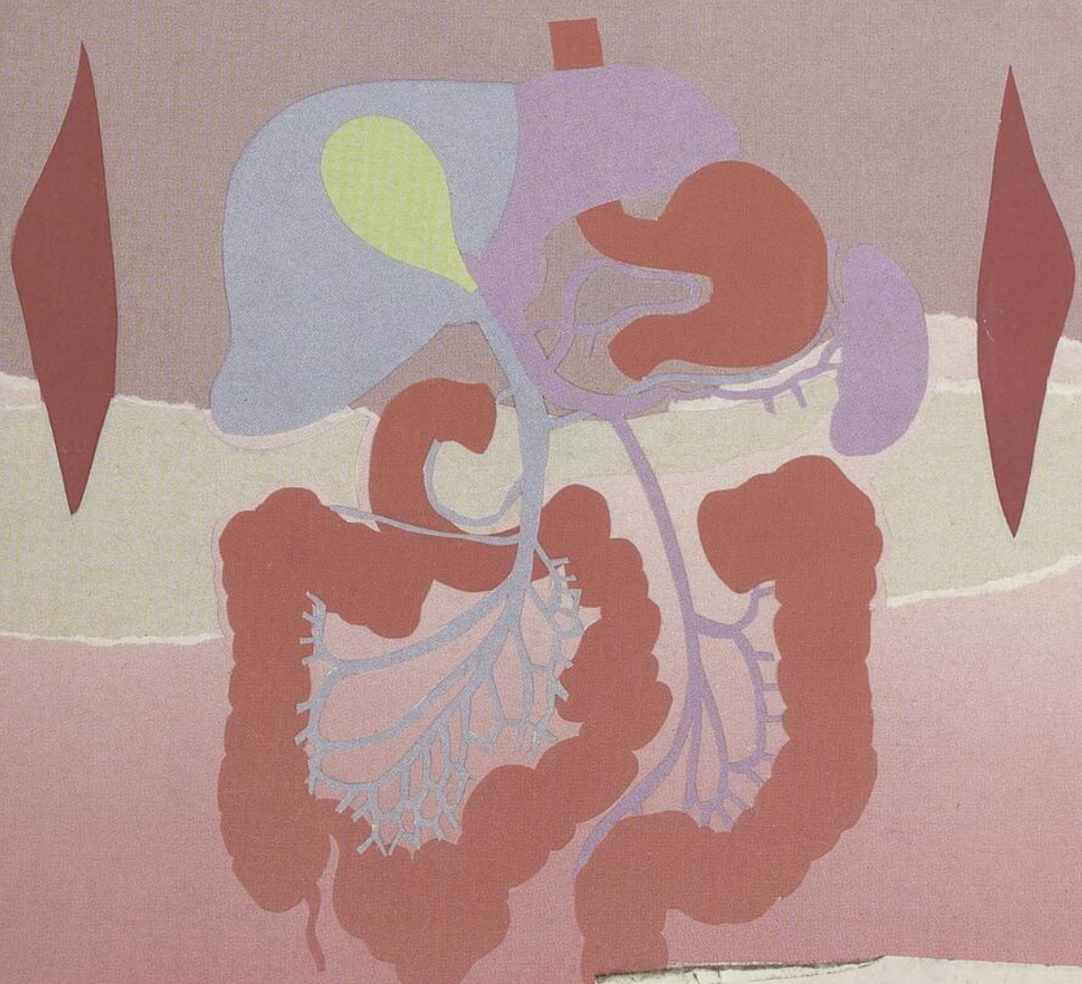
dée en 1872

L'Union Médicale du Canada

Volume 113
Numéro 12
Décembre 1984

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



Formation médicale continue en gastro-entérologie

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

NOUVEAU

Robaxacet®

RELAXANT MUSCULAIRE — ANALGÉSIQUE

après un rude temps



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

A·H·ROBINS
A.H. ROBINS CANADA
MISSISSAUGA, ONTARIO – MONTRÉAL, QC

Renseignements posologiques complets sur dem

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 113
Numéro 12
Décembre 1984

Revue scientifique mensuelle publiée par l'Association des médecins de langue française du Canada
François Lamoureux, *président*
Bernard Leduc, *vice-président*
Yves Morin, *secrétaire*
André Boyer, *trésorier*

Conseil de rédaction

Marcel Cadotte
Michel Copti
Michel Dupuis
Bernard Hazel
François Laramée
Bernard Leduc

Équipe de rédaction

Marcel Cadotte, *rédacteur en chef*
Louise 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 1B0

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

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

membre du CCAB AMM PAAB CCPP

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

ISSN 0041-6959


DANS LE TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION
Le principal objectif, c'est le contrôle
Offert en comprimés de
25 mg
50 mg
100 mg
CAPOTEN®
(captopril) donne des résultats
CCPP
CAP-JA1-284-F
SQUIBB
Innovateurs en médecine cardiovasculai
Renseignements thérapeutiques page

fondée en 1872

L'Union Médicale du Canada

Volume 113
Numéro 12
Décembre 1984

Notre page couverture



L'illustration de la page couverture invite le lecteur à prendre connaissance d'un groupe d'articles traitant de gastro-entérologie. Ces textes furent écrits par des conférenciers qui ont participé à la Journée de gastro-entérologie de l'hôpital Saint-Luc (1983).

Tribune éditoriale

Commentaires sur un éditorial du docteur Marcel Cadotte 983
Guy Courtois

Dossier

Formation médicale continue en gastro-entérologie

Les antagonistes des récepteurs H2 : utilité clinique 990
André Archambault

Le traitement médical de la lithiase biliaire cholestérolique 1003
Gilles Pomier-Layrargues

Les douleurs thoraciques d'origine oesophagienne 1006
Gilles Jobin

Antiacides et ulcère peptique en 1984 1010
Pierre Poitras

Les rectorragies en pratique courante 1015
Richard J. Clermont

L'immunoprophylaxie de l'hépatite B 1020
Jean-Pierre Villeneuve

La diarrhée infectieuse à Clostridium Difficile 1026
Pierre Poitras

Les diarrhées infectieuses bactériennes : mise à jour et nouveaux agents 1029
François Lamothe

La prévention et le traitement médical du reflux gastro-oesophagien symptomatique 1034
Michel Gagnon

Concepts nouveaux

Attitude thérapeutique face aux nouvelles céphalosporines 1041
Michel G. Bergeron

Communications

Les méthodes d'autorégulation et le médecin 1049
François Borgeat

Feuille volante

La "crise de foie" (neuro) 1038
Christian Perreault et Dan Boghen

Conditions de publication

Les intéressés trouvront ces conditions dans la livraison du mois de novembre 1984 à la page 980.

Index cumulatif

Index des matières, 1984 1053
Index des auteurs, 1984 1063

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

BREFS RENSEIGNEMENTS D'ORDONNANCE

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

Agent antihyperlipidémique

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

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

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

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

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

EFFETS SECONDAIRES
Le gemfibrozil a été soigneusement mis à l'épreuve sur plus de 3 000 patients au cours d'études contrôlées en clinique. Les symptômes rapportés pendant la phase de contrôle de l'étude de 805 sujets, ont été jugés selon leur gravité. Les symptômes qui figurent dans la liste ont apparu chez au moins cinq patients; toutes les réactions cutanées ont été rapportées quelle que soit leur fréquence. Les principaux symptômes, dont la fréquence a été plus forte dans le cas d'indigestion de gemfibrozil comparée à celle de placebo, touchent l'appareil digestif. La nausée et le vomissement, les douleurs abdominales et épigastriques sont apparus plus fréquemment dans le groupe gemfibrozil que dans le groupe placebo. Toutefois, la fréquence était très faible: la nausée, 4,3% avec gemfibrozil comparé à 3,8% avec placebo; le vomissement, 2,3% comparé à 0,8%; les douleurs abdominales, 6,4% comparé à 4,2% et la douleur épigastrique, 3,4% comparé à 1,7%.

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

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

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

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

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

fondée en 1872

L'Union Médicale du Canada

Volume 113
Numéro 12
Décembre 1984

Our front cover

The illustration on this month's front cover attracts the readers' attention to a group of articles on gastroenterology. These articles were written by the participants to the 1983 conference on gastroenterology at Saint-Luc Hospital in Montréal.



Editorial

Comments on an Editorial Signed by Doctor Marcel Cadotte 983
Guy Courtois

Special Feature

Continuing Medical Education : Gastroenterology

H2 Receptors Antagonists : Clinical use 990
André Archambault

Medical Treatment of Cholesterol Cholelithiasis 1003
Gilles Pomier-Layrargues

Chest Pain of Esophageal Origin 1006
Gilles Jobin

Antacids and Peptic Ulcer in 1984 1010
Pierre Poitras

Rectal Bleeding in Current Medical Practice . 1015
Richard J. Clermont

Immunoprophylaxis of Hepatitis B 1020
Jean-Pierre Villeneuve

Clostridium Difficile Diarrhea 1026
Pierre Poitras

Infectious Bacterial Diarrheas : A Review with Emphasis on New Etiologic Agents 1029
François Lamothe

The Prevention and Treatment of Symptomatic Gastroesophageal Reflux ... 1034
Michel Gagnon

New Concepts

Therapeutic Approach to the Use of New Cephalosporins 1041
Michel G. Bergeron

Communications

Self-Regulation Techniques and the Physician 1049
François Borgeat

Clip and Save

The "Sick Headache" (neuro) 1038
Christian Perreault and Dan Boghen

Cumulative Index

Cumulative Index/Subjects, 1984 1053
Cumulative Index/Authors, 1984 1063

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

Guy Courtois[1]

Commentaires sur un éditorial du docteur Marcel Cadotte

C'est avec étonnement que j'ai lu l'éditorial du docteur Marcel Cadotte dans le numéro d'octobre 1984 de l'Union médicale du Canada. Le malaise que je ressens est accentué du fait que nul document ne m'indique si le docteur Cadotte y a exprimé une opinion personnelle ou s'il était le porte-parole de l'équipe responsable de l'Union médicale ou encore de l'Association des médecins de langue française du Canada.

J'eus préféré m'abstenir de donner suite à cet éditorial. Mais, à la réflexion, je ne pouvais demeurer silencieux devant une attaque qui va au-delà de ma propre personne pour atteindre les plus hautes autorités de la Faculté de médecine de l'Université de Montréal. En effet, la décision de collaborer avec L'Actualité Médicale n'a pas été le fait d'une initiative isolée du directeur du Service de F.M.C. De nombreux arguments plaidaient en faveur de l'Actualité Médicale : l'orientation de sa politique de rédaction, la fréquence de sa parution, son taux remarquable de cotes de lecture, la haute qualité et le relief offerts pour la publication de la grille horaire de nos émissions et des articles complémentaires s'y rattachant ainsi que le support financier proposé. Considérant l'ensemble de ces avantages, Monsieur le doyen Gauthier de concert avec le Comité de direction de la Faculté ont pris la décision de choisir L'Actualité Médicale comme collaborateur privilégié dans cette *forme particulière* de formation médicale continue (F.M.C.) ; décision qui n'impliquait aucune restriction quant à la collaboration possible des professeurs aux multiples autres modes de F.M.C. avec quelque soit la revue médicale envisagée.

Dans ce contexte, il est facile de comprendre la surprise de la Faculté devant l'attaque du docteur Cadotte. D'abord je relève le titre non limitatif de l'article : "Une formation médicale continue à l'enseigne de la médiocrité". Pour sensationnelle qu'elle soit, la formulation me semble malheureuse. J'espère pour le docteur Cadotte que la toute première impression des lecteurs ne sera pas à l'effet que cette soi-disant médiocrité s'applique tant aux responsables de la Faculté qu'aux médecins qui ont participé aux émissions de F.M.C. télévisées et aux articles complémentaires.

Dans le quatrième paragraphe de son article, le docteur Cadotte fait un procès d'intention au Service de F.M.C. de la Faculté au sujet de sa politique de publication et de son comportement à l'égard de l'Union médicale. Je relève dans ce paragraphe une omission que je trouve capitale, sans faire de commentaires sur la phraséologie d'un goût douteux et sur la façon tendancieuse avec laquelle les faits sont résumés. Peu après la diffusion des premières émissions de F.M.C. et la publication des articles complémentaires à ces émissions dans l'Actualité Médicale - et à un moment où il n'y avait qu'un "gentlemen's agreement" entre la Faculté et la revue citée - il y eut en effet un premier échange de lettres entre le docteur Cadotte, moi-même et le vice-doyen à l'enseignement, le docteur Guy Lamarche. Il s'en est suivi une entrevue très amicale que j'eus avec le docteur Cadotte dans son bureau à l'Hôtel-Dieu de Montréal. J'eus à ce moment l'occasion de lui expliquer le pourquoi de la collaboration de la Faculté avec L'Actualité Médicale en insistant sur les facilités de support financier qui nous étaient offertes. Il est vrai que, parlant à un ami et ne voulant pas retourner le fer dans la plaie, je n'ai pas fait mention des taux comparatifs de cotes de lecture. Je lui ai souligné le fait qu'à avantage égal, la Faculté de médecine donnerait la priorité à l'Union médicale en tant que collaborateur privilégié. Abordant certains problèmes de l'Union médicale, j'ai mentionné l'intérêt que pourrait susciter chez les médecins une chronique spécifiquement identifiée comme Formation médicale continue. Il y a peut-être là une simple coïncidence mais mon impression (qui pourrait être erronée) est que c'est peu après cette entrevue que l'Union médicale a commencé à publier une chronique intitulée spécifiquement Formation médicale continue.

Je cite des extraits de l'article du docteur Cadotte : "Des médecins, généralistes et spécialistes, ainsi que certains professeurs de la faculté de médecine de l'Université de Montréal font reproches au rédacteur en chef de l'Union médicale du Canada de ne pas publier les textes des cours télévisés de formation médicale continue, dispensés par leur université." On peut lire au quatrième paragraphe : "Dès la publication de ces ar-

1) M. D., M. Sc., F.R.C.P. (C) ; professeur titulaire, adjoint au vice-doyen à l'enseignement, directeur du service de formation médicale continue, faculté de médecine, Université de Montréal.

ticles dans un magazine, ce furent des professeurs de la faculté qui, scandalisés, ont fait part de leur mécontentement au rédacteur en chef de l'Union médicale." Je ne suis pas au courant des entretiens qu'a eus le docteur Cadotte avec les médecins, spécialistes et généralistes, ainsi qu'avec les professeurs de la faculté de médecine auxquels il fait allusion. Ce que je sais, c'est que seuls deux participants à nos programmes m'ont demandé (tout simplement et sans qu'ils m'apparaissent "scandalisés") pourquoi les articles complémentaires aux émissions étaient publiés dans L'Actualité Médicale et non dans l'Union médicale. Je ne sais si mes explications les ont convaincus, mais ils m'ont donné l'impression d'avoir, au moins, compris le point de vue réaliste de la Faculté.

Le docteur Cadotte fustige la Faculté de médecine pour la publication dans L'Actualité Médicale des articles dont il est question. Il se réfère dans ce contexte à l'opinion du New England Journal of Medicine, de la revue Human Pathology, de l'Union médicale et du Canadian Medical Journal. Mais il me semble que ces opinions, si respectables soient-elles, ne sont pas universellement acceptées ou du moins ne sont pas toujours interprétées de la même façon. Je pense ici au nombre d'articles publiés dans L'Actualité Médicale qui sont signés par de très nombreux professeurs des trois facultés de médecine de langue française du Québec - et dont certains parmi les plus éminents -. Je pense aussi à certains articles spécifiquement identifiés comme étant le fruit de la collaboration entre un auteur, le Service de Formation médicale d'une Faculté autre que celle de Montréal et L'Actualité Médicale, de même qu'à un numéro récent de L'Actualité Médicale identifié en première page comme "cahier spécial réalisé en collaboration avec l'Association des ophtalmologistes du Québec". Il serait pour moi facile mais inutile de multiplier ces exemples.

Le docteur Cadotte reconnaît dans son article que "il n'y a en effet rien de répréhensible à ce qu'un mécène, une société, un gouvernement financent une activité scientifique si elle est moralement saine". Il m'est impossible de voir en quoi la Faculté de médecine a enfreint ce code d'éthique. C'est au docteur Cadotte qu'incombe la tâche de faire la preuve que nos commanditaires "limitent notre action", "jusqu'à la mainmise sur des textes scientifiques universitaires". En fait, tous les médecins contactés pour participer à nos émissions de F.M.C. télévisées sont avertis au départ que leur acceptation implique simultanément qu'ils auront à rédiger un article complémentaire destiné à être publié dans L'Actualité Médicale. Ils sont entièrement libres de refuser. De plus, il ne saurait être question de quelque recours que ce soit contre ceux qui ne donneraient pas suite à cet engagement pris en toute connaissance de cause. La formation médicale continue ne se limite tout de même pas à des articles qui complètent spécifiquement un enseignement présenté au cours des émissions télévisées. Je ne saurais qu'encourager les professeurs à multiplier leur contribution à la formation médicale continue et à lui assurer la plus large diffusion possible, en toute liberté de choix.

Une dernière remarque. Le docteur Cadotte écrit "si seules des raisons économiques, monétaires ou financières ont justifié ce choix, il eut peut-être mieux valu s'abstenir que d'accepter d'être entretenus". Il me semble que ce n'est pas très gentil d'employer de tels mots quand on parle de Monsieur le doyen et de Messieurs les vice-doyens.

Je me dois de conclure. J'ai déjà trop abusé de la générosité de l'Union médicale qui a consacré ces pages à ma réponse. Ma conclusion est brève. Je suis beaucoup plus peiné qu'offensé par l'éditorial du docteur Cadotte, car il me semble évident que l'excès de ses propos découlent de sa très louable passion pour tout ce qui touche de près ou de loin à l'Union médicale dont il est le rédacteur en chef. Enfin, je ne peux me retenir de terminer sur une note d'humour. Jamais je n'aurais pu espérer de la part de l'Union médicale et sous la plume de son rédacteur en chef, le docteur Cadotte, une publicité de cette envergure pour nos programmes de F.M.C. télévisés que nous tenterons d'améliorer de séries en séries.

Note de la rédaction

C'est depuis le mois de janvier 1979 que l'Union médicale du Canada publie une rubrique intitulée Formation médicale continue.

Les antagonistes des récepteurs H2 : utilité clinique

André Archambault[1]

Résumé

Les antagonistes des récepteurs H2, la cimétidine, la ranitidine sont utilisés pour le traitement des affections acido-peptiques : l'ulcère gastrique, l'ulcère duodénal et l'oesophagite de reflux. Ces substances à dosage thérapeutique s'avèrent efficaces pour le soulagement symptomatique de ces affections et pour l'accélération de la phase de guérison des cratères ulcéreux en activité. Avec un dosage de maintien, on observe une diminution du nombre des récidives ulcéreuses. Les effets secondaires sérieux sont rares et réversibles. Ils sont peu significatifs en ce qui concerne la ranitidine mais la diffusion de ce produit n'est pas encore assez vaste pour affirmer qu'ils ne se produiront pas à l'usage courant. Le mécanisme d'action commun et les principales indications de la cimétidine et de la ranitidine en pratique médicale courante sont discutées. L'article, de plus, souligne plusieurs mise au point sur l'utilité, l'efficacité, et sur les inconvénients associés à la prise de ces médicaments. Il mentionne également, l'utilisation exgérée de ces produits surtout lorsque les affections ne sont pas suffisament documentées par les examens endoscopiques appropriés.

