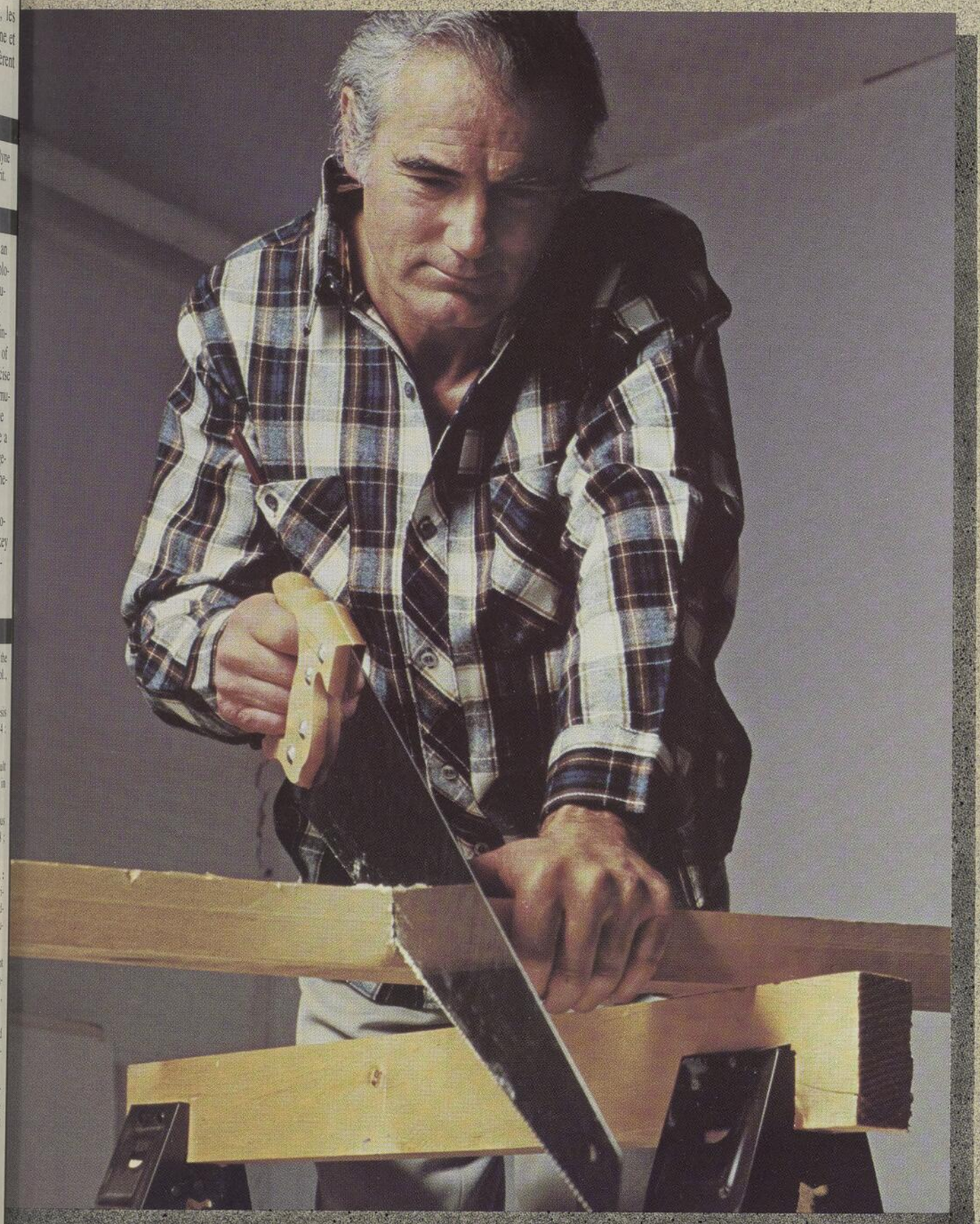
8. **Weiss R.A., Mackay B. :** Malignant smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract : An ultrastructural study of 20 cases. Ultrastruct. Pathol., 1981 ; 2 : 231-240.

► page 780

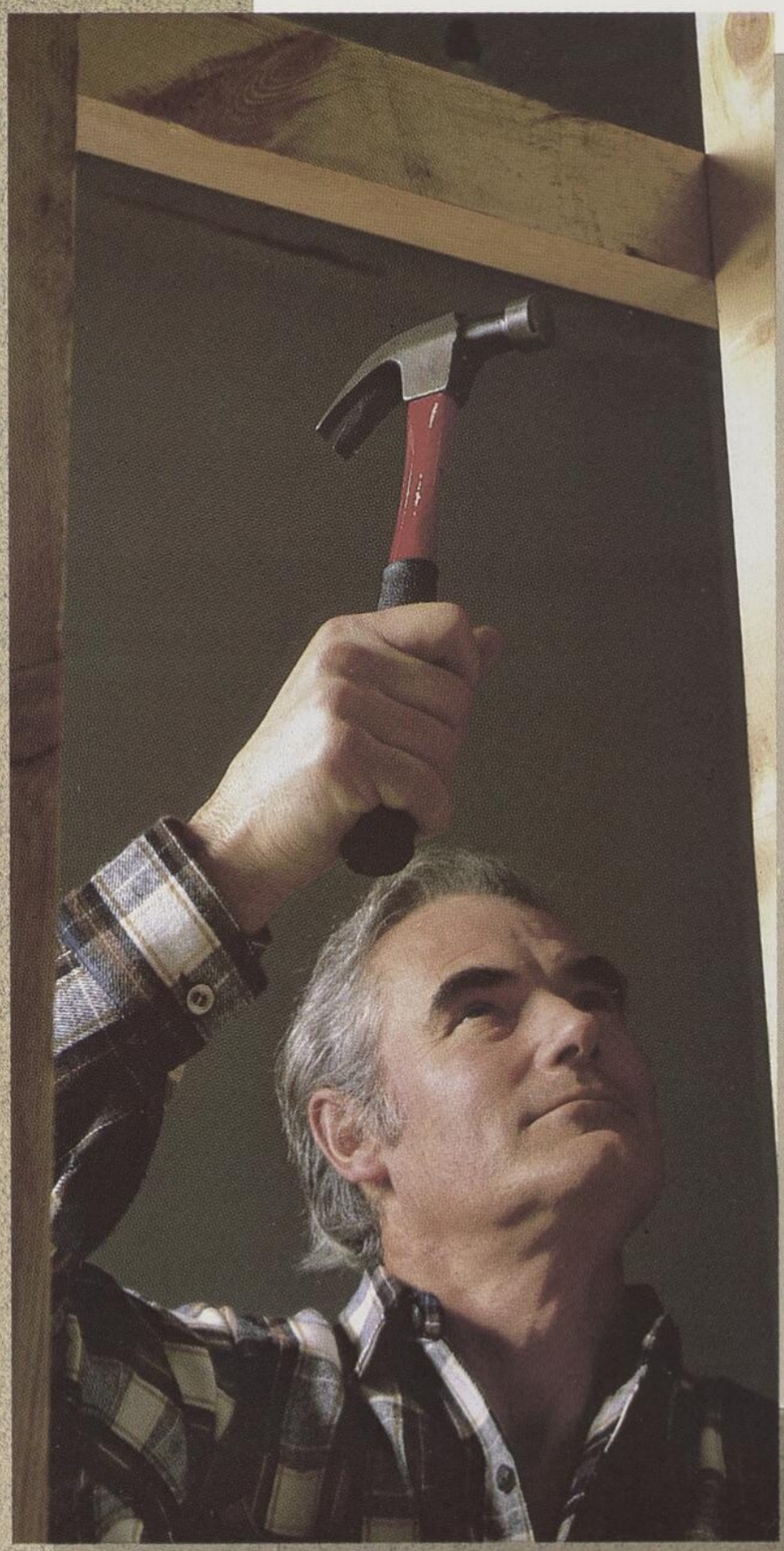
(chlorhydrate de diltiazem)

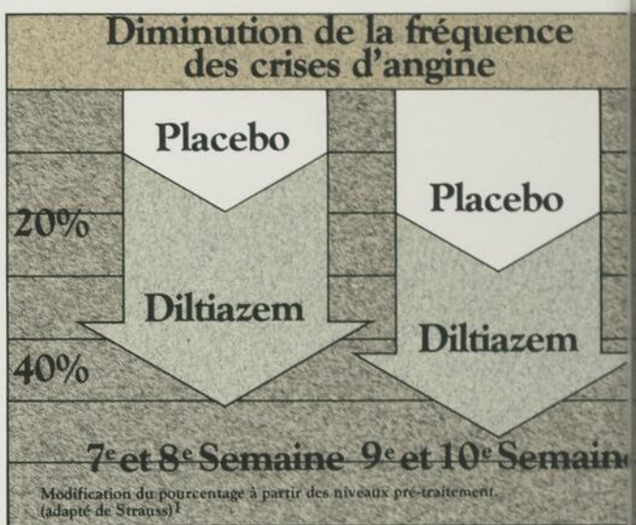
CARDIZEM*

Permet à l'angineux de reprendre ses activités routinières



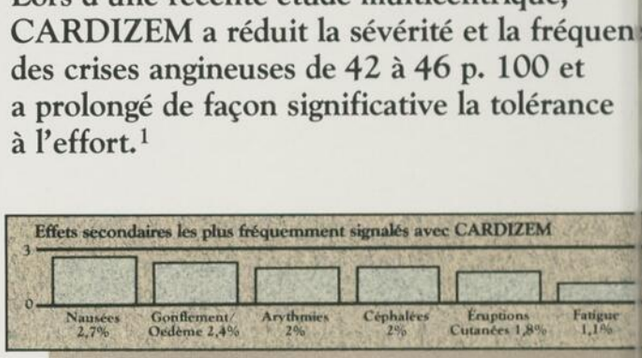
Permet à l'angineux de reprendr





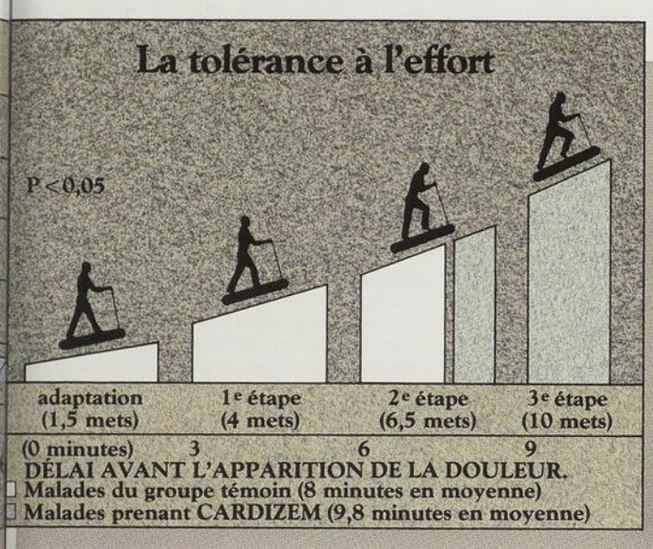
CARDIZEM réduit les crises angineuses de façon remarquable.

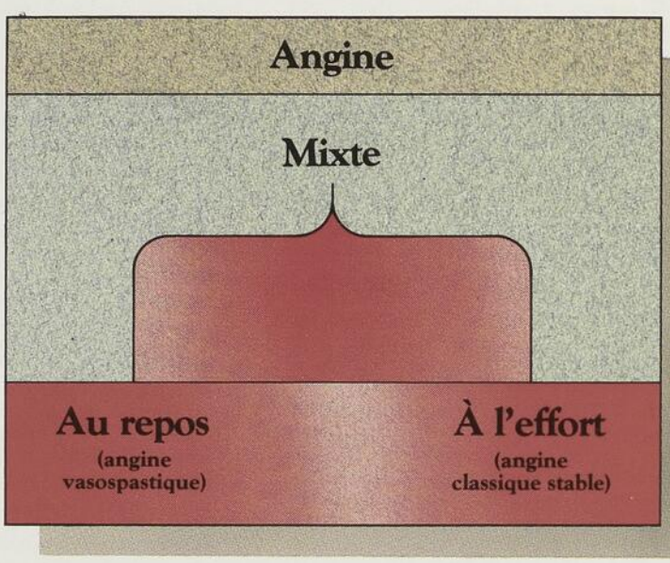
Lors d'une récente étude multicentrique, CARDIZEM a réduit la sévérité et la fréquen des crises angineuses de 42 à 46 p. 100 et a prolongé de façon significative la tolérance à l'effort.[1]



CARDIZEM, efficace avec une faible incidence d'effets secondaires.

es activités routinières





CARDIZEM prolonge de façon ignificative la tolérance à l'effort.

ans l'exigente épreuve à l'effort de Bruce, s malades ont poursuivi l'exercice pendant ,0 minutes en moyenne durant la période de ontrôle. Durant le traitement au CARDIZEM, s ont poursuivi l'exercice jusqu'à 9,8 minutes ne amélioration équivalant à une marche de nq milles en une heure au lieu de seulement n mille en une heure).[2,3]

CARDIZEM est efficace dans tous les types d'angine.

Parce que CARDIZEM accroît l'apport en O_2 et réduit la demande en O_2 en plus de maîtriser le spasme, CARDIZEM traite efficacement le spectre complet des patients angineux — ceux qui souffrent d'angine au repos comme ceux qui souffrent surtout d'angine à l'effort. De nombreux patients souffrent de ces deux types d'angine (angine mixte).[4]

Posologie d'entretien habituelle :

60 mg T.I.D. ou Q.I.D.

Posologie quotidienne maximale 360mg.

(chlorhydrate de diltiazem)

CARDIZEM*

Facilite le choix d'un bloqueur calcique. Efficace, avec une faible incidence d'effets secondaires.

(chlorhydrate de diltiazem)

P CARDIZEM*

COMPRIMÉS DE 30 & 60 mg

ANTI-ANGINEUX ANTAGONISTE DES IONS CALCIUM

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Cardizem (chlorhydrate de diltiazem) est un inhibiteur du flux des ions calciques (agent bloqueur de l'entrée du calcium ou antagoniste des ions calcium). Il semble que l'effet anti-angineux de ce groupe de médicaments soit relié à leur activité cellulaire spécifique d'inhibition du flux transmembranaire des ions calcium dans le muscle cardiaque et le muscle lisse vasculaire. La contractilité de ces tissus dépend de l'entrée du calcium extracellulaire dans les cellules par l'entremise de canaux ioniphères spécifiques. Cardizem bloque le flux transmembranaire du calcium à travers le canal lent sans affecter de façon significative le flux transmembranaire du sodium à travers le canal rapide. Cela résulte en une réduction de la disponibilité des ions de calcium libres à l'intérieur des cellules de ces tissus. Cardizem ne modifie pas la quantité totale du calcium sérique. Bien que le mode d'action précis par lequel Cardizem soulage l'angine n'ait pas été complètement élucidé on pense qu'il soit dû à son effet vasodilatateur. Dans l'angor dû à un spasme coronarien, Cardizem augmente l'apport d'oxygène au myocarde en dilatant les artères coronariennes de gros et de petits calibres et en inhibant le spasme coronarien à des concentrations plasmatiques n'entraînant que peu d'effet inotrope négatif. L'augmentation du débit coronarien qui en résulte s'accompagne d'une diminution, proportionnelle à la dose, de la tension artérielle systémique et de la résistance périphérique. Dans l'angor d'effort, il semble que l'effet de Cardizem soit relié à la diminution des besoins en oxygène du myocarde. Cet effet est probablement obtenu par une diminution de la pression artérielle résultant d'une diminution de la résistance périphérique et de la fréquence cardiaque. Des études, effectuées surtout chez des patients dotés d'une bonne fonction ventriculaire, démontrent que le débit cardiaque, la fraction d'éjection et la pression télédiastolique ventriculaire gauche ne sont pas modifiés. La fréquence cardiaque au repos est habituellement légèrement diminuée par le diltiazem. Chez l'homme l'administration intraveineuse de 20 mg de diltiazem prolonge d'environ 20% le temps de conduction A-H ainsi que les périodes réfractaires fonctionnelles et effectives du noeud A-V. Chez les patients atteints de maladie du sinus, le diltiazem prolonge le cycle sinusal de façon significative (jusqu'à 50% dans certains cas). L'administration orale prolongée de Cardizem à des doses allant jusqu'à 360 mg par jour a provoqué une légère prolongation de l'intervalle PR. Cardizem est bien absorbé par voie orale. Le médicament peut être décelé dans le plasma 30 à 60 minutes après l'administration de doses uniques de 30 à 120 mg. La concentration plasmatique maximale est atteinte 2 à 3 heures après l'administration orale. Les taux sanguins thérapeutiques semblent se situer entre 50-200 ng/ml et la demi-vie d'élimination plasmatique (phase bêta), suite à l'administration unique ou multiple du produit, est d'environ de 3 à 6 heures. Des études **in vitro** sur plasma humain démontrent que 70 à 80% du diltiazem est lié aux protéines plasmatiques. Cardizem est métabolisé de façon importante au cours de son premier passage au foie résultant en une biodisponibilité absolue d'environ 40%. A la suite de ce métabolisme hépatique important, on retrouve dans l'urine seulement 2 à 4% du médicament sous forme inchangée ainsi que 6 à 7% sous forme de métabolites. Le principal métabolite, le désacétyldiltiazem, est présent dans le plasma à des concentrations équivalant à 10-20% de la substance mère. Le pouvoir vasodilatateur coronarien de ce composé équivaut à 25-50% de celui du diltiazem.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

1. Cardizem (chlorhydrate de diltiazem) peut être utilisé pour le traitement de l'angine de poitrine causée par un spasme coronarien. **2.** Cardizem est indiqué pour le traitement de l'angine stable chronique (angor relié à l'effort) sans évidence de spasme coronarien chez les malades qui demeurent symptomatiques en dépit de l'administration de doses appropriées de bêta-bloquants et/ou de nitrates organiques, ou chez ceux qui ne peuvent tolérer ces agents. **3.** Cardizem peut être utile dans l'angine instable lorsqu'un spasme des vaisseaux coronariens est définitivement un facteur étiologique (e.g. élévation du segment S-T). S'il n'y a aucun signe évident de spasme, alors les nitrates ou les nitrates associés aux agents bêta-bloquants constituent à l'heure actuelle le traitement de choix. L'addition du Cardizem à ce traitement pourrait être considérée si le cardiologue est d'avis que cette addition est nécessaire et sûre. Règle générale, le patient devrait être hospitalisé et le traitement devrait être administré sous la surveillance d'un cardiologue. Cardizem peut être utilisé en concomitance avec les bêta-bloquants chez les angineux chroniques stables avec fonction ventriculaire normale. Les renseignements actuels ne permettent pas de prédire avec assurance les effets d'une telle association et les patients ainsi traités doivent être surveillés étroitement (Voir AVERTISSEMENTS).

CONTRE-INDICATIONS

Cardizem (chlorhydrate de diltiazem) est contre-indiqué chez les malades qui présentent: **1.** une maladie du sinus, sauf en présence d'un stimulateur (pacemaker) ventriculaire opérationnel; **2.** un bloc A-V de deuxième ou de troisième degré; **3.** une hypersensibilité à Cardizem; **4.** une hypotension grave (pression systolique inférieure à 90 mm Hg); **5.** Cardizem est également contre-indiqué pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer. Des malformations foetales et des effets adverses sur la grossesse ont été signalés chez l'animal. Les études portant sur des doses répétées ont révélé une fréquence élevée de malformations de la colonne vertébrale chez les rejetons des souris ayant reçu des doses orales de plus de 50 mg/kg de diltiazem. On a observé une fréquence significativement plus élevée de divisions du voile du palais et de malformations des membres chez les rejetons des souris ayant reçu une dose unique de 50-100 mg/kg de diltiazem par voie orale au jour 12 de la gestation. Un taux significativement élevé de mort foetale a été noté chez les rejetons des rates qui avaient reçu des doses de 200 et de 400 mg/kg de diltiazem par voie orale. Lors d'études avec des doses uniques chez la rate, on a observé une incidence élevée de malformations squelettiques chez un groupe de rejetons dont les mères avaient reçu une dose de 400 mg/kg de diltiazem par voie orale au jour 11 de la gestation. Toutes les lapines gravides ayant reçu par voie orale 70 mg/kg du jour 6 au jour 18 de la gestation ont avorté. On a observé une augmentation significative de malformations squelettiques chez les petits dont les mères avaient reçu 35 mg/kg.

MISE EN GARDE

Conduction cardiaque. Cardizem (chlorhydrate de diltiazem) prolonge les périodes réfractaires du noeud A-V sans toutefois augmenter de façon significative le temps de récupération du noeud sinusal, sauf chez les malades souffrant d'une maladie du sinus. Rarement, cet effet peut provoquer l'apparition d'une fréquence cardiaque anormalement lente (particulièrement chez les patients atteints de la maladie du sinus) ou d'un bloc A-V de deuxième ou de troisième degré (6 des 1208 patients ou 0.5%.) L'administration concomitante de diltiazem et de bêta-bloquants ou de dérivés digitaliques peut avoir un effet additif sur la conduction cardiaque. **Insuffisance cardiaque.** A cause de l'effet inotrope négatif du diltiazem et de son effet sur la conduction cardiaque, le médicament devrait être employé avec prudence et sous étroite surveillance chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque. **Utilisation avec bêta-bloquants.** L'expérience relative à l'emploi simultané de bêta-bloquants et de Cardizem est limitée. Une telle association devrait être utilisée avec prudence et sous étroite surveillance puisque l'effet dépresseur de chacun des deux médicaments peut être augmenté. Règle générale, on ne devrait pas administrer du diltiazem à des patients dont la fonction ventriculaire gauche est compromise alors qu'ils reçoivent déjà des bêta-bloquants. Cependant, une telle association devrait être initiée de façon graduelle en milieu hospitalier dans les cas exceptionnels où, de l'avis du médecin, une telle association est considérée essentielle. Cardizem n'offre aucune protection contre les dangers d'un arrêt soudain du traitement avec bêta-bloquants et un tel arrêt devrait s'effectuer en réduisant graduellement la posologie du bêta-bloquant. **Hypotension.** La chute de tension artérielle associée à Cardizem peut parfois entraîner une hypotension symptomatique.

PRECAUTIONS

Atteinte de la fonction hépatique ou rénale: Parce que Cardizem (chlorhydrate de diltiazem) est métabolisé principalement par le foie et qu'il est excrété par le rein et dans la bile, il est recommandé de surveiller étroitement les épreuves de laboratoire et d'ajuster la posologie en conséquence chez les patients qui ont une atteinte de la fonction hépatique ou rénale. (Voir EFFETS SECONDAIRES). **Usage en pédiatrie:** L'innocuité du diltiazem chez l'enfant n'a pas encore été démontrée. **En période d'allaitement:** On ignore encore si le diltiazem est excrété dans le lait maternel. Etant donné que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel, il ne faudrait administrer le diltiazem aux mères qui allaitent que si les avantages sont supérieurs aux risques pour le nourrisson.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES:

Dérivés digitaliques. Cardizem (chlorhydrate de diltiazem) et les dérivés digitaliques peuvent avoir des effets additifs et prolonger le temps de conduction A-V. **Bêta-bloquants.** L'emploi simultané de Cardizem et des agents bêta-bloquants doit se faire avec prudence et sous surveillance étroite. Une telle association peut avoir un effet synergique sur la fréquence cardiaque ou sur la conduction A-V. (Voir MISE EN GARDE). **Nitrates à action brève ou prolongée.** Cardizem peut être administré simultanément et avec sécurité avec les nitrates mais à date aucune étude contrôlée n'a été réalisée pour évaluer l'efficacité anti-angineuse d'une telle association. **Antihypertenseurs:** Chez les malades traités avec des agents antihypertenseurs il faut tenir compte de l'effet antihypertenseur additionnel du diltiazem et ajuster la posologie en conséquence. **Autres inhibiteurs du calcium.** Dans certaines affections très graves qui ne répondent pas de façon satisfaisante au verapamil ou à la nifédipine, une expérience clinique limitée porte à croire que l'adjonction du diltiazem à l'un ou l'autre de ces médicaments peut s'avérer bénéfique.

EFFETS SECONDAIRES

Une évaluation nord-américaine de la sûreté d'emploi a été effectuée auprès de 1208 malades dont certains étaient gravement atteints et recevaient de nombreux autres médicaments en concomitance. Des effets secondaires furent rapportés chez 19.6% des patients et nécessitèrent l'arrêt du traitement chez 7.2%. Les effets secondaires les plus souvent notés et leur fréquence sont les suivants: nausées (2.7%), oedème (2.4%), arythmies (2.0%), (bloc A-V, bradycardie, tachycardie et arrêt sinusal), céphalées (2.0%), rash (1.8%) et fatigue (1.1%). De plus, les effets suivants furent rapportés dans moins de 1% des cas. Leur ordre de présentation correspond pour chaque sous-titre à leur fréquence relative décroissante d'apparition. **Système cardio-vasculaire:** Bouffées de chaleur, insuffisance cardiaque, bradycardie, hypotension, syncope, sensation du coeur battant très fort. Des épisodes passagers d'asystole asymptomatique se sont manifestés environ 5 heures après l'administration d'une seule dose de 60 mg de Cardizem chez un malade atteint d'angor de Prinzmetal et souffrant au moment de l'administration d'épisodes d'angine secondaire à un spasme coronarien. **Système nerveux central:** Somnolence, étourdissements, vertiges, nervosité, dépression, faiblesse, insomnie, confusion mentale, hallucinations. **Système gastro-intestinal:** Pyrosis, constipation, diarrhée, vomissements, indigestion. **Réactions cutanées:** pétéchies, urticaire. **Autres:** Photosensibilité, hypnurie, paresthésie, polyurie, douleur ostéo-articulaire. Un seul cas d'élévation importante des enzymes hépatiques accompagnée de douleur épigastrique, de nausées, de décoloration des selles et d'urine foncée, fut signalé chez un patient prenant 360 mg de diltiazem par jour pendant 4 jours. Les valeurs enzymatiques revinrent à la normale en deçà d'une semaine de l'arrêt du traitement. **Tests de laboratoire:** Au cours d'un traitement avec Cardizem, on a signalé quelques cas d'augmentation passagère, légère ou modérée, des enzymes suivantes: phosphatase alcaline, SGOT, SGPT, LDH et CPK.

SYMPTOMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage au diltiazem par voie orale n'a été rapporté. Cependant, compte tenu des propriétés du médicament, on peut s'attendre aux effets suivants: prolongement de l'intervalle PR, dysfonctionnement du noeud S-A, hypotension et insuffisance cardiaque. Dans le cas d'un surdosage ou de réponse exagérée au médicament, il y aurait lieu de faire une vidange gastrique et d'instituer des mesures d'appoint appropriées suivantes: **Bradycardie:** Administration de l'atropine. Si l'inhibition vagale n'est pas adéquate, procéder à l'administration d'isoprotérénol avec prudence. **Bloc A-V** Employer le même traitement que pour la bradycardie. Un bloc grave persistant devrait être traité par stimulation électrique cardiaque. **Insuffisance cardiaque:** Administrer un agent inotrope (isoprotérénol, dopamine ou dobutamine) ainsi que des diurétiques. **Hypotension:** Employer des agents vasopresseurs (e.g. dopamine bitartrate de lévartérénol). Le traitement et les posologies dépendent de la gravité du cas.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Angine de poitrine stable chronique ou angine vasospastique la posologie selon les besoins du malade. La dose initiale recommandée est de 30 mg quatre fois par jour, administrée avant les repas et au coucher. Elle peut être graduellement augmentée à un ou deux jours d'intervalle jusqu'à 240 mg par jour (administrés en trois ou quatre doses également réparties) jusqu'à l'obtention d'une réponse clinique. Dans les rares cas de résistance, une expérience clinique limitée suggère la possibilité d'administrer, sous étroite surveillance, des doses allant de l'ordre de 360 mg/jour en trois ou quatre doses également réparties. Chez les malades souffrant d'angine secondaire à un spasme des artères coronaires (angine vasospastique)la dernière dose de la journée devrait être administrée de préférence au coucher pour contribuer à minimiser les douleurs angineuses qui surviennent souvent tôt le matin chez ce type de patient. **Angine de poitrine instable:** On devra augmenter avec prudence, dans une unité de soins intensifs, la posologie de Cardizem jusqu'à 360 mg/ jour en trois ou quatre doses également réparties. Cette augmentation devrait être faite aussi rapidement que possible en tenant compte de la thérapie concomitante. (Voir INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES). **Emploi chez les patients âgés** Le profil pharmacocinétique du diltiazem chez le patient âgé n'est pas tout à fait connu. Des résultats préliminaires chez trois patients âgés (plus de 65 ans) suggèrent qu'il pourrait être nécessaire de réduire la posologie chez ces patients. Il n'existe aucune information sur la posologie à administrer aux patients souffrant d'atteinte rénale ou hépatique. (Voir PRECAUTIONS).

PRESENTATION

Comprimés de Cardizem 30 mg non sécables disponibles en flacons de 100 et 500 comprimés. Chaque comprimé vert porte le monogramme Nordic sur un côté et le chiffre 30 sur l'autre. Comprimés de Cardizem 60 mg sécables disponibles en flacons de 100 et 500 comprimés. Chaque comprimé jaune porte le monogramme Nordic sur un côté et le chiffre 60 sur l'autre.

Monographie disponible sur demande.

Références :

1. Strauss WE, McIntyre KM, Parisi AF, et al: Safety and efficacy of diltiazem hydrochloride for the treatment of stable angina pectoris. Report of a cooperative clinical trial. Am J Cardiol **49**:560-569, 1982. **2.** Pool PE, Seagren SC, Bonanno JA, et al: The treatment of vasospastic inducible chronic stable angina with diltiazem: Effect on treadmill exercise. Chest **78** (July suppl):234-238, 1980. **3.** Pool PE, Seagren SC, Bonanno JA, et al: Long-term efficacy of diltiazem in chronic stable angina associated with atherosclerosis: Effect on treadmill exercise. Am J Cardiol **49**:573-577, 1982. **4.** Feldman RL, et al: Using calcium antagonists in rest and effort angina. Drug Therapy: 89-112, 83.

NORDIC

Laboratoires Nordic Inc.
Laval, Qué. (Montréal) Canada

*'CARDIZEM' est une marque déposée

CCPP
PAAB

La radioimmunodétection des tumeurs et son application au staging du cancer du sein

L. Lafleur[1] et J. Friede[2]

Résumé

Nous faisons une brève revue de l'évolution de la radioimmunodétection des tumeurs, de ses limites actuelles et des développements en cours. Nous discutons de son application en immunolymphoscintigraphie, qui pourrait augmenter la précision du staging des tumeurs primaires du sein.

Le développement de la radioimmunodétection

La radioimmunodétection est une technique d'imagerie diagnostique basée sur l'accumulation tissulaire sélective d'anticorps couplés à un radioisotope et visualisés par scintigraphie externe. Cette technique de médecine nucléaire offre le potentiel de localiser des tumeurs primaires et métastatiques de façon sensible et peu traumatisante. Théoriquement il est possible de détecter en un seul temps, sur la totalité du corps, des tumeurs d'un diamètre minime, de l'ordre de quelques millimètres, à la suite de la simple injection d'un anticorps. Cet objectif n'a pas encore été atteint, mais depuis les premiers essais de Pressman[1] les progrès ont été spectaculaires grâce entre autres aux travaux de l'équipe de Goldenberg[2].

Le développement des anticorps monoclonaux a apporté une nouvelle dimension à cette méthode et même si les anticorps absolument spécifiques aux tumeurs sont encore rares, il en existe maintenant un certain nombre qui réagissent de façon spécifique avec un seul type histologique ou beaucoup plus fortement avec les cellules tumorales qu'avec le tissu normal correspondant. En plus de leur plus grande spécificité, les anticorps monoclonaux ont l'avantage d'assurer une quantité illimitée de réactif homogène.

Les essais de radioimmunodétection chez l'animal, dans des systèmes hétérologues humain-souris, rat-souris ou humain-hamster, ont montré de façon convaincante la localisation préférentielle d'anticorps sur plusieurs types de tumeurs (choriocarcinome, sarcome ostéogénique, leucémies ou lymphomes et divers carcinomes). Il est à noter cependant que les doses relatives de radioactivité injectées chez l'animal sont souvent jusqu'à 10 fois plus élevées que ce qui peut être injecté de façon sécuritaire chez l'humain. Des essais chez l'humain avec des anticorps dirigés contre l'AFP[3], le CEA[3,4] ou d'autres antigènes tumoraux ont néanmoins fourni des résultats positifs et prometteurs dans plusieurs types de tumeurs (lymphome, mélanome, cancer du sein et autres)[5]. Il semble même parfois que la radioimmunodétection peut être la méthode diagnostique la plus sensible et la plus fiable.

Progrès en cours

La supériorité de la radioimmunodétection n'est pas encore généralisable mais la technologie se développe rapidement sur plusieurs fronts. La sensibilité des caméras-gamma augmente et la tomoscintigraphie par ordinateur aide à distinguer les tumeurs sur un bruit de fond élevé. La majorité des tests ont été faits jusqu'à présent avec des anticorps marqués à l'iode-131 et il semble que le lien iode-anticorps n'est pas parfaitement stable. De nouvelles méthodes de couplage[6] permettent d'attacher aux anticorps d'autres radioisotopes comme l'indium-111 qui, en plus d'une liaison plus stable et d'une demi-vie plus courte, ont une énergie d'émission plus appropriée pour la détection à la caméra-gamma : cette approche promet une plus grande sensibilité et une irradiation plus faible[7]. Par ailleurs, le bruit de fond causé par les anticorps libres en circulation cache souvent des tumeurs

1) Ph.D., Centre de recherche en cancérologie de l'Université Laval, l'Hôtel-Dieu de Québec.

2) M.D., FRCP (c). Service de médecine nucléaire, l'Hôtel-Dieu de Québec.

Tirés à part :
Louis Lafleur, Ph.D., Centre de recherche, l'Hôtel-Dieu de Québec, 11, côte du Palais, Québec (Québec) G1R 2J6.

Article reçu le : *26.2.85*
Avis du comité de lecture le : *3.4.85*
Acceptation définitive le : *13.5.85*

de faible taille. Dans ce cas la soustraction d'images par ordinateur peut améliorer le contraste. Une autre solution qui semble prometteuse est l'élimination des anticorps circulants avec un deuxième anticorps dirigé contre les immunoglobulines de souris[8].

Un des principaux facteurs limitant l'utilisation de la radioimmunodétection est le manque de sélectivité des anticorps, la majorité réagissant aussi avec des tissus normaux. Ceci peut causer des réactions toxiques en plus de diminuer la spécificité du test. Un problème du même ordre est la sensibilisation possible des malades aux anticorps de souris qui peut empêcher la répétition du test chez un même malade. La production d'anticorps monoclonaux d'origine humaine minimisera cet effet secondaire.

Un autre phénomène qui limite l'utilité des anticorps radiocatifs injectés par voie intraveineuse est leur accumulation dans les régions riches en cellules réticuloendothéliales, comme le foie et la rate. Il semble que cette accumulation soit moins marquée avec des fragments Fab d'anticorps[4]. Cette approche pourrait aussi augmenter la sensibilité du test puisque de plus petites molécules d'anticorps devraient pénétrer plus facilement dans le compartiment extravasculaire et mieux marquer les petites tumeurs mal vascularisées. Par contre ces fragments monovalents semblent moins actifs que l'anticorps intact et le facteur limitant restera encore la dose maximale de radioactivité acceptable pour une méthode diagnostique de routine.

Le staging du cancer du sein par immuno-lymphoscintigraphie

Malgré ces développements rapides, la radioimmunodétection n'est pas encore une méthode applicable pour la détection des tumeurs occultes dans tous les tissus. Il existe cependant une situation clinique où la radioimmunodétection pourrait avoir une application importante et de routine, et ceci dans son état de développement actuel. Il s'agit de la détection de métastases ganglionnaires par immuno-lymphoscintigraphie.

L'invasion des ganglions régionaux est un critère de staging important, particulièrement pour le cancer du sein. Le degré d'invasion locorégionale de la tumeur primaire détermine largement l'utilisation ou non de chimiothérapie adjuvante ; il semble par ailleurs

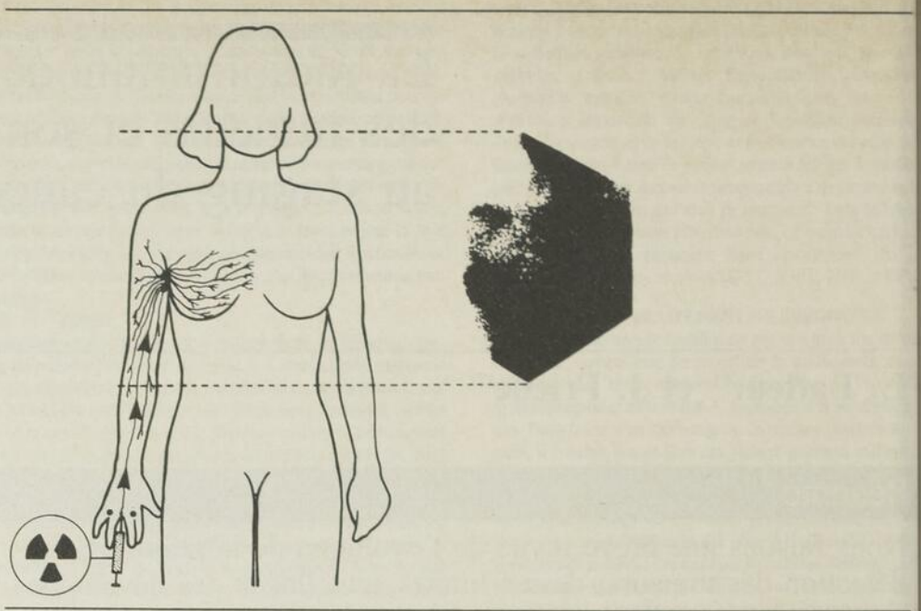


Figure 1 — Captation d'un radioisotope par des ganglions, révélée par lymphoscintigraphie.

que l'excision complète des ganglions axillaires ne soit pas nécessaire s'ils ne sont pas envahis. L'évaluation préopératoire actuelle manque de sensibilité et elle est d'autre part sujette à une fréquence élevée de faux positifs (ganglions cliniquement envahis mais négatifs à l'histopathologie).

Nous tentons présentement de développer une méthode de radioimmunodétection par lymphoscintigraphie préopératoire avec un anticorps anti-sein radioactif injecté par voie inter-tégumentaire (soit dans l'espace inter-digital pour les ganglions axillaires ou dans l'espace subcostal pour la chaîne mammaire interne) selon les techniques déjà utilisées pour la lymphoscintigraphie[9] (figure 1). L'anticorps parvient aux ganglions sans être dilué dans la circulation sanguine et la dose de radioactivité peut ainsi être beaucoup plus faible pour une même sensibilité. Comme l'examen est préopératoire, il devrait aider le chirurgien à s'assurer que tous les ganglions envahis sont excisés, tout en minimisant l'opération chirurgicale s'il n'y a pas de métastases détectables. Une étude chez l'animal indique que cette approche peut détecter des tumeurs de l'ordre du millimètre[10]. Des résultats préliminaires chez l'humain[11] semblent confirmer que cette méthode est très sensible et qu'elle donne moins de faux négatifs et de faux positifs que les méthodes actuelles.

Summary

We briefly review the utilisation of tumor radioimmunodetection, its present limitations and some areas under development. We also discuss its application in immuno-lymphoscintigraphy which could increase the accuracy of staging of primary breast cancer.

Bibliographie

1.Pressman D. et Korngold L. : The in vivo localization of anti-Wagner-osteogenic sarcoma antibodies. Cancer, 1953 ; 6 : 619-623.

2.DeLand F.H. et Goldenberg D.M. : In vivo radioimmunological lymphoscintigraphy in cancer : the implications of positive findings. J. Can. Assoc. Radiol., 1982 ; 33 : 4-9.

3.Goldenberg D.M., DeLand F.H., Primus J.F. et coll. : Comparison of monoclonal and polyclonal antibodies for cancer imaging by radioimmunodetection : carcinoembryonic antigen and alpha-fetoprotein. Fed. Proc., 1983 ; 42 : 680 (abstr. 2272).

4.Mach J.P., Chatal J.F., Lumbroso J.D. et coll. : Tumor localization in patients by radiolabeled monoclonal antibodies against colon carcinoma. Cancer Res., 1983 ; 43 : 5593-5600.

5.Sikora K., Smedley J. et Thorpe P. : Tumour imaging and drug targeting. Br. Med. Bull., 1984 ; 40 : 233-239.

6.Hnatowich D.J., Childs R.L., Lanteigne D. et Najafi A. : The preparation of DTPA-coupled antibodies radiolabeled with metallic radionuclides : an improved method. J. Immunol. Met., 1983 ; 65 : 147-157.

7.Rainsbury R.M., Westwood J.H., Coombes R.C. et coll. : Location of metastatic breast carcinoma by a monoclonal antibody chelate labelled with indium-111. Lancet, 1983 ; 934-938.

8.Sharkey R.M., Primus F.J. et Goldenberg D.M. : Second antibody clearance of radiolabeled antibody in cancer radioimmunodetection. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1984 ; 81 : 2843-2846.

9.Ege G.N. : Lymphoscintigraphy - Techniques and applications in the management of breast carcinoma. Seminars Nucl. Med., 1983 ; XIII : 26-34.

10.Weinstein J.N., Steller M.A., Keenan A.M. et coll. : Monoclonal antibodies in the lymphatics : selective delivery to lymph node metastases of a solid tumor. Science, 1983 ; 222 : 423-426.

11.Thompson C.H., Stacker S.A., Selehi N. et coll. : Immunoscintigraphy for detection of lymph node metastases from breast cancer. Lancet, 1984 ; 1245-1247.

Le seul système d'administration de chlorure de potassium en particules micro-encapsulées est maintenant disponible en capsules à 8 mEq et 10 mEq de KCl

MICRO·K®
Chloride de Potassium
600 mg (8 mEq K^+)

MICRO·K·10®
Chloride de Potassium
750 mg (10 mEq K^+)

A·H·ROBINS

A.H. ROBINS CANADA INC.
MISSISSAUGA, ONTARIO – MONTREAL, QUEBEC

Renseignements thérapeutiques page 793

PAAB CCPP

Apport de la fluxcytométrie à paramètres multiples à la détection et à l'évaluation des tumeurs vésicales humaines

Yves Fradet[1], Marc Tardif[2] et Carmen Parent-Vaugeois[3]

Résumé

La fluxcytométrie permet l'analyse simultanée et à très haute vitesse de plusieurs paramètres sur des populations cellulaires. L'étude de l'indice d'ADN ou degré de ploïdie de cellules obtenues par irrigation vésicale permet de détecter avec spécificité et sensibilité la majorité des cancers vésicaux mais non les tumeurs bien différenciées et ne peut prédire le devenir biologique des tumeurs. Le test a donc été amélioré en y ajoutant un marquage simultané avec divers anticorps monoclonaux dirigés contre des tumeurs vésicales à potentiel biologique distinct. Cette analyse à paramètres multiples devrait permettre de faciliter le diagnostic des tumeurs vésicales et l'étude de l'hétérogénéité tumorale pour mieux établir le pronostic et choisir le traitement approprié.

Les tumeurs vésicales demeurent souvent silencieuses pendant longtemps, ce qui rend difficile leur détection précoce. Le développement d'un test diagnostique non traumatique, sensible et quantifiable serait donc un apport précieux au suivi des patients à risque mais aussi des patients traités de façon conservatrice pour ces tumeurs vésicales. En effet, un taux de récidive élevé après traitement conservateur par résection transurétrale oblige à un suivi régulier de ces patients par des examens endoscopiques. Un autre problème concerne le potentiel biologique des tumeurs vésicales qui est très varié. Elles peuvent évoluer au cours des récidives vers une maladie plus grave ou au contraire avoir une évolution plus indolente, ou encore se présenter d'emblée avec une infiltration et/ou des métastases. Il existe, de plus, une hétérogénéité dans la sensibilité des différentes tumeurs aux formes de traitement local non chirurgical incluant la radiothérapie, la chimiothérapie et l'immunothérapie intravésicales. Là aussi la possibilité de mieux définir et quantifier l'hétérogénéité d'une tumeur pourrait permettre de prédire l'évolution et de sélectionner le traitement approprié.

Parmi les outils aujourd'hui disponibles, la fluxcytométrie apparaît comme un des plus appropriés pour répondre à de telles attentes et les développements méthodologiques récents en font une technique à très haut potentiel en recherche clinique sur le cancer[1]. Le fluxcytomètre est un appareil qui permet une analyse à haute résolution de cellules présentées une à une et à très grande vitesse (1000/seconde) à travers un faisceau laser. En mesurant la lumière dispersée par la structure cellulaire ou émise par excitation de colorant cellulaire, plusieurs paramètres peuvent être étudiés simultanément sur chaque cellule. Le pré-requis à ce type d'analyse est la possibilité d'obtenir une suspension monocellulaire, laquelle est aisément obtenue par dispersion mécanique des tumeurs vésicales, mais aussi par irrigation vésicale qui recueille un échantillonnage de cellules provenant de toutes les régions de la vessie et ainsi peut être utilisée comme moyen diagnostique.

Dans la quête de critères pouvant définir une cellule cancéreuse en fluxcytométrie, la mesure du contenu en acide déoxyribonucléique (ADN) est de loin la plus utilisée. En effet l'observation d'un clone cellulaire ayant un contenu anormal en chromosomes constitue une des plus fortes évidences de la nature néoplasique d'une population cellulaire. Cette anomalie se reflète par un contenu anormal en ADN mesurable à l'aide d'un colorant tel l'iodure de propidium qui s'incorpore à l'ADN cellulaire et émet, sous excitation au laser, une fluorescence rouge proportionnelle au contenu en ADN. En comparant le contenu en ADN d'une population cellulaire à celui de populations témoins normales tels des lymphocytes humains, on peut établir l'indice d'ADN ou le degré de ploïdie cellulaire. Plusieurs études ont

1) M.D., F.R.C.S.(C), urologue-oncologue, service d'urologie, l'Hôtel-Dieu de Québec ; chercheur-boursier du Conseil de recherches médicales du Canada, centre de recherche en cancérologie de l'Université Laval, l'Hôtel-Dieu de Québec.

2) B.Sc., centre de recherche en cancérologie de l'Université Laval, l'Hôtel-Dieu de Québec.

3) M.Sc., centre de recherche en cancérologie de l'Université Laval, l'Hôtel-Dieu de Québec.

Tirés à part :

Dr Yves Fradet, Centre de recherche, l'Hôtel-Dieu de Québec, 11, côte du Palais, Québec (Québec) G1R 2J6.

Article reçu le : *3.6.85*
Avis du comité de lecture le : *26.6.85*
Acceptation définitive le : *11.7.85*

clairement établi qu'il existe une corrélation linéaire entre l'indice d'ADN ainsi mesuré et le nombre de chromosomes du karyotype[1]. L'élément le plus ferme du diagnostique de cancer est donc la présence de cellules aneuploïdes, c'est-à-dire ayant un contenu d'ADN différent du contenu normal diploïde. En plus de l'évaluation du degré de ploïdie des cellules au repos (phase G_0, G_1), l'analyse permet également de déterminer le pourcentage de la population cellulaire en division (phase S, G_2 ou M).

C'est avec l'étude des irrigations vésicales qu'ont été obtenus les résultats les plus probants quant au potentiel diagnostique de l'analyse d'ADN par fluxcytométrie en utilisant comme critères la présence de cellules aneuploïdes ou un pourcentage anormal de cellules en division. À titre d'exemple, dans une étude portant sur plus de 382 individus, dont 100 patients sans évidence de cancer vésical, une spécificité diagnostique de 98 % et une sensibilité de 93 % ont été observées[2]. De plus, chez presque 10 % des patients suivis pour un carcinome in situ de la vessie, une anomalie d'ADN a précédé de plusieurs mois l'apparition d'une tumeur visible endoscopiquement soulignant l'utilité clinique de la fluxcytométrie pour la surveillance de ces patients. Il est important de noter cependant que cette étude n'inclut pas les tumeurs bien différenciées qui sont les plus nombreuses et pour lesquelles la sensibilité diagnostique de l'étude d'ADN est faible, de l'ordre de 20-30 %. De plus l'analyse d'ADN à elle seule ne peut prédire le devenir biologique des tumeurs vésicales bien qu'une étude suggère un pronostic de survie moins favorable avec un indice d'ADN élevé[3].