Une nouvelle ère de la pharmacologie de l'histamine et de la thérapie médicale de la maladie ulcéreuse gastro-duodénale a été amorcée par suite de la découverte des agents antagonistes des récepteurs H2. Le docteur Black et son équipe des Laboratoires Smith, Kline and French, en Angleterre, ont vérifié plus de 700 substances avant que la cimétidine puisse accéder à une utilisation clinique diffuse à travers le monde. Ce médicament est très efficace et relativement sécuritaire pour le traitement de l'ulcère duodénal non compliqué. On lui reconnaît maintenant une efficacité thérapeutique significative pour le traitement de l'ulcère gastrique.

Un autre produit ayant une structure chimique différente, la ranitidine, plus récemment mis au point par les chercheurs des Laboratoires Glaxo, en Angleterre, a une efficacité thérapeutique comparable à la cimétidine, mais sans présenter le désavantage des effets secondaires.

Au cours de la dernière décennie, on peut retracer plus de 5 000 articles sur la cimétidine dans la littérature médicale mondiale. C'est un des produits pharmaceutiques le plus vendu dans le monde présentement. Ceci peut signifier que la cimétidine est généralement très bien tolérée mais aussi que son utilisation clinique dépasse les indications pour lesquelles elle est reconnue par le FDA américain (Public Health: Food and Drug Administration). On estime que 50 à 60% des patients ingérant ce produit, le font pour des raisons qui sont peu ou pas justifiées. L'efficacité de ce produit à atténuer la sécrétion gastrique amène un soulagement symptomatique d'un grand nombre de conditions dont la plupart sont acido-peptiques. Certains patients ont recours à ces médicaments sans qu'une maladie ulcéreuse, bulbaire ou gastrique n'ait jamais été démontrée. Cette utilisation profuse permet aussi de constater que les effets indésirables sont exceptionnels, le plus souvent légers et complètement réversibles.

La ranitidine constitue une alternative d'efficacité thérapeutique comparable, mais avec l'avantage d'une "compliance" plus simple et l'absence d'effets secondaires significatifs.

Mécanisme d'action des antagonistes H2

La découverte des récepteurs H2 dans les cellules pariétales gastriques a permis de produire, par la manipulation de la molécule d'histamine, des médicaments pouvant antagoniser la sécrétion basale ou stimulée d'acide chloridrique.

1) M.D., C.S.P.Q. F.R.C.P.(C.), chef du service de gastro-entérologie, hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal.

Article reçu le : *10.5.83*
Avis du comité de lecture le : *10.6.83*
Acceptation définitive le : *19.8.83*

Initialement, on a utilisé la burimamide intraveineuse, laquelle fut remplacée par la métiamide per os. Cet agent plus puissant a rapidement démontré une toxicité sanguine. Quelques cas d'agranulocytose et d'anémie aplastique ont amené une cessation immédiate des essais cliniques. Des études radioactives ont retracé cette substance dans les éléments précurseurs du sang ; la portion thiourée de la molécule de métiamide était responsable de cette toxicité.

Une modification subséquente de la molécule a mené à la découverte de la cimétidine : celle-ci conserve le noyau imidazole de l'histamine. La ranitidine se distingue par son anneau Furan. Cette distinction signifie que la structure spécifique et définitive d'un agent antagoniste des récepteurs H2 n'est pas tout à fait connue puisque dans les deux cas, une molécule différente réussit à supprimer efficacement l'acidité gastrique. L'expérience des antagonistes H2 révèle que la modification ou l'élongation de la chaîne latérale de l'histamine augmente la puissance et la sélectivité d'un agent. Sur une base molaire, la ranitidine est de 4 à 10 fois plus puissante que la cimétidine pour inhiber la sécrétion gastrique mais la durée de la suppression n'est pas significativement plus longue. Les recherches se poursuivent intensément pour trouver des produits plus efficaces par action prolongée et pour une meilleure "compliance". À long terme, il n'est pas certain que ceci puisse réaliser des bénéfices cliniques sans augmenter les inconvénients. Certains de ces effets sont en relation avec l'action principale des récepteurs H2. Il existe des récepteurs identiques au niveau des oreillettes du coeur, de l'utérus, de l'iléon, des vaisseaux du mésentère et de la peau, des bronches, de la parathyroïde, des adiposites et des lymphocytes "T" suppresseurs. L'action, au niveau de toutes ces structures, est minime sur le plan physiologique. Dans certaines conditions pathologiques ou par suite de l'utilisation concomittante d'autres médicaments, il peut en résulter certains effets indésirables. Par contre, les effets les plus sérieux découlent plutôt de la structure moléculaire de ces produits et donnent des manifestations d'idiosyncrasie ou d'hypersensibilité imprévisibles.

La figure 1 illustre le mécanisme d'action des antagonistes H2 résultant en une diminution de la sécrétion de HCL. Selon la théorie la plus acceptée, la stimulation au site des cellules pariétales amène une libération locale d'histamine. Ceci potentialiserait les autres mécanismes de stimulation parasympathique ou vagale, par libération d'acétylcholine et par l'action de la gastrine. Même si les antagonistes H2 interfèrent avec la sécrétion basale ou stimulée par l'alimentation ou des mécanismes pharmacologiques, il n'y a pas d'influence sur la sécrétion du facteur intrinsèque ou les variations sériques de la gastrine circulante.

Utilisation clinique des antagonistes H2

La cimétidine et la ranitidine peuvent inhiber la sécrétion basale à près de 80%, la sécrétion stimulée par les repas à 50% et la sécrétion nocturne à près de 90%. La durée d'action pour chacun de ces produits est d'environ trois heures après les repas et de sept heures pour la sécrétion nocturne. Ces substances tendent à maintenir un pH intra-gastrique au-dessus de 5 pour une période de 3 à 7 heures. La ranitidine inhibe la sécrétion gastrique selon un pourcentage de 10 à 20% supérieur à l'action de la cimétidine. La cimétidine est disponible à des dosages de 200, 300, 400 et 600 mg, tandis que la ranitidine offre un seul dosage de 150 mg. Les études européennes de la cimétidine ont été faites avec des dosages de 200 mg q.i.d. et 400 mg b.i.d. Les études nord-américaines ont été faites surtout avec 300 mg q.i.d., mais plus récemment avec 600 mg b.i.d., on a démontré une même efficacité thérapeutique et une meilleure suppression nocturne sans augmenter les effets secondaires. Pour le traitement d'une ulcération gastrique ou duodénale en activité, on recommande pour la cimétidine, 300 mg q.i.d. ou 600 mg b.i.d. Les études européennes démontrent que 400 mg b.i.d. peut s'avérer aussi efficace.

Le dosage courant de la ranitidine a été empiriquement fixé à 150 mg b.i.d. parce qu'à cette dose on a toujours obtenu un effet pharmacologique supérieur à la cimétidine (300 ou 400 mg).

On recommande de traiter l'ulcère duodénal pendant quatre à six semaines et l'ulcère gastrique pendant six à huit semaines. Dans les rares cas de syndrome de Zollinger-Ellison, le traitement de choix est une thérapie continue telle qu'indiquée plus haut, avec un ou l'autre de ces produits pour supprimer l'activité ulcéreuse de la maladie et éviter de recourir à l'ancien mode de traitement excessivement mutilant, en l'occurence, la gastrectomie totale.

On a longuement épilogué sur le phénomène "Rebound" après cessation brusque du traitement. Ce phénomène n'est pas démontré scientifiquement et les récidives, après traitement, sont équivalentes à l'évolution naturelle de la maladie.

Pour l'utilisation à long terme de ces produits et le traitement de la maladie ulcéreuse chronique récidivante, on peut utiliser un dosage thérapeutique intermittent si le patient a une ou deux récidives annuelles. Les dosages thérapeutiques prolongés ou de maintien pour les patients symptomatiques durant de courtes périodes de l'année ne sont pas justifiés. Pour la maladie récidivante, telle qu'à tous les trois mois, on recommande des doses de maintien pour la cimétidine de 300 mg à 400 mg b.i.d. ou 400 mg à 600 mg h.s. seulement. Les études d'un an pour ces dosages variés de cimétidine démontrent des récidives d'ulcère bulbaire d'environ 15%, la ranitidine à 150 mg h.s. un taux de 20 à 25% alors

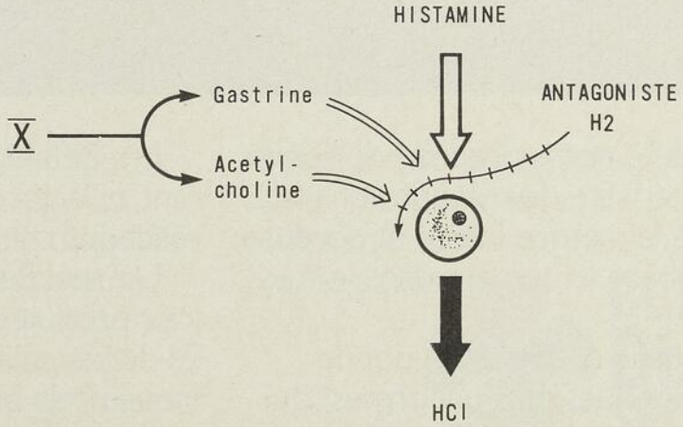
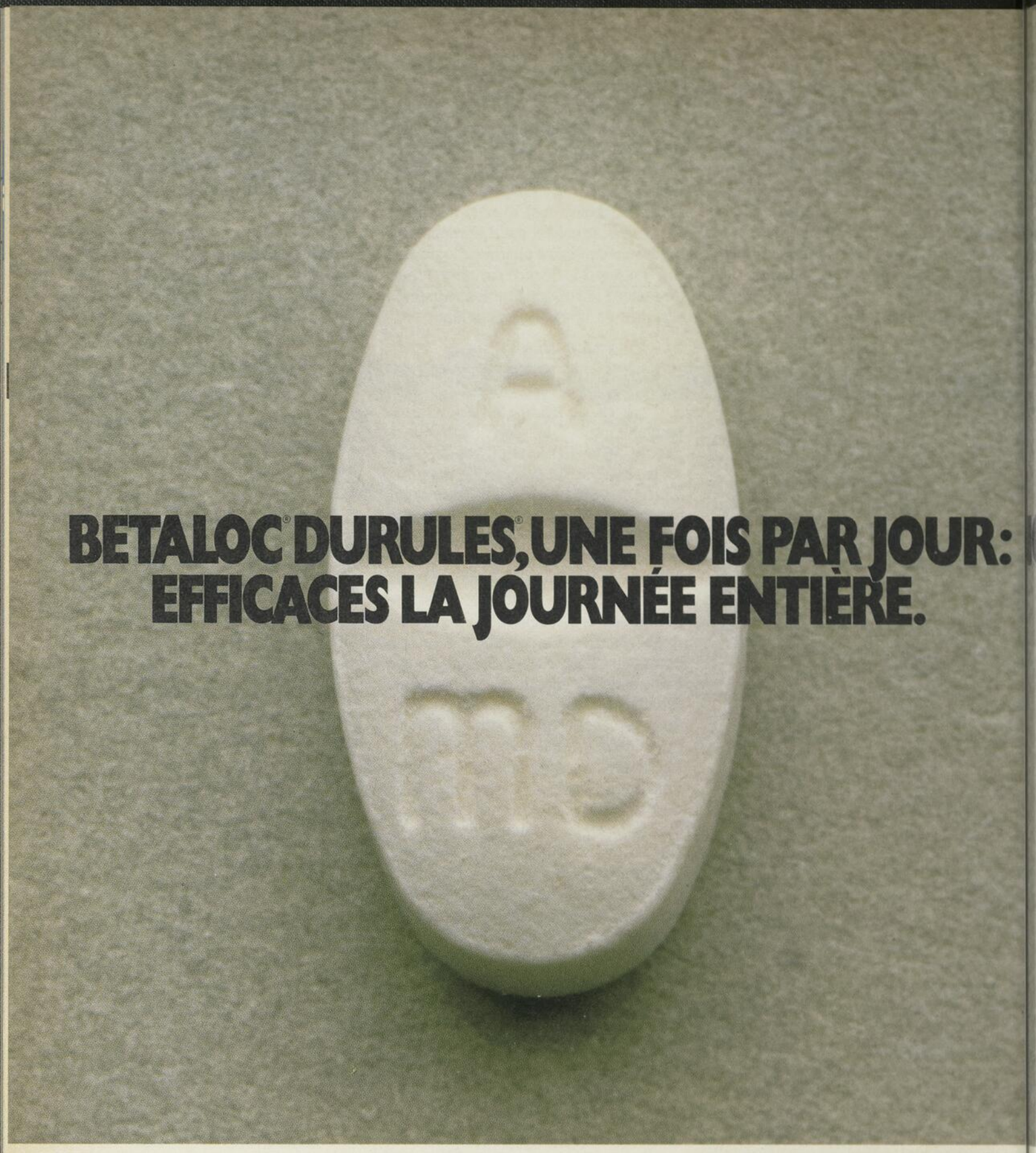


Figure 1



BETALOC® DURULES®, UNE FOIS PAR JOUR: EFFICACES LA JOURNÉE ENTIÈRE.

Betaloc® Durules® : notre procédé de libération progressive de tartrate de métoprolol a fait ses preuves. Grâce à la matrice inerte et poreuse, le principe actif est libéré lentement dans le tractus gastro-intestinal.

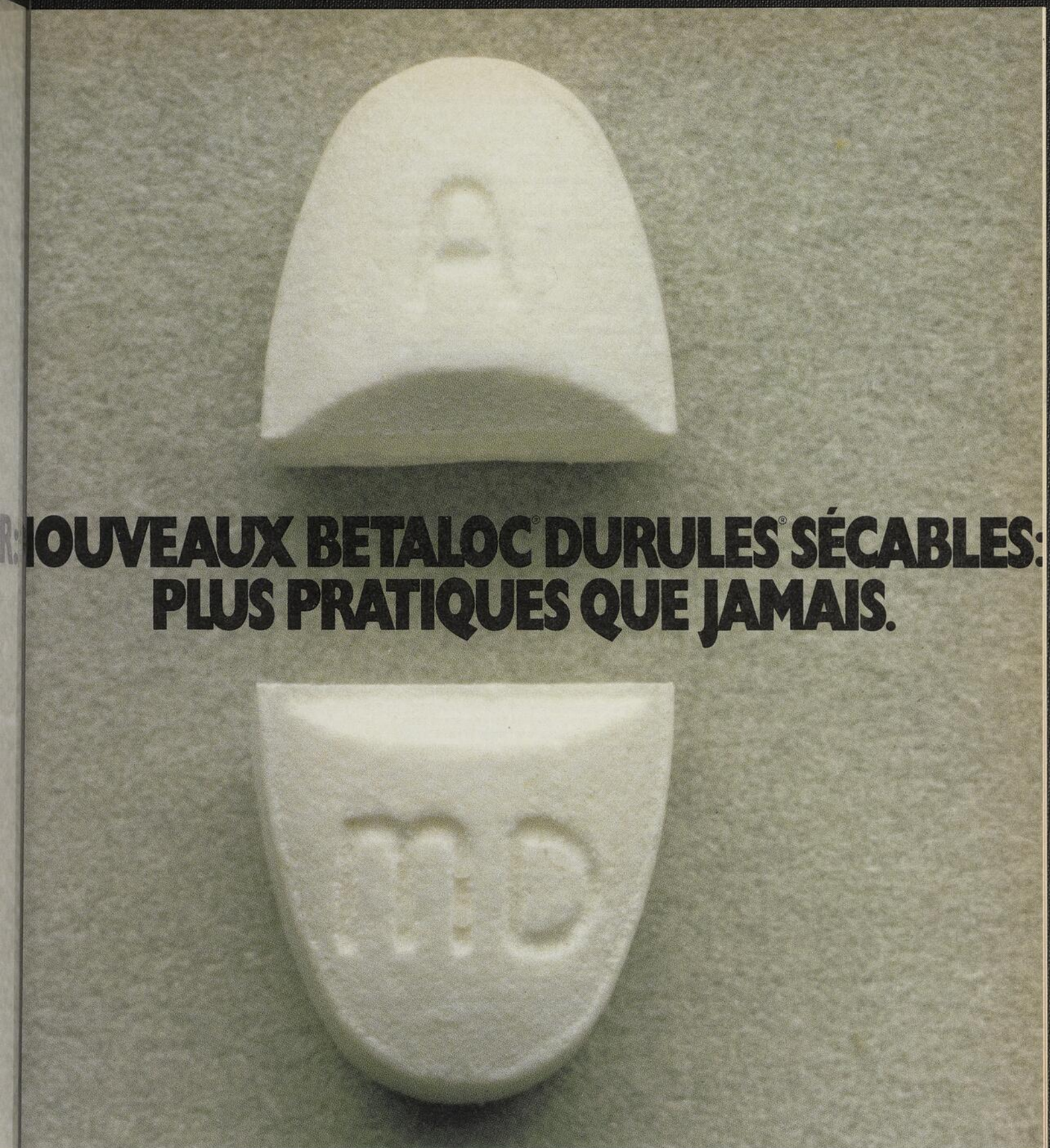
La libération graduelle du Betaloc® donne des concentrations sériques plus uniformes[1] qui aident à minimiser les réactions défavorables liées à la dose.

Les Betaloc® Durules® sont destinés au traitement d'entretien.

Les Betaloc® Durules® ne contiennent ni colorant, ni lactose, ni amidon[2] pouvant provoquer des réactions chez les malades hypersensibles.

Un seul Betaloc® Durules® pris une fois par jour produit un blocage bêta fiable 24 heures sur 24[1,3,4]. Le malade n'oublie pas de le prendre et trouve cela bien pratique[5].

EXPÉRIENCE INTERNATIONALE 10 000 000 + D'ANNÉES-PATIENTS.



NOUVEAUX BETALOC® DURULES® SÉCABLES: PLUS PRATIQUES QUE JAMAIS.

Les nouveaux Betaloc® Durules® Sécables se prêtent à une gamme plus variée de régimes posologiques. Il est désormais possible d'administrer 100 mg une fois par jour dans le traitement de l'hypertension et(ou) de l'angine de poitrine. Commodes, fiables et efficaces[6,7]. Plus économiques que les comprimés ordinaires de Betaloc® pris deux fois par jour.

Les nouveaux Betaloc® Durules® Sécables sont plus qu'une nouvelle présentation d'un médicament reconnu; le fait de pouvoir fractionner le comprimé double votre choix de régimes posologiques.