Afin d'améliorer la sensibilité diagnostique du test et d'augmenter son pouvoir d'analyse de l'hétérogénéité tumorale, nous avons associé à l'étude de l'ADN par coloration à l'iodure de propidium une mesure simultanée de protéines de surface détectées par immunofluorescence indirecte avec des anticorps monoclonaux dirigés contre les tumeurs vésicales humaines[4]. Les antigènes reconnus par les quatre anticorps monoclonaux de souris utilisés dans ces études ont été décrits[5] et leur expression sur les cellules urothéliales normales et les différents types de tumeurs vésicales est présentée dans le tableau 1[6]. L'anticorps T16 est un bon marqueur positif qui réagit avec toutes

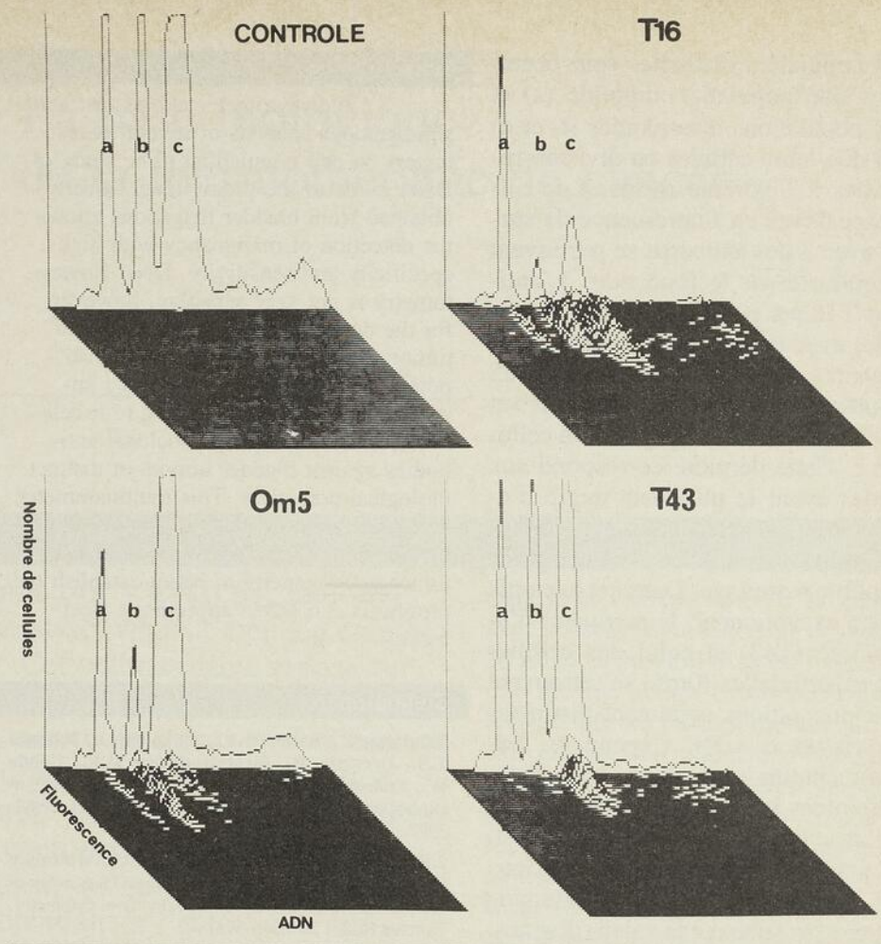


Figure 1 — Représentation graphique tridimensionnelle du contenu en ADN et de la fluorescence de surface avec 3 anticorps monoclonaux (T16, 0m5 et T43) contre les tumeurs vésicales humaines. Cellules provenant d'une irrigation vésicale dont l'ADN a été coloré à l'iodure de propidium et les antigènes de surface par immunofluorescence indirecte (voir texte). Indice d'ADN, a : 2.0, b : 3.8, c : 4.4.

Tableau I

Réactivité d'un groupe d'anticorps monoclonaux avec l'urothélium normal et différents types de tumeurs vésicales humaines

Tissu	Anticorps monoclonaux			
	T16	Om5	T43	T138
Urothélium normal	+*	+ ou -	-	-
Tumeurs superficielles	+	+	-	-
Tumeurs infiltrantes	+	-	+	+
Tumeurs métastatiques	+	-	+	+

*La réactivité des anticorps a été testée par immunofluorescence sur coupe de tissu.
+ : positive ; - : absence de réactivité

les cellules urothéliales normales et les divers types de tumeurs vésicales mais non avec les cellules inflammatoires. L'anticorps Om5 par ailleurs réagit avec l'urothélium de 50 % seulement des individus normaux mais est positif avec plus de 90 % des tumeurs superficielles et négatif sur les tumeurs infiltrantes et métastatiques. Il n'est détecté sur aucun autre type cellulaire normal ou néoplasique. Au contraire, les deux antigènes T43 et T138 ne sont pas détectés sur l'urothélium normal ou les tumeurs superficielles mais apparaisent sur les tumeurs plus agressives de type infiltrant et sur les tumeurs métastatiques. Il est donc possible que ces marqueurs de surface puissent s'avérer utiles en vue de distinguer une population diploïde normale d'une tumeur bien différenciée et à la prédiction du comportement biologique des tumeurs.

Le pouvoir d'analyse de cette technique à double marquage est bien illustré en trois dimensions dans la figure 1. Elle montre les résultats d'analyse d'un échantillon d'irrigation vésicale provenant d'une patiente ayant une tumeur infiltrante et également un carcinome in situ à d'autres endroits de sa vessie. L'axe horizontal donne l'intensité du marquage de l'ADN. Tel que visualisé dans l'échantillon contrôle sans fluorescence de surface, 3 popula-

tions cellulaires distinctes sont observées : une population diploïde (a) et deux populations aneuploïdes (b et c) ainsi que leurs cellules en division retrouvées à l'extrême droite. Les cellules positives en fluorescence de surface avec 3 des anticorps se retrouvent en contraste sur le fond noir. L'anticorps T16 est positif à des degrés variables avec chacune des 3 populations cellulaires alors que l'anticorps Om5 est surtout présent sur la population b et l'anticorps T43 sur la population cellulaire c. Cette dernière correspond aux cellules ayant le plus haut degré d'aneuploïdie. Ainsi l'hétérogénéité tumorale peut être mise en évidence grâce au double marquage. Dans cet exemple un peu exceptionnel, le marqueur d'agressivité (T43) et celui des cellules plus superficielles (0m5) se retrouvent sur 2 populations nettement distinctes par critères d'ADN. Cependant, fréquemment un seul clone de cellules aneuploïdes sera détecté et la présence ou l'absence de marqueurs d'agressivité pourra compléter l'interprétation.

Nous étudions présentement de façon prospective la valeur diagnostique et pronostique de ce type d'étude en comparant le devenir des tumeurs à leur patron d'ADN et leur réactivité aux divers anticorps. Ce raffinement de l'étude devrait également permettre une meilleure appréciation du potentiel de réponse au traitement des tumeurs. En effet, ce type d'analyse pourrait éventuellement nous permettre de prédire quelles tumeurs seront sensibles à la radiothérapie ou encore à la chimiothérapie intra-vésicale et également d'évaluer la réponse au traitement. Une première étude en ce sens nous a déjà permis de voir l'utilité de l'étude combinée avec l'antigène Om5 pour prédire la réponse au traitement par BCG intravésical dans le carcinome in situ[7].

Il apparaît donc que la fluxcytométrie à paramètres multiples est en voie de devenir un outil précieux pour le diagnostique et le suivi des tumeurs vésicales et également un atout important dans la détermination du type de traitement d'une tumeur individuelle et dans son application.

Summary

Flowcytometry allows fast and simultaneous analysis of several parameters on cell populations. The study of DNA index or the ploidy level of cells obtained from bladder irrigations allows the detection of malignancy with high specificity and sensitivity. DNA flowcytometry is not very sensitive, however, for the detection of well differentiated tumors, nor does it predict biological potential of the tumors. We have improved this test by combining to it cell surface labeling with monoclonal antibodies against bladder tumors of distinct biological potentials. This multiparameter analysis should improve diagnosis of bladder tumors and allow the study of tumor heterogeneity to better establish the prognosis and select appropriate treatment.

Bibliographie

1.Barlogie B., Raber M.N., Schumann J., Johnson T.S., Drevinko B., Swartzendruber D.E., Göhde W., Andreeff M. et Freireich E. : Flow cytometry in clinical cancer research. Cancer Res., 1983 ; 43 : 3982-3997.

2.Klein F.A., Herr H.W., Sogani R.C., Whitmore W.F. et Melamed M.R. : Detection and follow up of carcinoma of the urinary bladder by flow cytometry. Cancer, 1982 ; 50 : 389-395.

3.Tribukait B., Gustafson H. et Eposti P. : Ploidy and proliferation in human bladder tumors as mesured by flow cytofluorometric DNA-analysis and its relations to histopathology and cytology. Cancer, 1979 ; 43 : 1742-1751.

4.Fradet Y., Tardif M., Lafleur L. et Parent-Vaugeois C. : Manuscrit en préparation.

5.Fradet Y., Cordon-Cardo C., Thompson T., Daly M., Whitmore W.F., Lloyd K.O., Melamed M.R. et Old L.J. : Cell surface antigens of human bladder cancer defined by mouse monoclonal antibodies. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 1984 ; 81 : 224-228.

6.Fradet Y., Cordon-Cardo C., Whitmore W.F., Melamed M.R. et Old L.J. : Cell surface antigens of human bladder tumors : definition of tumor subsets by monoclonal antibodies and correlation with growth characteristics. Soumis pour publication.

7.Huffman J., Fradet Y., Cordon-Cardo C., Herr H.W., Pinsky C., Oettgen H.,Old L.J., Whitmore W.F. et Melamed M.R. : Intravesical administration of BCG alters detection of a urothelial differentiation antigen in exfoliated cells of carcinoma in situ of human urinary bladder. Cancer Res. Sous presse.

suite de la page 770

9.Dardick I., Lagacé R., Carlier M.T., Jung R.C. : Chordoid Sarcoma (extraskeletal myxoid chondrosarcoma) : A light and electron microscopic study. Virchows Arch (Pathol. Anat.), 1983 ; 399 : 61-78.

10.Lagacé R., Jacob S., Seemayer T.A. : Myxoid liposarcoma. An electron microscopic study : Biological and Histogenetic considerations. Virchows Arch (Pathol. Anat.), 1979 ; 384 : 159-172.

11.Kamei T., Ishihara T., Yamashita Y., Takahashi M., Uchino F., Ishikasa H., Maraki Z., Ueda N. : An Ultrastructural and histochemical study of alveolar soft part sarcoma with special reference to the nature of crystals. Acta Pathol. Jpn., 1984 ; 34 (2) : 435-443.

12.Chung E.B., Enzinger F.M. : Malignant melanoma of soft parts. A reassessment of clear cell sarcoma. Am. J. Surg. Pathol., 1983 ; 7 : 405-413.

13.Taxy J.B., Battifora H. : The electron microscope in the study and diagnosis of soft tissue tumors. Trump B.J. et Jones R.T. : Diagnostic electron microscopy. John Wiley & Sons, 1980 ; 97-174.

14.Mukai K., Rosai J. : Applications of Immunoperoxidase Techniques in Surgical Pathology. Fenoglio C.M. et Wolff M. : Progress in Surgical Pathology. Vol. 1., Masson Publishing USA, 1980 ; 15-49.

15.Gabbiani G., Kapanci Y., Barazzone P., Franke W. : Immunohistochemical identification of intermediate sized filaments in human neoplastic cells. Am. J. Pathol., 1981 ; 104 : 206-216.

16.Chauduri P.K., Walker M.J., Beattie C.W., Das Gupta T.K. : Presence of steroid receptors in human soft tissue sarcomas of diverse histological origin. Cancer Res., 1980 ; 40 : 861-865.

17.Guarda L.A., Ordonez N.G., Smith J.L., Hanssen G. : Immunoperoxidase localization of factor VIII in angiosarcomas. Arch. Pathol. Lab. Med., 1982 ; 106 : 515-516.

18.Ordonez N.G., Batsakis J.G. : Comparison of Ulex Europeus I lectin and Factor VIII - related antigen in vascular lesions. Arch. Pathol. Lab. Med., 1984 ; 108 : 129-132.

19.Brooks J.J. : Immunohistochemistry of soft tissue tumors. Myoglobin as a tumor marker for rhabdomyosarcoma. Cancer, 1982 ; 50 : 1757-1763.

20.Mukai M., Iri H., Torikata C., Kageyama K., Morikawa Y., Shimzu K. : Immunoperoxidase demonstration of a new muscle protein (Z-Protein) in myogenic tumors as a diagnostic aid. Am. J. Pathol., 1984 ; 114 : 164-170.

21.Meister P., Nathrath W. : Immunhistochemical characterization of histiocytic tumors. Diagn. Histopathol., 1981 ; 4 : 79-87.

22.du Boulay C. : Demonstration of alpha 1 antitrypsin and alpha 1 antichemotrypsin in fibrous histiocytomas using the immunoperoxidase technique. Am. J. Surg. Pathol., 1982 ; 6 : 559-564.

23.Takashi N., Watanabe S., Sato Y., Kameya T., Hirota T., Shimosato Y. : An immunoperoxidase study of S-100 protein distribution in normal and neoplastic tissues. Am. J. Surg. Pathol., 1982 ; 6 : 715-727.

24.Tsokos M., Linnoila R.I., Chandra R.S., Triche T.J. : Neuron-specific enolase in the diagnosis of neuroblastoma and other small, round-cell tumors in children. Hum. Pathol., 1984 ; 15 : 575-584.

25.Vinores S.A., Bonnin J.M., Rubinstein L.J., Marangos P.J. : Immunohistochemical demonstration of Neuron-Specific Enolase in Neoplasms of the CNS and other tissues. Arch. Pathol. Lab. Med., 1984 ; 108 : 536-540.

26.Cocchia D., Lauriola L., Stalfi V.M., Tallini G., Michetti F. : S-100 antigen labels neoplastic cells in liposarcoma and cartilaginous tumours. Virchows Arch. (Pathol. Anat.), 1983 ; 402 : 139-145.

27.Mukai M., Torikata C., Fri H., Mikata A., Kawai T., Hanaoka H., Yakumaru K., Kageyama K. : Histogenesis of clear cell sarcoma of tendons and aponeurosis. An electron microscopic, biochemical, enzyme histochemical, and immunohistochemical study. Am. J. Pathol., 1984 ; 114 : 264-272.

La base biologique de la thermothérapie du cancer

Jacques Landry[1]

Résumé

L'induction localisée d'hyperthermie (42° - 45°C) par radiofréquence, micro-ondes ou ultrasons est activement évaluée comme modalité thérapeutique du cancer. Cet enthousiasme repose sur une base biologique solide. L'effet cytotoxique d'une élévation de température est modifée par la nature du micro-environnement cellulaire d'une manière telle qu'il peut en résulter une action préférentielle sur les tissus tumoraux. De plus, l'hyperthermie est complémentaire à la radiation en étant particulièrement efficace contre les sous-populations cellulaires qui sont radiorésistantes. L'hyperthermie peut également potentialiser l'action des radiations ou de certains agents chimiothérapeutiques permettant une réduction des doses et donc une diminution de toxicité. L'implantation de la thermothérapie en clinique s'avère cependant difficile. En dépit de progrès importants, les équipements actuels ne permettent un échauffement localisé et homogène que sur de petites lésions superficielles et par ailleurs les méthodes actuelles de thermométrie sont inadéquates. Néanmoins, les résultats obtenus à ce jour sur des tumeurs plus facilement accessibles indiquent clairement que l'hyperthermie peut être utilisée avantageusement, du moins lorsqu'elle est combinée à d'autres modalités thérapeutiques.

L'hyperthermie a été, depuis l'Antiquité jusqu'au début du siècle, l'une des principales méthodes thérapeutiques du cancer. Oubliée pendant plus d'un demi-siècle au profit de la radiothérapie et de la chimiothérapie, la thermothérapie suscite de nouveau l'intérêt des chercheurs fondamentalistes et des cliniciens. Les travaux menés ces dix dernières années sur des cellules en culture et sur des tumeurs animales ont en effet démontré l'efficacité de la thermothérapie, seule ou combinée à d'autres formes de traitement[1-3]. En outre, la chaleur produit peu d'effets secondaires et n'est pas cancérigène comme dans le cas de la plupart des autres agents tumoricides.[1]

Dans cette courte revue, je résume d'abord les principales caractéristiques de l'intéraction de la chaleur avec les cellules et les tissus en mettant en relief la possibilité que l'hyperthermie ait une action cytotoxique préférentielle sur les tissus tumoraux. Je discute ensuite de l'interaction hyperthermie-radiation et hyperthermie-agents chimiothérapeutiques dans ses aspects les plus susceptibles de pertinence clinique et je souligne enfin quelques problèmes technologiques qui freinent encore l'usage clinique de la thermothérapie.

Effets tumoricides de l'hyperthermie

En culture, les cellules de mammifères perdent leur potentiel prolifératif et sont graduellement inactivées lorsqu'exposées à des températures supérieures à 41°C.[4] Cette action cytotoxique de la chaleur justifierait à elle seule son utilisation expérimentale comme traitement du cancer. Cependant, l'intérêt majeur de la thermothérapie découle d'une action préférentielle possible sur les tissus tumoraux, dû à leur micro-environnement particulier et à la thermosensibilité vasculaire tumorale.

On a suggéré à maintes reprises que les cellules cancéreuses étaient intrinsèquement plus thermosensibles que les cellules normales. Il apparaît cependant que cette caractéristique, peut-être vraie pour certains types cellulaires, ne peut être généralisée. Il existe en effet autant d'exemples de thermosensibilité égale ou même inférieure des cellules cancéreuses que par rapport à leurs contreparties normales.[5] Toutefois, la sensibilité à la chaleur est modifiée par la condition physiologique de la cellule et la nature physico-chimique de son environnement, de sorte que les cellules appartenant à une strucure tumorale peuvent

1) Ph.D., Centre de recherche en cancérologie de l'Université Laval, l'Hôtel-Dieu de Québec, et département de médecine, Université Laval ; chercheur-boursier du Fonds de la recherche en santé du Québec.

Tirés à part :
Dr Jacques Landry, Centre de recherche, l'Hôtel-Dieu de Québec, 11, côte du Palais, Québec (Québec) G1R 2J6

Article reçu le : *26.2.85*
Avis du comité de lecture le : *28.3.85*
Acceptation définitive le : *13.5.85*

être beaucoup plus sensibles à la chaleur que celles des tissus sains avoisinants[5,6]. Il est clairement établi qu'un pH bas ou une carence en nutriments sensibilisent fortement les cellules à l'hyperthermie. Or, ces conditions prévalent pour une bonne proportion des cellules de plusieurs types de tumeurs, particulièrement pour les cellules hypoxiques, celles-là mêmes qui sont radiorésistantes et probablement responsables, dans la plupart des cas, des récidives après radiothérapie.

Outre ces conditions du micro-environnement, un facteur additionnel favorise vraisemblablement l'action sélective de la chaleur sur les cellules cancéreuses. Il est bien connu qu'une élévation thermique dans les tissus normaux provoque une augmentation rapide du débit sanguin, accompagnée d'une dilatation des vaisseaux et d'une augmentation de leur perméabilité. Or, le débit sanguin des tumeurs augmente très peu sous hyperthermie. Au contraire, dû vraisemblablement à leur structure capillaire immature, le débit sanguin décroît progressivement dans les tumeurs soumises à la chaleur, ce qui conduit à une stase vasculaire (alors que les tissus sains avoisinants subissent une activation réversible de leur circulation)[7]. Le milieu tumoral devient alors plus acide, hypoxique et pauvre en nutriments, ce qui potentialise l'action de la chaleur et peut directement causer la mort cellulaire. De surcroît, la mauvaise dissipation thermique du système vasculaire ainsi endommagé cause un échauffement différentiel des tumeurs, résultant en une thermo-toxicité encore plus accrue au niveau des lésions.[7-9] Ces phénomènes facilitent sans doute dans certains cas l'induction thermique au niveau tumoral mais ils peuvent par ailleurs amener une distribution non-uniforme de la température et des points froids à la jonction tumeur-tissu sain. Ceci explique, en partie, que l'utilisation seule de le thermothérapie n'a pas semblé jusqu'ici aussi avantageuse en clinique qu'auraient pu le prédire les données biologiques de la recherche fondamentale[10].

Hyperthermie et radiation

L'utilisation conjointe de l'hyperthermie et de la radiation est sans doute le champs d'application de la thermothérapie susceptible d'être introduit en clinique le plus rapidement. Meyer[10] a récemment revu les travaux publiés entre 1980 et 1984 et portant sur un total de 196 patients atteints de tumeurs superficielles. Dans toutes ces études les taux de réponse à l'irradiation ont été nettement améliorés par l'addition de l'hyperthermie (0-42 % versus 62-87 %).

Cette association hyperthermie/radiation se fonde d'une part sur la complémentarité de leurs effets sur les différentes sous-populations cellulaires des tumeurs et, d'autre part, sur leurs interactions synergiques[11]. La toxicité des radiations et de la chaleur varie d'une façon marquée, mais opposée, au cours du cycle cellulaire. Les cellules en phase S (en cours de synthèse d'ADN) sont relativement radiorésistantes alors qu'elles sont les plus sensibles à un choc thermique. Par ailleurs, les cellules hypoxiques, très résistantes aux radiations, sont également particulièrement thermosensibles. Comme indiqué précédemment, cet effet est dû à ce que ces cellules se retrouvent dans des régions tumorales mal vascularisées, acidifiées et pauvres en nutriments. En outre, la chaleur peut sensibiliser les cellules, et plus particulièrement les cellules en phase S ou hypoxiques, à l'action de la radiation : il semble que cet effet soit causé par l'inhibition de la réparation des radiolésions cellulaires et par l'augmentation de l'expression des dommages létaux.

Les études cliniques de phase III tentent présentement d'optimiser les doses, la fréquence et la séquence des thermothérapies. La tâche est difficile. Alors que la radiothérapie conventionnelle est généralement administrée sur une base quotidienne, la fréquence optimale d'administration de la chaleur en thermoradiothérapie n'est pas évidente : à cause des modifications de structure tumorale[7] et du phénomène de thermotolérance[12,13] induits par la chaleur, l'hyperthermie pourrait être moins efficace si administrée plus d'une fois la semaine, En outre, on doit tenir compte d'études récentes qui semblent indiquer que pour une efficacité maximale de la thermoradiothérapie, les deux traitements doivent être administrés simultanément. Mais dans ce cas, le gain thérapeutique peut être minimal, les tissus sains du champ traité étant tout autant sensibilisés que les tissus néoplasiques. Cependant, un effet préférentiel peut être obtenu au niveau de la masse tumorale si la chaleur est administrée quelques heures après la radiation : ceci réduit l'amplification de l'action radiothérapeutique par la chaleur mais augmente le gain thérapeutique.

Thermothérapie et chimiothérapie

L'hyperthermie pourrait également augmenter l'efficacité et la spécificité tumorale des agents chimiothérapeutiques. En effet, plusieurs agents chimiques sont plus efficaces à températures supranormales[5,15]. La cytotoxicité du cis-platine et de la mytomycine, par exemple, augmente d'une façon linéaire avec la température. L'adriamycine, la bléomycine ou l'actynomycine ont une cytotoxycité accrue au-dessus de 42° ou 43°C seulement. D'autres agents comme la lidocaïne présentent un intérêt particulier : ils ne sont pas toxiques à température normale mais ils potentialisent l'action létale de l'hyperthermie. En principe, l'hyperthermie pourrait permettre une réduction des doses chimiothérapeutiques et donc de la toxicité systémique.

Conclusion

Les recherches cliniques en thermothérapie ont déjà des assises fondamentales solides. Hall et Roizin-Towle[6] notaient récemment que si la radiation ionisante et l'hyperthermie étaient comparées aujourd'hui sur la seule base des données biologiques, en excluant l'expérience acquise de 80 ans d'utilisation de la radiothérapie, l'hyperthermie apparaîtrait sans doute plus appropriée au développement thérapeutique. À ce stade-ci cependant, l'hyperthermie demeure, dans la plupart des cas, une technique expérimentale et difficile. Les problèmes ne sont pas d'ordre biologique autant que technologique. L'appareillage actuel, utilisant diverses formes de rayonnements électromagnétiques ou ultrasoniques, ne permet pas un échauffement précis et uniforme des tumeurs, sauf peut-être de petites lésions superficielles. De plus, les sondes thermométriques actuelles permettent difficilement l'appréciation juste des doses thermiques administrées. En dépit de ces difficultés, les résultats cliniques sur des lésions facilement accessibles sont encourageants et stimulent une recherche active visant le développement prochain d'une instrumentation capable d'exploiter à fond les ressources théoriques de l'hyperthermie.

Summary

The use of elevated temperatures for the treatment of human malignancies is as ancient as medicine itself. Eclipsed by the spectacular progress of radiotherapy and chemotherapy for more than half a century, thermotherapy is again the object of a great deal of enthousiasm and a strong biological rationale has developed for its use in cancer treatment. Temperatures in the range of 42° to 45°C are cytotoxic and because of particular characteristics of pH and nutrients found in the tumor microenvironment, hyperthermia can even have a selective effect on cancerous cells. Hyperthermia can also complement ionizing radiation. The radioresistant S-phase cells appear to be particularly heat-sensitive and the hypoxic cells, also radioresistant, are equally or even more heat-sensitive than the well-oxygenated cells. Furthermore, hyperthermia can potentiate the effects of radiation and of many chemotherapeutic agents. However, despite significant recent developments, localized and uniform deposition of heat in vivo remains technically difficult, and appropriate thermometry can hardly be achieved. Nevertheless, recent clinical trials have clearly established the efficacy of thermotherapy, at least when combined with ionizing radiation.

Bibliographie

1.Lowenthal J.P. (éditeur) : Hyperthermia in cancer treatment. Cancer Res., (suppl.) 1984 ; 44 : 4708-4907.

2.Vaelh J.M. (éditeur) : Hyperthermia and radiation therapy/chemotherapy in the treatment of cancer. Front. Radiat. Ther. Oncol., 1984 ; vol. 18.

3.Hahn G.M. : Hyperthermia and cancer. Plenum Press, New York, London, 1982.

4.Landry J. et Marceau N. : Rate-limiting events in hyperthermic cell killing. Radiat. Res., 1978 ; 75 : 573-585.

5.Hahn G.M. : Some responses of cells tumors to elevated temperatures. Front. Radiat. Ther. Oncol., 1984 ; 18 : 23-28.

6.Hall E.J. et Roizin-Towle L. : Biological effects of heat. Cancer Res., (suppl.) 1984 ; 44 : 4708-4713.

7.Song C.W. : Effect of local hyperthermia on blood flow and microenvironment : a review. Cancer Res. 1984 ; (Suppl.) 44 : 4721-2730.

8.Gex-Fabry M., Landry J., Marceau N. et Gagné S. : Prediction of temperature profiles in tumors and surrounding normal tissues during magnetic induction heating. I.E.E.E. Trans. Biomed. Eng., 1983 ; 30 : 271-277.

9.Roy J. : Développement et expérimentation d'un applicateur inductif pour l'hyperthermie locale dans le traitement du cancer. Thèse de maîtrise. Université Laval, 1983.

10.Meyer J.L. : The clinical efficacy of localized hyperthermia. Cancer Res., 1984 ; (Suppl.) 44 : 4745-4751.

11.Dewey W.C. : Inactivation of mammalian cells by combined hyperthermia and radiation. Front. Radiat. Ther. Oncol., 1984 ; 18 : 29-40.

12.Landry J., Bernier D., Chrétien P., Nicole L.M., Tanguay R.M. et Marceau N. : Synthesis and degradation of heat shock proteins during development and decay of thermotolerance. Cancer Res., 1982 ; 42 : 2457-2461.

▶ page 787

LETTRES AU RÉDACTEUR

Siler ou Siller ?

Monsieur le rédacteur,

Dans le numéro de mai dernier, Gabrielle Cloutier-Beaudry et Alphonse Jeanneret-Grosjean traquent le mot "siler", voyelle par voyelle et consonne par consonne, pour en trouver le sens et l'origine.

Quillet donne pour "siller" : "se dit d'un bâtiment qui fend les flots en avançant". Terme peu usité de marine, d'origine inconnue.

Nos aïeux étant gens de mer et d'oreille musicale par surcroît, il m'est facile de supposer que les sibilances des "bronchiteux" leur rappelaient le bruit si familier à leurs oreilles, de la coque fendant la mer, et tout aussi tentant de croire que le mot "siller" est une onomatopée.

Je vous invite sur mon petit voilier : vous n'en douterez pas : il "sssssille" en fendant l'eau.

Marcel Boisvert, M.D.
Service des soins palliatifs
Hôpital Royal Victoria
Montréal (Québec)

Monsieur le rédacteur,

Voici la réponse à la "lettre au Rédacteur" du docteur Marcel Boisvert. Je me suis permis de reprendre le ton léger de votre sympathique lecteur.

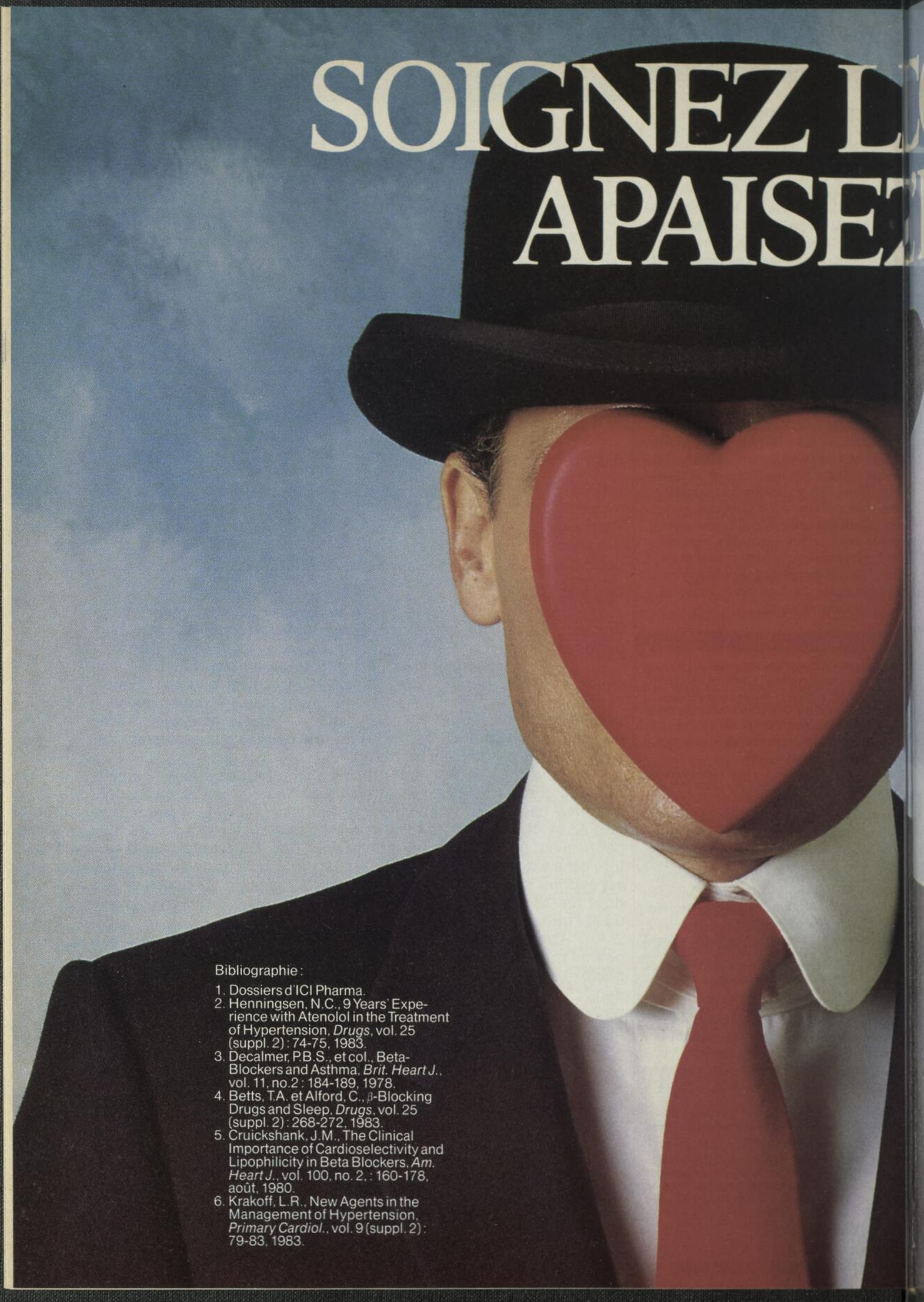
Siller, prononcer [sije], est attesté en ancien français *(silier, sigler,* v. 1080), dérivé selon Dauzat d'un radical gaulois "*selj-", "amasser la terre", ou d'un radical normand "sila", "couper, diviser", selon Scheler. Il a donné "sillage", "sillon". "Le bâtiment *sille :* il fend les eaux en naviguant." Terme de marine peu usité, il est absent des dictionnaires du français moderne.

Que *siller* se soit superposé à *siler,* que nos aïeux, "gens de mer et d'oreille musicale par surcroît", en aient fait un verbe à valeur imitative des bruits bronchitiques, cela est plausible, l'étymologie imprécise du terme et l'analogie aidant. Et de là à rêver à bord d'un petit voilier, par beau temps, d'un verbe *siller* onomatopéique, l'aventure est aisée : le glissement, ici de l'eau, là de l'air dans les bronches, est évoqué par le son allongé des deux liquides [ll] et la consonne S dont les caractéristiques phonétiques sont utilisées expressément dans l'imitation des bruits et des sons de la nature.

Que conclure ? Parallèlement à la langue normative, exigeante mais nécessaire, il y aura toujours le parler régional expressif parce que flexible. C'est ainsi que Félix-Antoine Savard fait remarquer dans *L'Abatis :* "Nos pères nomenclateurs convertissent les mots à de nouveaux usages : ils agrandissent la mesure verbale, ils trouvent ces fines analogies qui nous ravissent par la profondeur de la vision et la justesse du dessin".[1]

Gabrielle Cloutier-Beaudry

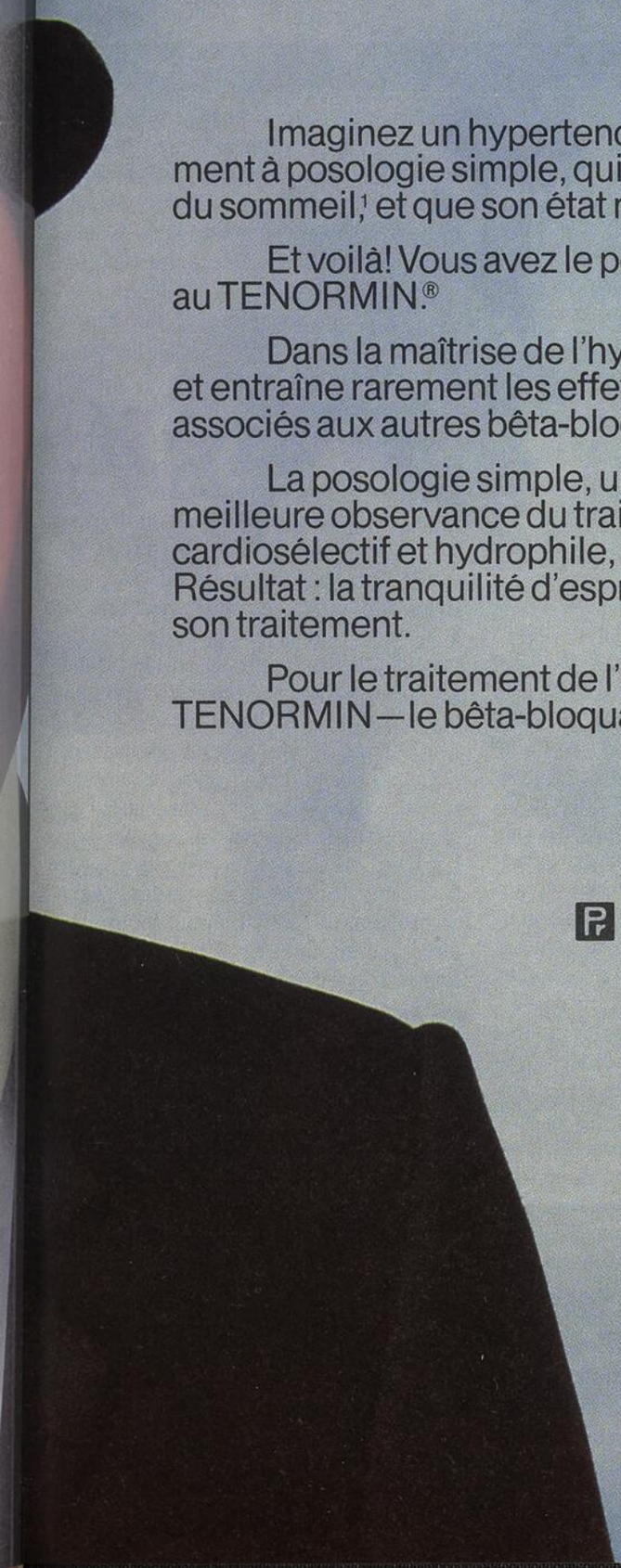
1.*L'Abatis,* Félix-Antoine Savard, Ottawa, Éd. Fides, 1943, p. 143.



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.

LCOEUR.
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 796

762 cas de cancer du larynx : résultats après 10 ans

Jacques Létourneau[1], Jean Roy[2] et Roger Blais[3]

Résumé

Nous avons traité par radiations seules 384 cancers de la glotte et 108 cancers supraglottiques et par une approche combinée radiothérapie/chirurgie 84 cancers glottiques et 162 cancers supraglottiques. Pour l'ensemble des cas, la survie relative après 3, 5 et 10 ans est de 77%, 73% et 64%. La laryngectomie totale semble offrir une mesure de rattrapage thérapeutique efficace à la suite d'échec radiothérapeutique des cancers localisés de la glotte. Notre série confirme la forte prévalence du cancer du larynx chez l'homme et l'effet prédisposant du tabac, de l'alcool et des leucoplasies. Nous portons aussi l'attention sur la forte incidence d'un deuxième cancer primitif et sur les modalités d'approche et les complications possibles du traitement mixte chirurgie/radiation.

Le cancer du larynx, plus que la plupart des maladies cancéreuses, peut être considéré aujourd'hui comme une maladie curable. Le diagnostic précoce, bien que très accessible et très important quant au pronostic de cette maladie, n'est cependant pas l'unique facteur qui conditionne les résultats. En effet, les méthodes de diagnostic se sont progressivement raffinées, en précisant davantage le site de la maladie et son extension. Les techniques chirurgicales et radiothérapeutiques se sont améliorées et aujourd'hui, leur utilisation combinée permet d'offrir aux malades atteints d'un cancer du larynx modérément avancé, de bonnes chances de guérison, sans trop de séquelles sur le plan fonctionnel. Cependant, pour offrir un excellente qualité de guérison, le diagnostic précoce n'est pas suffisant. Il faut, de la part du clinicien, une parfaite connaissance et une possibilité d'application des derniers développements tant dans le domaine de la radiothérapie que de la chirurgie.

L'usage du tabac et de l'acool et la présence de leucoplasie, largement considérés comme facteurs prédisposant au cancer du larynx, se rencontrent également dans une forte proportion de nos cas. La prévalence chez l'homme se vérifie également dans notre série, soit 682 hommes pour 80 femmes. La moyenne d'âge se situe vers la cinquième et la sixième décennies (figure 1).

Tous les cancers de notre série étaient des épithéliomas malpighiens, de grades variés. Le traitement était soit la radiothérapie seule, pour la majorité des cas, soit un traitement mixte de radiothérapie associée à la chirurgie. La dose-tumeur la plus couramment employée dans les cas de traitement exclusif par radiations, fut de 6 000-6 500 rads, au rythme de 200 rads par jour, pour une dose hebdomadaire de 1 000 rads. Dans les cas de traitements mixtes, radiothérapie suivie de chirurgie (pour la majorité des cas, laryngectomie totale), la dose fut de 4 000-4 500 rads, également au rythme de 200 rads par jour pour une dose hebdomadaire de 1 000 rads. La grandeur du champ utilisé dans les cas de cancers se limitant à la corde vocale fut de 5 x 7 cm alors que le champ était élargi en moyenne à 7 x 9 cm pour inclure les aires ganglionnaires tributaires, lorsque le cancer débordait les cordes vocales.

Les résultats thérapeutiques sur la survie des malades sont présentés dans le tableau I et dans la figure 2. Pour l'ensemble des cas, les survies brutes après 3, 5 et 10 ans sont de 71 %, 63 % et 45 % et les survies relatives de 77 %, 73 % et 64 %. Parmi les échecs thérapeutiques des cancers de la glotte traités par radiations seulement, douze cas $T_1N_0M_0$ ont alors subi une laryngectomie totale : huit sont vivants sans maladie après trois ans ou plus, deux sont vivants avec maladie, un est décédé de son cancer après 3 ans et un est décédé d'autre cause.

1) M.D., C.S.P.Q., radio-oncologue, Hôtel-Dieu de Québec.
2) M.D., M.Sc., résident en radiothérapie, Hôtel-Dieu de Québec.
3) B.Sc., physicien et statisticien, Hôtel-Dieu de Québec.

Tirés à part :
Dr Jacques Létourneau, service de radiothérapie, Hôtel-Dieu de Québec, 11, côte du Palais, Québec (Québec) G1R 2J6.

Article reçu le : *9.4.85*
Avis du comité de lecture le : *6.5.85*
Acceptation définitive le : *30.5.85*

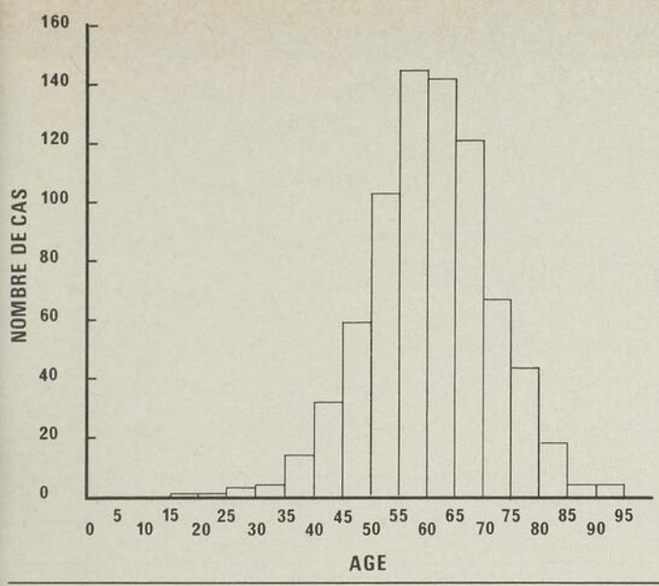


Figure 1 — Distribution des cancers du larynx selon l'âge.

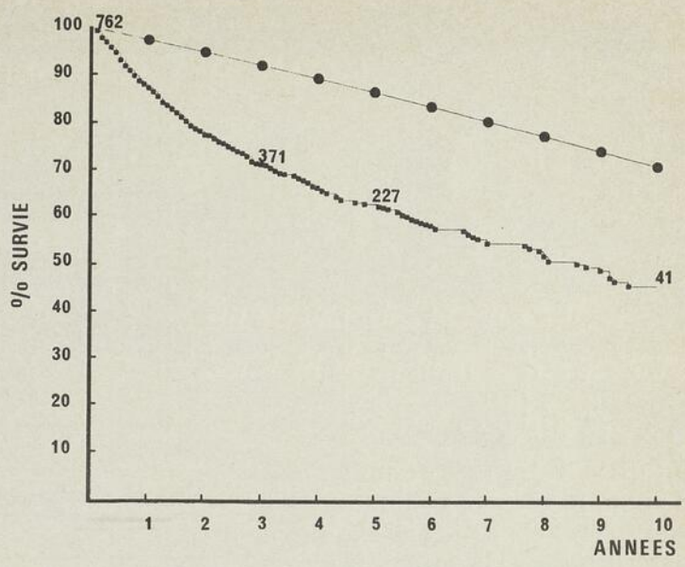


Figure 2 — Courbe de survie de nos 762 cas de cancer du larynx (•, groupe comparable non néoplasique).

Nous nous sommes aussi intéressés à l'incidence d'une double néoplasie, de plus en plus rapportée dans la littérature. Considérant le taux de curabilité élevé du cancer du larynx, et connaissant ses facteurs prédisposants, tabac et alcool, il nous semble qu'un traitement qui n'exige pas du malade qu'il abandonne complètement ses habitudes de tabagisme et/ou d'alcoolisme, risque d'être un demi-succès, car les mêmes irritants du tractus aéro-digestif supérieur produiront à moyen terme les mêmes effets et éventuellement un deuxième cancer sur ce même tractus. Dans notre série, nous avons 49 cas (6,4%) bien documentés d'un deuxième cancer primitif, dont 18 au niveau des voies aéro-digestives supérieures. Ce phénomène doit donc, à notre avis, attirer l'attention du clinicien.

Tableau I

Traitement et survie de 762 cancers du larynx

Localisation	Nombre de cas	Cas traités par radiations	Cas traités par radiations et chirurgie	Survie brute (relative), % 3 ans	5 ans	10 ans
Glottique	477	384	84	77 (84)	69 (80)	50 (71)
Supraglottique	279	108	162	62 (67)	53 (61)	39 (55)
Toutes	762	494	250	71 (77)	63 (73)	45 (64)

Le traitement mixte, radiothérapie et chirurgie, doit être utilisé avec beaucoup de pondération, car l'adjonction de deux traitements aussi agressifs expose à des complications graves qui, sans être nécessairement mortelles, n'en demeurent pas moins très indésirables pour le malade et l'équipe médicale. Dans la majorité de nos complications, la dose de radiations pré-opératoires dépassait 5 000 rads en 5 semaines, 2 malades ayant reçu plus de 7 000 rads (il s'agissait dans ces cas de chirurgie dite de rattrapage dans une néoplasie avancée). Ceci nous amène à considérer que la dose optimale en radiothérapie pré-opératoire ne doit pas dépasser 4 500-5 000 rads en 5 semaines ; au-delà de cette dose, le taux de morbidité et de complications augmente rapidement.

Le traitement de choix des cancers du larynx demeure donc à notre avis la radiothérapie et/ou la chirurgie, la radiothérapie étant utilisée seule dans les stades initiaux et en association avec la chirurgie dans les stades plus avancés.

Summary

We have treated with radiations 384 glottic and 108 supraglottic cancers ; a combined approach surgery/radiotherapy was used in 84 glottic and 162 supraglottic cases. The overall relative survival at 3, 5 and 10 years is 77 %, 73 % and 64 %. Total laryngectomy seems an efficient mode of therapeutic salvage for localized glottic cancers resistant to radiations. Our series confirms the male prevalence of larynx cancer and its predispositions from tobacco, alcohol and leucoplasia. We also draw attention to the high incidence of a second primary tumor and on the approaches and possible complications of combined surgical/radiation treatments.

suite de la page 783

13.Landry J. et Chrétien P. : Relationship between hyperthermia-induced heat-shock proteins and thermotolerance in Morris hepatoma cells. Can. J. Biochem. Cell Biol., 1983 ; 61 : 428-437.

14.Overgaard J. : Simultaneous and sequential hyperthermia and radiation treatment of an experimental tumor and its surrounding normal tissue in vivo. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1980 ; 6 : 1507-1517.

15.Bull J.M.C. : An update on the anticancer effects of a combination of chemotherapy and hyperthermia. Cancer Res., 1984 ; (Suppl.) 44 : 4853-4856.

Le dépistage anténatal des malformations foetales

Monsieur le rédacteur

Je tiens à féliciter le Dr Teasdale et ses collègues pour leur excellent article sur le dépistage anténatal des malformations foetales (Union médicale du Canada, juin 1985, p. 498-500). Ils démontrent clairement que le diagnostic anténatal couplé à un suivi approprié, améliore les chances de correction chirurgicale précoce de l'anomalie et de suivi normal de l'enfant, surtout dans les obstructions des voies urinaires. Je suis d'avis que dans tous les cas d'anomalies foetales découvertes in utero, le médecin traitant devrait consulter un centre spécialisé où sont disponibles obstétricien, échographiste, chirurgien pédiatrique et généticien. Après confirmation du diagnostic, un tel groupe peut faire ses recommandation et expliquer les diverses options thérapeutiques au médecin traitant ou à sa patiente. Cette approche permet à la patiente de prendre une décision plus éclairée, tenant compte de la situation globale. Par exemple un gastroschisis découvert à 20 semaines de grossesse peut apparaître comme une malformation grave à l'obstétricien, qui serait porté à recommander un avortement thérapeutique à sa patiente. Mais le chirurgien pédiatrique se portera à la défense du foetus en mentionnant que 90% des cas de gastroschisis opérés tôt après la naissance survivent et se développent tout à fait normalement. La décision finale appartient bien sûr à la mère, mais tiendra compte de tous les faits. De tels groupes avec un intérêt particulier pour les anomalies foetales existent déjà à l'hôpital Sainte-Justine et au Royal Victoria. On retrouvera dans le tableau I quelques exemples d'options thérapeutiques en fonction de l'anomalie détectée.

Tableau I

Diagnostic intra-utérin	Exemple	Traitement
Incompatible avec la vie	anencéphalie	avortement
Corrigible à terme	atrésie du tube digestif	attendre
Dystocie prévisible	omphalocèle géant	césarienne élective
Dommage progessif (tardif)	obstructions urinaires avec hydronéphrose bilatérale	accouchement provoqué avant terme
Empêche le développement (précoce)	hydronéphrose bilatérale précoce (hypoplasie pulmonaire) hernie diaphragmatique (?) hydrocéphalie obstructive (?)	décompression/correction in utero (percutanée ou directe)

Si le dépistage anténatal diminue la morbidité reliée aux malformations des voies urinaires, il n'en est pas de même pour les hernies diaphragmatiques. Comme on peut le lire dans l'article, les 2 cas suivis à Sainte-Justine sont décédés malgré les conditions optimales de traitement. Une étude basée sur près de 100 cas de hernie diaphragmatique diagnostiqués in utero a révélé un taux de survie d'environ 20%[1], beaucoup plus bas que celui de 50% rencontré habituellement dans cette lésion, et ce malgré un traitement postnatal optimal. Il est possible que les hernies diaphragmatiques diagnostiquées in utero, surtout s'il y a polyhydrammios, soient plus précoces et plus graves. La correction anténatale est pour l'instant au stade expérimental[2], mais devra être considérée comme une alternative dans un avenir rapproché.