BETALOC® DURULES® SÉCABLES
plus pratiques que jamais

PAAB CCPP MEMBRE ACIM

ASTRA | Astra Pharmaceutiques Canada Ltée
Mississauga, Ontario. L4Y 1M4

Renseignements thérapeutiques page suivante

BETALOC® Guide thérapeutique

(tartrate de métoprolol) COMPRIMÉS à 50 et à 100 mg, DURULES® à 200 mg

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE
Agent antihypertensif et antiangineux

ACTION : Le BETALOC (tartrate de métoprolol) est un agent bloquant des récepteurs bêta-adrénergiques qui agit surtout sur les récepteurs $bêta_1$.

INDICATIONS : a) **Hypertension légère et modérée :** Généralement utilisé en association avec d'autres médicaments, surtout un diurétique thiazidique, on peut cependant tenter de l'administrer seul, comme traitement initial aux patients qui devraient recevoir d'abord un bêta-bloquant plutôt qu'un diurétique.

On a découvert que l'association du BETALOC et d'un diurétique ou d'un vasodilatateur périphérique était compatible et généralement plus efficace que le tartrate de métoprolol administré seul. L'expérience limitée avec d'autres antihypertenseurs n'a révélé aucune incompatibilité avec le BETALOC.

Non recommandé pour le traitement d'urgence des crises hypertensives.

b) **Angine de poitrine :** Le BETALOC est indiqué pour traiter les patients souffrant d'angine de poitrine causée par une cardiopathie ischémique.

CONTRE-INDICATIONS : Bradycardie sinusale; bloc A-V du deuxième et du troisième degré; insuffisance du ventricule droit secondaire à une hypertension pulmonaire; insuffisance cardiaque congestive; choc cardiogène; anesthésie à l'aide d'agents dépressifs du myocarde par ex., l'éther.

MISE EN GARDE : a) **Insuffisance cardiaque :** Il faut faire preuve de grande prudence lors de l'administration du BETALOC aux patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque. Chez ces malades, la stimulation sympathique joue un rôle vital dans le maintien de la fonction circulatoire et son inhibition par blocage bêta implique toujours un risque possible de réduire davantage la contractilité du myocarde et de précipiter l'insuffisance cardiaque. Le BETALOC agit de façon sélective sans abolir l'action inotrope de la digitaline sur le muscle cardiaque. Cependant, lorsque les deux médicaments sont utilisés en concomitance, l'action inotrope négative du tartrate de métoprolol peut diminuer l'action inotrope positive de la digitaline. Les effets dépressifs des bêta-bloquants et de la digitaline sur la conduction A-V s'additionnent. Chez les patients qui n'ont pas d'antécédents d'insuffisance cardiaque, une dépression continue du myocarde pendant un certain temps peut, dans certains cas, aboutir à une insuffisance cardiaque et(ou) à une hypotension (tension artérielle systolique $\leq$90 mm Hg). Il faut donc, dès les premiers signes ou symptômes d'une insuffisance cardiaque imminente, digitaliser pleinement les patients et(ou) leur administrer un diurétique et surveiller leur réaction de très près. Si l'insuffisance cardiaque se prolonge, en dépit d'une digitalisation adéquate et d'une diurético thérapie, il faut cesser immédiatement l'administration du BETALOC.

b) **Arrêt brusque du traitement au BETALOC :** Il faut avertir les patients souffrant d'angine de poitrine de ne pas cesser brusquement le traitement au BETALOC (tartrate de métoprolol). On a rapporté chez ces malades des exacerbations graves de l'angine et des cas d'infarctus du myocarde ou d'arythmies ventriculaires lors de l'arrêt brusque de la thérapie aux bêta-bloquants. Les deux dernières complications peuvent survenir avec ou sans exacerbation préalable de l'angine de poitrine. Par conséquent, lorsqu'on projette d'interrompre l'administration du BETALOC chez l'angineux, il faut diminuer graduellement les doses au cours d'une période d'environ deux semaines tout en maintenant les mêmes intervalles entre les prises, et suivre de très près le malade. Dans les cas plus urgents, il faut cesser l'administration du tartrate de métoprolol par paliers et exercer une surveillance encore plus étroite du malade. Si l'angine s'aggrave de façon marquée ou qu'une insuffisance coronarienne aiguë se manifeste, on recommande de reprendre sans délai le traitement au BETALOC, au moins temporairement.

c) On a rapporté diverses éruptions cutanées et de la xérosis conjonctivale. Au cours de l'emploi prolongé d'un agent bloquant bêta-adrénergique (le practolol), on a observé un syndrome grave (le syndrome oculo-muco-cutané) dont les signes comprennent la conjonctivite sèche, les éruptions psoriasiformes, l'otite et la sérite sclérosante. Ce syndrome n'a pas été observé avec le BETALOC ni avec tout autre agent similaire. Cependant, les médecins doivent être informés de la possibilité de telles réactions et discontinuer le traitement si elles se manifestent.

d) Une bradycardie sinusale grave peut apparaître durant l'administration du BETALOC; elle est due à un reste d'activité vagale non entravée par blocage des récepteurs $bêta_1$-adrénergiques. Dans ces cas, on doit réduire la posologie.

e) Chez les patients souffrant de thyréotoxicose, les effets délétères possibles d'une thérapeutique prolongée au BETALOC n'ont pas encore été évalués adéquatement. Le blocage bêta peut masquer les signes cliniques d'une hyperthyroïdie persistante ou de ses complications et donner une fausse impression d'amélioration. Par conséquent, l'arrêt brusque du traitement au tartrate de métoprolol peut être suivi d'une exacerbation des symptômes de l'hyperthyroïdie, y compris la crise thyréotoxique.

PRÉCAUTIONS : a) Puisque le BETALOC agit surtout au niveau des récepteurs $bêta_1$-adrénergiques, on peut tenter de l'administrer aux patients souffrant d'affections associées au bronchospasme et qui nécessitent un traitement aux bêta-bloquants. Il est cependant essentiel de surveiller attentivement ces malades et de leur administrer un bronchodilatateur en concomitance. Si l'on envisage un traitement initial avec bronchodilatateur, l'on pourrait considérer un bronchodilatateur sympathomimétique. Chez les malades recevant déjà un bronchodilatateur, il peut s'avérer nécessaire d'augmenter la dose. En dépit de ces précautions, l'état respiratoire de certains de ces malades peut empirer. Dans de tels cas, il faut cesser le traitement au BETALOC.

b) Il faut administrer le BETALOC avec prudence aux patients sujets à l'hypoglycémie spontanée et aux diabétiques (surtout dans les cas de diabète labile) qui prennent de l'insuline ou des hypoglycémiants oraux. Les bêta-bloquants adrénergiques peuvent masquer les signes et symptômes avant-coureurs d'une hypoglycémie aiguë.

c) Lorsque administré en concomitance avec d'autres agents antihypertensifs, il est nécessaire d'individualiser la dose.

d) Il faut surveiller étroitement les patients qui reçoivent des médicaments réduisant les taux de catécholamines, telles la réserpine et la guanéthidine, car l'addition de l'action bêta-bloquante adrénergique du BETALOC peut entraîner une diminution excessive de l'activité sympathique. Il ne faut pas administrer le BETALOC en association avec d'autres bêta-bloquants.

e) On doit effectuer les examens de laboratoire appropriés à intervalles réguliers au cours d'un traitement prolongé.

f) Tout comme les autres bêta-bloquants, le BETALOC ne devrait généralement pas être administré aux patients qui reçoivent du vérapamil. Cependant, dans les cas exceptionnels où le médecin juge son emploi essentiel, un tel traitement peut être amorcé graduellement en milieu hospitalier et sous étroite surveillance.

g) **Patients soumis à une intervention chirurgicale urgente ou non urgente :** Bien que le blocage des récepteurs bêta-adrénergiques entrave la capacité du coeur à réagir au stimulus réflexe d'origine bêta-adrénergique, l'arrêt brusque du traitement au BETALOC peut entraîner de graves complications (voir MISE EN GARDE). Certains patients recevant des bêta-bloquants ont souffert d'hypotension grave et prolongée pendant l'anesthésie. On a également rapporté des difficultés à réanimer le coeur et à maintenir les battements cardiaques.

Les angineux devant subir une intervention chirurgicale non urgente cesseront graduellement l'emploi du BETALOC en suivant les recommandations données à la rubrique Arrêt brusque du traitement (voir MISE EN GARDE). Les données actuellement disponibles portent à croire que tous les effets cliniques et pharmacologiques du blocage bêta sont complètement disparus 48 heures après l'arrêt du médicament.

Dans une intervention chirurgicale urgente, les effets du BETALOC peuvent être renversés au besoin par l'administration de doses adéquates d'agonistes tels que l'isoprotérénol ou le lévartérénol.

h) **Usage pendant la grossesse :** Le BETALOC traverse la barrière placentaire. Aucune étude n'ayant été faite sur l'effet du BETALOC chez la femme enceinte, il ne faut pas l'administrer durant la grossesse. L'administration de tout médicament à des femmes en âge de procréer nécessite l'évaluation des avantages escomptés par rapport aux risques possibles.

i) **Usage pendant l'allaitement :** Le BETALOC peut être présent dans le lait maternel; si l'emploi de ce médicament est jugé essentiel, la patiente devra cesser d'allaiter.

j) **Usage chez les enfants :** On ne possède aucune expérience avec le BETALOC en pédiatrie.

RÉACTIONS DÉFAVORABLES

Effets cardio-vasculaires : Insuffisance cardiaque congestive (voir MISE EN GARDE); Effets secondaires résultant d'une réduction du débit cardiaque et comprenant : syncope, vertiges, sensation ébrieuse et hypotension orthostatique; Bradycardie grave; Prolongement de l'intervalle PR; Bloc A-V du deuxième et du troisième degré; Arrêt sinusal; Palpitations; Douleurs thoraciques; Extrémités froides; Phénomène de Raynaud; Claudication; Bouffées de chaleur.

Effets sur le système nerveux central : Céphalées; Étourdissements; Insomnie; Dépression mentale; Sensation ébrieuse; Anxiété; Acouphène; Faiblesse; Sédation; Rêves troublants; Vertiges; Paresthésie.

Effets gastro-intestinaux : Diarrhée; Constipation; Flatulence; Aigreurs d'estomac; Nausées et vomissements; Douleurs abdominales; Sécheresse de la bouche.

Effets respiratoires : Essoufflement; Respiration sifflante; Bronchospasme; État de mal asthmatique.

Effets allergiques/dermatologiques (voir MISE EN GARDE) : Exanthème; Transpiration; Prurit; Éruption psoriasiforme.

Effets oto-rhino-laryngologiques : Vision brouillée et troubles visuels non spécifiques; Picotement des yeux.

Divers : Fatigue à l'effort; Gain pondéral; Diminution de la libido (très rare).

Examens de laboratoire : On a rarement noté une hausse des paramètres suivants : transaminases, azote uréique du sang, phosphatase alcaline et bilirubine. On a signalé de rares cas de thrombocytopénie et de leucopénie.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE : Symptômes : bradycardie, insuffisance cardiaque congestive, hypotension, bronchospasme et hypoglycémie.

Traitement : cesser le BETALOC et surveiller étroitement le patient. On peut également avoir recours, le cas échéant, aux mesures thérapeutiques suivantes.

1. Bradycardie et hypotension : Au début, on devrait administrer par voie intraveineuse 1 à 2 mg de sulfate d'atropine. Si la réponse obtenue n'est pas satisfaisante, le traitement à l'atropine peut être suivi de l'administration d'un vasopresseur telle la norépinéphrine.
2. Bloc cardiaque (deuxième ou troisième degré) : Isoprotérénol ou stimulateur cardiaque transveineux.
3. Insuffisance cardiaque congestive : Traitement habituel.
4. Bronchospasme : Aminophylline ou un agoniste B_2.
5. Hypoglycémie : Glucose intraveineux.

On peut s'attendre à ce que de fortes doses d'isoprotérénol renversent plusieurs des effets des doses excessives de BETALOC. Il ne faut cependant pas négliger les complications qui peuvent survenir avec un excès d'isoprotérénol, par exemple l'hypotension et la tachycardie.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION : a) **Hypertension :** On doit toujours ajuster la posologie selon les besoins de chaque malade tout en prenant soin de respecter les directives suivantes.

Posologie initiale : 50 mg B.I.D. Si après une semaine on n'obtient pas une réponse adéquate, il faut porter la dose à 100 mg B.I.D. Dans certains cas, la dose quotidienne peut être augmentée par paliers de 100 mg, à des intervalles d'au moins deux semaines jusqu'à un maximum de 200 mg B.I.D., qu'il ne faut pas excéder. Posologie d'entretien habituelle : 150 à 300 mg/jour. Si un autre traitement antihypertensif est déjà en cours, on doit commencer l'administration concomitante du BETALOC à raison de 50 mg B.I.D. Au bout d'une ou deux semaines, la dose quotidienne peut être augmentée, au besoin, en paliers de 100 mg et à des intervalles d'au moins deux semaines, jusqu'à obtention d'une maîtrise adéquate de la tension artérielle.

b) **Angine de poitrine :** Posologie initiale : 50 mg B.I.D. pendant la première semaine. Si la réponse n'est pas adéquate, il faut augmenter la semaine suivante la dose quotidienne de 100 mg. Afin de déterminer s'il est nécessaire d'augmenter la dose davantage, il faudra procéder toutes les semaines à une évaluation du malade. L'augmentation se fera alors par paliers de 100 mg jusqu'à une dose maximale de 400 mg/jour en 2 ou 3 doses fractionnées. La dose de BETALOC ne doit pas excéder 400 mg par jour.

Posologie d'entretien habituelle : 200 mg/jour.

Écart posologique : 100 à 400 mg/jour en doses fractionnées.

c) **BETALOC Durules® à libération progressive :** Les comprimés BETALOC Durules (200 mg à libération progressive) sont destinés seulement à la posologie d'entretien des malades qui nécessitent des doses de 100 à 400 mg par jour. On doit toujours utiliser les comprimés ordinaires en début de traitement et dans l'établissement de la posologie individuelle. Durant le traitement d'entretien, il se peut qu'on préfère les Durules ou demi-Durules en raison de la commodité d'une administration une seule fois par jour.

Un demi-Durule à libération progressive fournit 100 mg de métoprolol, et on obtient ainsi les doses d'entretien suivantes : 100 mg — ½ Durule, 200 mg — 1 Durule, 300 mg — 1½ Durule et 400 mg — 2 Durules.

Les hypertendus et(ou) les angineux dont le traitement d'entretien est de 100 à 400 mg par jour peuvent passer à ½, 1 ou 2 Durules le matin.

Les BETALOC Durules peuvent être fractionnés le long de la rainure mais ils ne doivent pas être écrasés.

PRÉSENTATION : Comprimé, 50 mg. Chaque comprimé blanc, biconvexe, rond et rainuré porte la marque $\frac{A}{BB}$.

100 mg. Chaque comprimé blanc, biconvexe, rond et rainuré porte la marque $\frac{A}{ME}$.

Durule, 200 mg. Chaque comprimé blanc, biconvexe, de forme allongée, et rainuré est recouvert d'une pellicule et porte la marque $\frac{A}{MD}$.

Monographie fournie sur demande. Astra Pharmaceutiques Canada Ltée.

Références

1. Johnsson, G., et al. Plasma levels and pharmacological effects of metoprolol administered as controlled release (Durules) and ordinary tablets in healthy volunteers. Int J Clin Pharm Ther & Tox Vol. 18 No. 7, 292-297, 1980.
2. Déclaration du fabricant, Astra Pharmaceutiques Canada Ltée.
3. Comerford, M.B. & Besterman, E.M.M. A Clinical Evaluation of Sustained Release Metoprolol Durules in the Treatment of Angina Pectoris. Clin Cardiol 5, 131-135, 1982.
4. Uusitalo, A.J. & Keyrilainen, O. Slow-Release Metoprolol in Angina Pectoris. Annals of Clin Res 11: 199-204, 1979.
5. Baird, M.G. et al. A Study of Efficacy, Tolerance and Compliance of Once-Daily Versus Twice-Daily Metoprolol (Betaloc®) in Hypertension. Clin & Invest Med Vol. 7 Iss. 2, 95-102, 1984.
6. Tuomilehto, J. & Nissinen, A. Experiences with Metoprolol Durules® A Slow-Release Formulation in Hypertension. J Int Med Res Vol. 8, 44, 1980.
7. Houtzagers, J.J.R. An Evaluation of the Effect and Effective Duration of Metoprolol Administered Once Daily in the Treatment of Angina Pectoris. Clin Ther Vol. 2 No. 4, 1979.

ACIM | PAAB CCPP

ASTRA | Astra Pharmaceutiques Canada Ltée
Mississauga, Ontario. L4Y 1M4

que la récidive naturelle de la maladie est de 75% annuellement.

L'indication du traitement de la maladie ulcéreuse est beaucoup mieux définie pour l'ulcère bulbaire. Une ulcération bulbaire en activité démontrée de préférence par endoscopie, peut être traitée par la cimétidine 300 mg q.i.d. pour six semaines. L'alternative serait la ranitidine 150 mg b.i.d. pour six semaines. Après traitement, on peut se contenter de discontinuer la médication et observer un patient asymptomatique. Lors d'une récidive après trois ou quatre mois, il est justifiable de répéter le même traitement sans procéder de nouveau aux investigations radiologiques ou endoscopiques si la symptomatologie est identique à celle que le patient présentait lors de la thérapie initiale. Une récidive en moins de trois mois appelle un traitement avec dosage thérapeutique de cimétidine ou de ranitidine et, par la suite, le maintien à une dose de 400 mg ou 600 mg h.s. de cimétidine ou 150 mg h.s. de ranitidine. Le patient peut continuer cette thérapie de façon indéfinie, mais s'il démontre une récidive ou une complication, on peut considérer que la maladie ulcéreuse est résistante au traitement médical et proposer une thérapie chirurgicale.

Si le patient demeure symptomatique après six semaines de traitement, on doit répéter l'examen endoscopique. En présence d'une lésion ulcéreuse guérie, le patient peut recevoir une dose de maintien et s'il devient asymptomatique, il est justifié de discontinuer la thérapie, après quelques mois. En cas de récidive, on conseille, à ce moment, de recourir à la chirurgie s'il n'y a pas d'autre mode de traitement disponible. Un patient peut demeurer symptomatique même si l'ulcération est guérie : ceci est difficile à expliquer. Il semble que la muqueuse bulbaire des patients ulcéreux est plus perméable à la diffusion de l'acide chlorhydrique et que les terminaisons nerveuses pariétales sensibilisées par l'inflammation, transmettent plus longtemps les sensations viscérales d'un ulcère récent ou d'une bulbite résiduelle. Cette symptomatologie de l'ulcère guéri a quand même tendance à s'atténuer et disparaître après un certain temps. Chez l'ulcéreux symptomatique après six semaines, on peut envisager une augmentation de la thérapie avec les agents pré-cités en ajoutant un anticholinergique au coucher. L'alternative serait d'utiliser le sucralfate pendant une période additionnelle de six semaines et considérer la thérapie chirurgicale seulement s'il y a résistance définitive.