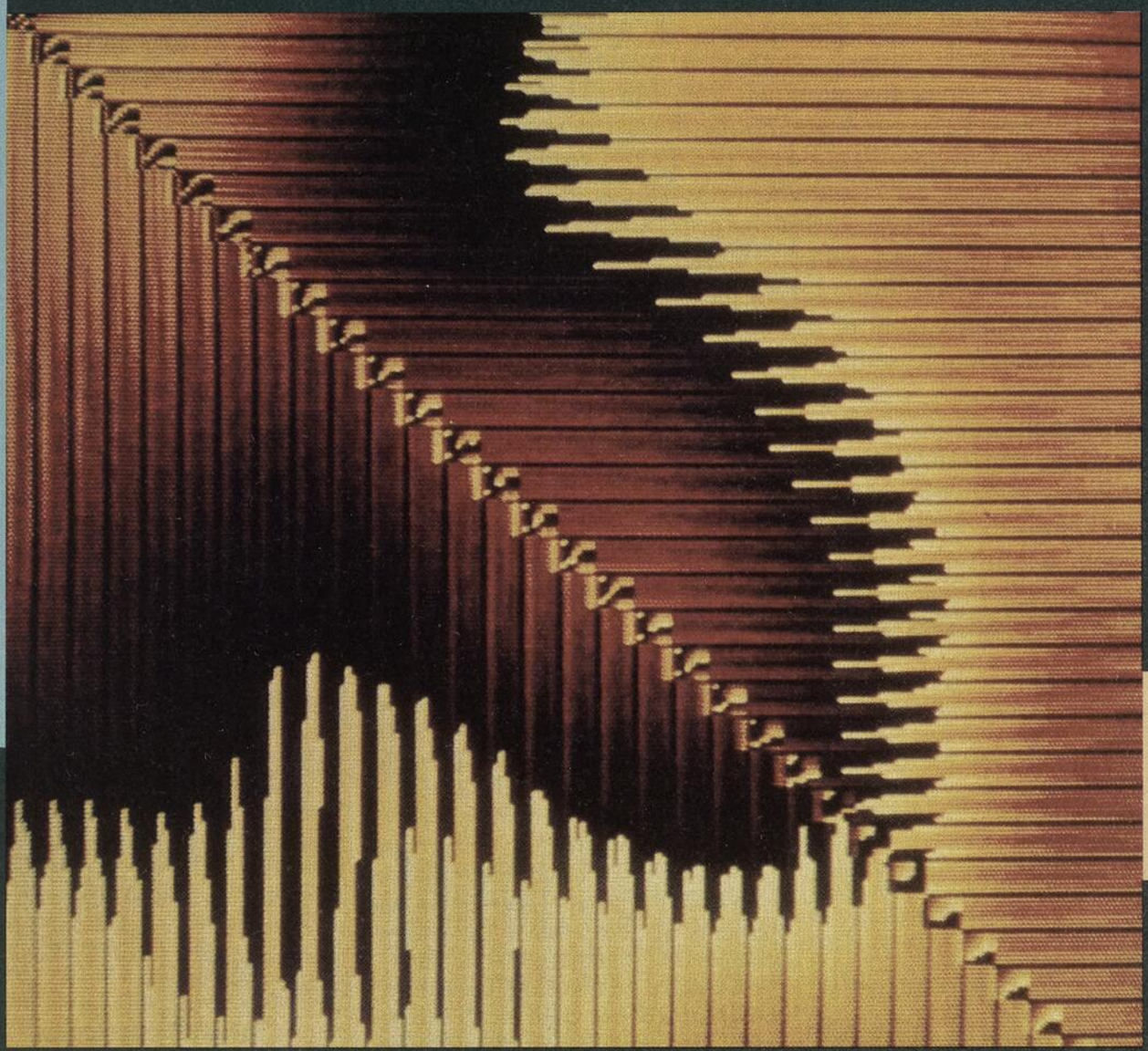
Jean-Martin Laberge, M.D.
Chirurgien pédiatrique
L'Hôpital de Montréal
pour enfants
Université McGill

1.Adzick N.S., Harrison M.R., Glick P.H., Nakayama D.K., Manning F.A., deLorimier A.A. : Diaphragmatic hernia in the fetus : Prenatal diagnosis and outcome in 94 cases. Accepté pour publication, J. Pediatric Surgery.

2.Harrison M.R., Ross N.A., deLorimier A.A. : Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero.III. Development of a successful surgical technique using abdominoplasty to avoid compromise of umbilical blood flow. J. Pediatric Surgery, 1981 ; 16 :934-42.

L'ÉNERGIE ÉLECTRIQUE

Au service des sciences de la santé et de la recherche médicale



Ventriculographie radioisotopique : contours du coeur sur écran cathodique

Source :
Médecine nucléaire
Hôpital Notre-Dame
Montréal

de l'énergie et du coeur

L'électrifficacité

Radiothérapie de 211 gliomes cérébraux

M. Larochelle[1], P. Chabot[2], Pierre Martin[2] et Roger Blais[3]

Résumé

Nous présentons l'analyse rétrospective de 211 gliomes cérébraux traités dans le service de radiothérapie de l'Hôtel-Dieu de Québec entre 1974 et 1983. De ces cas, 190 patients ont eu une opération chirurgicale (biopsie ou exérèse) avant la radiothérapie. De ces 190 cas prouvés histologiquement, 148 (77,9%) étaient des astrocytomes. Le grade histologique des astrocytomes influence fortement le pronostic : 61% des 57 cas grade I/II ont survécu 5 ans, contre 10% seulement des 78 cas grade III/IV. La survie à 3 et à 5 ans est de 55% dans nos 18 cas de médulloblastome, 47% dans les épendymomes (9 cas) et 80% dans les oligodendrogliomes (15 cas). Vingt et un patients atteints de gliomes diagnostiqués cliniquement et inaccessibles à la chirurgie ont été traités par radiothérapie seulement : leur survie à 5 ans est de 47%.

La radiothérapie, ajoutée à la chirurgie, améliore le pronostic des gliomes. Elle apparaît particulièrement importante dans les tumeurs de bon pronostic, comme les astrocytomes grade I ou II. Lorsque l'exérèse est incomplète, elle est la seule ressource thérapeutique. L'utilisation de la tomodensitométrie dans la planification de la radiothérapie semble améliorer le pronostic.

Nous avons relevé les dossiers de 211 patients souffrant de gliomes cérébraux et traités par radiothérapie à l'Hôtel-Dieu de Québec depuis 10 ans. Le tableau I montre la distribution des cas selon le type histopathologique. Le groupe compend 8 cas de neurofibromatose de Von Recklinghausen. L'âge moyen des patients est de 34 ans. Le groupe compte 137 hommes et 84 femmes ; 11% avaient eu une biopsie selement, 60% une exérèse chirurgicale incomplète, 19% une exérèse jugée complète et les derniers 10% n'avaient subi aucune manoeuvre chirurgicale.

Astrocytomes

Des 190 cas de gliome prouvés histologiquement, 148 (77,9%) étaient des astrocytomes ; 60% sont apparus chez des hommes. L'âge moyen est très différent selon le grade histologique : 23,8 ans dans les grades I-II et 44,7 ans dans les grades III-IV. Des 57 cas grade I ou II, 6 nous ont été adressés après biopsie et 44 après une exérèse jugée incomplète ; on nous a adressé seulement 7 cas lorsque l'exérèse chirurgicale était jugée complète. Les 78 cas grade III ou IV se répartissent en 5 biopsies, 50 exérèses incomplètes et 20 exérèses jugés complètes (3 cas n'ont pas eu d'opération chirurgicale). La plus grande proportion de grades III et IV traités par radiothérapie malgré une résection chirurgicale jugée complète s'explique du fait que ces tumeurs sont beaucoup plus envahissantes. Ce comportement biologique change aussi la planification de la radiothérapie : les grades I et II reçoivent un traitement local alors que les grades III et IV reçoivent une radiothérapie de tout l'encéphale à des doses élevées, suivi d'un surdosage[1].

Six mois après la radiothérapie, 30% des astrocytomes grade III ou IV avaient progressé, contre seulement 7% pour les grades I et II. Les survies actuarielles à 3 ans, calculées selon la méthode de Kaplan & Meier[6], sont de 75% pour les grades I/II versus 20% pour les grades III/IV, et à 5 ans, de 60% versus 10% (fig. 1). Après traitement chirurgical seul, les survies rapportées à 5 ans sont de l'ordre de 50% pour les grades I et II et de 0% pour les grades III et IV[2,4,5].

Médulloblastomes

Ce groupe comprend 14 garçons et 4 filles (âge moyen 12,6 ans) adressés après 3 biopsies, 7 exérèses incomplètes et 7 exérèses complètes. Un cas n'a pas été opéré. Les 17 cas post-chirurgicaux ont été traités par irradiation de tout le névraxe (3000 à 4000 rads) associé à un surdo-

1) M.D., radio-oncologue, l'Hôtel-Dieu de Québec.
2) M.D., résident en radiothérapie, l'Hôtel-Dieu de Québec.
3) B.Sc., physicien et statisticien, l'Hôtel-Dieu de Québec.

Tirés à part :
Dr Marie Larochelle, service de radiothérapie, l'Hôtel-Dieu de Québec, 11, côte du Palais, Québec (Québec) G1R 2J6

Article reçu le : *26.2.85*
Avis du comité de lecture le : *29.3.85*
Acceptation définitive le : *13.5.85*

sage (1000 à 2000 rads) au site tumoral : dans les 6 mois suivants, 16 patients se sont améliorés et l'autre s'est stabilisé. Le patient non opéré reçu une radiothérapie incomplète (1000 rads) et s'est rapidement détérioré. La survie à 3, 5 et 10 ans a été de 55%, ce qui est comparable à celle d'autres séries[3].

Épendymomes

Des 9 cas d'épendymome (4 hommes, 5 femmes), 7 avaient moins de 20 ans et 2 entre 60 et 70 ans. Ils ont tous été traités par chirurgie suivie de radiothérapie. Dans les 6 premiers mois, l'état neurologique s'est amélioré dans 7 cas et stabilisé dans les deux autres. La survie est de 47% à 3 et à 5 ans. Les 4 cas d'épendymome grade III ou IV sont décédés avant 18 mois.

Oligodendrogliomes

Ce groupe est constitué de 10 hommes et 5 femmes (âge moyen 38 ans). Tous se sont améliorés (11) ou stabilisés (4) après chirurgie et radiothérapie. La survie est de 80% à 3 et à 5 ans.

Gliomes de type indéterminé

Un groupe de 21 patients n'a pas eu de prélèvement chirurgical à cause de la localisation inaccessible de la tumeur ; ce groupe compte 11 hommes et 10 femmes, avec un âge moyen de 32,5 ans ; 10 patients avaient moins de 20 ans. Ces patients ont été traités par radiothérapie seulement : 30% se sont améliorés ou stabilisés et 70% se sont rapidement détériorés. La survie à 5 ans est de 47%.

Tomodensitométrie axiale

Depuis 1978, nous planifions, dans 90% des cas, le traitement des tumeurs cérébrales à l'aide des données tomodensitométriques. Nous avons voulu voir si cet apport change le pronostic. Nous avons trouvé une survie à 3 ans de 40% et à 5 ans de 36% chez 106 patients traités sans informations tomodensitométriques. Chez 87 patients traités suivant la tomodensitométrie, la survie est de 63% à 3 ans et de 51% à 5 ans. Il s'agit là d'une amélioration sensible (à laquelle contribuent peut-être aussi des diagnostics radiologiques maintenant plus précoces et/ou des techniques chirurgicales ou anesthésiques meilleures).

Tableau I

Histopathologie des gliomes

Type de gliome	nombre de cas totaux	nombre de cas selon le grade histologique				
		I	II	III	IV	Indéterminé
Astrocytome	148	37	20	23	55	13
Épendymome	9	1	2	1	3	2
Médulloblastome	18					18
Oligodendrogliome	15	1	1	4	4	5
Indéterminé	21					21

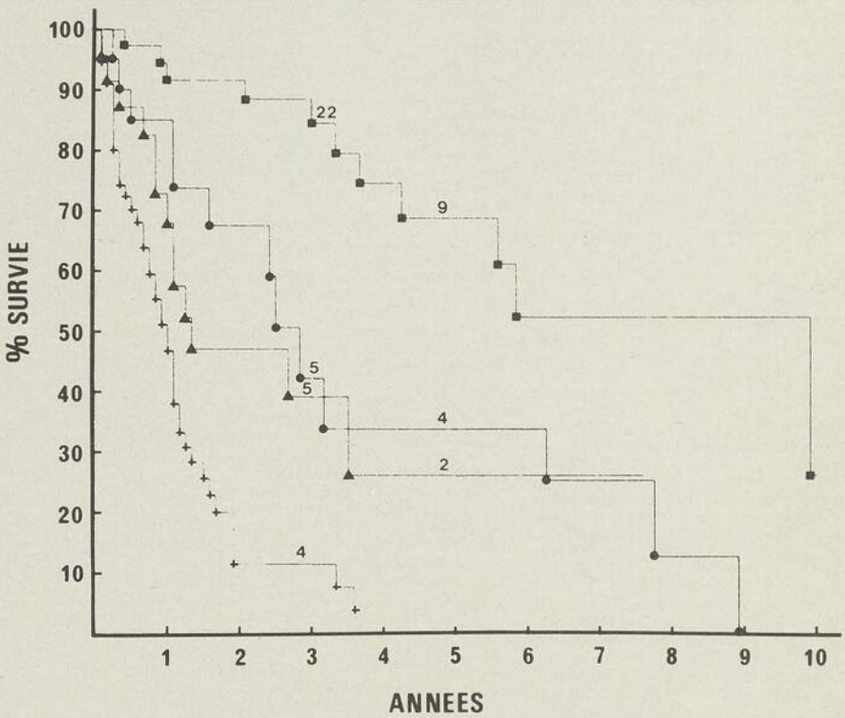


Figure 1 — Survie actuarielle des astrocytomes. (■) Grades I (37 cas) ; (●) grades II (20 cas) ; (▲) grades III (23 cas) ; (+) grades IV (55 cas).

Conclusion

L'addition de la radiothérapie à la chirurgie améliore la survie des patients atteints de gliomes cérébraux. La stérilisation radiothérapeutique de tissu tumoral résiduel apparaît particulièrement bonne dans les groupes à bon pronostic, comme les astrocytomes grade I et II : tous ces patients devraient être traités par radiothérapie après exérèse chirurgicale incomplète ou une biopsie. Dans les tumeurs inaccessibles à la chirurgie ou dont le grade est de mauvais pronostic, la radiothérapie représente souvent la seule chance de survie. La tomodensitométrie devrait être utilisée dans la planification radiothérapeutique.

Summary

We report a retrospective analysis of 211 cases of cerebral gliomas treated at l'Hôtel-Dieu de Québec radiotherapy center between 1974 and 1983. Among these cases, 190 had surgery (biopsy or resection) prior to radiotherapy. Of these 190 cases proven histologically, 77.9% were astrocytomas. The histological grade of astrocytomas strongly influenced the prognosis : the survival at 5 years was 61% in 57 cases grade I/II and only 10% in 78 cases grade III/IV. The survival at 3 and 5 years was 55% in 18 cases of medulloblastoma, 47% in ependydomas (9 cases) and 80% in oligodendrogliomas (15 cases). Twenty-one patients with clinically diagnosed gliomas, inaccessible to surgery, were treated by radiotherapy only: their survival at 5 years is 47%.

Radiotherapy, added to surgery, improves the prognosis of gliomas. It appears particularly important in good-prognosis tumors, such as astrocytomas ▶

Guide thérapeutique intermédiaire

℞Trasicor®

℞Slow-Trasicor® comprimés

(chlorhydrate d'oxprénolol)

Agent antihypertensif

Effets

Le TRASICOR (chlorhydrate d'oxprénolol) est un agent de blocage des récepteurs bêta-adrénergiques non cardio-sélectif, doué d'activité agoniste partielle. Le TRASICOR s'emploie dans le traitement de l'hypertension.

Indications

Hypertension légère ou moyenne. S'emploie habituellement en association avec d'autres agents, notamment avec les diurétiques thiazidiques. Peut également être administré seul, comme traitement initial, chez les malades qui doivent recevoir d'abord un bêta-bloquant de préférence à un diurétique. Pour commencer le traitement au chlorhydrate d'oxprénolol, on doit utiliser la formule ordinaire (TRASICOR); une fois que la posologie d'entretien a été fixée, on peut alors substituer le SLOW-TRASICOR au TRASICOR (voir Posologie et administration). Le traitement au TRASICOR s'est avéré compatible avec les diurétiques de type thiazidique et/ou les vasodilatateurs périphériques et ces associations sont en général plus efficaces que lorsque le TRASICOR est employé seul. L'expérience avec d'autres agents antihypertensifs n'a pas révélé d'incompatibilité entre ces agents et l'oxprénolol. Le médicament n'est pas recommandé pour le traitement d'urgence des crises hypertensives.

Contre-indications

Bronchospasme (y compris l'asthme bronchique), rhinite allergique durant la saison des pollens, bradycardie sinusale et bloc A.V. du 2e et 3e degré, insuffisance ventriculaire droite secondaire à une hypertension pulmonaire, insuffisance cardiaque congestive, choc cardiogénique, anesthésie à l'aide d'agents dépresseurs du myocarde, par exemple l'éther.

Mise en garde

a) Insuffisance cardiaque:
L'administration du TRASICOR aux malades ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque exige des précautions spéciales étant donné que l'inhibition découlant du bêta-blocage comporte toujours le risque de réduire de façon plus prononcée la contractilité du myocarde et ainsi de précipiter l'apparition d'insuffisance cardiaque.
Au premier signe ou symptôme de menace de défaillance cardiaque, il faut digitaliser complètement le malade et/ou lui administrer un diurétique et surveiller de près sa réponse. Le TRASICOR n'abolit pas l'action inotrope de la digitale sur le muscle cardiaque. Cependant, l'action inotrope positive de la digitale peut être réduite par l'effet inotrope négatif du TRASICOR lorsque les deux médicaments sont administrés conjointement. Les effets dépresseurs des bêta-bloquants et de la digitale sur la conduction A-V s'additionnent. Si l'insuffisance cardiaque continue à se développer malgré la digitalisation et l'administration du diurétique, le traitement au TRASICOR sera interrompu immédiatement.
b) Interruption brusque de traitement au TRASICOR:
Les patients seront mis en garde contre l'interruption brusque du traitement. On a rapporté des cas d'aggravation de l'angine et d'infarctus du myocarde ou d'arythmies ventriculaires chez des malades angineux à la suite de l'interruption brusque du traitement aux bêta-bloquants. Les deux dernières complications peuvent se produire sans aggravation préalable des symptômes d'angine. Par conséquent, lorsqu'on décide d'interrompre le traitement au TRASICOR chez ces malades, on devra substituer le SLOW-TRASICOR au TRASICOR et procéder en réduisant graduellement les doses pendant une période de deux semaines environ, tout en conservant la même fréquence d'administration et en gardant le malade sous surveillance continue. Dans les cas d'urgence extrême, l'administration du TRASICOR sera interrompue graduellement, en exerçant une surveillance étroite du patient. S'il y avait aggravation prononcée de l'angine ou apparition d'une insuffisance coronarienne aiguë, on recommande de reprendre le traitement au TRASICOR le plus rapidement possible, au moins temporairement.
c) On a rapporté des éruptions cutanées diverses et un xérosis conjonctival. Un syndrome grave (syndrome oculo-muco-cutané), se manifestant par une conjonctivite sèche, des éruptions psoriasiformes, de l'otite et une inflammation sclérosante des sereuses, est apparu lors de l'administration chronique d'un inhibiteur bêta-adrénergique (practolol). Ce syndrome n'a pas été observé lors de l'emploi du TRASICOR ni d'aucun autre agent du même type. Les médecins doivent cependant être avertis de la possibilité de ces réactions et ils doivent interrompre le traitement au TRASICOR si elles se manifestent.
d) Une bradycardie sinusale sévère peut se manifester; dans ces cas, on devra réduire la posologie et envisager l'emploi de l'atropine ou de l'isoprotérénol.
e) Le traitement au TRASICOR peut masquer les signes cliniques de l'hyperthyroïdie continue ou de ses complications; il en résulte que l'interruption brusque du traitement peut être suivie d'une exacerbation des symptômes et même d'une crise thyréotoxique. Le traitement au TRASICOR n'a pas d'influence sur les tests de la fonction thyroïdienne.

Précautions

a) Le TRASICOR doit être utilisé avec prudence chez les malades prédisposés au broncho-spasme non allergique (par exemple la bronchite chronique et l'emphysème) puisqu'il peut empêcher la bronchodilatation résultant de la stimulation des récepteurs bêta$_2$ par les catécholamines endogènes et exogènes.
b) User de précautions chez les malades sujets à l'hypoglycémie spontanée ou chez les diabétiques (surtout ceux atteints de diabète labile) qui reçoivent de l'insuline ou des hypoglycémiants par voie orale. Les agents de blocage bêta-adrénergique peuvent masquer les signes et symptômes avant-coureurs de l'hypoglycémie aiguë. Il peut être nécessaire d'ajuster la posologie des médications antidiabétiques.
c) La posologie du TRASICOR doit être ajustée selon les besoins individuels lorsqu'il est utilisé conjointement avec d'autres agents antihypertensifs.
d) Surveiller de près les malades recevant en même temps que le traitement au TRASICOR des médications qui abaissent le taux des catécholamines, comme la réserpine ou la guanéthidine, puisque l'action de blocage bêta-adrénergique du TRASICOR s'ajoutant à celle de ces autres agents peut provoquer une réduction excessive de l'activité sympathique.
e) Les épreuves de laboratoire appropriées doivent être effectuées régulièrement durant le traitement à long terme.
f) Le traitement au TRASICOR doit être interrompu graduellement en suivant les recommandations données au chapitre Mise en garde (Interruption brusque du traitement).
Selon les données actuelles, tous les effets cliniques et physiologiques du blocage des récepteurs bêta-adrénergiques ne sont plus présents 48 heures après l'arrêt du traitement. Lors d'une intervention chirurgicale d'urgence, les effets du TRASICOR peuvent au besoin être renversés par des doses suffisantes d'agonistes comme l'isoprotérénol ou le lévartérénol.
g) Utilisation au cours de la grossesse et de l'allaitement : le médicament n'est pas recommandé chez la femme enceinte ou qui allaite. Le chlorhydrate d'oxprénolol passe dans le lait maternel.
h) Utilisation chez l'enfant : l'expérience limitée acquise avec le TRASICOR chez l'enfant ne permet pas de recommander son emploi en pédiatrie.
i) Après la libération de la substance active à partir du noyau insoluble du comprimé SLOW-TRASICOR, cette matrice vide est éliminée sous forme ramollie et on peut la retrouver dans les fèces.

Réactions indésirables

Cardiovasculaires : Insuffisance cardiaque congestive (voir à Mise en garde); oedème pulmonaire, hypertrophie cardiaque; Effets secondaires résultant de la réduction du débit cardiaque, comprenant : syncope, vertige, sensation de tête légère et hypotension orthostatique; bradycardie sévère; allongement de l'intervalle PR; bloc A.V. de 2e et 3e degré; arrêt sinusal; palpitations; douleurs thoraciques; hypothermie des extrémités; phénomène de Raynaud; claudication; bouffées de chaleur.
Respiratoires : Dyspnée, respiration sifflante, bronchospasme, état de mal asthmatique.
Système nerveux central : Céphalées, étourdissements, anxiété, dépression psychique, nervosité, irritabilité, hallucinations, troubles du sommeil y compris les cauchemars et l'insomnie. Tintements d'oreilles, faiblesse, sédation, rêves pénibles, vertige, paresthésie et bouche pâteuse.
Gastro-intestinales : Diarrhée, constipation, flatulence, aigreurs d'estomac, anorexie, nausées et vomissements, douleurs abdominales, sécheresse buccale.
Allergiques/dermatologiques (voir Mise en garde)
Éruptions cutanées (psoriasiformes et exanthémateuses); sécheresse cutanée, prurit; transpiration.
Ophtalmologiques : Conjonctivite, sécheresse oculaire, picotements des yeux, vue brouillée.
Diverses : Impuissance, diminution de la libido, enchifrènement nasal, gain pondéral.
Analyses de laboratoire : Des élévations du taux des transaminases, de l'urée sanguine (BUN), de la phosphatase alcaline et de la bilirubine se sont produites chez quelques patients. On a également signalé de rares cas de thrombocytopénie, de leucopénie, et d'hypoglycémie.

Symptômes et traitement du surdosage

Symptômes : bradycardie, insuffisance cardiaque congestive, hypotension, bronchospasme et hypoglycémie.
Traitement : interrompre l'administration du TRASICOR et surveiller étroitement le patient. Le cas échéant, on aura recours aux mesures thérapeutiques suivantes :
1. Bradycardie : Atropine ou autre agent anticholinergique.
2. Bloc cardiaque (de deuxième degré ou total) : Isoprotérénol ou stimulateur cardiaque transveineux.
3. Insuffisance cardiaque congestive : Traitement habituel.
4. Hypotension (selon les autres facteurs en cause): Épinéphrine, de préférence à l'isoprotérénol, ou la norépinéphrine peut être utile en plus de l'atropine ou de la digitale.
5. Bronchospasme : Aminophylline ou isoprotérénol.
6. Hypoglycémie : Glucose intraveineux.

Lorsqu'il est administré à fortes doses, il est à prévoir que l'isoprotérénol renversera la plupart des effets de fortes doses de TRASICOR. Il ne faut toutefois pas négliger la possibilité de complications pouvant résulter d'un dosage excessif d'isoprotérénol.

Posologie et administration

Posologie initiale : Commencer le traitement au TRASICOR (formule ordinaire) à raison de 20 mg trois fois par jour et le poursuivre en augmentant graduellement la dose par fractions de 60 mg par jour, à répartir en trois prises, à intervalles d'une à deux semaines jusqu'à obtention d'une maîtrise satisfaisante de la tension artérielle.
Posologie d'entretien : Une fois que la posologie optimale a été trouvée, la dose totale de TRASICOR (formule ordinaire) peut être administrée à raison de deux prises par jour; aucune étude comparative n'a toutefois été faite sur ces deux régimes posologiques. Comme autre forme de traitement, on peut substituer au TRASICOR (formule ordinaire) une dose équivalente de SLOW-TRASICOR en une seule prise par jour à prendre le matin. Les comprimés de SLOW-TRASICOR doivent être avalés intacts.
Dose journalière habituelle : 120 mg à 320 mg; ne doit pas dépasser 480 mg.

Présentation

TRASICOR, comprimé à 20 mg : blanc, rond, légèrement biconvexe, à bords biseautés, enrobage pelliculaire. Impression sur une face : CIBA. Impression sur l'autre face : SR. Flacons de 100 comprimés.
TRASICOR, comprimé à 40 mg : blanc, rond, légèrement biconvexe, à bords biseautés, enrobage pelliculaire. Impression sur une face : CIBA. Impression sur l'autre face : AI avec barre de cassure. Flacons de 100 et 500 comprimés.
TRASICOR, comprimé à 80 mg : jaune pâle, rond, légèrement biconvexe, à bords biseautés, enrobage pelliculaire. Impression sur une face : CIBA. Impression sur l'autre face : CG avec barre de cassure. Flacons de 100 et 500 comprimés.
SLOW-TRASICOR comprimé à 80 mg : rouge pâle, rond, légèrement biconvexe, enrobage pelliculaire. Impression sur une face : CIBA. Impression sur l'autre face : BEB. Flacons de 100 comprimés.
SLOW-TRASICOR comprimé à 160 mg : blanc, rond, légèrement biconvexe, enrobage pelliculaire. Impression sur une face : CIBA. Impression sur l'autre face : BNB. Flacons de 100 comprimés.
Monographie de produit fournie sur demande.

Bibliographie:

1. Jacot-des-Combes et coll.: J. Cardiovasc. Pharmacol. 1984; 6:263-266. **2.** Thadani, U.: The American Journal of Cardiology, 1983; 52: 10D-15D. **3.** Lorimer A.R. et coll.: Clin. Cardiol. 1980; 3:36-41. **4.** Taylor, S.H.: The American Journal of Cardiology 1979; 43: 418. **5.** Taylor, S.H.: The American Journal of Cardiology 1983; 52: 34D-42D. **6.** Ellis, R.A.: American Journal of Cardiology, 1983; 52:62D-65D.

CIBA
Mississauga, Ontario L5N 2W5

PAAB OCPP
C-4095

grade I or II. After an incomplete excision, radiotherapy is the only therapeutical resource. The use of tomodensitometry in the planning of radiotherapy seems to improve prognosis.

Bibliographie

1.Salazar O.M., Rubin P. et McDonald J.V. : High dose radiation therapy in the teatment of glioblastoma multiforme : a preliminary report. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1976 ; 1 : 717-727.

2.Sheleine G.E. : Radiation therapy of brain tumours. Cancer, 1977 ; 39 : 873-881.

3.Bloom H.J.G. et Walsh L.S. : Tumours of the central nervous system dans "Cancer in Children", H.J.G. Bloom et coll., éd., U.I.C.C., Springer-Verlag, Berlin, 1975 ; 93-119.

4.Levy L.F. et Elvidge A.R. : Astrocytoma of the brain and special cord. A review of 176 cases (1940-1949). J. Neurosurg., 1956 ; 13 : 413.

5.Bouchard J. : Radiation therapy of tumors and diseases of the nervous system, Lea & Fekiger, éd., Philadelphia, 1966.

6.Kaplan E.L. et Meier P. : Non parametric estimation from incomplete observations. J. Amer. Stat. Assn., 1958 ; 53 : 457-481.

MICRO·K®

Chlorure de potassium à 600 mg (8 mEq K^+) dans une capsule à libération prolongée.

MICRO·K·10®

Chlorure de potassium à 750 mg (10 mEq K^+) dans une capsule à libération prolongée.

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE: Supplément potassique

ACTION: Les ions potassiques participent à un certain nombre de mécanismes physiologiques comprenant le maintien de la tonicité osmotique intracellulaire, la transmission des influx nerveux, la contraction des muscles cardiaque, striés et lisses, et le maintien d'une fonction rénale normale. Une carence peut survenir lorsque la déperdition du potassium par excrétion rénale et/ou par perte dans les voies digestives dépasse l'apport potassique.

Les Micro-K Extencaps (8 mEq K^+) et les Micro-K-10 Extencaps (10 mEq K^+) sont des capsules de gélatine dures qui renferment de fines particules cristallines dispersables de chlorure de potassium. Les Micro-K Extencaps renferment 600 mg de chlorure de potassium et les Micro-K-10 Extencaps 750 mg de chlorure de potassium. Chaque particule est microencapsulée dans un enrobage polymérique qui permet la libération contrôlée des ions chlore et potassium. La dispersion des microcapsules et la libération contrôlee des ions ont pour objectif de minimiser la probabilité de rencontrer de fortes concentrations localisées de chlorure de potassium et à réduire l'ulcération de la muqueuse digestive qui en résulte. L'enrobage polymérique des microcapsules agit comme une membrane perméable à l'eau. Les liquides diffusent à travers la membrane et dissolvent progressivement le chlorure de potassium. De cette façon, une libération lente et prolongée du chlorure de potassium s'effectue des particules enrobées vers les voies digestives, pendant une période de 4 à 8 heures.

Les caractéristiques de dispersion du KCl micro-encapsulé diffèrent de celles des préparations à matrice de cire qui ne se dispersent pas. Des études cliniques ont démontré clairement la propension des préparations à matrice de cire à endommager la muqueuse gastrique, particulièrement quand la motilité gastro-intestinale est diminuée. Dans ces mêmes études cliniques, la fréquence et la gravité des lésions gastriques étaient plus faibles avec le Micro-K.

INDICATIONS: Les Micro-K Extencaps sont indiquées dans le traitement des carences potassiques chez les malades souffrant d'hypokaliémie et d'alcalose métabolique, ainsi que dans le traitement de l'intoxication digitalique.

Les Micro-K Extencaps sont aussi indiquées pour la prévention des carences potassiques quand l'apport alimentaire en potassium est insuffisant: chez les malades recevant de la digitale et des diurétiques pour le traitement de l'insuffisance cardiaque congestive, et en présence d'une cirrhose ascitique du foie. Les Micro-K Extencaps peuvent être indiquées dans des cas choisis d'hypertension sous traitement diurétique au long cours, d'hyperaldostéronisme avec fonction rénale normale, de néphropathie avec déperdition potassique et de certains états diarrhéiques.

CONTRE-INDICATIONS: Les Micro-K Extencaps sont contre-indiquées:

1. Les suppléments potassiques sont contre-indiqués chez les patients présentant une hyperkaliémie car une augmentation supplémentaire du potassium sérique peut provoquer chez ces malades un arrêt cardiaque. L'hyperkaliémie peut aggraver l'une ou l'autre des affections suivantes: insuffisance rénale chronique, acidose générale telle que dans l'acidose diabétique, déshydratation aiguë, perte tissulaire importante telle que dans les brûlures graves, insuffisance surrénale.
2. Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale avec oligurie et azotémie.
3. Chez les malades pouvant avoir une sensibilité accrue à l'administration de potassium, cf. dans la paramyotonie congénitale, ou l'adynamie épisodique héréditaire.
4. Tous les suppléments potassiques sous forme solide sont contre-indiqués chez les malades ayant une affection capable de causer l'arrêt ou le ralentissement du transit du comprimé dans les voies digestives. Dans ces cas, on doit utiliser une présentation liquide. Les préparations de chlorure de potassium à longue durée d'action ont provoqué une ulcération oesophagienne chez certains patients cardiaques ayant une compression de l'oesophage due à une dilatation de l'oreillette gauche. Les Micro-K Extencaps sont donc contre-indiquées chez ces malades, de même que chez ceux qui souffrent de dysphagie.
5. L'administration concomitante de Micro-K Extencaps et de diurétiques produisant un effet d'épargne sur le potassium, cf. spironolactone ou triamterène, est contre-indiquée car une hyperkaliémie peut en résulter.

MISES EN GARDE: Chez les patients dont les mécanismes d'excrétion du potassium sont altérés, l'administration de sels de potassium peut provoquer une hyperkaliémie et un arrêt cardiaque. Ceci survient le plus souvent chez les malades recevant du potassium par voie intraveineuse mais peut aussi arriver chez les patients à qui on donne du potassium par voie orale. Une hyperkaliémie possiblement fatale peut apparaître rapidement tout en étant asymptomatique. L'emploi des sels de potassium chez les malades souffrant de maladie rénale chronique, ou de toute autre affection réduisant l'excrétion du potassium exige une surveillance particulièrement minutieuse de la concentration sérique en potassium et les ajustements posologiques appropriés.

Chez les malades ayant une acidose métabolique, l'hypokaliémie doit être traitée avec un sel de potassium alcalinisant tel que l'acétate de potassium, le bicarbonate de potassium ou le citrate de potassium.

Les comprimés de chlorure de potassium ont provoqué des sténoses et/ou des ulcères du petit intestin, et des décès. Ces lésions sont dues à une forte concentration locale d'ions potassium dans la région où le comprimé se dissout rapidement, qui blesse la paroi intestinale et qui produit de la sorte, une obstruction, une hémorragie ou une perforation. Les Micro-K Extencaps sont formulées à partir de particules cristallines micro-encapsulées de chlorure de potassium. La libération prolongée de chlorure de potassium à partir des microcapsules a pour objectif de réduire la possibilité de fortes concentrations locales d'ions potassium à proximité de la paroi intestinale. En présence de vomissements sévères, de douleurs abdominales, de distension ou de saignements gastro-intestinaux, on doit interrompre immédiatement l'administration des Micro-K Extencaps et envisager la possibilité d'une obstruction ou d'une perforation intestinales.

PRÉCAUTIONS: Le traitement des carences potassiques, surtout en présence d'une maladie cardiaque ou rénale ou d'une acidose, nécessite une attention particulière à l'équilibre acidobasique et une surveillance appropriée des électrolytes sériques, de l'électrocardiogramme et de l'état clinique du patient.

Les suppléments potassiques doivent être administrés avec précaution dans les maladies associées à un bloc cardiaque car l'augmentation du potassium sérique peut aggraver l'intensité du bloc.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES: Les réactions indésirables les plus fréquentes sont la nausée, les vomissements, la diarrhée et les malaises abdominaux. Ces symptômes sont causés par une irritation des voies digestives et peuvent être améliorés, quand cela est possible, par une augmentation de l'apport liquidien, la prise du médicament au moment des repas ou une réduction de la dose. Un des effets secondaires le plus sérieux est l'hyperkaliémie. De rares éruptions cutanées ont été notées. Des saignements, ulcérations, perforations et sténoses intestinaux ont été signalés chez des patients traités avec des préparations sous forme solide de sels de potassium; il semble que de tels incidents risquent moins de se produire avec les Micro-K Extencaps.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE: Chez les personnes possédant des mécanismes d'excrétion du potassium normaux, l'administration de sels potassiques par voie orale est rarement la cause d'une hyperkaliémie sérieuse. Toutefois, si les mécanismes d'élimination sont altérés ou si du potassium est administré trop rapidement par voie intraveineuse, une hyperkaliémie possiblement fatale peut survenir (voir les CONTRE-INDICATIONS et les MISES EN GARDE). Il est important de reconnaître que l'hyperkaliémie est habituellement asymptomatique et que ses seules manifestations peuvent consister en une augmentation du potassium sérique et des changements caractéristiques du tracé électrocardiographique (augmentation de l'amplitude et de la hauteur de pointe des ondes T, disparition de l'onde P, dépression du segment S-T et prolongation de l'intervalle Q-T). Interrompre immédiatement l'administration des Micro-K Extencaps à l'apparition de l'une ou l'autre de ces manifestations. Les manifestations tardives incluent une paralysie musculaire et une collapsus cardiovasculaire consécutif à un arrêt cardiaque.

Les mesures de traitement de l'hyperkaliémie sont les suivantes:

1. Éliminer les aliments et les médicaments renfermant du potassium et arrêter les diurétiques à effet d'épargne sur le potassium.
2. Administrer par voie intraveineuse 300 à 500 mL/h d'une solution de dextrose à 10% contenant 10-20 unités d'insuline cristalline par 1000 mL.
3. Corriger l'acidose s'il y a lieu avec du bicarbonate de sodium par voie intraveineuse.
4. Utiliser les résines échangeuses d'ions, l'hémodialyse ou la dialyse péritonéale.

Lors du traitement de l'hyperkaliémie, on doit se rappeler que, chez les patients qui ont été stabilisés à la digitale, une diminution trop brutale du potassium sérique peut engendrer une intoxication digitalique.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION: Chez un adulte moyen, l'apport alimentaire habituel en potassium est de 40 à 80 mEq par jour. Une déperdition potassique suffisante pour causer une hypokaliémie nécessite habituellement la perte de 200 mEq ou plus de potassium des réserves corporelles totales.

La posologie doit être adaptée aux besoins de chaque patient, mais la dose type est environ 20 mEq par jour pour la prévention de l'hypokaliémie et 40 à 100 mEq par jour dans le traitement des carences potassiques.

	Prévention	Traitement
Micro-K® Extencaps (8 mEq K)	2 ou 3 Extencaps/jour (16-24 mEq K)	5 à 12 Extencaps/jour (40-96 mEq K)
Micro-K®-10 Extencaps (10 mEq K)	2 Extencaps/jour (20 mEq K)	4 à 10 Extencaps/jour (40-100 mEq K)

Si une dose quotidienne supérieure à 2 Extencaps est prescrite, la dose quotidienne totale devrait être administrée en deux prises séparées ou plus. Ces capsules ne doivent être ni brisées ni mâchées, mais administrées intactes et prises avec de l'eau. **Cependant, on peut conseiller aux patients qui ont de la difficulté à avaler les capsules de répandre le contenu sur une cuillerée d'aliments mous afin de faciliter son ingestion.**

PRÉSENTATION: Chaque Micro-K Extencap® renferme 600 mg de KCl (8 mEq K^+) dans une capsule de gélatine dure, ayant un corps orange pâle et opaque et une tête orange pâle et opaque, monogrammée respectivement "AHR 5720" et "Micro-K" en encre noir. DIN 516244. Disponible en bouteilles de 100 et de 500.

Chaque Micro-K-10 Extencap® renferme 750 mg de KCl (10 mEq K^+) dans une capsule de gélatine dure, ayant un corps blanc et opaque et une tête orange pâle et opaque, monogrammée respectivement "AHR 5730" et "Micro-K-10" en encre noir. DIN 632759. Disponible en bouteilles de 100.

DESCRIPTION CHIMIQUE:

Formule moléculaire: KCl Poids moléculaire: 74.55

Description: Le chlorure de potassium est une poudre anhydre, blanche, inodore et de goût salé. Chaque gramme représente 13.41 mEq de potassium.

PHARMACOLOGIE: Le potassium est d'une importance fondamentale pour les échanges ioniques du métabolisme cellulaire. C'est le cation prédominant du liquide intracellulaire dans lequel il est présent à la concentration de 155 mEq/l. Le plasma renferme environ 3.8 à 5 mEq/l.

Une carence en potassium peut entraîner vomissements, distension abdominale, iléus paralytique, faiblesse musculaire aigue, paralysie, paresthésie, polydipsie et incapacité de concentrer l'urine, hypotension, arythmie cardiaque et coma. L'hypokaliémie peut aussi augmenter la toxicité de la digitale et des autres glucosides cardiotoniques.

Le chlorure de potassium est facilement absorbé par les voies gastro-intestinales. L'excrétion se fait surtout dans l'urine et elle suit de près l'apport potassique.

ÉTUDES CLINIQUES: Du Micro-K ou un comprimé de chlorure de potassium à matrice de cire ont été administrés à des volontaires sains de sexe masculin à une posologie de 96 mEq K par jour pendant sept jours, seuls ou associés à un anticholinergique destiné à simuler le retard de la motilité gastrique fréquemment relié à la maladie, au vieillissement ou à l'administration de divers médicaments. Des lésions oesophagiennes, gastriques et/ou duodénales, mises en évidence à l'endoscopie, se sont développées chez les six sujets qui recevaient la préparation à matrice de cire et l'anticholinergique, alors qu'aucun des six sujets qui recevaient le Micro-K et l'anticholinergique n'ont eu de telles lésions. Sans administration concomitante d'anticholinergique, sept des douze sujets qui recevaient la préparation à matrice de cire contre deux des douze sujets qui prenaient du Micro-K ont manifesté une atteinte des voies digestives supérieures. La gravité des lésions était beaucoup plus importante chez les sujets qui recevaient la préparation à matrice de cire. Un seul sujet montrait des symptômes et un seul avait du sang occulte dans les selles. Micro-K semble plus sûr que le produit à matrice de cire sous les conditions de cette expérience.

TOXICOLOGIE ANIMALE: Le pouvoir ulcérogène du KCl micro-encapsulé a été étudié chez le chat anesthésié, par application directe sur la muqueuse gastrique mise à jour. Les microcapsules se sont révélées non ulcérogènes et significativement moins irritantes que les comprimés à matrice de cire et qu'une solution de KCl à 20%.

Des groupes de singes Rhésus ont reçu une substance témoin (des capsules de gélatine vides) et l'une de quatre formules différentes de chlorure de potassium à des doses quotidiennes équivalentes (2400 mg de KCl) pendant quatre jours et demie. À la fin de l'étude, on a effectué un examen macro — et microscopique des voies digestives, évalué l'intensité de la réaction d'irritation, et calculé un "Index d'Irritation Gastro-Intestinale" tenant compte de l'intensité de l'irritation et du nombre d'animaux atteints.

Les Indices d'Irritation Gastro-Intestinale ont été les suivants:

Groupe No.	Présentation Testée	Index d'Irritation Gastro-Intestinale* *Macroscopique*	*Microscopique*
I	Capsules vides	1.50	1.75
II	Comprimés à délitement entérique	8.00	8.00
III	Comprimés à matrice de cire	5.25	5.00
IV	Solution de KCl à 10%	2.00	1.75
V	Micro-K Extencaps	2.50	2.75

**les valeurs élevées indiquent un plus grand pouvoir irritant*

L'occlusion partielle de l'oesophage de l'opossum et l'administration subséquente d'une préparation de chlorure de potassium à matrice de cire ont mené à de l'érythème étendu et grave, des érosions, des ulcérations et des saignements chez les six animaux soumis à l'épreuve. Par contraste important, dans des conditions identiques, le chlorure de potassium micro-encapsulé (Micro-K) a produit peu d'érosions, de petites zones hémorragiques et certaines petites zones d'hyperémie.

BIBLIOGRAPHIE:

1. Kassirer, J.P; Harrington, J.T.: Diuretics and potassium metabolism: A reassessment of the need, effectiveness and safety of potassium therapy. Kidney International 11:505-515, 1977.
2. Kosman, E.E.: Management of Potassium Problems during Long-Term Diuretic Therapy. JAMA 230:743-748, 1974.
3. Rowles, B.; Knott, R.P: Potassium Therapy. Pharmindex 21:7-16, 1979.
4. Jellett, L.B.: Potassium Therapy: When is it Indicated? Drugs 16:88-94, 1978.
5. McMahon, F. Gilbert; Ryan, R. Jerome; Akdamar, Kemal; Ertan, Atilla: Upper Gastrointestinal Lesions after Potassium Chloride Supplements; a Controlled Clinical Trial. Lancet ii, 1059-1061, November 13, 1982.

A·H·ROBINS

A.H. ROBINS CANADA INC.
MISSISSAUGA, ONTARIO — MONTREAL, QUEBEC

Monographie fournie sur demande.

PAAB CCPP

La maison Michel Sarrazin 1975-1985

Louis Dionne[1] et Jean-Louis Bonenfant[2]

Résumé

La Maison Michel Sarrazin, à Québec, a pour mission d'accueillir des malades atteints de cancer et parvenus à la phase terminale, d'assurer des soins à domicile pour les malades qui désirent mourir dans leur milieu familial, d'apporter aux centres hospitaliers une collaboration dans la mise sur pied de services aux mourants et de soutenir les familles qui doivent répondre aux besoins médicaux, affectifs, sociaux et spirituels de leur malade. Nous faisons l'historique de la Maison Michel Sarrazin, depuis sa conception en 1975 jusqu'à son inauguration récente.

Depuis la création de l'hospice St. Christopher de Londres, par Cicely Saunders, en 1967, la littérature médicale et paramédicale témoigne abondamment d'une sensibilisation de plus en plus grande aux besoins particuliers des malades cancéreux parvenus à la phase terminale. Cette préoccupation s'est traduite sous forme d'institutions extra-hospitalières, ou encore d'unités ou d'équipes intra-hospitalières multidisciplinaires, vouées aux soins des mourants. Au Québec, l'hôpital Royal Victoria et l'hôpital Notre-Dame de Montréal optaient, il y a déjà quelques années, pour la formule de l'unité hospitalière bien individualisée dans sa philosophie et ses cadres, tandis que d'autres centres mettaient sur pied une équipe intra-hospitalière.

En 1975 et 1976, quelques infirmières et infirmiers, agents de pastorale, médecins et psychologues de Québec se regroupèrent pour réfléchir sur les solutions possibles aux besoins des patients cancéreux de la région de Québec, au moment de la phase terminale. Cette réflexion mena à la rédaction d'un premier document de travail où étaient définis de façon précise les objectifs qui, dix ans plus tard, devaient encore être ceux de la Maison Michel Sarrazin. Déjà à l'époque, l'unanimité s'était faite sur la création d'une institution autonome, physiquement détachée d'un centre hospitalier. Pour ces promoteurs, Québec, par son territoire relativement restreint sous l'égide universitaire, se prêtait bien à l'établissement d'une institution véritablement communautaire. Dès le début, le groupe reconnaissait la nécessité d'élargir le service aux mourants aux différents hôpitaux de la région et à ceux et celles suivis à domicile. Les objectifs couvraient également la formation de personnel et la recherche. Tous étaient alors conscients que la réussite du projet reposerait largement sur le bénévolat.

Dès 1977, la Société canadienne du cancer fut sensibilisée à ce projet de maison autonome ; elle en accepta le principe en octobre de la même année, à titre d'expérience pilote. La Société s'engageait à défrayer le coût de rénovation d'une maison située à Sillery, dont la localisation et l'aménagement intérieur semblaient bien répondre aux objectifs du projet, et qui fut alors identifiée sous le nom de "Maison de Sillery".