Il est plus difficile d'émettre une opinion spécifique sur le traitement de l'ulcère gastrique. La fréquence des récidives de ce type n'est peut-être pas aussi élevée que pour l'ulcère bulbaire, mais demeure quand même significative et cette lésion guérit plus lentement. Une ulcération gastrique bénigne peut être traitée jusqu'à huit semaines avant de considérer un traitement chirurgical. Avec les contrôles endoscopiques et les nombreuses biopsies pratiquées par des spécialistes compétents, il faut s'assurer de la guérison complète et exclure une néoplasie. Des ulcérations secondaires peuvent être masquées cliniquement et même guérir sous l'influence des agents antagonistes des récepteurs H2. Le seul élément clinique essentiel, c'est la guérison endoscopique complète et la réépithalisation des lésions ulcéreuses gastriques après une période d'observation de six à huit semaines. Si au-delà de cette période de traitement l'ulcération persiste et s'il y a un doute qu'il puisse y avoir une néoplasie, il est impératif d'envisager une approche chirurgicale. Toutefois, plusieurs patients ont des conditions associées ou un âge avancé restreignant une telle agressivité pour tous dans ce genre de décision. L'ulcération caractéristique bénigne à l'endoscopie, dont les biopsies ne démontrent pas de néoplasie et dont la guérison est lente, va finalement guérir. Parmi celles qui persistent, seulement 3% s'avèrent être des foyers de néoplasie selon les études de contrôle par exérèse chirurgicale. Il apparaît excessif de s'en tenir à des protocoles rigides et d'intervenir automatiquement après des périodes d'observation de six à huit semaines pour tous les gens. Pour des raisons obscures, un petit pourcentage de lésions (de 10 à 15%) dues probablement à des causes multiples ne guérit pas avec les agents antagonistes des réceteurs H2 ou le sucralfate. Ces patients sont le plus souvent orientés vers la thérapie chirurgicale : à l'occasion l'examen histologique révèle la présence de cellules néoplasiques et on doit adopter la chirurgie en conséquence. On a souvent noté, en utilisant un deuxième agent pour une période additionnelle, que plusieurs de ces lésions finissent par guérir complètement. Il ne s'agit pas de vouloir être ultra-conservateur du traitement médical mais avec un peu de patience raisonnée, on peut réussir quand même à diminuer la fréquence de l'indication chirurgicale. Dans les cas où un doute clinique ou histologique existe, mieux vaut recourir plus précocément à la décision chirurgicale.

On reconnaît aux agents antagonistes des récepteurs H2, une accélération de la guérison d'un cratère ulcéreux. La plupart des études de l'ulcère bulbaire proclament une efficacité thérapeutique de plus de 80% atteignant même 90% de guérison dans les cas de la ranitidine. Par comparaison, un placebo réussit à guérir 55% environ de ces ulcéreux. Ces études permettaient, pour des raisons d'éthique, l'utilisation d'anti-acides pour le soulagement symptomatique des patients. Les patients au placebo consomment régulièrement deux fois plus d'anti-acides que les patients recevant un produit actif. Pour l'ulcère gastrique, on parvient à un taux de guérison de près de 70% après six semaines avec ces antagonistes H2. La guérison par placebo, dans les mêmes circonstances est d'environ 45%.

On constate donc que ces produits accélèrent la guérison des cratères ulcéreux mais ne semblent pas modifier l'évolution de la maladie ulcéreuse s'ils sont cessés. À la suite de l'utilisation très extensive de ces médicaments, on remarque une réduction de la fréquence du traitement chirurgical. Il est aussi probable qu'au cours des années futures, on constatera beaucoup moins de déformations cicatricielles post-ulcéreuses majeures lors des examens radiologiques et endoscopiques des ulcéreux.

En général, on obtient un excellent soulagement symptomatique des conditions acido-peptiques : l'ulcère duodénal, l'ulcère gastrique, le syndrome de Zollinger-Ellison et l'oesophagite de reflux. Pour cette dernière condition, les études cliniques n'ont pas démontré d'amélioration endoscopique et histologique très définitive. On considère que le traitement initial de l'oesophagite de reflux serait de recourir aux mesures anti-reflux habituelles, c'est-à-dire, le traitement de l'obésité, lorsque présente, et l'élévation de la tête du lit. Également, on suggère d'utiliser les anti-acides pour les cas qui ne sont pas très symptomatiques et de recourir aux agents antagonistes des récepteurs H2 seulement si la symptomatologie est résistante. L'efficacité du métoclopramide, de l'urécholine ou du

béthanécol n'a pas été scientifiquement prouvée.

Un dernier avantage des antagonistes H2 serait une diminution de l'absentéisme au travail consécutive à la maladie ulcéreuse symptomatique. Le patient voit rapidement une amélioration de son bien-être général et de son efficacité au travail. Ces derniers paramètres n'ont pas été bien évalués sur le plan scientifique, mais il n'y a pas beaucoup de doute que tout ceci puisse s'avérer véridique.

Effets indésirables des antagonistes H2

Les effets secondaires de la cimétidine sont bien connus. On en rapporte une fréquence d'environ 5% et la plupart sont mineurs et réversibles lorsqu'on cesse le médicament.

À la suite de la mise en marché de la cimétidine, une étude de 9 907 sujets traités a révélé des effets secondaires non-spécifiques : de la diarrhée (1%), des nausées et vomissements (0,8%), du prurit ou rash cutané (0,4%), des étourdissements (0,3%), de la céphalée (0,2%), de la constipation (0,2%), des gaz (0,2%), de la somnolence (0,2%), de la sécheresse de la bouche (0,1%) et des douleurs musculaires (0,1%). La gynécomastie notée à 0,2% dans ce groupe est le seul effet ayant une relation directe à l'administration de ce médicament et signifie que sur une base clinique les effets secondaires sont, le plus souvent, négligeables. Certains de ces effets sont reliés au blocage des récepteurs H2, d'autres sont vraisemblablement en relation avec la structure moléculaire du médicament.

On n'a rapporté aucun effet indésirable en relation avec l'utilisation de la ranitidine jusqu'à maintenant.

1) Système nerveux central

La toxicité la plus souvent rapportée est celle du système nerveux central. Le cerveau ne possède pas de récepteurs H2, mais la cimétidine à ce niveau, produirait une inhibition de la neuro-transmission de l'histamine ou une interférence avec les enképhalines endogènes. On associe une longue liste d'effets dans cette catégorie, soit la somnolence, la confusion, l'agitation, la léthargie, l'irritabilité, les hallucinations, quelques cas de convulsion et le language incohérent. Ces manifestations sont accentuées chez le patient âgé, ou en présence d'une maladie rénale ou hépatique. Le patient jeune, en santé, est à l'abri de ces manifestations. Cette toxicité est très faible lors des essais cliniques contrôlés à cause de la sélectivité des patients, mais avec la diffusion universelle de la cimétidine, on la remarque de plus en plus chez les patients âgés. Cette dernière catégorie de patients représente la majorité des patients des milieux hospitaliers et des unités de soins intensifs recevant de la cimétidine. Cette toxicité est quand même restreinte (0,2%) si on considère les millions de gens qui ont reçu ce produit. L'aternative désirable serait la possibilité d'utiliser la ranitidine chez les patients âgés puisque de tels effets n'ont pas été rapportés avec ce produit.

2) Fonction hématologique

Les modifications hématologiques en relation avec l'utilisation de la cimétidine ont été très bien diffusées. Une surveillance étroite de la formule sanguine s'est avérée nécessaire par suite des expériences initiales avec la métiamide. Cependant, des études isotopiques démontrent que la cimétidine n'est pas captée par les éléments précurseurs de la moelle osseuse et aucune des études cliniques bien suivies n'a démontré une toxicité significative sur la moelle osseuse : ceci a été bien accepté par la FDA (Food and Drug Administration). On a rapporté des cas isolés de granulocytopénie, de thrombocytopénie et de pancytopénie. On remarque surtout des leucopénies. La réduction des globules blancs est en général légère ou modérée, mais si elle est inférieure à 2 000/mm^2, on suggère de cesser le médicament. Cet effet est rapidement réversible. Un cas d'anémie aplastique fatale a été rapporté ; ce patient ne recevait pas uniquement de la cimétidine, mais beaucoup d'autres produits et il était également effecté de maladies excessivement sérieuses. Il n'est pas impossible qu'une manifestation idiosyncrasique puisse se manifester par une anémie aplastique. Le fait que la cimétidine soit utilisée à profusion assure que ceci va potentiellement se reproduire.

3) Fonction rénale

On constate parfois une augmentation de la créatinine mais, le plus souvent, pas au-dessus de 2mg%. Cet effet est réversible avec la cessation de la cimétidine. Ceci serait par compétition avec la créatinine pour l'excrétion rénale du produit. En général, cette modification ne requiert pas la cessation du traitement lorsque celui-ci est indiqué. Trois cas de néphrite interstitielle aiguë ont été confirmés par biopsie et également par "rechallenge". Ces cas exceptionnels présentent de la fièvre, des malaises généraux, de l'éosinophilie et une diminution de la fonction rénale. Cette réaction est totalement réversible et serait en relation avec une idiosyncrasie ou une hypersensibilité.

4) Système endocrinien

Parmi les modifications endocriniennes reliées à l'utilisation de la cimétidine, l'effet le plus connu et le plus diffusé est la gynécomastie, surtout chez les patients atteints du syndrome de Zollinger-Ellison : ceux-ci doivent recevoir des doses thérapeutiques de façon prolongée. Certaines de ces gynécomasties sont plutôt en relation avec le gain de poids par suite du contrôle de la maladie ulcéreuse, d'une amélioration de l'appétit et du bien-être. La gynécomastie peut être unilatérale et douloureuse. Cet effet n'est pas dangereux : il est, tout au plus, gênant pour le malade. Il ne semble pas s'agir d'un effet du blocage des récepteurs H2, mais plutôt d'un effet secondaire relié à la structure moléculaire de la cimétidine puisqu'il n'a pas été décrit avec la ranitidine. Plus récemment toutefois, la littérature allemande rapporte aussi la gynécomastie en relation avec la ranitidine. La gynécomastie n'est pas reliée aux fluctuations de la prolactine. La cimétidine per os n'engendre pas de modification de la prolactine sérique : cette dernière survient uniquement après administration endo-veineuse de ce produit. On reconnaît à la cimétidine un faible effet anti-androgénique. La gynécomastie serait causée par un blocage des récepteurs médiants la suppression androgénique normale de la réponse de la glande mammaire au niveau sanguin normal d'oestroènes des gonadotropines et de la prolactine. En dehors de cette gynécomastie, l'évidence en faveur d'autres manifestations anti-androgéniques chez l'homme est plutôt faible. On a beaucoup discuté de la diminution de la libido, mais la relation de cause à effet pour celle-ci est difficile à établir. On a décrit une diminution de la libido chez seulement trois des 9 907 patients de l'étude mentionnée déjà. Quelques patients mentionnent, au questionnaire clinique, une diminution de leur libido. Il s'agit de prononcer ce mot pour que plusieurs commencent à s'en préoccuper. Il faut également mentionner que le patient ul-

céreux est labile sur plusieurs plans et constate souvent une atténuation de sa libido. Des études animales de la spermatogenèse mentionnent une diminution du volume de la prostate, des glandes séminales ainsi que du compte spermatique. Les études contrôlées chez l'humain n'ont rien documenté de définitif à cet effet. Il n'y a donc pas lieu de croire que l'utilisation de la cimétidine produise des effets néfastes dans la sphère sexuelle et endocrinienne. Tous les dosages endocriniens des hormones mâles ou femelles se sont avérés normaux.

5) Système cardio-vasculaire

On admet la présence des récepteurs H2 au niveau des oreillettes et de certains vaisseaux périphériques : ceci peut favoriser des effets ionotropiques et chronotropiques sur le myocarde et une dilatation des vaisseaux périphériques. Cet effet serait purement physiologique. On a constaté en clinique quelques cas de bradycardie, mais la plupart de ces patients avait une maladie cardiaque artériosclérotique sous-jacente. Aucun effet cardio-vasculaire important n'a été noté par l'utilisation endoveineuse de ce produit. Chez certains patients très malades qui ont reçu 200 mg en injection intra-veineuse rapide, c'est-à-dire en moins de quatre minutes, on a décrit deux cas d'hypotension, deux cas d'arrêts sinusaux et trois cas d'arrêt cardiaque. Jamais ces effets n'ont été rapportés avec l'utilisation orale. On recommande donc la plus grande prudence dans le temps d'injection de ce produit par voie endoveineuse.

6) Fonction hépatique

Deux cas d'hépatite toxique avec nécrose centro-lobulaire ont été prouvés histologiquement et confirmés par le "rechallenge" médicamenteux. Ceci semble être une manifestation d'idiosyncrasie ou d'hypersensibilité ; dans les deux cas, il y a eu une réversibilité complète des dommages. Également, on a décrit quelques cas de cholestase chez les enfants recevant ce produit.

7) Fonction immunologique

On reconnaît une toxicité immunologique potentielle à la cimétidine. Il existe des récepteurs H2 dans le lymphocyte T suppresseur dépendant du thymus. Un blocage à ce niveau augmente l'immunité cellulaire et diminue la réactivité aux tests cutanés. Ceci, pour l'instant, apparaît très intéressant et demeure à vérifier sur une base plus scientifique. La cimétidine pourrait modifier la réponse immunitaire en cours de traitement des néoplasies : ce domaine demeure pour l'instant tout à fait expérimental.

8) Interférence médicamenteuse

L'inter-action médicamenteuse décrite plus récemment et imputée à la cimétidine est d'une importance majeure. Cette substance inhibe le métabolisme médicamenteux microsomal et diminue la clearance de la warfarine, du diazépan, du chlordiazépoxide, du phénytoin et de la théophylline. Dautres produits dont la digitale et le propranolol sont aussi impliqués. Cette interférence se produit au site du cytochrome P450 ; ce n'est pas un effet inhibiteur des récepteurs H2 puisqu'on ne la retrouve pas avec la ranitidine. Le fait que la cimétidine interfère avec ces substances utilisées de façon courante en clinique nécessite que ces mécanismes soient bien reconnus de tous les cliniciens. Il peut s'avérer nécessaire de vérifier par contrôles pharmacodynamiques, dans certains cas, les doses de ces médicaments. Ceci s'avère surtout vrai dans le cas où l'index thérapeutique est étroit comme pour le phénytoin et la théophylline. En ce qui concerne la digitale et le propranolol, il y a également en plus de l'interférence microsomale, une diminution du flot sanguin au niveau hépatique provoquée par la cimétidine : ceci produit un retard dans l'extraction hépatique des substances métabolisées à ce niveau. D'autres inter-actions médicamenteuses sont prévisibles avec la morphine, la lidocaïne et les agents bloqueurs bêta-adrénergiques.

Antagonistes H2 et cancer gastrique

Deux questions principales doivent être envisagées à ce chapitre depuis l'apparition de ces substances à l'arsenal thérapeutique courant.

1° Est-ce que ces produits peuvent causer la guérison partielle ou complète d'un ulcère gastrique malin, masquer le diagnostic et retarder un traitement approprié?

Il a été bien démontré que des ulcères secondaires parfois douloureux peuvent accompagner le développement d'une lésion tumorale épithéliale ou d'un lymphone gastrique. Les antagonistes H2 suppriment l'acidité présente quoique diminuée avec des lésions tumorales gastriques et favorisent le soulagement et la guérison de ces ulcérations secondaires ; la lésion primaire néoplasique continue d'évoluer. Il est donc nécessaire de bien établir un diagnostic et de procéder à des biopsies multiples au niveau des lésions gastriques dans tous les cas pour s'assurer que nous n'avons pas à faire face à une telle situation. Il faut redoubler de prudence et insister pour un contrôle endoscopique de toutes lésions gastriques et faire de nouvelles biopsies après une période raisonnable de traitement de six à huit semaines au maximum même si le patient est nettement amélioré et si toute la symptomatologie est disparue.

2° La deuxième question est plutôt reliée à l'utilisation de la cimétidine. Est-ce que ce produit peut causer un cancer ?

À cette question se greffent deux hypothèses. La première hypothèse c'est que la cimétidine est transformée en hydrozo-cimétidine donc une substance nitrozaminée potentiellement mutagénique et carcinogène. Ceci a été démontré sur une base uniquement expérimentale avec ce type de substance et on n'a jamais pu reproduire des tumeurs avec la nitrozo-cimétidine elle-même. Dans les quelques cas publiés proposants une relation entre un cancer gastrique et la cimétidine, il s'agit vraisemblablement de lésions originalement néoplasiques non diagnostiquées de façon adéquate et traitées avec ce produit sans guérison satisfaisante.

La deuxième hypothèse, c'est le fait que la cimétidine ou la ranitidine provoque une hypochloridrie et favorise une flore bactérienne gastrique produisant des substances nitrozaminées. Ces substances peuvent provenir de la salive et également de certains produits de la diète. Les études cliniques de la cimétidine révèlent effectivement, lors de l'élévation du pH, une augmentation des substances N-nitrozaminées et des nitrites dans les sécrétions gastriques. Toutefois, on n'a jamais pu reproduire une achloridrie complète ou une augmentation significative de la flore bactérienne avec les dosages courants. La durée d'utilisation de ce produit n'a pas encore été assez longue pour qu'on puisse répondre de façon définitive à cette question. Mieux vaut garder un certain doute quant à la sagesse de supprimer l'acidité de plus en plus et pour

plus longtemps. Cet aspect devra être retenu lors de l'utilisation de substances plus fortes et d'actions plus prolongées, ce vers quoi on semble s'orienter dans le domaine des antagonistes H2. Le fait que la cimétidine et la ranitidine produisent actuellement une élévation intermittente du pH de 24 heures, avec des périodes de faible sécrétion gastrique mais probablement suffisante pour neutraliser l'effet des substances nitrozaminées et pour tenir en échec la flore bactérienne, donne en quelque sorte une bonne sécurité. Il apparaît satisfaisant d'atténuer la sécrétion basale, la sécrétion stimulée par les repas et la sécrétion gastrique nocturne tout en laissant une faible sécrétion acide. Ceci permet le soulagement symptomatique et la guérison plus rapide des lésions ulcéreuses gastriques et duodénales. La dose de maintien éloigne la récidive de façon efficace pour une forte proportion de personnes souffrant de maladie ulcéreuse.

Conclusion

Cette révision du mécanisme d'action de la cimétidine et de la ranitidine, agents antagonistes des récepteurs H2, de l'utilisation clinique de ces produits en pratique courante et des effets secondaires rarement graves, réversibles, et reliés en prédominance à l'utilisation de la cimétidine, nous a permis de constater que ces produits sont très efficaces pour accélérer la guérison d'une activité ulcéreuse duodénale mais aussi gastrique. Ces médicaments favorisent un soulagement symptomatique de ces conditions acido-peptiques mais aussi souvent de l'oesophagite de reflux lorsque le patient n'est pas soulagé par les mesures anti-reflux et les anti-acides. Ces produits sont des agents de choix pour le traitement des cas exceptionnels de syndrome de Zollinger-Ellison.