La création d'un nouveau service de soins devait tenir compte des lois et règlements sur les services de santé et les services sociaux du Québec. Après plusieurs rencontres avec les autorités du ministère des Affaires sociales du Québec, le ministère des Consommateurs, Coopérative et Institutions financières accordait, en juin 1980, l'autorisation de créer une corporation privée à caractère non lucratif, dont l'objectif était d'organiser, dans la région de Québec, une maison et des services à l'intention des cancéreux mourants et de leurs familles. L'obtention de la charte était liée à certaines conditions posées par le ministre des Affaires sociales, Denis Lazure, soit d'élargir le projet à tous les hôpitaux universitaires de Laval qui voudraient y

1) M.D., F.R.C.S.(c), professeur titulaire, département de chirurgie, faculté de médecine, université Laval ; et service de chirurgie, Hôtel-Dieu de Québec.

2) M.D., F.R.C.P.(c), professeur titulaire, département de pathologie, faculté de médecine, université Laval ; et service de pathologie, Hôtel-Dieu de Québec.

Tirés à part :

Dr Louis Dionne, service de chirurgie, Hôtel-Dieu de Québec, 11, côte du Palais, Québec (Québec) G1R 2J6

Article reçu le : *9.4.85*
Avis du comité de lecture le : *6.5.85*
Acceptation définitive le : *30.5.85*

participer, d'y engager la faculté de médecine de Laval et le Conseil régional de la santé et des services sociaux (CRSSS) de la région de Québec (région administrative 03), d'obtenir un budget indépendant de ceux des hôpitaux participants, de constituer un conseil d'administration indépendant des hôpitaux et relié au CRSSS et de recueillir des argents en vue d'une fondation. Les directeurs généraux des hôpitaux de la région de Québec et la direction générale du CRSSS acceptèrent le principe du projet. En février 1981, madame Jean Lesage accepta d'associer à la mémoire de son époux, ancien premier ministre du Québec, la création d'une fondation pour appuyer les différents intervenants chargés d'assurer le bien-être physique et moral des personnes atteintes de cancer et parvenues à la phase terminale.

En mars 1981, des lettres patentes consacrèrent la formation d'une corporation sous la dénomination sociale "La Maison Michel Sarrazin". Ce nom était apparu fort approprié. Michel Sarrazin était venu à Québec d'abord en 1685 puis s'y était établi définitivement en 1696, pour y pratiquer la médecine (il fut également naturaliste et botaniste renommé, auteur de nombreux travaux scientifiques). En mai 1700, Michel Sarrazin pratiqua, à l'Hôtel-Dieu de Québec, l'ablation d'une tumeur mammaire cancéreuse chez soeur Marie Barbier de l'Assomption, religieuse de la Congrégation Notre-Dame (Montréal) : cette chirurgie constituait alors la première mastectomie au Canada et probablement en Amérique du Nord.

Le premier geste de la corporation fut de se doter d'un conseil d'administration multidisciplinaire. En juin 1981, devant l'impossibilité d'acquérir la "Maison de Sillery" et de trouver un autre établissement (parmi une cinquantaine visités) dont le coût d'achat et de rénovation ne soit pas prohibitif et dont l'environnement soit compatible avec les objectifs du projet, le Conseil d'administration opte pour la construction d'une maison qui pourrait alors s'adapter parfaitement aux objectifs du projet, tenant compte surtout de son caractère familial et de la tranquillité de l'environnement.

Au début de 1982, les membres de la corporation La Maison Michel Sarrazin furent invités à visiter le Domaine Cataraqui ; ce site, vaste, isolé sur les hauteurs de Sillery et surplombant le fleuve St-Laurent, apparut bien adapté aux objectifs du projet. Des pourparlers furent entrepris avec le ministère des Affaires culturelles : le ministre, Clément Richard, référa le projet à la Commission des biens culturels du Québec qui, à deux occasions, l'accepta à l'unanimité des voix moins une abstention. Le choix du site souleva une controverse publique et la Commission des biens culturels, avant de rendre une décision finale, jugea indiqué de tenir une audience publique, en août 1983 ; suite à l'audition, la Commission accepta définitivement le projet. Le choix du site fut également accepté par le ministère du Bien-être social et par le ministère des Travaux publics du Québec. Le ministre Richard accorda alors à la corporation La Maison Michel Sarrazin une petite partie du Domaine Cataraqui, soit 7% du terrain, avec l'autorisation d'y construire une maison à caractère familial. La corporation s'engageait à respecter l'environnement et se soumettait aux contraintes écologiques dans l'orientation, l'architecture et le choix des matériaux de cette maison.

Figure 1 - La Maison Michel Sarrazin

Les travaux de construction commencèrent au début de 1984. Au cours de la même année des ententes furent conclues entre les différents organismes de santé et institutions hospitalières de la région de Québec, pour l'intégration harmonieuse de la Maison Michel Sarrazin au réseau régional de santé. L'accueil fut partout unanime, tant de la part des départements de médecine communautaire (soins à domicile), que des centres hospitaliers et de l'Université Laval, cette dernière signant en août 1984 un contrat d'affiliation reconnaissant la Maison Michel Sarrazin comme institution de formation et de recherche.

L'autonomie d'une corporation implique la responsabilité de son financement. Rappelons que dès les années 1977 et 1978, la Société canadienne du cancer s'était engagée formellement dans ce qu'elle considérait un projet pilote canadien, en octroyant une subvention importante pour défrayer le coût de rénovation de la "Maison de Sillery". À cette même période, la Fondation McConnell faisait également un don de 250 000 $ à la Corporation. À ces contributions devaient par la suite s'ajouter toute une série de dons substantiels provenant d'organismes philanthropiques, de communautés religieuses, du monde des affaires et de particuliers. Les montants recueillis dans cette campagne de financement personnalisée et discrète ont permis de défrayer la quasi totalité des coûts de construction. Quant au budget de fonctionnement, il trouvera sa solution dans la générosité du public, le soutien de la Fondation Jean Lesage et, pour les premières années, une subvention du ministère des Affaires sociales. Il faut enfin souligner la contribution importante de centres hospitaliers, sous forme de prêt de personnel qualifié.

La Maison Michel Sarrazin a été inaugurée le 18 février 1985 par Gilles Lamontagne, lieutenant-gouverneur du Québec, et Clément Richard, ministre des Affaires culturelles du Québec. Elle a reçu ses premiers patients en avril 1985.

Summary

La Maison Michel Sarrazin, in Quebec City, receives cancer patients in the terminal phase. It also assists patients who wish to die at home, it collaborates with medical centers in their care for dying people, and it supports families in their medical, emotional, social and spiritual needs when faced with death. We relate the history of La Maison Michel Sarrazin, from its conception in 1975 to its recent inauguration.

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

ICI Pharm

ACTION: TENORMIN (aténolol) est un inhibiteur sélectif des bêta-récepteurs adrénergiques agissant principalement sur les récepteurs $bêta_1$. Il n'a ni action stabilisatrice de membrane ni actio 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) 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 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 résic 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 artériel 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 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 plasmatiqu 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 d 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 peti 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 sou 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 do 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 l malades souffrant d'hypertension bénigne ou modérée. TENORMIN est habituellement utilisé en association avec d'autres médicaments, particulièrement avec un diurétique thiazique. Il peut toutefo 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 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 d 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'e 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'ischém 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. insuffisanc 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. **MI 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, 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 rédui 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 cardiaqu 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 d 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 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 l 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'administratio 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 gar 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 arythmi 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 exacerbatio 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'envir 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 fa 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 insuffisan 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'éruptio 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 conjonctivi 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 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) Bradycard 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 bêta Dans ce cas, il faut diminuer la posologie. **e) Malades atteints de thyrotoxicose.** On n'a pas encore évalué de manière précise les effets délétères possibles d'un traitement de longue durée au TENORMIN ch 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'u 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 aigu **PRÉCAUTIONS: a)** Étant donné qu'il agit surtout au niveau des récepteurs adrénergiques $bêta_1$, TENORMIN peut être mis à l'essai chez des malades souffrant d'affections associées à des bronchospasm 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 administ comme traitement initial, on peut alors opter pour un bronchodilatateur sympathicomimétique. Chez les malades qui suivent déjà un traitement aux bronchodilatateurs, il peut être nécessai 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 êt 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 hypoglycémiqu 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 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'ess (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 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 d 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 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 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 a 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'origi 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 d 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 raison 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 "Interrupti 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 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, 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 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 embryonnair 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 sériqu 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 limite 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 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 TENORM est jugé essentiel, il est recommandé de cesser l'allaitement. **i) Utilisation chez les enfants:** on ne dispose d'aucune donnée sur les effets de TENORMIN dans le traitement des enfants. **j) Interacti 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 d 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 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 d 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 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'insuffisan 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 suivant 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 système organiques: **Système cardiovasculaire:** Insuffisance cardiaque globale (voir MISE EN GARDE); Bradycardie grave; Bloc auriculo-ventriculaire; Palpitations; Allongement de l'intervalle P-R; Douleu thoraciques; Sensation d'ébriété et hypotension orthostatique; Phénomène de Raynaud; Claudication; Douleurs aux jambes et froideur des extrémités; Oedème. **Système respiratoire:** Dyspné respiration sifflante, Toux; Bronchospasmes. **Système nerveux central:** Étourdissements; Vertige; Faiblesse; Ataxie; Épuisement; Fatigue; Léthargie; Nervosité; Dépression; Somnolence; Rêv marquants; Insomnie; Paresthésie; Céphalées; Bourdonnements d'oreille. **Système gastro-intestinal:** Malaises abdominaux, indigestion; Diarrhée; Nausées; Anorexie. **Divers:** Éruptions cutanée 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 effe 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 chaleur, syncope et arrêt sinusal. *Système nerveux central:* agressivité, confusion, anxiété et hallucinations. *Respiratoires:* laryngospasmes et état de mal asthmatique. *Dermatologiques:* dermati exfoliatrice. *Ophtalmiques:* vue brouillée, sensation de brûlure, sensation de grains de sable et troubles visuels divers. *Hématologiques:* purpura thrombocytopénique. **SURDOSAGE - SYMPTÔMES 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'hypoglycémi 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: atropir ou autre médicament anticholinergique. **2.** Bloc cardiaque (deuxième ou troisième degré): isoprotérénol ou stimulateur cardiaque transveineux. **3.** Insuffisance cardiaque globale: traitement habituel. 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.** Bronchospasm 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 dos 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'u excès d'isoprotérénol. **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION: Hypertension:** TENORMIN (aténolol) est habituellement administré en association avec d'autres agents antihypertenseurs, notamment 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 directive 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 habituelleme 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 chaqu dialyse; cette administration doit être faite sous surveillance médicale à l'hôpital, car peut s'ensuivre une chute marquée de la tension artérielle.

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 717

Ayerst, Laboratoires
Atromide-S 798

Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée
Asasantine 726-727

Burroughs Wellcome Inc. Division médicale Calmic
Empracet-30 ..... 3e couv.

Ciba
Trasicor/
Slow Trasicor ..... 4e couv. -792

Collège Royal des médecins et chirurgiens du Canada
Directeur, Bureau des affaires des associés 720

Frosst
Entrophen 718-797

Hoffmann-La Roche Ltée
Lectopam 742-743-757

Hydro-Québec
L'énergie électrique 789

ICI Pharma
Tenormin 784-785-796

McNeil, La compagnie de produits aux consommateurs
Tylenol 2e couv.-730

Merrell, Produits pharmaceutiques
Seldane 753-754

Nordic Inc., Laboratoires
Cardizem 771-772-773-774

Pfizer Canada Inc.
Minipress 760-761-764

Rhône-Poulenc Pharma Inc.
Nitrong SR 723-750

Robins Canada Inc., A.H.
Micro-K 777-793

Upjohn du Canada, La compagnie
Ansaid 733-734-735-736

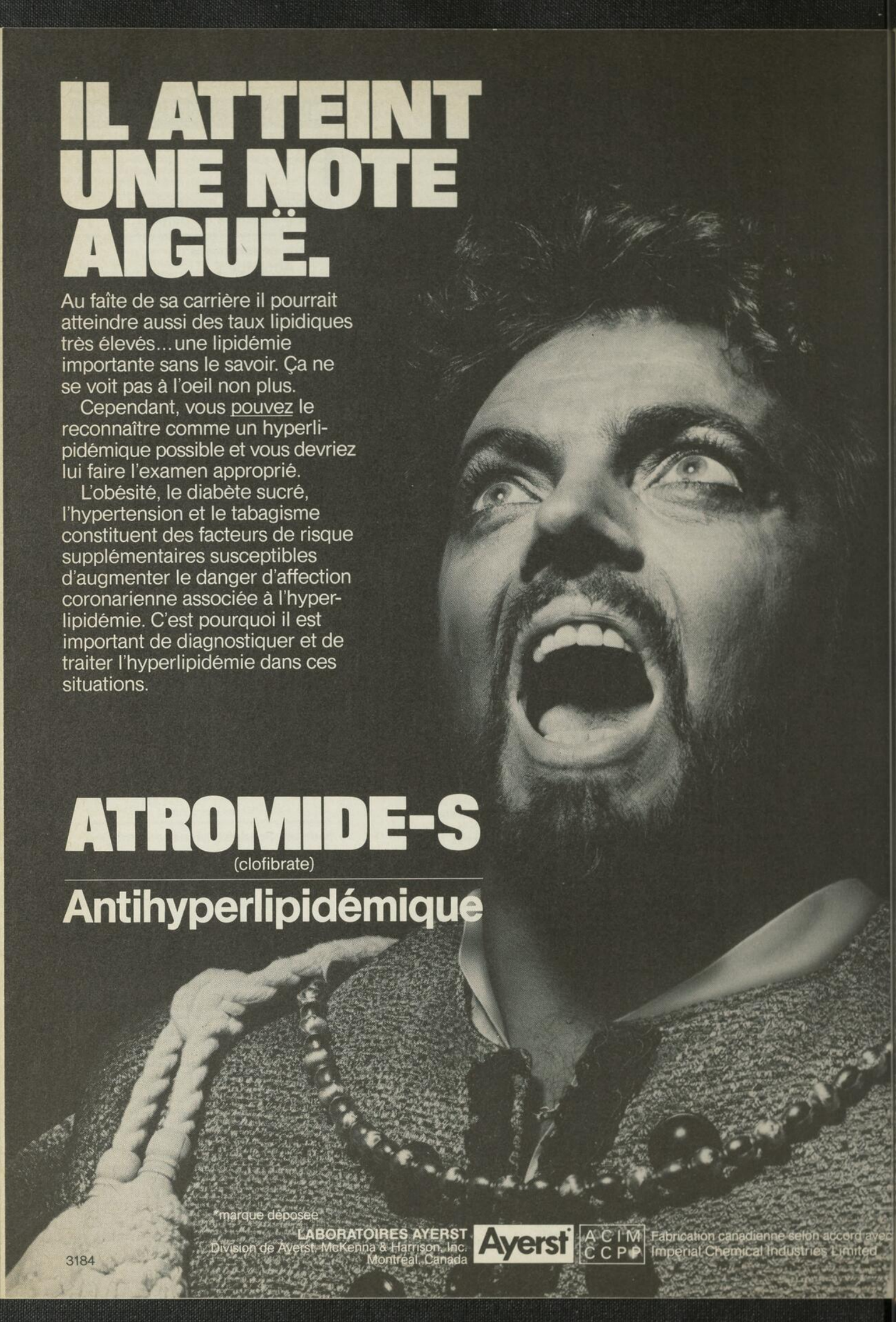
Upjohn du Canada, La compagnie
Xanax 747-767

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

ACIM CCPP

Fabrication canadienne selon accord avec Imperial Chemical Industries Limited

3184

Le plausible-impossible

Conférenciers invités au 57e congrès

Membres à l'honneur

Assises annuelles

Calendrier des voyages 1986

Septembre 1985
Vol. XVIII, No 9

Rédaction:
Désirée Szucsany
(514) 866-2053

A.M.L.F.C., 1440, rue Ste-Catherine Ouest
bureau 510, Montréal (Québec) H3G 2P9

BULLETIN

Transplantation - Implantation

Aujourd'hui, demain

57e congrès-exposition international de l'Association des médecins de langue française du Canada

7 au 9 novembre 1985
Palais des Congrès de Montréal

Exposition ouverte au grand public

JEUDI: 7 novembre 1985/
9h00 à 21h00

VENDREDI: 8 novembre 1985/
9h00 à 21h00

SAMEDI: 9 novembre 1985/
10h00 à 17h00

Entrée libre

"La vie est l'ensemble des fonctions qui s'opposent à la mort."
Bichat

Le plausible impossible: les organes artificiels

1. Artificiel, elle adj. (lat. artificialis, conforme à l'art; 1361. Produit par le travail de l'homme. (Larousse de la langue française, Lexis).

L'homme redresse la tête, tend l'oreille et localise un son quasi imperceptible, surgissant à une distance très éloignée. Les autres membres du groupe parmi lesquels il se tient poursuivent leur conversation. Ils n'ont rien entendu. Fiction? Bien sûr. L'homme bionique n'est pas de ce monde. Il appartient au monde de l'image, plus précisément à celui de l'imagerie populaire, c'est-à-dire, le projet d'un homme doué de capacités surhumaines.

Ailleurs que sur l'écran, dans un laboratoire de Tokyo, une femme assise écoute la sonate à la lune de Beethoven. Son oreille interne a été endommagée et on tente de remédier à son problème en lui posant une oreille interne artificielle. C'est-à-dire une combinaison d'éléments microélectroniques et de céramique. Un microphone est intégré à la paroi supérieure du conduit auditif extérieur, relié à un vibrateur qui est en contact avec l'étrier. Ceci assure le passage du son. La réception est d'une très haute qualité. La femme qui se prête à cette expérience fait partie de centaines de cas cliniques mis à l'épreuve.

Ailleurs encore, un homme boit un jus de fruits. Il porte le verre à sa bouche. Il effectue ce geste grâce à sa main, myoélectrique. Le principe? Après l'amputation du bras, le reste du muscle génère une énergie myoélectrique très faible, mais qui suffit pour actionner sa prothèse, c'est-à-dire, prendre, ouvrir et fermer les doigts.

Les exemples de ce genre se multiplient chaque jour. Il sera possible de voir comment fonctionnent ces organes et comment ils ont été mis au point aux kiosques de l'exposition qui se déroulera au cours du 57e Congrès. Voici de quoi se composent quelques-uns de ces organes, de façon très succinte: ***Oreille moyenne:*** 1 vibrateur, 2 microphones, 3 fils de raccordement, 4 piles au lithium et 5 amplificateurs composent

Les 7, 8 et 9 novembre prochains, le 57e Congrès-exposition de l'A.M.L.F.C. réunira 26 conférenciers nationaux et internationaux, spécialistes dans les divers domaines de la transplantation et de l'implantation. Sujets à la mode? En parcourant la littérature médicale et divers ouvrages littéraires, un fait saute aux yeux: la transplantation a toujours été au premier rang dans le palmarès des rêves de l'humanité.

Cependant, à l'aube du XXIe siècle, ce rêve prend chair comme en témoignent les réalisations pratiques dont bénéficient des milliers d'individus. Bras, jambes, mains, genoux, hanches, sang, foie, rein et cœur, bref, aucune partie du corps humain, ou presque, ne semble échapper aux possibilités fournies par l'*artificiel* qui est peut-être en voie de créer une révolution au sein de la médecine.

''Que s'est-il passé?'' pourrait se demander Icare, qui, comme on le sait, a été un des premiers à souhaiter la réussite d'une transplantation. La réponse réside peut-être dans cette phrase énoncée par le Professeur Jean Bernard*: ''On oublie trop souvent que la médecine a plus changé en 40 ans qu'en 40 siècles''. Bernard soulignait dernièrement que nous sommes les héritiers de deux grandes révolutions : la révolution thérapeutique, issue de Pasteur, et la révolution biologique, issue de Claude Bernard. Est-il trop tôt pour parler de *révolution artificielle?* Encore là, peut-être. La question sera certainement posée aux conférenciers et aux participants lors du 57e Congrès.

*Le Nouvel Observateur, décembre 1984.

l'oreille artificielle. Le tout est inséré à l'intérieur de la tête.

Racine dentaire: Formée de pièces d'apatite, (phosphate de calcium), fabriquées à partir des principaux matériaux inorganiques des dents et des os, qui adhèrent complètement à l'os de la mâchoire au bout d'un mois environ, après l'implantation.

Joint artificiel: Il existe des joints pour les hanches et les genoux. L'utilisation récente d'éléments de céramique a amélioré les résultats. Auparavant, on utilisait des joints de métal. Les joints céramiques réduisent la friction, durent plus longtemps et sont plus compatibles avec le système humain. De plus, ils ne peuvent être atteints de corrosion.

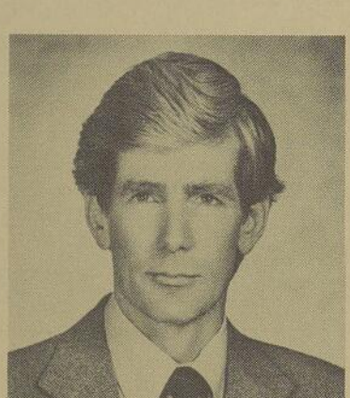
Main myoélectrique: La main est dotée principalement d'un pouce, d'un index et d'un majeur. Elle est actionnée par un moteur et elle pèse environ 1 pour cent du poids d'un corps humain.

Et le rejet?

Le phénomène de rejet est un des principaux facteurs qui reléguait la transplantation d'organes au domaine de la fiction. En 1955, les Drs Merrill et Murray, des États-Unis, réussissaient à transplanter un rein. Depuis, cette réussite s'est étendue au foie, au cœur, aux poumons et à d'autres organes. Il existe désormais plus de 50,000 greffés du rein dans le monde. L'avènement de la cyclosporine, et d'autres médicaments empêchant le rejet, ont largement contribué à ces succès.

En fait, à l'exception du cerveau, de l'estomac et des intestins, et de certaines parties du système endocrinien, il existe peu d'organes qui n'ont pas fait l'objet de transplantation. Quant à l'amélioration des techniques et des organes artificiels, tout permet de croire que des problèmes, tel la mobilité du patient, se régleront dans un avenir relativement rapproché. On peut citer l'exemple de Barney Clark, qui a subi la première transplantation d'un cœur artificiel, il y a deux ans. Un énorme compresseur de 150 kg faisait fonctionner son nouveau cœur. Son successeur, Bill Schroeder, bénéficie aujourd'hui d'une version portable de cet appareil.

Quelques mots sur le Dr William DeVries



Comme on peut s'y attendre, le curriculum vitae du Dr William C. DeVries, seul médecin américain autorisé à pratiquer la transplantation d'un cœur artificiel, est des plus impressionnants. La Humana Heart institute International a préparé une brochure destinée à renseigner les média sur le cheminement médical de ce chirurgien. Brochure difficile à résumer.

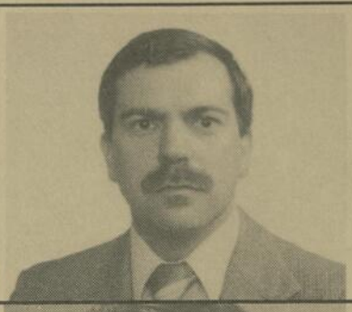
Ce qui impressionne le plus dans la légende qui s'est créée autour de William DeVries, comme en témoignent les articles qui lui ont été consacré, peut se résumer ainsi: il est jeune (41 ans), c'est un athlète accompli; il est père de sept enfants. Il est avant tout le premier chirurgien à avoir pratiqué la transplantation d'un cœur artificiel. C'était il y a deux ans, dans le cas de Barney Clark. Et il y a peu de temps, il récidivait avec Bill Schroeder, un "américain moyen type", atteint de myopathie. Avec succès.

En troisième année de faculté (University of Utah, School of Medicine), DeVries était loin de s'imaginer qu'il deviendrait chirurgien du cœur. En 1979, il rencontre le professeur Willem Koff, d'origine hollandaise. Ce dernier donnait une conférence sur les greffes cardiaques. Koff accepte de le prendre comme disciple.

Aujourd'hui, DeVries est installé à Louisville et travaille à l'Humana Hospital Audubon, où s'est déroulé l'opération de Schroeder, qui consistait à lui retirer son cœur mort: l'organisme avait commencé à détruire son propre cœur.Il l'a remplacé par un cœur artificiel, le Jarvik 7, en polyuréthane et métal, fonctionnant à l'air comprimé.

Les média ont beaucoup parlé de ce chirurgien qui passait du public au privé. L'Humana Inc. (2,6 milliards de dollars de chiffre d'affaires par an) lui a promis le financement de 100 greffes. Chacune coûte entre 100,00 et 250,000$. Deux candidats potentiels, sélectionnés parmi des centaines de patients intéressés, sont en train de subir les tests nécessaires. Auteur d'une centaine de textes relatifs, entre autres, au cœur artificiel, le Dr DeVries donnera une conférence sur ce sujet, vendredi le 8 novembre 1985, de 16:30 à 17:00, au Palais des Congrès, au cours du 57e Congrès-exposition de l'Association.