La prescription abusive de ces substances par les médecins en général et l'utilisation désordonnée par les patients dépassent de beaucoup les indications pour lesquelles ces produits ont été proposés et acceptés comme efficaces. Ceci est responsable d'une accentuation injustifiée des coûts dans les programmes de santé. Il appartient au médecin de prendre ses responsabilités sur le plan humanitaire et social, de bien voir à documenter les lésions et préciser les diagnostiques et de bien vérifier les indications thérapeutiques. Il lui faudra choisir un mode de traitement approprié tout en considérant les avantages des bénéfices comparés aux coûts des différentes modalités de traitement adapté à la situation particulière de chacun des patients.

Une observation continue en cours de traitement lui permettra de détecter les effets indésirables, de modifier la thérapie et de ne pas considérer les antagonistes H2 comme une panacée. L'efficacité thérapeutique de ces produits est universellement reconnue mais elle n'est pas absolue. Il faut apprendre à s'en servir judicieusement.

Summary

This article revises the mechanism of action of cimetidine and ranitidine H2-receptor antagonists.

Clinical use of these products has shown a very good therapeutic healing of gastric and duodenal ulcer and most significant side effects have been related to cimetidine so far.

These drugs also favor a symptomatic relief of acidopeptic conditions including peptic reflux esophagitis that is not relieved by antacid and anti-reflux measures : they are first choice agents for the medical treatment of the rare occurence of the Zollinger-Ellison syndrome.

However, abusive prescription by all physicians and misuse of this type of drugs by the general population, do not respect the precise indications for which they have been accepted as efficient at the therapeutic level by the official health commissions. This has lead to a major and injustified financial impact on the National Health Program.

Every physician should be more involved in such humanitary and social responsabilities and should document with precision the clinical diagnosis before deciding to prescribe H2-receptor antagonist agents. He should evaluate the advantages, side effects, and the cost of each modality of treatment that could differ from one patient to an other.

Close clinical supervision by the physician during the treatment period would allow him to evaluate the therapeutic efficacy, to detect early possible side effects and to modify the treatment approach that would benefit each patient.

The H2-receptor agent is not "a miracle drug". It is very efficient and a very great discovery when properly prescribed.

Bibliographie

1.Freston J.W. : Cimetidine I. Developments, Pharmacology and efficacy. Ann. Int. Med., 1982 ; 97 : 573-580.

2.Freston J.W. : Cimetidine II, Adverse reactions and pattern of use. Ann. Int. Med., 1982 ; 97 : 728-734.

3.Black J.W., Duncan W.A.M., Durant G.J., Gauellin C.R., Parsons M.E. : Definition and antagonism of histamine H2-receptors. Nature, 1982 ; 236 : 385-390.

4.Brimblecombe R.W., Duncan W.A.M., Durant G.J. et coll. : Characterization and development of cimetidine as a histamine H2-receptor antagonist. Gastroenterology, 1978 ; 74 : 339-347.

5.Dowschke W., Lux G., Dowschke S. : Furan H2-antagonist ranitidine inhibits pentagastrin stimulated gastric secretion stronger than cimetidine. Gastroenterology, 1980 ; 79 : 1267-1271.

6.Preston W.L., Barnett G., Feldman M., Richardson C.T. : Reduction of 24-hour gastric acidity with combination drug therapy in patients with duodenal ulcer. Gastroenterology, 1979 ; 77 : 1015-1020.

7.McGuigan J.E. : A consideration of the adverse effects of cimetidine. Gastroenterology, 1981 ; 80 : 181-192.

8.Binder H.J., Cocco A., Crossley R.J. et coll. : Cimetidine in the treatment of duodenal ulcer : a multicenter double-blind study. Gastroenterology, 1978 ; 74 : 180-188.

9.Wamsburg A., Müller-Lissner S.A., Vogel E. et coll. : Predictors of duodenal ulcer healing and relapse. Gastroenterology, 1981 ; 81 : 1061-1067.

10.Langman G., Walan A. : Maintenance treatment of recurrent peptic ulcer by cimetidine. Lancet, 1978 ; 1 : 403-407.

11.Korman M.G., Hetzel D.J., Hansky J., Sherman J.C., Don G. : Relapse of duodenal ulcer after cessation of long term cimetidine treatment. Dig. Dis. Sc., 1980 ; 25 : 81-91.

12.Bardhan K.D., Saul D.M., Edwards J.L. et coll. : Double-blind comparison of cimetidine and lacebo in the maintenance of healing in chronic duodenal ulcer. Gut, 1979 ; 20 : 158-162.

13.Freston J.W. : Cimetidine in the treatment of gastric ulcer : review and commentary. Gastroenterology, 1978 ; 74 : 426-430.

14.Isenberg J., Elashoff J., Sandersfeld M., Peterson W. : Double-blind comparison of cimetidine and low-dose antacid versus placebo in the healing of benign gastric ulcer (abstract). Gastroenterology, 1982 ; 82 : 1090.

15.McCarthy D.M. : Report on the United States experience with cimetidine in Zollinger-Ellison syndrome and other hypersecretory states. Gastroenterology 1979 ; 74 : 453-458.

16.Basso N., Bagarini M., Materia A., Fiorani S., Lunardi P., Speranza V. : Cimetidine and antacid prophylaxis of acute upper gastrointestinal bleeding in high risk patients : controlled, randomized trial. Amer. J. Surg., 1981 ; 141 : 339-341.

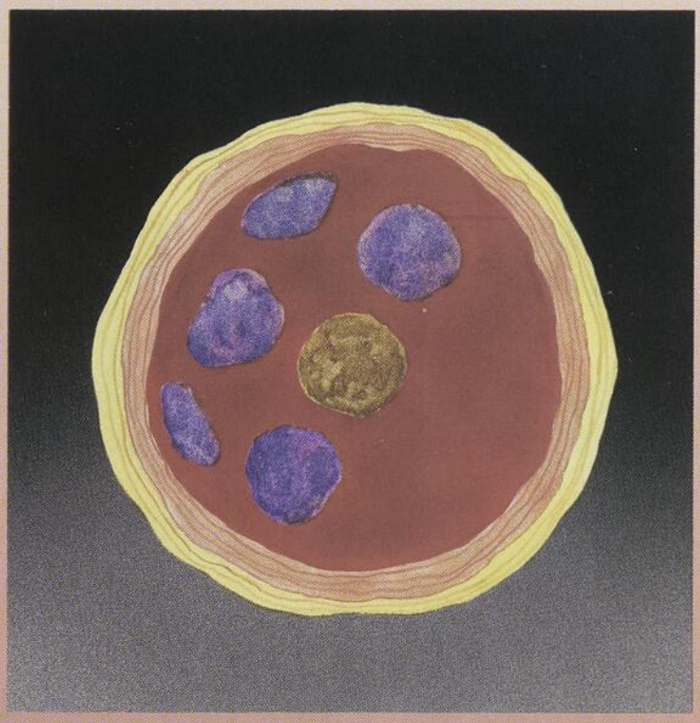
17.Priebe H.J., Skillman J.J., Bushnell L.S., Lung P.C., Silen W. : Antacid versus cimetidine in preventing acute gastrointestinal bleeding : a randomized rial in 25 critically ill patients. N. Eng. J. Med., 1980 ; 302 : 426-430.

18.Bright-Asare P., El-Bassoussi M. : Cimetidine, metoclopramide or placebo in the treatment of symptomatic gastroesophageal reflux. J. Clin. Gastroenterology, 1980 ; 2 : 149-156.

19.Kruss D.M., Littman A. : Safety of cimetidine. Gastroenterology, 1978 ; 74 : 478-483.

20.Gifford L.M., Aengle M.E., Myerson R.M., Taunembaum P.J. : Cimetidine post-market out patient surveillance program : interim report on phase 1. JAMA, 1980 ; 243 : 1532-1535.

▶ page 1023



Quand les taux lipidiques anormaux accentuent le risque[1]...

NOUVEAU

Lopid*

(gemfibrozil)

L'unique régulateur lipidique offrant l'avantage des HDL[1]

EFFICACITÉ ÉPROUVÉE DANS DES ÉTUDES MULTICENTRIQUES[2]

◂ Chez les patients de type IV ▸

Lopid a diminué les triglycérides de 40%

Lopid a augmenté le cholestérol-HDL de 17,4%

Lopid a amélioré le rapport cholestérol-HDL de 23%

Lopid a aussi diminué le taux de cholestérol-LDL

Régularise les taux lipidiques anormaux[2]

Un agent nouveau et distinct qui régularise la dyslipidémie de type IV; le nouveau LOPID* (gemfibrozil) normalise les taux lipidiques et lipoprotéiques de façon très efficace. Par contre LOPID* n'affecte pas les taux normaux.

Diminue les taux élevés des triglycérides et du cholestérol-LDL

Augmente les taux anormalement faibles des lipoprotéines de haute densité (HDL)

Améliore le rapport cholestérol-HDL/cholestérol sérique total

Particulièrement utile chez les patients à risque

LOPID* diminue efficacement le cholestérol sérique, un facteur de risque reconnu[3]. En même temps, LOPID* hausse l'importante fraction HDL à un niveau protecteur.[1]

Aucune réaction indésirable sérieuse

Des études cliniques rigoureusement contrôlées, dont une étude post-thérapeutique de 5 années[3], ont confirmé la bonne tolérance des malades au LOPID*. En effet, même à des doses s'élevant jusqu'à 1600 mg/jour, LOPID* n'a occasionné qu'une faible fréquence d'effets secondaires; et quand des réactions indésirables se sont produites, celles-ci se sont avérées réversibles après diminution de la dose ou arrêt du traitement[5].

Aussi on a observé une importante caractéristique de LOPID*: son faible potentiel lithogénique. D'après des études multicentriques, le risque de formation de calculs biliaires chez les patients traités au LOPID* n'est pas plus grand que dans la population en général.

Posologie biquotidienne pratique

Grâce à sa commode posologie biquotidienne de deux capsules dosées à 300 mg b.i.d., LOPID* favorise la fidélité au traitement.

NOUVEAU

Lopid*

(gemfibrozil)

Le régulateur lipidique offrant l'avantage des HDL.

NOUVEAU

Lopid*

(gemfibrozil)

Capsules à 300 mg

Le régulateur lipidique offrant l'avantage des HDL.

- Normalise les taux lipidiques et lipoprotéiques de façon très efficace
- Bien toléré en traitement prolongé
- Excellente fidélité au traitement

Posologie : deux capsules à 300 mg b.i.d.

Références : 1. Glueck, C., Influence of gemfibrozil on high density lipoproteins, The Am J of Cardiology, 52(4), 31B, 1983. 2. Lopid* Monographie du produit. 3. Gordon, T. et al, High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease : The Framingham Study. Am J Med 62 : 707-714, 1977. 4. Hodges, R., Marcus E., Safety of gemfibrozil (Lopid*) in clinical use. *Research and Clinical Forums* 4(2) : 35-40, 1982. 5. Lewis, J.E., Long-term use of gemfibrozil (Lopid*) in the treatment of dyslipidemia, *Angiology*, 33(9), 603, 1982.

PARKE-DAVIS

Parke-Davis Canada Inc., Scarborough, Ontario

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

Le traitement médical de la lithiase biliaire cholestérolique

Gilles Pomier-Layrargues[1]

Résumé

Le traitement médical de la lithiase biliaire par les acides biliaires (acide chenodeoxycholique ou acide ursodeoxycholique), proposé avec enthousiasme il y a plus de 10 ans, s'est révélé décevant avec le temps. En effet l'un ou l'autre de ces 2 acides biliaires ne peut dissoudre la lithiase vésiculaire cholestérolique que chez 20 à 40% de patients très sélectionnés : lithiase asymptomatique, calculs radiotransparents, vésicule fonctionnelle à la cholécystographie. La fréquence des récidives à l'arrêt du traitement est telle que le médicament devrait être prescrit de manière indéfinie, avec des effets secondaires possibles notamment hépatiques et digestifs. Ceci implique une surveillance médicale et radiologique prolongée et donc des coûts importants. D'autre part la lithiase non compliquée est souvent très bien tolérée, et lorsqu'une complication survient, le traitement chirurgical est efficace et sans problème. Le traitement médical par les acides biliaires ne semble donc actuellement indiqué que chez des patients refusant l'opération chirurgicale, ou présentant un risque chirurgical élevé. L'acide ursodeoxycholique, qui a moins d'effets secondaires que l'acide chenodeoxycholique, devrait alors être utilisé à dose optimale (10 - 12 mg/kg/jour). Il est possible que l'addition de nouvelles substances et de mesures diététiques puisse à l'avenir élargir ces indications.

La lithiase vésiculaire est une affection très fréquente : 20 millions de personnes aux États-Unis, 300 millions dans le monde[1]. 75% des calculs sont cholestéroliques ; 80% d'entre eux sont cholestéroliques purs. Les patients ayant une lithiase cholestérolique sécrètent une bile dont la composition est anormale ; un excès de cholestérol biliaire par rapport aux acides biliares et aux phospholipides entraîne la formation de cristaux de cholestérol puis de calculs cholestéroliques. L'administration orale de sels biliaires devrait donc pouvoir normaliser la composition de la bile, permettre la solubilisation complète du cholestérol biliaire et dissoudre les calculs cholestéroliques. Le traitement par un mélange d'acides biliaires a été proposé pour la première fois en 1937[2] puis en 1957[3]. En 1972, Danzinger[4] a rapporté la disparition de calculs cholestéroliques chez quelques patients traités par l'acide chenodeoxycholique (ACDC). Depuis 11 ans, de nombreux auteurs ont étudié l'efficacité de l'ACDC et d'un dérivé, l'acide ursodeoxycholique (AUDC) sur la lithiase cholestérolique. L'interprétation des très nombreux résultats et la définition des indications réelles du traitement ne sont possibles qu'après une analyse très critique de la littérature.

Analyse de la littérature

Le critère d'efficacité est la disparition totale des calculs. La simple diminution de taille des lithiases ne peut être considérée comme un succès du traitement. Elle pourrait même être dangereuse en augmentant le risque de migration dans le cholédoque.

Traitement par l'ACDC

L'étude la plus importante est une étude multicentrique américaine randomisée publiée en 1981[5]. Les auteurs ont comparé chez 916 patients, 3 types de traitements administrés en double insu : un groupe a reçu 750 mg/jour de ACDC, un autre 375 mg/jour, un troisième un placebo. Les critères d'exclusion étaient nombreux : lithiase radio-opaque, vésicule exclue à la cholécystographie orale, obésité majeure (≥ 200% du poids idéal), femmes en période d'activité génitale sans stérilet, patientes prenant des contraceptifs oraux, des barbituriques, des anticholinergiques, des hypolipémiants ; patients ayant eu une colique hépatique ou une cholécystite moins d'un mois avant l'inclusion dans l'étude ; patients

1) M.D., adjoint de recherche, service d'hépatologie et Centre de recherches cliniques, département de médecine, hôpital Saint-Luc et Université de Montréal. Chercheur-boursier de la Fondation Monat.

Tirés à part :
Dr Gilles Pomier-Layrargues, Centre de recherches cliniques, hôpital Saint-Luc, 1058, rue Saint-Denis, Montréal (Québec) H2X 3J4.

Article reçu le : *14.12.83*
Avis du comité de lecture le : *16.2.84*
Acceptation définitive le : *8.3.84*

ayant eu une pancréatite, un ictère, une cholangite, une lithiase cholédocienne, des transaminases élevées (> 10% de la normale), une hypercholestérolémie ; enfin tous les patients souffrant d'une maladie hépatique, ou d'une maladie respiratoire, cardiaque ou rénale grave. La disparition des calculs a été jugée sur des cholécystographies orales répétées. Il s'agit donc là d'un groupe très sélectionné. 15,6% des patients avaient été exclus au cours de l'étude en raison d'un manque de "compliance", de complications liées à la lithiase ou au traitement.

Après deux ans de traitement, le ou les calculs ont disparu chez 13,5% des patients prenant 750 mg/jour de ACDC, 5,2% à 375 mg/jour, et 0,8% chez les placebo. La dissolution des calculs a été plus fréquente chez les femmes, les patients maigres, ceux qui avaient des calculs flottants, petits (< 1,7 mm) ou un cholestérol plasmatique à la limite supérieure de la normale (> 227 mg/dl). Les effets secondaires ont été les suivants : cytolyse hépatique le plus souvent transitoire avec des lésions minimes à la biopsie dans 3% des cas ; diarrhée en rapport avec la dose, disparaissant lorsque la posologie du médicament était abaissée ; augmentation modérée des VLDL. La publication de cette étude a été suivie d'éditoriaux pessimistes[6,7] concluant que le traitement médical de la lithiase biliaire cholestérolique n'avait que peu ou pas d'indications. D'autres auteurs étaient plus optimistes[8] : la plus forte dose d'ACDC employée dans cette étude (750mg/kg) était trop faible par rapport à la dose optimale de 15 mg/kg/jour recommandée par plusieurs depuis 1975[9,10] et donc l'efficacité de ce traitement était probablement sous estimée. Quoi qu'il en soit, même à des doses de 15 mg/kg/jour pendant 2 ans, les calculs ne sont dissous que dans 20 - 30% des cas. D'autre part, lorsqu'on arrête le traitement après dissolution totale des lithiases, les calculs réapparaissent dans 40% des cas, le plus souvent dans les 2 ans[11]. Ceci démontre qu'un traitement prolongé est nécessaire.

Traitement par l'AUDC

L'AUDC est utilisé depuis 1975[12]. En 1980, des auteurs japonais ont rapporté les résultats d'une étude coopérative portant sur 151 patients. Ils étaient divisés en 3 groupes recevant 600 mg/jour d'AUDC, 150 mg/jour et du placebo[13]. Les critères d'inclusion et la surveillance radiologique étaient les mêmes que ceux de l'étude américaine sur l'ACDC. 79 patients ont été exclus de l'étude pour diverses raisons. Après 6 à 12 mois de traitement, les lithiases ont disparu dans 8,7% des cas (150 mg/jour) et 24% des cas (600 mg/jour). L'efficacité la plus importante a été notée dans le sous groupe de patients avec des calculs flottants, de taille inférieure à 15 mm de diamètre, prenant 600 mg/jour d'AUDC. Les effets secondaires ont été exceptionnels : 2 cas de cytolyse transitoire, 3 épisodes diarrhéiques résolutifs.

Une revue fait le point sur le rôle de l'AUDC comme traitement de la lithiase biliaire d'après l'étude des nombreuses publications récentes[14]. Elle confirme que cet acide biliaire est efficace dans 20 - 30% des cas dans un délai de 1 à 2 ans à des doses de 10 - 12 mg/kg/jour. Il n'a pas ou peu d'effets secondaires mais son usage est limité par les mêmes restrictions que pour l'ACDC.

Plus récemment un groupe d'auteurs italiens a comparé l'effet de l'ACDC (7-8 mg/kg/jour et 14-15 mg/kg/jour) à celui de l'AUDC (7-8 mg/kg/jour et 14-15 mg/kg/jour) dans un groupe de 223 patients[15]. L'efficacité des 2 médicaments est identique, plus importante avec la posologie la plus élevée. Il semble que la dissolution soit plus rapide avec l'AUDC qui n'a pas d'effets secondaires.