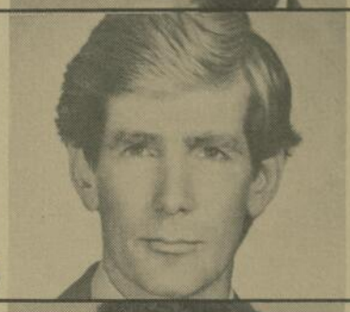
Les conférenciers du congrès 1985


1

8

12

4


9

13

6

10

14

11

15

1. Paul Allard, Ph.D., ing.
Centre de recherche pédiatrique — Section chirurgie — Groupe mécanique — orthopédie, Hôpital Sainte-Justine
Professeur adjoint, Université McGill

2. Réjent Luc Beaudet, m.d., F.R.C.S.(C)
Chef du Service de chirurgie cardio-vasculaire et thoracique, Hôpital Notre-Dame
Professeur agrégé de clinique, Université de Montréal

3. Jacques Boileau, m.d., F.R.C.P.(C)
Directeur du Département de médecine, Hôpital Maisonneuve-Rosemont
Professeur agrégé, Université de Montréal

4. Christian Cabrol, m.d.
Hôpital de la Pitié,
Assistance Publique de Paris
Professeur titulaire, chirurgie cardio-vasculaire, Faculté de médecine, Pitié Salpétrière, Université PARIS VI

5. Roy Calne, m.d., F.R.S.
Hôpital Addenbrooke, Niveau 9
Professeur de chirurgie, Département de chirurgie, École clinique universitaire de Cambridge

6. Jean-Louis Chiasson, m.d., D.S.P.Q.
Chef du Service d'endocrinologie-métabolisme et nutrition, Hôtel-Dieu de Montréal, Directeur du Laboratoire de recherche en diabète et métabolisme des hydrates de carbone, Institut de recherches cliniques de Montréal
Professeur agrégé, Université de Montréal

7. Jean-Marie Cloutier, m.d., F.R.C.S.(C)
Chef du Service d'orthopédie, Hôpital Saint-Luc
Professeur titulaire en clinique et en chirurgie orthopédique, Université de Montréal

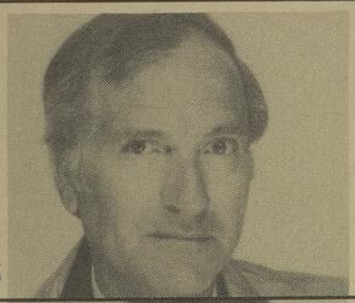
8. Pierre Daloze, m.d., F.R.C.S.(C), F.A.C.S.
Directeur de l'Unité de transplantation, Hôpital Notre-Dame
Professeur titulaire, Université de Montréal

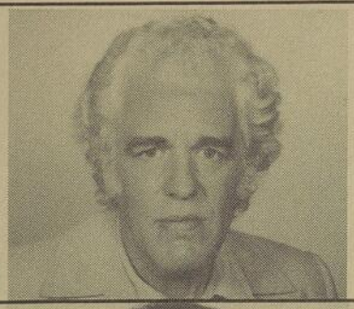
9. William De Vries, m.d., F.A.C.S.
Directeur du Programme du coeur artificiel Humana Heart Institute International — Humana Hospital, Louisville, Kentucky

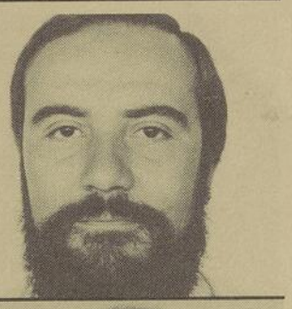
10. Gilbert Drouin, Ph.D.
Directeur de la recherche, Institut de réadaptation de Montréal, Professeur titulaire, École polytechnique, Université de Montréal

11. Jean-Michel Dubernard, m.d., Dr. en Biologie humaine
Chef du Service d'urologie et de chirurgie de la transplantation, Hôpital Édouard-Herriot
Professeur, Université Lyon I

12. Pierre Ferron, m.d., C.S.P.Q., F.R.C.S.(C)
Président du Comité médical consultatif, Hôtel-Dieu de Québec
Chargé d'enseignement et directeur de la recherche, Université Laval

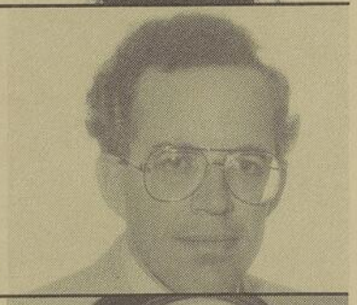

16

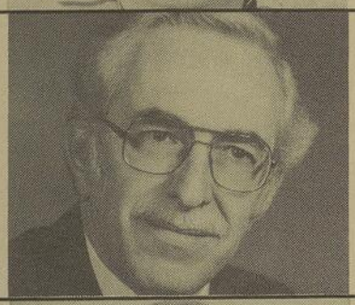

20


24

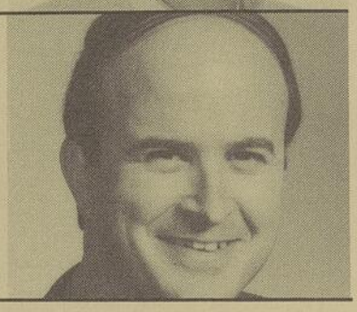
17

21


25


18

22


26

19

23

13. Robert Guidoin, Ph.D.
Laboratoire de chirurgie expérimentale,
Université Laval
Laboratoire des bio-matériaux,
Hôpital Saint-François d'Assise
Professeur agrégé, Université Laval

14. Ronald D. Guttmann, M.d., C.S.P.Q., F.R.C.P.(C)
Directeur du Service de transplantations,
Hôpital Royal Victoria
Professeur en médecine,
Université McGill

15. Claude Hamonet, m.d.
Professeur, Hôpital Henri Mondor de Paris
Professeur titulaire,
Université de Paris-Valdemarne

16. Michel Jeannet, m.d.
Hôpital Cantonnal Universitaire de Genève
Chargé de cours à la Faculté de
médecine, Université de Genève

17. Jean-Guy Lachance, m.d., C.S.PQ.
Hôtel-Dieu de Québec
Chargé d'enseignement, Université Laval

18. Jacques Lemire, m.d., F.R.C.S., C.S.P.Q., C.R.C.S.
Hôpital Notre-Dame
Professeur agrégé de clinique,
Université de Montréal

19. Gérald A. Lord, m.d.
Chirurgien-chef du Centre A.P.A.S., Paris
Professeur au Collège de Médecine
des Hôpitaux de Paris,
Université de Paris

20. Jacques Papillon, m.d., C.S.P.Q., C.R.C.S.
Chef du Département de chirurgie plastique,
Hôpital Hôtel-Dieu de Montréal
Directeur du Centre des grands brûlés
Professeur agrégé de clinique,
Universtité de Montréal

21. Charles-Hilaire Rivard, m.d., F.R.C.S.(C), C.S.P.Q., D.A.A.O.S., F.A.A.N.O.S., F.A.A.O.S., F.A.C.S.
Hôpital Ste-Justine
Professeur agrégé de clinique,
Université de Montréal

22. David Roy, Ph.D.
Directeur du Centre de bioéthique,
Institut de recherches cliniques
de Montréal, Titulaire de recherche,
Université de Montréal

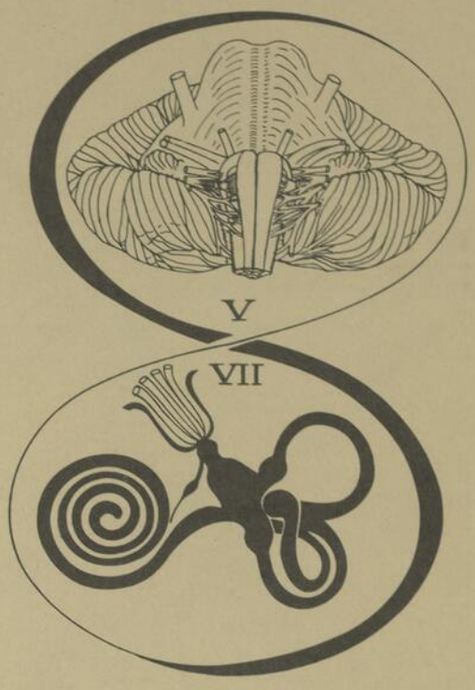
23. Kenneth W. Sell, m.d., Ph.D., F.A.A.P., A.A.T., A.C.P.(BB)
Président et professeur du Département
de pathologie et de médecine en
laboratoire, École de médecine,
Université Emory, Atlanta

24. Constantino Sotelo, m.d.
Directeur du Centre national en recherche
scientifique, Institut national en Santé
et en Recherche médicale,
Foch Surenis, France

25. R.B. Stein, D.Phil. (Oxford, Physiologie), B.S. (M.I.T., Physique)
Professeur de physiologie,
Hôpital universitaire de l'Alberta

26. Georges Zarb, B.Ch.D., D.D.S., M.Sc., M.Sc., F.R.C.D.C.
Directeur et professeur titulaire,
Département de prosthodontie,
Faculté de médecine dentaire,
Université de Toronto

"Microchirurgie de l'angle Ponto-Cerebelleux"



(Deuxième symposium neuro-otologique de l'université de Montréal) Montréal, vendredi, 8 novembre 1985, Hôtel "Le Quatre Saisons", 1050 ouest, rue Sherbrooke (Tél.: 284-1110).
Activité de Formation Médicale Post-Graduée organisée par les Divisions de Neurochirurgie et d'Oto-Rhino-Laryngologie du Département de Chirurgie de l'Université de Montréal, sous les auspices du Collège Royal des Médecins et Chirurgiens du Canada et de l'Association des Médecins de Langue Française du Canada.
DIRECTION SCIENTIFIQUE :
Gérard MOHR, M.D., F.R.C.S.(C)
Jean-Jacques DUFOUR, M.D., F.R.C.S.(C)

PROGRAMME

I.	**PREMIÈRE SESSION:**	**"Anatomie et méthodes diagnostiques" (modérateur: J. HARDY)**
9.00- 9.30	W. Gorczyca	• ANATOMIE MICROCHIRURGICALE DE L'ANGLE PONTO-CEREBELLEUX
9.30–10.00	J.D. Clemis (Chicago)	• NEURO-OTOLOGICAL INVESTIGATION
10.00–10.20	R.A. Bertrand	• ÉVALUATION LABYRINTHOLOGIQUE
		• PAUSE-CAFÉ
10.50–11.10	P. Molina Negro	• ÉVALUATION NEUROPHYSIOLOGIQUE
11.10–11.30	J.L. Vézina	• ÉVALUATION NEURORADIOLOGIQUE
11.30–12.00		• PÉRIODE DE QUESTIONS
		• REPAS
II.	**DEUXIÈME SESSION:**	**"Microchirurgie Fonctionnelle" (modérateur: R.A. BERTRAND)**
13.30–14.00	J.J. Dufour	• MICROCHIRURGIE DU NERF VESTIBULAIRE POUR VERTIGES
14.00–14.30	J. Hardy	• MICROCHIRURGIE DU TRIJUMEAU POUR NÉVRALGIE
14.30–15.00	G.E. Ouaknine	• DÉCOMPRESSION MICROVASCULAIRE POUR SPASME HÉMIFACIAL
		• PAUSE-CAFÉ
III.	**TROISIÈME SESSION:**	**"Microchirurgie des tumeurs de l'angle" (modérateur: P. MOLINA NEGRO)**
15.30–15.50	J.J. Dufour	• APPROCHE TRANSLABYRINTHIQUE DES NEURINOMES ACOUSTIQUES
15.50–16.10	G. Mohr	• APPROCHE SOUS-OCCIPITALE DES NEURINOMES ACOUSTIQUES
16.10–16.30	J. Hardy	• AUTRES LÉSIONS DE L'ANGLE PONTO-CEREBELLEUX
16.30–16.50	S. Brem	• UTILISATION DU "CAVITRON" ET DU LASER MICROCHIRURGICAL
16.50–17.20	C. Tator (Toronto)	• COMBINED SUB-TEMPORAL/TRANSLABYRINTHINE APPROACH FOR LARGE CP-ANGLE TUMORS
IV.	**TABLE RONDE ET CONCLUSIONS:**	• **"DÉVELOPPEMENTS RÉCENTS ET PERSPECTIVES D'AVENIR" (modérateurs: G. MOHR et J.J. DUFOUR)**
	• INSCRIPTION:	$75.00 (inclut repas de midi)
	• Renseignements:	Dr Gérard Mohr — Service de Neurochirurgie (Tél.: 876-6869) Hôpital Notre-Dame — 1560 est, Sherbrooke — Mtl — H2L 4M1

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

Élections au conseil général de l'A.M.L.F.C. 1985-1987

En vertu des nouveaux règlements de l'A.M.L.F.C., le conseil général, exerçant les droits, pouvoirs et prérogatives que les membres de la corporation pourraient faire valoir en assemblée générale ou spéciale, est composé de soixante-quinze (75) membres en règle avec l'Association

Le conseil d'administration de l'A.M.L.F.C. a résolu de combler les postes au conseil général de la façon suivante: 70 représentants des membres actifs et 5 représentants des membres étudiants.

Le conseil d'administration, conformément au chapitre VIII desdits règlements, a délimité les sections et fixé le nombre de représentants pour chacune de ces sections: Montréal — 42 postes, Québec — 26 postes et Hors-Québec — 7 postes.

Tout membre intéressé à se présenter au conseil général de l'A.M.L.F.C. doit soumettre sa candidature en complétant le bulletin de mise en candidature ci-dessous. Les bulletins de mise en candidature, dûment complétés, doivent être retournés au directeur général de l'A.M.L.F.C. *au plus tard le 27 septembre 1985.*

Le conseil général est renouvelable annuellement et ce, en alternance.
(chapitre III, article 3.3.1).

42 postes devront être comblés pour l'année 1985-1987, répartis comme suit:

Montréal:	20 postes (membres actifs) 3 postes (membres étudiants)
Québec:	13 postes (membres actifs) 1 poste (membre étudiant)
Hors-Québec:	4 postes (membres actifs) 1 poste (membre étudiant)

Le mandat des conseillers généraux élus entrera en vigueur lors de l'assemblée générale annuelle du conseil général, en novembre 1985.

Monique Boivin-Lesage m.d.

Monique Boivin-Lesage, m.d.
Présidente du conseil général

Bulletin de mise en candidature au conseil général de l'A.M.L.F.C.

Je soussigné, membre actif en règle avec l'Association des médecins de langue française du Canada, consens à être proposé comme candidat au conseil général:

Date: _____

Signature: _____

Nom: _____
(en caractère d'imprimerie)

Adresse: _____

Tél.: _____ No. d'exercice: _____

Vous désirez devenir membre de l'A.M.L.F.C.

Inscrivez-vous sans plus tarder!

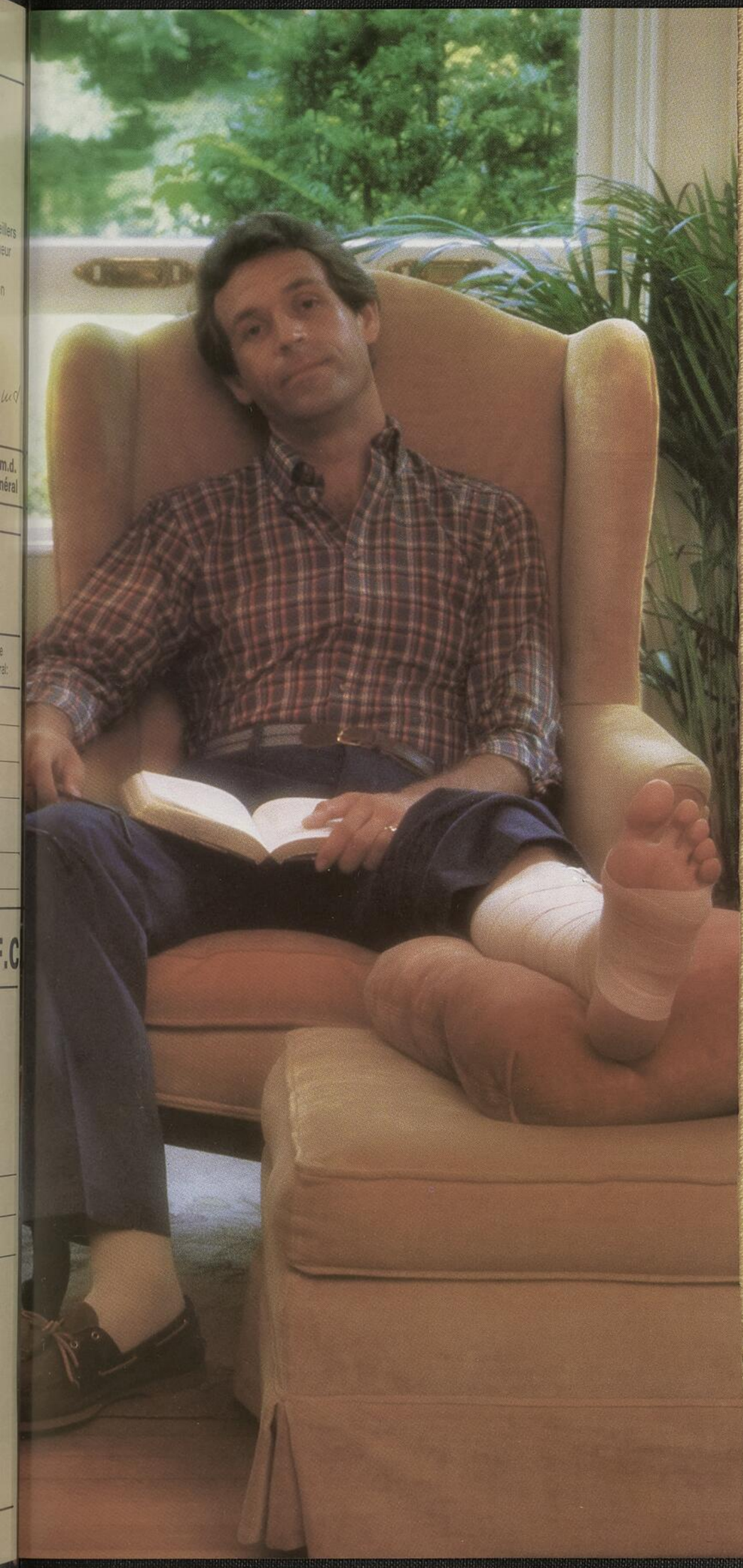
Tarifs: Médecins: 125$
Résidents-internes: 25$
Étudiants: 5$

NOM _____

ADRESSE _____

CODE POSTAL _____ No DE TÉLÉPHONE _____

Retournez à l'adresse suivante: **A.M.L.F.C.**
1440, rue Ste-Catherine Ouest
Bureau 510, Montréal, Québec
H3G 2P9
Tél.: (514) 866-2053



Aux grands
maux
les grands
remèdes

Alors...

***Empracet-30**

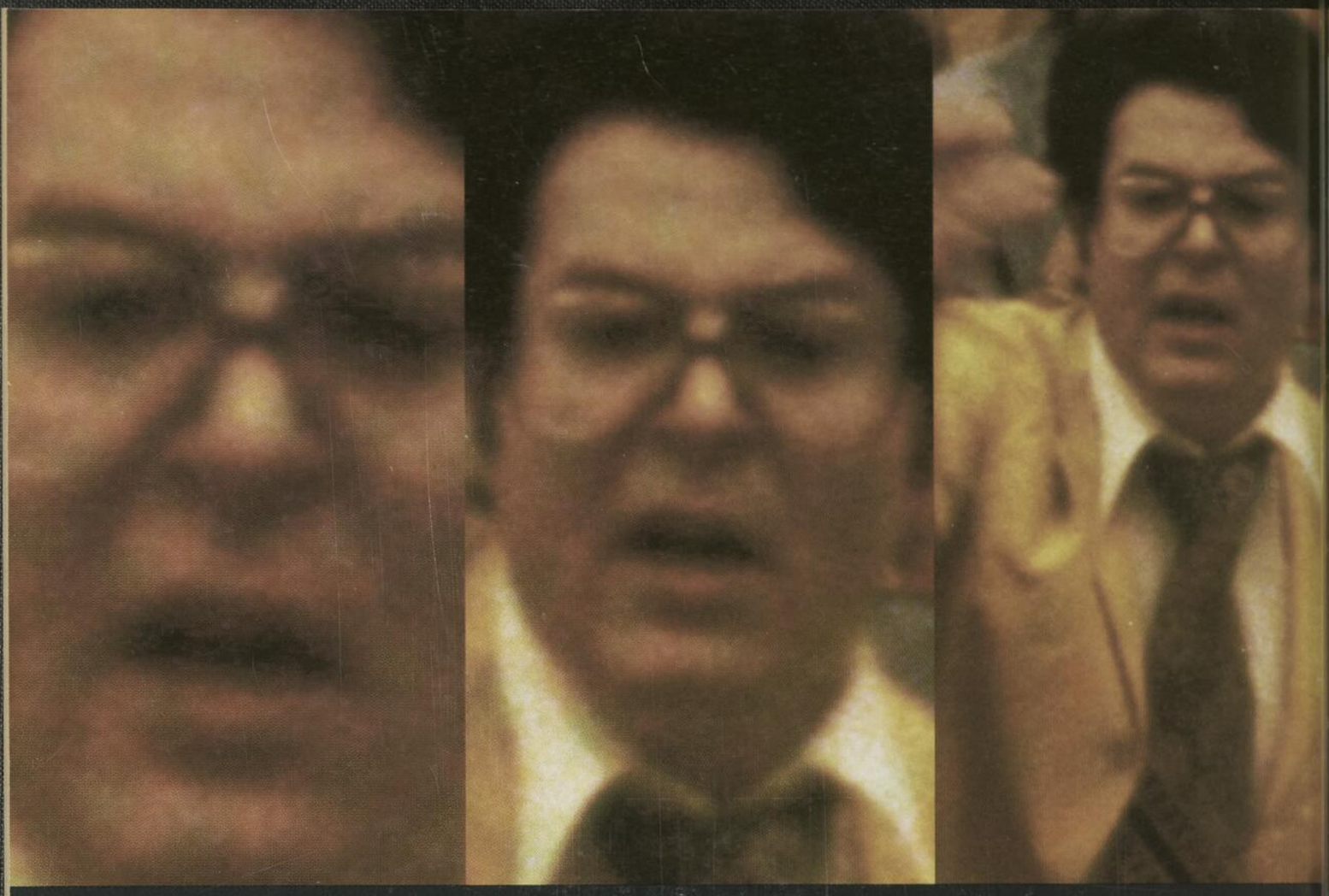
300 mg d'acétaminophène + 30 mg de codéine

Soigne
la douleur
sans caféine,
sans AAS

DIVISION MÉDICALE WELLCOME
BURROUGHS WELLCOME INC.
KIRKLAND, QUÉ

C-3018-W
*Nom déposé

PAAB
CCPP



SI L'ANTIHYPERTENSEUR NE PEUT "GÉRER" LA RÉPONSE CARDIOVASCULAIRE DU PATIENT AU STRESS, COMMENT LUI Y ARRIVERAIT-IL?

"Il semble que les poussées tensionnelles fréquentes et rapides peuvent aggraver les risques de morbidité et de mortalité dus aux complications cardiovasculaires." (1)

TRASICOR AGIT AVEC EFFICACITÉ CHEZ LE SUJET ACTIF DONT L'HYPERTENSION EST RELIÉE AU STRESS.

Trasicor (chlorhydrate d'oxprénolol) peut abaisser les chiffres tensionnels au repos ET aussi maîtriser les poussées hypertensives dangereuses qui accompagnent le stress inhérent au travail: un contrôle tensionnel que les diurétiques et agents à action centrale ne sont peut-être pas à même d'exercer de façon satisfaisante(2,3,4).

Lors d'études cliniques récentes avec le Trasicor doué d'ASI, on a aussi démontré que: ". . . L'oxprénolol a été bien toléré, comme l'a indiqué la faible incidence d'effets secondaires typiques des bêta-bloquants tels que: bradycardie symptomatique, bronchospasme, insuffisance cardiaque congestive, paresthésie et extrémités froides."(5) De plus, comme l'incidence de la fatigue et de la léthargie est relativement peu élevée, la plupart des patients peuvent donc vaquer normalement à leurs occupations quotidiennes, sans se sentir fatigués.

Trasicor®et
POUR COMMENCER LE TRAITEMENT

Slow-Trasicor®
TRAITEMENT D'ENTRETIEN À UNE SEULE DOSE PAR JOUR

CIBA
Mississauga, Ontario L5N 2W5

PAAB CCPP C-5018

Renseignements thérapeutiques page 792