Commentaires

Le concept de traitement médical de la lithiase biliaire est théoriquement très séduisant. Cependant, à la lumière de la littérature, il convient de se demander si la lithiase biliaire asymptomatique présente un risque significatif de complications et quelle est la valeur du traitement conventionnel d'une lithiase compliquée. Il sera donc alors possible de déterminer les indications réelles du traitement par les acides biliaires.

Histoire naturelle de la lithiase biliaire asymptomatique

La majorité des lithiases biliaires sont asymptomatiques. Leur histoire naturelle a été controversée, cependant, l'ensemble des auteurs s'accordent actuellement pour dire qu'elle est le plus souvent bénigne. Gracie et coll.[16] rapportent l'évolution de 123 patients atteints de lithiase vésiculaire non compliquée, suivis de manière prospective sur une période de 20 ans. 16/123 patients ont eu au cours de l'évolution, une ou plusieurs coliques hépatiques avec 3 complications (1 pancréatite, 2 cholécystites). Le traitement chirurgical de ces patients a été simple. 35 autres patients ont eu, à leur demande, une cholécystectomie prophylactique sans complications. Il ressort que la probabilité d'apparition d'une complication chez un patient atteint de lithiase vésicule asymptomatique est de 10% à 5 ans, 15% à 10 ans et 18% à 15-20 ans. Les auteurs concluent : "Innocent gallstone is not a myth." Ces résultats ne peuvent cependant pas être extrapolés à la population générale car les patients étudiés étaient des Américains de race blanche et le plus souvent des hommes.

Ainsi le traitement médical de la lithiase biliaire ne serait justifié que pour le groupe de patients susceptibles de présenter une complication au cours de son évolution. Cependant il est actuellement impossible d'identifier ces patients.

Traitement conventionnel de la lithiase biliaire symptomatique

Il est chirurgical sauf s'il existe un état morbide rendant l'opération dangereuse. La cholécystectomie pour lithiase est une opération définitive sur la maladie lithiasique et relativement bénigne[17] ; le taux de mortalité est de 0,4% (0,8% chez les patients de 50 ans et plus, 0,08% chez les patients de 50 ans et moins). Le traitement médical de la lithiase biliaire symptomatique ne serait donc à proposer que chez les patients, âgés, à haut risque chirurgical. Or ce type de traitement n'a été évalué que chez des patients asymptomatiques ou peu symptomatiques et la plupart des études ont exclu ceux qui avaient un maladie hépatique, cardia-

Tableau I

Caractéristiques des patients qui répondront au traitement médical

Asymptomatiques ou peu symptomatiques
Bonne "compliance"
Lithiase
• radiotransparente
• cholestérolique pure
• multiples et flottantes
• inférieure à 1,5 cm
Vésicule fonctionnelle
Absence d'obésité
Absence de maladie hépatique
Stérilet chez les patients fertiles
Cholestérol à la limite supérieure de la normale

que, rénale ou respiratoire grave. Les acides biliaires ne sont efficaces qu'au bout d'un délai souvent trop long pour la lithiase déjà compliquée.

Indications du traitement médical de la lithiase biliaire

On ne peut à ce jour que définir la place du traitement dans le groupe de patients sélectionnés qui ont fait l'objet des études sur l'ACDC et l'AUDC. Ainsi Pellegrini et coll. (résultats non publiés) rapportent que parmi 100 patients admis pour cholécystectomie, seuls 15% n'auraient eu aucune contre-indication au traitement. Il faut d'autre part se rappeler que ce traitement n'est efficace que chez environ 20 - 40% des patients, qu'il doit être maintenu de façon prolongée, qu'il réclame une surveillance médicale et radiologique au long cours, et que son coût est très élevé (environ 1 300 $ par patient et par an)[18]. La toxicité n'est pas encore bien connue surtout si le traitement doit être de longue durée. L'hépatotoxicité de l'ACDC est bien démontrée chez l'animal ; chez l'homme par contre, l'ACDC n'entraîne chez une minorité de patients qu'une cytolyse le plus souvent sans conséquence ; par contre l'étude de biopsies avant et après 2 ans de traitement par l'ACDC[19] suggère que ce traitement est probablement responsable d'une cholestaste intrahépatique. On ne sait pas si ces lésions peuvent conduire à une atteinte hépatique plus grave avec le temps. Pour l'instant, il n'a pas été rapporté d'hépatotoxicité significative de l'AUDC chez l'homme. D'autre part, l'augmentation des VLDL constatée chez les patients de l'étude coopérative américaine[5] peut faire craindre une action atherogène de l'ACDC à long terme. Par contre, la diarrhée provoquée par l'ACDC apparaît reliée à la dose et bénigne. On peut donc recommander aux patients présentant les caractéristiques décrites dans le tableau I et qui refuseraient une opération chirurgicale en cas de complication évolutive, ou dont le risque chirurgical en face d'une complication serait trop élevé, un traitement médical, de préférence par l'AUDC.

Cependant, il est souhaitable que dans l'avenir, des études ultérieures comparent l'ACDC ou l'AUDC, isolés ou associés à d'autres substances ou des manipulations diététiques (amaigrissement, diète riche en fibres) chez des patients asymptomatiques et même symptomatiques mais à risque chirurgical élevé. Il sera peut-être alors possible d'élargir les indications du traitement médical de la lithiase biliaire. Pour l'instant la décision est souvent individuelle en fonction du médecin et/ou du patient comme l'illustre très bien le récent éditorial de Donaldson[20].

Summary

Biliary acids (chenodeoxycholic acid and ursodeoxycholic acid) have been proposed as a medical treatment of cholesterol gallstones ten years ago. But, up to now, this treatment has not fulfilled initial expectations as evidenced by several recent reports. Dissolution of cholesterol gallstones occurred only in 20 - 40% of highly selected patients with silent and radiolucent gallstones and a functional gallblader. Significant side effects were observed, namely diarrhea and hepatotoxicity. There is a high rate of gallstone recurrence after withdrawal of treatment ; so medical treatment would need to be prescribed almost indefinitely. Moreover patients would need a long term medical and radologic follow-up, resulting in elevated costs. When silent gallstones become symptomatic, surgery is a safe and efficient treatment. Therefore, medical treatment should only be proposed to symptomatic patients who refuse surgery or with prohibitive operative risk. Presently, ursodeoxycholic acid (10 - 12 mg/kg/day) appears to be the agent of choice in such selected patients. New cholesterol gallstone dissolving agents together with dietary manipulations could possibly improve these disappointed results.

Bibliographie

1.Friedman G.D., Kannel W.B. Dawbertr : Epidemiology of gallblader disease : Observation in the Framingham study. J. Chronic Dis., 1966 ; 19 : 273-292.

2.Rewbridge A.G. : The disappearance of gallstone shadows following the prolonged administration of bile salts. Surgery, 1937 ; 1 : 394-400.

3.Cole W.H., Harridge W.H. : Disappearance of "stone" shadows in post operative cholangiograms. JAMA, 1957 ; 164 : 238-243.

4.Danzinger R.G., Hofmman, A.E., Schoenfield L.J. et coll. : Dissolution of cholesterol gallstones by chenodeoxycholic acid. N. Engl. J. Med., 1972 ; 286 : 1-8.

5.Schoenfield L.J., Lachin J.M. : National Cooperative Gallstone Study Group : Chenodiol (chenodeoxycholic acid) for dissolution of gallstones : the National Cooperative Gallstone Study. A controlled trial of efficacy and safety. Ann. Int. Med., 1981 ; 95 : 257-282.

6.Isselbacher K. : Chenodiol for gallstones : dissolution or dissillusion ? Ann. Intern. Med., 1981 ; 95 : 379-380.

7.MacSherry C.K. : The National Cooperative Study Report : A surgeon's perspective. Ann. Intern. Med., 1981 ; 95 : 379-380.

8.Palmer R.H., Carey M.C. : An optimistic view of the National Cooperative Gallstone Study. N. Engl. J. Med., 1982 ; 306 : 1171-1174.

9.Maton P.N., Iser J.H., Reuben A. et coll. : Outcome of chenodeoxycholic acid (CDCA) treatment in 125 patients with radiolucent gallstones. Medicine, 1982 ; 86-97.

10.Thistle J.L., Hofman A.E., Beverly J.D. et coll. : Chenotherapy for gallstone dissolution. JAMA, 1978 ; 239 : 1041-1046.

11.Ruppin D.C., Dowling R.H. : Is recurrence inevitable after gallstone dissolution by bile acid treatment ? Lancet, 1982, 1 : 181-185.

12.Sugata E., Shimizu M. : Reevaluation of cases with disappearing gallstones shadows. Jpn. J. Gastroenterol., 1974 ; 71 : 75-80.

13.Tokyo Cooperative Gallstone Study Group : Efficacy and indications of ursodeoxycholic acid treatment for dissolving gallstones. A multicenter double blind trial. Gastroenterology, 1980 ; 78 : 542-548.

14.Bachrach W.H., Hofman A.F. : Ursodeoxycholic acid in the treament of cholesterol cholelithiasis. Part II. Dig. Dis. Sci., 1982 ; 27 : 833-852.

15.Roda E., Bazzoli E., Morselli Labate A. et coll. : Ursodeoxycholic acid vs chenodeoxycholic acid as cholesterol gallstone dissolving agents : a comparative randomized study. Hepatology, 1982 ; 2 : 804-810.

16.Gracie A.W., Ransohoff D.G. : The natural history of silent gallstones. The innocent galltone is not a myth. N. Engl. J. Med., 1982 ; 307 : 798-800.

17.MacSherry C.K., Glenn F. : The incidence and causes of death following surgery for non maligant biliary tract disease. Ann. Surg., 1980 ; 191 : 271-275.

18.Way L.W. : The National Cooperative Gallstone Study and Chenodiol. Gastroenterology, 1983 ; 84 : 648-654.

19.Philips J.M., Fisher R.L., Anderson D.W. et coll. : Ultrastructural evidence of intrahepatic cholestasis before and after chenodeoxycholic acid therapy in patient with cholelithiasis : The National Cooperative Gallstone Study. Hepatology, 1983 ; 3 : 209-220.

20.Donaldson Jr. R.M. : Advice for the patients with silent gallstones. N. Engl. J. Med., 1982 ; 307 : 815-817.

Les douleurs thoraciques d'origine oesophagienne

Gilles Jobin[1]

Résumé

Les maladies oesophagiennes occupent une place importante dans le diagnostique différentiel des douleurs thoraciques rétro-sternales, particulièrement quand une anomalie coronarienne a été éliminée. Toutefois le diagnostic de lésion oesophagienne est très souvent sous-estimé et sous-diagnostiqué, non seulement chez les patients ayant un bilan coronarien normal mais aussi chez ceux qui ont une anomalie coronarienne prouvée.
Nous allons tenter d'énumérer et de discuter les principales maladies oesophagiennes, responsables d'une douleur thoracique.
Nous décrirons aussi l'investigation appropriée de chacune de ces lésions.

Les douleurs thoraciques peuvent être causées par de nombreuses maladies (tableau I), certaines comme l'insuffisance coronarienne, l'infarctus aigu du myocarde, l'embolie pulmonaire, le pneumothorax et l'anévrysme disséquant aortique ont un caractère urgent. L'insuffisance coronarienne et l'infarctus du myocarde représentent plus de 50% de ces dernières.

Toutefois si on ne considère que les douleurs thoraciques rétro-sternales d'effort ou non, quatre groupes de maladies doivent être envisagés. Ce sont les lésions cardiaques, oesophagiennes, aortiques et thoraciques pariétales dont le syndrome de Tietze's. Les deux premières étant les plus fréquentes[1].

Les troubles oesophagiens qui sont le plus susceptibles de causer des douleurs thoraciques rétro-sternales d'effort ou non sont le reflux gastro-oesophagien avec ou sans oesophagite et les dysfonctions motrices oesophagiennes primaires ou secondaires (tableau II). Les douleurs thoraciques d'origine oesophagienne ont récemment été révisées[2,3]. Enfin on reconnaît comme dysfonctions motrices primaires oesophagiennes, le spasme diffus de l'oesophage, l'achalasie vigoureuse, l'achalasie et un groupe de dysfonctions moins bien connues. Dans ce dernier groupe, on distingue l'hypertonicité du sphincter oesophagien inférieur[4] et l'hypercontractilité segmentaire oesophagienne "nut-cracker esophagus". Cette dernière anomalie étant caractérisée par la présence d'ondes péristaltiques lentes et de très hautes amplitudes au ⅓ distal de l'oesophage[5].

Ces dysfonctions motrices oesophagiennes, souvent non diagnostiquées, sont fréquemment présentes chez les patients évalués à cause de problèmes cardiaques. Elles peuvent être la seule cause des douleurs thoraciques rétro-sternales ou contribuer avec les lésions coronariennes à la symptomatologie de ces patients. Il est donc important et impératif de bien connaître ces lésions oesophagiennes et leurs fréquentes associations aux problèmes cardiaques afin de porter un diagnostique le plus précis possible.

Reflux gastro-oesophagien

La physiopathologie, le diagnotic et le traitement du reflux ont intéressé de nombreux auteurs et l'essentiel a été récemment révisé par Richter[6]. Les anomalies les plus souvent invoquées dans la genèse du reflux gastro-oesphagien sont une anomalie du sphinter oesophagien inférieur, un temps de contact oesophagien (clearance) augmenté et un temps de vidange gastrique ralenti[7]. Ces anomalies favoriseraient le reflux soit d'acide, de pepsine ou encore de bile. Ces substances causeraient des lésions muqueuses microscopique ou macroscopiques.

La symptomatologie est surtout caractérisée par du pyrosis, des régurgitations, de la

1) M.D. service de gastroentérologie, hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal.

Tirés à part :
Gilles Jobin, M.D., service de gastroentérologie, hôpital Maisonneuve-Rosemont, 5415, boul. l'Assomption, Montréal (Québec) H1T 2M4.

Article reçu le : *19.5.83*
Avis du comité de lecture le : *10.6.83*
Acceptation définitive le : *6.7.83*

Tableau I

Douleurs thoraciques

1) Coeur

a) ischémie (angine, infarctus)
b) inflammatoire (péricardite)

2) Aorte

a) anévrysme disséquant

3) Plèvre et poumon

a) infectieuse
b) inflammatoire
c) embolie
d) pneumothorax

4) Oesophage

a) inflammatoire
b) motrice (colique oesophagienne, spasme et achalisie)

5) Troubles émotionnels

6) Lésions gastro-duodénales

7) Parois thoracique et des extrémités (M.S.)

a) musculaire
b) ligamentaire
c) costochondrale
d) chondrosternale
e) ostéoarthrite de la colonne
f) rupture d'un disque cervical
g) compression d'une portion du plexus brachial
* côte cervicale
**spasme du Scalnus Anticus
h) shoulder — hand syndrome
i) osseuse

8) Lésions mammaires

a) inflammatoire
b) tumorale

9) Vésicule et cholédoque

dysphagie et de façon moins fréquente par de l'hypersalivation et des manifestations pulmonaires[8]. L'examen de ces patients est le plus souvent normal.

Enfin l'investigation, grâce aux études radiologique, isotopique, manomérique et de pH-métrie nous permet de bien identifier le reflux.

La perfusion acide endo-oseophagienne (test de Bernstein) et l'endoscopie avec biopsie nous permettent d'évaluer d'une part la cause des douleurs et d'autre part l'intégrité de la muqueuse oesophagienne.

L'achalasie

L'achalasie est rare. Les changements moteurs notés sont une absence de péristaltisme oesophagien normal, un sphinter oesophagien inférieur hypertonique avec relaxation incomplète à la déglutition. Quoique la pathogenèse soit mal connue, on invoque surtout une diminution des cellules ganglionnaires au niveau des plexus d'Auerbach associée ou non à des changements non spécifiques de la couche musculaire et des fibres nerveuses préganglionnaires[9].

Cliniquement les patients présentent surtout de la dysphagie à la fois aux liquides et aux solides avec odynophagie et perte de poids. La complication clinique la plus sévère est l'aspiration broncho-pulmonaire. Enfin certains auteurs ont rapporté une association avec la néoplasie oesophagienne[10]. L'examen sera le plus souvent normal, mis à part la perte de poids, et l'investigation devra toujours comprendre une étude radiologique, endoscopique et manométrique de l'oesophage.

Classiquement l'étude radiologique simple de l'oesophage avec baryum met en évidence une dilatation oesophagienne avec un rétrécissement distal en "bec d'oiseau". L'endoscopie est normale et le diagnostic final sera établi grâce à l'évaluation manométrique.

Le spasme diffus idiopathique

Le spasme diffus idiopathique, comme l'achalasie, est rare. Il est souvent difficile à diagnostiquer étant donné son caractère intermittent clinique, radiologique et manométrique. Les changements moteurs intermittents notés sont la présence d'ondes oesophagiennes distales de haute amplitude, prolongées, non péristaltiques et polyphasiques. Le plus souvent le sphincter oesophagien inférieur est normal. Enfin la physiopathologie est inconnue.

La manifestation clinique la plus fréquente est la douleur thoracique rétro-sternale avec dysphagie intermittente, occasionnellement thermosensible et soulagée par la nitroglycérine. L'examen clinique est ici comme dans l'achalasie et l'achalasie vigoureuse, le plus souvent normal.

L'évaluation oesophagienne comprendra toujours une étude radiologique simple avec baryum, une étude endoscopique et manométrique. La pH-métrie oesophagienne et l'évaluation isotopique pourront nous permettre d'éliminer un spasme secondaire. Classiquement la "gorgée baryté" pourra nous permettre de visualiser une image dite en "grain de chapelet" ou en "tire-bouchon". L'endoscopie est le plus souvent normale et le diagnostic final sera établi par la manométrie oesophagienne.

Tableau II

Douleurs thoraciques rétro-sternales

1) Coeur
2) Oesophage
a) Achalasie
b) Spasme diffus
c) Reflux gastro-oesophagien avec ou sans oesophagite
3) Aorte
4) Parois thoracique (ostéo-chondrite)
a) Syndrome de Tietze's.

L'achalasie vigoureuse

Certains patients peuvent aussi présenter une symptomatologie, des anomalies radiologiques et manométriques suggérant à la fois une achalasie et un spasme diffus oesophagien[11]. Il existe aussi certaines évidences manométriques d'une évolution possible d'un spasme diffus idiopathique en achalasie[12].

L'hypercontractilité segmentaire oesophagienne et le sphincter oesophagien inférieur hypertonique

Récemment, chez les patients avec douleurs thoraciques et dysphagie, un nouveau type de dysfonction motrice de l'oesophage a été décrit. Cette dysfonction semble plus fréquente que le spasme diffus et est caractérisée manométriquement par des contractions péristaltiques de très haute amplitude et de longue durée au niveau de la partie distale de l'oesophage[5]. La physiopathologie est inconnue. L'examen de ces patients est non spécifique de même que l'investigation radiologique de l'oesophage. Toutefois le transit isotopique oesophagien est anormal[13], ce qui supporte l'hypothèse d'une véritable anomalie fonctionnelle. Le diagnostic encore une fois sera fait par l'étude manométrique oesophagienne.

Enfin il semble exister d'autres anomalies motrices oesophagiennes comme le sphincter oesophagien inférieur hypertonique. Toutefois une relation certaine entre la douleur et ces types de dysfonction oesophagienne n'est pas établie.

La douleur thoracique chez les patients avec bilan radiologique coronarien normal

La majorité des patients avec douleurs rétro-sternales de "caractère angineux", à cause des facteurs de risque associés à la maladie ischémique cardiaque sont dirigés en cardiologie pour une évaluation. Environ 10% à 30% de ces patients auront une coronarographie normale[14]. Des études récentes ont démontré qu'un vasospasme coronarien était à l'origine de la douleur chez un certain nombre de ces patients[15,16]. Ce vasospasme coronarien est mis en évidence par une perfusion intraveineuse de maléate d'ergonovine pendant ou après la coronarographie.

Malgré une investigation minutieuse, il persiste un nombre important de patients avec une douleur thoracique suggestive d'angine chez qui aucune anomalie coronarienne vasospastique ou athérosclérotique ne peut être décelée. Le plus souvent ces patients sont adressés à leur médecin traitant sans diagnostic précis et surtout sans traitement spécifique. Récemment de nombreuses études ont démontré soit une dysfonction motrice oesophagienne soit un reflux gastro-oesophagien chez 18 à 46% de ces patients[17-20].

Enfin dans ce groupe de patients, certains pendant le test de perfusion de maléate d'ergonovine présenteront une douleur thoracique sans modification artériographique ou électrocardiographique, éliminant ainsi un vasospasme coronarien. Un spasme oesophagien, provoqué par la perfusion de maléate d'ergonovine peut expliquer la douleur et la symptomatologie de ces patients[21].

La douleur thoracique chez les patients avec bilan radiologique coronarien anormal

Non seulement est-il important de rechercher une anomalie oesophagienne chez les patients ayant subi une investigation complète coronarienne négative mais aussi chez les patients symptomatiques, traités et connus comme ayant une lésion coronarienne importante. Chez plusieurs patients le problème diagnostique n'est pas de savoir si la douleur thoracique est d'origine cardiaque ou oesophagienne mais d'évaluer la possibilité d'une double anomalie, cardiaque et oesophagienne.

Les lésions coronariennes et oesophagiennes étant fréquentes, il n'est pas étonnant qu'un même patient puisse présenter simultanément une dysfonction coronarienne et oesophagienne. Une dysfonction oesophagienne peut être, en effet, mise en évidence chez près de 50% des patients avec douleurs rétro-sternales et coronarographie anormale[22]. Cette dysfonction oesophagienne souvent non recherchée, peut même expliquer, chez certains patients, la persistance de la symptomatologie angineuse après pontage aorto-coronarien perméable et satisfaisant[23].

Enfin la douleur oesophagienne secondaire à un reflux acide pourrait induire une ischémie myocardique chez certains patients[24].

Investigation

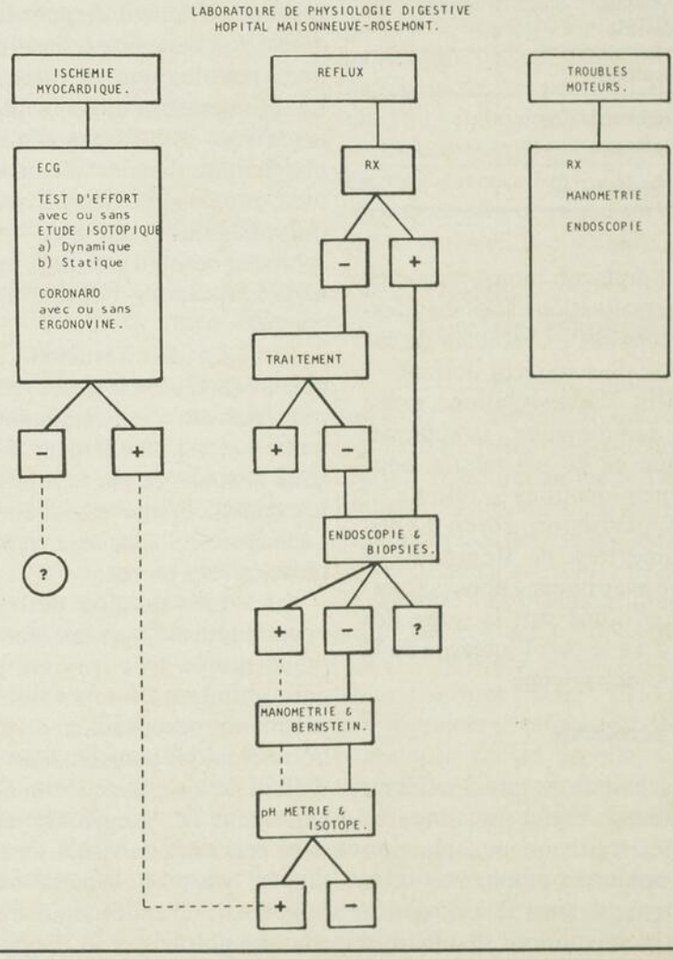
Chez tous les patients se présentant pour douleurs thoraciques rétro-sternales d'effort, une investigation complète coronarienne d'abord s'impose. À la lumière de cette investigation primaire, une évaluation oesophagienne doit être faite si une maladie coronarienne athérosclérotique ou vasospastique a été éliminée ou chez les patients avec anomalies coronariennes quand les symptômes persistent malgré un traitement adéquat.

Sinon, à la lumière de l'anamnèse, un reflux gastro-oesophagien ou une dysfonction motrice oesophagienne doit être considéré et évalué de façon systématique et ordonnée (tableau III). Dans les cas où la symptomatologie de reflux est typique et l'évaluation radiologique de l'oesophage est normale, un traitement anti-reflux sera amorcé. Une investigation plus complète s'imposera si le traitement apparaît inefficace ou si la symptomatologie réapparaît dès l'arrêt du traitement. Enfin quand une dysfonction motrice oesophagienne est suspectée, une triple investigation radiologique, endoscopique et manométrique s'impose.

Conclusion

Donc le plus souvent les douleurs rétro-sternales peuvent être causées soit par des maladies coronariennes athérosclérotiques ou vasospastiques soit par des lésions oesophagiennes. Ces maladies oesophagiennes

Tableau III



ont souvent été sous-estimées que se soit chez les patients avec douleurs angineuses et évaluation coronarienne normale, ou chez les patients avec douleurs angineuses et évaluation coronarienne normale, ou chez les patients avec maladie coronarienne documentée. L'atypie de la symptomatologie, de l'irradiation, de la localisation de la douleur oesophagienne et les résultats décevants de tests peu sensibles pourraient être une explication.

Toutefois, à la suite de l'amélioration des techniques manométriques avec ou sans perfusion simultanée d'agents pharmacologiques pour induire la douleur et une dysmotilité oesophagienne, à la suite de l'amélioration des techniques de pH-métrie, de transit isotopique, le diagnostic de dysfonction oesophagienne est maintenant plus facile. Ainsi non seulement faut-il suspecter de plus en plus une dysfonction oesophagienne chez les patients présentant une symptomatologie douloureuse thoracique, mais faut-il aussi la bien évaluer.

Summary

In the differential diagnosis of angina-like chest pain, the esophagus is thought to be the cause of a very large proportion of noncardiac chest pain syndrome. However these causes are often underestimated, non only in patients without coronary dysfunction but also in patients with coronary abnormalities with persistent thoracic pain.

In this article, the author enumerates and discusses the disorders most often responsable for chest pain of GI etiology and describes the tests available for diagnosis.

Bibliographie

1.Tibbling L. : Angina-like chest pain in patients with oesophageal dysfonction. Acta Med. Scand., 1981 ; (Suppl.) 644 : 56-59.

2.Mellow M.H. : A gastroenterologist's view of chest pain, Current Problems in Cardiology Vol. VII no 10, janvier 1983.

3.Benjamin S.B., Castell D.O. : Chest pain of esophageal origin. Arch. Intern. Med., 1983 ; 143 ; 772-776.

4.Code C.F., Schlegel J.F., Kelley M.L. et coll. : Hypertensive gastroesophageal sphincter. Proc. Mayo Clin., 1960 ; 35 : 391-399.

5.Benjamin S.B., Gerhardt D.C., Castell D.O. : High amplitude, peristaltic esophageal contractions associated with chest pain and/or dysphagia. Gatroenterology, 1979 ; 77 : 478-483.

6.Richter J.E., Castell D.O. : Gastroesophageal reflux : pathogeneses, diagnosis and therapy. Ann. Intern. Med., 1982 ; 97 : 93-103.

7.McCallum R.W., Berkowitz D.M., Lerner E. : Gastric emptying in patients with gatroesophageal reflux. Gastroenterology, 1981 ; 80 : 285-291.

8.Krantman H.J., Rachelefsky G.S., Lipson M., Jonkalsrud E.W. : Recurrent pulmonary infiltrates, digital clubbing, and failure to thrive in a 4-year-old boy. J. Allergy Clin. Immunol., 1978 ; 61 : 403-407.

9.Casselle R.R., Brown A.L., Sayre G.P., Ellis F.H. : Achalasia of the esophagus ; pathologic and etiologic considerations. Ann. Surg., 1964 ; 160 : 474-486.

10.Wychulis A.R. Woolam G.L., Anderson H.S., Ellis F.H. : Achalasia and carcinoma of esophagus. J.A.M.A., 1971 ; 215 : 1638-1641.

11.Sanderson D.R., Ellis F.H., Jr Schlegel J.F., Olsen A.M. : Syndrome of vigorous achalasia : clinical and physiologic observations. Dis. Chest, 1967 ; 52 : 508-517.

12.Kramer P., Harris L.D., Donaldson R.M. : Transition from symptomatic diffuse spasm to cardiospasm. Gut, 1967 ; 8 : 115-119.

13.Hancock J.E., Benjamin S.B., O'Donnel J.K. et coll. : Abnormal esophageal transit in the nutcracker esophagus (Abstract). Gastroenterology, 1982 ; 82 : 1079.

14.Marchandise B., Bourassa M.G., Chuitnan B.R., L'Espérance J. : Angiographic evaluation of the natural history of normal coronary arteries and mild coronary atherosclerosis. Amer. J. Cardiol., 1978 ; 41 : 216-220.

15.Luchi R.J., Chahine R.A., Raizner A.E. : Conorary artery spasm. Ann. Intern. Med., 1979 ; 91 ; 441-449.

16.Heupler F.A. Jr., Proudfit W.L., Razavi M. et coll. : Ergonovine maleate provocative tests for coronary arterial spasm. Amer. J. Cardiol. 1978 ; 41 : 631-640.

17.Ferguson S.C., Hodges K., Hersh T., Jinich H. : Esophageal manometry in patients with chest pain and normal coronary arteriograms. Amer. J. Gastroenterol., 1981 ; 75 : 124-127.

18.Kline M., Chesne R., Sturdevant R.A.L., McCallum R.W. : Esophageal disease in patients with angina-like chest pain. Amer. J. Gastroenterol., 1981 ; 75 : 116-123.

19.Brand D.L., Martin D., Pope C.E. : Esophageal amnometrics in patients with angina-like chest pain. Dig. Dis. Sci., 1977 ; 22 : 300-304.

20.DeMeester T.R., O'Sullivan G.C., Bermudez G., Midell A.I., Cimochowski G.E., O'Drobinak J. : Esophageal function in patients with angina-type chest pain and normal coronary angiograms. Ann. Surg., 1982 ; 196 : 011-0120.

21.London R.L., Ouyang A., Fr Snape W.J., Goldberg S., Jr Hishfeld J.W., Cohen S. : Provocation of esophageal pain by ergonovine or edrophonium. Gastroenterology, 1981 ; 81 : 10-14.

22.Svensson O., Stenport G., Tibbling L., Wranne B. : Esophageal function and coronary angiogram in patients with disabling chest pain. Acta. Med. Scand., 1978 ; 204 : 173-178.

23.Kock K.L., Long A.L., Mathias J.R. : Persistent chest pain after coronary artery bypass graft surgery : a cardiac or esophageal problem ? (abstract). Gastroenterology, 1980 ; 78 : 196.

24.Mellow M.H., Simpson A.G., Watt L., Scoolmeester L., Haye O.L. : Cardiovascular response to esophageal acid perfusion in coronary disease : induction of myocardial ischemia (soumis pour publicaton dans Gastroenterology).

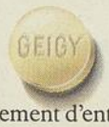
Ne l'oubliez pas, c'est pour la vie!



En traitement initial: LOPRESOR 50 mg b.i.d.



à augmenter à LOPRESOR 100 mg b.i.d. au besoin.



En traitement d'entretien:
LOPRESOR SR 200 mg–1 fois par jour.

SPÉCIFIEZ "PAS DE SUBSTITUTION."

Pr Lopresor
(tartrate de métoprolol)

Geigy PAAB CCPP
Mississauga, Ontario G-4066
L5N 2W5

Renseignements thérapeutiques page 1052

Antiacides et ulcère peptique en 1984

Pierre Poitras[1]

Résumé

Il est bien admis aujourd'hui que les antiacides favorisent la guérison de l'ulcère duodénal. Cependant, vu leurs inconvénients (goût, diarrhée, dose et horaire d'administration) et leur coût, ceux-ci ne devraient pas être utilisés à des fins thérapeutiques. Les antiacides demeurent cependant toujours recommandés pour soulager les symptômes dyspepsiques. Les antiacides ayant un pouvoir tampon supérieur devraient être préférés.

Les années 70 auront été fertiles en événements qui influencèrent notre vie : l'homme vient de marcher sur la lune et chacun aura sa montre digitale, le Parti québécois a été porté au pouvoir et chacun aura... (libre à chacun de continuer la phrase à sa guise), l'acidité gastrique est neutralisée et l'ulcère peptique guérira.

Tous les médecins gradués avant cette décennie miraculeuse se souviendront sûrement que le traitement médical de la maladie ulcéreuse ne visait auparavant que le soulagement des malades par la réassurance et les antiacides au besoin. Aucune étude en effet n'avait pu démontrer une action thérapeutique des antiacides. Par contre, ceux-ci s'avéraient très efficaces à soulager le malade de ses symptômes. Qu'en reste-t-il aujourd'hui ?

Les antiacides accélèrent la guérison de l'ulcère duodénal

En 1973, John Fordtran[1] suggère que l'échec des thérapies jusqu'alors utilisées est dû à l'emploi de doses insuffisantes d'antiacides. La maladie ulcéreuse étant reliée à la sécrétion acide gastrique, la neutralisation de l'acide devrait amener une guérison de l'ulcère. À cette fin, l'auteur suggère que le pH gastrique devrait être maintenu en permanence en dessus de 3,0 et que ceci ne sera atteint qu'en augmentant considérablement les doses d'antiacides utilisées. Pratiquement, ses études suggèrent que la fréquence d'administration soit portée à au moins 7 fois/jour (1 hre PC, 3 hres PC, HS et prn) et que chaque dose d'antiacide soit capable de neutraliser 150 meq d'ions H^+. Considérations intéressantes et pratiques, les différents antiacides offerts sur le marché n'ont pas tous la même activité tampon et la quantité à administrer devra donc être ajustée pour chaque antiacide (ex : 40 ml/dose pour le Mylanta II et 466 ml/dose pour le Phosphalgel) et les antiacides liquides sont beaucoup plus puissants que ceux délivrés en tablettes. À l'aide de ce régime, l'efficacité thérapeutique des antiacides pour l'ulcère duodénal est finalement bien démontrée en 1977[2] : après 1 mois, 78% des patients recevant des antiacides et seulement 45% de ceux qui reçoivent un placebo sont guéris. À notre connaissance, personne aujourd'hui ne conteste ces données. L'efficacité des antiacides dans le traitement des autres maladies acido-peptiques (ulcère gastrique, oesophagite de reflux) est moins bien documentée cependant.

Les antiacides s'avèrent relativement dénués d'effets secondaires

Les deux antiacides comportant les plus grands risques ont été éliminés de l'arsenal thérapeutique habituel : le bicarbonate de soude (surcharge en Na, alcalose métabolique) est abandonné en raison de son faible pouvoir tampon et le carbonate de calcium (surcharge en Ca^{++}, milk alkali syndrom) n'est presque plus utilisé à cause de son effet rebond sur la secrétion acide gastrique (augmentation importante de la sécrétion acide due au Ca^{++} après l'effet tampon initial). Le troisième agent utilisé, l'hydroxide d'alu-

1) M.D., C.S.P.Q., F.R.C.P.(C). Gastroentérologue, hôpital Saint-Luc, adjoint de recherche, Centre de recherches cliniques, hôpital Saint-Luc, Université de Montréal.

Article reçu le : *14.12.83*
Avis du comité de lecture le : *13.2.84*
Acceptation définitive le : *15.3.84*

minium, peut certes conduire à une déplétion phosphatée[3] ou à une intoxication à l'aluminium[4] mais, comme cet agent est rarement utilisé seul en raison de son faible pouvoir tampon, ces effets sont rarement rencontrés. Reste donc pratiquement les antiacides contenant de l'hydroxide de magnésium. L'intoxication au magnesium ne serait rencontrée que chez les insuffisants rénaux[3]. Par ailleurs, pour tous les antiacides, la surcharge en Na est évidemment toujours à surveiller, surtout chez les malades à risque.

Les antiacides et la vie quotidienne de l'ulcéreux : un exploit ?

L'ulcéreux devra donc en pratique ingurgiter 7 fois par jour (au moins) des quantités importantes de liquide blanchâtre pour guérir son ulcère ; ce qui à notre avis représente un exploit digne de mention vu les multiples écueils à surmonter :

1) Goût : rares sont ceux (essayez vous verrez) dont les papilles gustatives apprécieront le goût de ces préparations liquides (surtout si vous devez en prendre 7 fois par jour).

2) La diarrhée est un effet secondaire bien connu du magnesium et sera observée chez plusieurs malades (surtout aux doses suggérées).

3) Quantité quotidienne à ingurgiter. Peu de gens contesteront qu'une thérapie à 7 prises quotidiennes est encombrante. De plus, la quantité à ingérer variera (voir tableau I) de 23 ml/dose à 100 ml/dose dépendant de l'antiacide choisi, obligeant le malade à transporter avec lui de 1/2 à 2 bouteilles/jour. Dans le tableau II il apparaît clairement que les antiacides en tablette n'offrent certainement pas l'alternative rêvée[5].

4) Coût. Tel que démontré dans le tableau I, le mode thérapeutique suggéré par Fordtran, quoique efficace, s'avère des plus coûteux (et même probablement ruineux). Ces prix ont été obtenus, au mois de janvier 1983, dans une pharmacie de la région montréalaise membre d'une grande chaîne connue pour offrir des prix très "compétitifs".

À notre avis, selon les connaissances actuelles, les prix et les inconvénients pratiques des antiacides ne justifient pas que les antiacides soient utilisés à des fins thérapeutiques pour l'ulcère duodénal (et probablement aussi pour les autres maladies acidopeptiques).

Tableau I

Dose unique, dose quotidienne, prix d'une bouteille et coût mensuel de divers antiacides liquides

Antiacide	ml/dose (Quantité neutralisant 150 meq H^+)	# Bout./Jour (dose x 7)	$/Bout.	$/Mois
Gelusil H.P.	23 ml	0,46 bout.	5,98$	82,00$
Maalox T.C.	33	0,66	5,65	111,00
Mylanta II	39	0,78	5,99	140,00
Maalox	61	1,22	3,79	138,00
Gelusil	64	1,28	4,25	164,00
Riopan	70	1,40	4,59	193,00
Amphogel	100	2,00	3,60	216,00

Tableau II

Nombre de tablettes requises pour neutraliser 150 meq d'ions H^+ (1 dose)

Antiacide	Quantité
Mylanta II	13 tablettes
Tums	13
Gelusil II	17
Rolaids	20
Maalox plus	25
Digel	30
Amphogel	70

Antiacides : adjuvants au traitement

Quoique remise actuellement en question[6], l'efficacité symptomatique des antiacides est globablement assez reconnue et les antiacides peuvent être utilisés avec profit pour soulager les souffrances du malade. Ainsi le malade ulcéreux traité avec des bloqueurs H_2 ou du sucralfate (ou autre) pourra certainement utiliser des antiacides pour soulager ses douleurs (présentes surtout dans la première semaine de traitement). Il fut récemment rapporté que ces antiacides pouvaient entraver l'absorption de la cimétidine[7] et de la ranitidine[8]. On suggère qu'un délai d'une heure, entre l'ingestion des 2 médicaments, soit respecté, quoiqu'en pratique l'influence sur l'efficacité thérapeutique globale soit non évidente. Le même malade, au début d'une récidive ulcéreuse, devrait aussi être instruit à utiliser cette forme de soulagement (et même à plus hautes doses si besoin) pour quelques jours dans l'attente du rendez-vous avec son médecin qui lui conseillera (j'espère) une autre modalité thérapeutique. L'ulcère duodénal ou le reflux gastro-oesophagien peu symptomatique et ne nécessitant pas de traitement médical "agressif" peuvent aussi bénéficier de cette forme de traitement qui cependant n'aura alors qu'une visée symptomatique. L'administration d'antiacides demeure aussi toujours à tenter dans la dyspepsie non ulcéreuse. Théoriquement, le malade devrait évidemment être amené à utiliser les antiacides les plus puissants qui, entre autres choses, auraient pour effet de réduire le coût de la thérapie (cf tableau I).

Autres indications

La prévention de l'ulcère de stress semble plus adéquate lorsqu'assurée par les antiacides (q 1-2 hres) que par la cimétidine[7]. Par ailleurs, l'efficacité des antiacides dans l'hémorragie digestive haute est incertaine (de même que celle de la cimétidine), quoiqu'un récent rapport[8] suggère que la combinaison de ces deux agents pourrait être bénéfique. Vu le contexte spécifique ici (thérapie à court terme et probablement vitale), l'utilisation des antiacides ne devraient sûrement pas être négligée.

Conclusion et avenir

Les antiacides actuellement ne devraient être utilisés qu'à visée symptomatique, et non thérapeutique, dans le traitement de l'ulcère peptique. Cependant, l'avenir nous réserve peut-être des surprises. Deux études récentes[11-12] suggèrent que des quantités beaucoup plus faibles d'antiacides, et en tablette par surcroît, pourraient aussi favoriser la guérison de l'ulcère duodénal.

Summary

Antacids are well known to improve the healing rate of duodenal ulcer. However, due to their practical limitations (palatability, diarrhea, dose and schedule of administration) and their cost, these substances should not be used for therapeutic use. Antacids are however still suggested to relieve the dyspeptic symptoms. Antacids with the highest neutralizing capacity should be preferred.

▶ page 1018

Le bêta-bloquant
qui facilite tout

Une autre raison de prescrire TENORMIN: ses propriétés hydrophiles.

TENORMIN® (aténolol) est le seul bêta-bloquant cardiosélectif à prise quotidienne unique ayant en plus des propriétés hydrophiles. Et, parce qu'il est hydrophile, c'est-à-dire soluble dans l'eau, TENORMIN se différencie des bêta-bloquants lipophiles comme le propranolol et le métropolol.

TENORMIN hydrophile signifie pour vos patients commodité et qualité de vie que peuvent difficilement égaler d'autres bêta-bloquants plus lipophiles.



ydrophile

loins d'effets sur le SNC.

Seule une infime quantité de TENORMIN hydrophile verse la barrière hémato-encéphalique. Les concentions de TENORMIN dans le cerveau sont donc de 10 à fois inférieures à celles de bêta-bloquants lipophiles.[1] rtains cliniciens en concluent que les patients risquent ins de souffrir d'effets secondaires d'origine centrale.[1,2]

Des études ont démontré que TENORMIN réduit ttement les effets secondaires comme la dépression, somnie, les cauchemars, les hallucinations et les ubles de la fonction sexuelle associés aux bêta-oquants lipophiles.[3,4]

loins d'interactions édicamenteuses.

TENORMIN hydrophile est éliminé dans le rein et non s métabolisé dans le foie comme les bêta-bloquants ophiles. Il réduit donc au minimum les risques d'interction médicamenteuse, ce qui signifie, pour le patient pour le médecin, plus de liberté d'action en présence traitements médicamenteux concomitants.

De plus, l'effet premier passage est presque tièrement supprimé, favorisant des taux sanguins plus nstants et plus stables qu'avec des bêta-bloquants s lipophiles. Résultat: TENORMIN hydrophile facilite t dès la première prise.

Observance accrue du traitement.

Un comprimé. Une fois par jour. Dès le premier jour. L'action prolongée caractéristique de TENORMIN hydrophile justifie cette posologie.

Il est plus facile pour vous de donner des explications, plus facile aussi pour vos malades d'observer le traitement. Et TENORMIN est offert dans un "distributeur mémo" pratique de 28 jours qui favorise l'observance et réduit les risques d'oubli.

Contre l'hypertension et l'angine de poitrine, pensez à TENORMIN — le bêta-bloquant qui facilite tout.



Pr UN COMPRIMÉ PAR JOUR

TENORMIN®
(aténolol)

Assure une observance optimale dans les cas d'hypertension et d'angine de poitrine.

BLIOGRAPHIE:
Cruickshank, J.M., et coll.: Beta blockers and the blood brain barrier, *Primary Cardiol.*, 6 (suppl.1):34-37, 1980.
Nesterlund, A., A Comparison of the Central Nervous System Side Effects Caused by Lipophilic and Hydrophilic β-blockers, *Drugs*, Symposium on β-blockers in the 1980's, Vol. 25 (suppl. 2):280-281, mars 1983.
Shand, D.G.: *Beta Blockade in the 1980's: Pharmacology of Beta Blockade*, Wilmington, Del., ICI Americas Inc., p. 20, 1983.
Op. cit., p. 18.

984 ICI PHARMA

ICI Pharma
Mississauga, Ontario L5N 3M1

PAAB CCPP MEMBRE PMAC

Renseignements thérapeutiques page suivante

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

ICI Pharma

ACTION: TENORMIN (aténolol) est un inhibiteur sélectif des bêta-récepteurs adrénergiques agissant principalement sur les récepteurs $bêta_1$. Il n'a ni action stabilisatrice de membrane ni action sympathicomimétique intrinsèque (propriétés agonistes partielles). Le mécanisme de l'action antihypertensive n'a pas été établi. Parmi les facteurs pouvant expliquer ce mécanisme, on compte: a) la propriété qu'a l'aténolol d'inhiber la tachycardie provoquée par la catécholamine en se liant aux points de fixation des $bêta_1$-récepteurs du coeur, ce qui réduit le débit cardiaque; b) l'inhibition de la production de rénine par le rein; c) l'inhibition des centres vasomoteurs. Le mécanisme de l'action antiangineuse n'a pas lui non plus été établi avec certitude. Un facteur important de son action réside peut-être dans la propriété qu'a l'aténolol de réduire les besoins d'oxygène du myocarde en inhibant l'effet d'accélération de la catécholamine sur la fréquence cardiaque, la pression artérielle systolique, ainsi que sur la vitesse et l'ampleur de la contraction myocardique. **Pharmacocinétique:** Environ 50 pour cent d'une dose de TENORMIN administrée par voie buccale est absorbée dans le tractus gastro-intestinal et le reste est excrété, sans changement, dans les selles. Six à seize pour cent de l'aténolol forme une liaison avec les protéines plasmatiques. Les concentrations plasmatiques atteignent leur niveau maximal de deux à quatre heures après l'administration. Les moyennes des concentrations plasmatiques maximales d'aténolol sont de 300 et de 700 nanogrammes/mL pour des doses de 50 et de 100 mg respectivement. La demi-vie plasmatique du produit est de 6 ou 7 heures. L'aténolol se répartit largement dans les tissus extravasculaires, mais on ne le retrouve qu'en petite quantité dans le système nerveux central. Chez l'homme, l'aténolol se métabolise dans une proportion de 10 pour cent environ. Quelque 3 pour cent du produit retrouvé dans l'urine se présentait sous forme de métabolite hydroxylé qui, selon les résultats d'expérimentations animales, a une activité pharmacologique se situant à 10 pour cent de celle de l'aténolol. Environ 47 et 53 pour cent de la dose administrée par voie buccale sont éliminées respectivement dans l'urine et les selles. L'élimination du produit est totale après 72 heures. **INDICATIONS:** Hypertension: TENORMIN est indiqué chez les malades souffrant d'hypertension bénigne ou modérée. TENORMIN est habituellement utilisé en association avec d'autres médicaments, particulièrement avec un diurétique thiazique. Il peut toutefois être administré seul comme traitement initial chez les malades qui, de l'avis du médecin, doivent d'abord prendre un bêta-bloquant plutôt qu'un diurétique. TENORMIN peut être administré en association avec des diurétiques ou des vasodilatateurs ou avec ces deux médicaments pour traiter les cas d'hypertension grave. L'association de TENORMIN avec des diurétiques ou des vasodilateurs périphériques s'est révélée compatible. L'expérience limitée dans l'emploi de TENORMIN avec d'autres antihypertenseurs n'a pas permis de conclure à une compatibilité. TENORMIN n'est pas recommandé pour le traitement d'urgence des crises hypertensives. **Angine de poitrine:** TENORMIN est indiqué pour le traitement des patients souffrant d'angine de poitrine due à l'ischémie coronarienne. **CONTRE-INDICATIONS:** TENORMIN est contre-indiqué dans les cas suivants: 1. bradycardie sinusale; 2. blocs auriculo-ventriculaires du deuxième et du troisième degré; 3. insuffisance ventriculaire droite attribuable à l'hypertension pulmonaire; 4. insuffisance cardiaque globale; 5. choc cardiogène; 6. anesthésie au moyen d'agents dépressifs du myocarde, par exemple, l'éther. **MISE EN GARDE: a) Insuffisance cardiaque.** Il faut être prudent lorsqu'on administre TENORMIN à des malades ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque. En présence d'insuffisance cardiaque globale, la stimulation sympathique est d'une grande importance dans le maintien de la fonction circulatoire et l'inhibition engendrée par l'administration d'un bêta-bloquant comporte toujours le risque de réduire davantage la contractilité du myocarde, augmentant ainsi les risques d'insuffisance cardiaque. TENORMIN agit de façon sélective sans bloquer l'action inotrope de la digitaline sur le muscle cardiaque. Cependant, lorsque les deux médicaments sont administrés concurremment, l'action inotrope négative de l'aténolol peut réduire l'action inotrope positive de la digitaline. Les effets dépressifs des bêta-bloquants et de la digitaline sur la conduction auriculo-ventriculaire s'additionnent. Chez les malades sans antécédents d'insuffisance cardiaque, la dépression continue du myocarde pendant un certain temps peut quelquefois mener à l'insuffisance cardiaque. Il faut donc, dès le premier signe ou symptôme d'insuffisance cardiaque, effectuer une digitalisation complète du malade ou lui administrer un diurétique, ou encore employer les deux traitements, puis surveiller attentivement la réponse. Si l'insuffisance cardiaque persiste malgré une digitalisation adéquate et l'administration d'un diurétique, il faut immédiatement cesser le traitement au TENORMIN. **b) Interruption brusque du traitement au TENORMIN.** Les hypertendus souffrant d'angine de poitrine doivent être mis en garde contre toute interruption brusque du traitement au TENORMIN (aténolol). En effet, on a observé une importante exacerbation de l'angine ainsi que des infarctus du myocarde et des arythmies ventriculaires chez des angineux après que ceux-ci aient brusquement interrompu leur traitement aux bêta-bloquants. Les deux dernières complications peuvent se produire avec ou sans exacerbation préalable de l'angine de poitrine. Ainsi, lorsqu'on décide de cesser d'administrer TENORMIN à des hypertendus souffrant d'angine, il faut progressivement diminuer la dose sur une période d'environ deux semaines, suivre ces malades de près et leur recommander de réduire l'activité physique au minimum. Il faut maintenir la même fréquence d'administration. Dans les cas plus urgents, il faut cesser graduellement l'administration de TENORMIN sur une période plus courte et suivre les malades d'encore plus près. Si l'angine s'aggrave considérablement ou qu'apparaît une insuffisance coronarienne aiguë, on recommande de reprendre rapidement le traitement au TENORMIN, tout au moins pour quelque temps. **c) Syndrome oculo-muco-cutané.** On a observé diverses formes d'éruptions cutanées et de xérophtalmies attribuables à l'administration de bêta-bloquants, y compris TENORMIN. Un syndrome grave (le syndrome oculo-muco-cutané), dont les signes consistent en conjonctivite sèche, éruptions psoriasiformes, otites et sérites sclérosantes, est apparu lors de l'utilisation répétée d'un bêta-bloquant adrénergique (le practolol). On n'a pas observé ce syndrome avec TENORMIN ni avec les autres agents du même type. Toutefois, les médecins doivent être prévenus de la possibilité de voir apparaître ces réactions et, le cas échéant, ils doivent arrêter le traitement. **d) Bradycardie sinusale.** Par suite de l'administration de TENORMIN, une bradycardie sinusale grave attribuable à une activité vagale non entravée peut survenir après l'inhibition des récepteurs adrénergiques $bêta_1$. Dans ce cas, il faut dimineur la posologie. **e) Malades atteints de thyrotoxicose.** On n'a pas encore évalué de manière précise les effets délétères possibles d'un traitement de longue durée au TENORMIN chez les malades souffrant de thyrotoxicose. Il est possible que les bêta-bloquants masquent les signes cliniques d'une hyperthyroïdie ou de ses séquelles et donnent la fausse impression d'une amélioration. Aussi est-il possible qu'une interruption brusque d'un traitement à l'aténolol soit suivie d'une exacerbation des symptômes de l'hyperthyroïdie, y compris la crise thyroïdienne aiguë. **PRÉCAUTIONS: a)** Étant donné qu'il agit surtout au niveau des récepteurs adrénergiques $bêta_1$, TENORMIN peut être mis à l'essai chez des malades souffrant d'affections associées à des bronchospasmes nécessitant une thérapie aux bêta-bloquants. Cependant, il faut absolument surveiller ces malades étroitement et leur administrer en même temps un bronchodilatateur. Si ce dernier est administré comme traitement initial, on peut alors opter pour un bronchodilatateur sympathicomimétique. Chez les malades qui suivent déjà un traitement aux bronchodilatateurs, il peut être nécessaire d'augmenter la posologie au besoin. Malgré ces précautions, l'état des voies respiratoires des malades peut empirer et, dans ces cas, il faut arrêter le traitement au TENORMIN. **b)** TENORMIN doit être administré avec prudence aux malades sujets à l'hypoglycémie ou aux diabétiques (surtout ceux dont l'état est instable) qui suivent un traitement à l'insuline ou à d'autres agents hypoglycémiques administrés par voie buccale. En effet, les bêta-bloquants adrénergiques peuvent masquer les signes prémonitoires et les symptômes d'une hypoglycémie aiguë. **c) Expérimentation animale:** des études de longue durée ont révélé une vacuolisation des cellules épithéliales des glandes de Brunner (glandes duodénales) chez le chien, mâle ou femelle, pour toutes les concentrations d'aténolol mises à l'essai (dose initiale fixée à 15 mg/kg/j, soit 7,5 fois la dose maximum recommandée pour l'homme) et un accroissement du nombre des dégénérescences auriculaires du coeur chez le rat mâle à des doses de 300 mg/kg/j et non de 150 (respectivement 150 et 75 fois la dose maximum recommandée pour l'homme). **d)** Lorsque le médicament est administré pendant une période prolongée, il faut effectuer des tests de la fonction rénale, hépatique et hématopoïétique à intervalles réguliers. **e)** TENORMIN doit être administré avec prudence chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Chez ces malades, on a constaté un rapport étroit entre la clearance de l'aténolol et le taux de filtration glomérulaire; toutefois, on ne constate pas d'accumulation significative à moins que le niveau de clearance de la créatinine ne baisse en deçà de 35 mL/mn/1,73 m^2. **f)** Il y a encore controverse sur ce qu'il convient de faire dans le cas des malades suivant un traitement aux bêta-bloquants et qui doivent subir une intervention chirurgicale facultative ou urgente. Le blocage des récepteurs bêta-adrénergiques entrave la réponse du coeur au stimulus réflexe d'origine bêta-adrénergique. Néanmoins, de graves complications peuvent survenir suite à l'interruption brusque d'un traitement au TENORMIN (voir MISE EN GARDE). Certains sujets traités avec des bêta-bloquants adrénergiques ont souffert, sous anesthésie, d'hypotension grave prolongée. On a, de plus, éprouvé des difficultés à rétablir et à maintenir les battements cardiaques. Pour ces raisons, chez les angineux qui doivent subir une chirurgie non urgente, il faut interrompre prudemment le traitement au TENORMIN en suivant les recommandations données au paragraphe "Interruption brusque du traitement au TENORMIN" (voir MISE EN GARDE). Selon les données disponibles, tous les effets cliniques et physiologiques des bêta-bloquants sont dissipés 72 heures après la cessation de l'administration du médicament. En cas d'intervention chirurgicale d'urgence, comme TENORMIN est un inhibiteur compétitif des agonistes des récepteurs bêta-adrénergiques, ses effets peuvent, au besoin, être renversés par l'utilisation en doses suffisantes d'agonistes comme l'isoprotérénol ou le lévartérénol. **g) Utilisation pendant la grossesse:** il a été démontré que l'aténolol entraîne chez le rat, à des doses égales ou supérieures à 50 mg/kg, soit 25 fois ou plus la dose maximum recommandée pour l'homme, un accroissement relié à la dose administrée du nombre de résorptions embryonnaires et foetales. Il n'existe pas d'étude valable scientifiquement sur la femme enceinte. Des études ont démontré le passage transplacentaire d'aténolol chez les femmes enceintes; la concentration sérique du médicament chez le foetus est égale à celle de la mère. Une accumulation du produit dans le foetus est peu probable. Les renseignements sur l'utilisation d'aténolol chez la femme enceinte se limitent à quelques personnes à qui l'on a administré le produit au cours des trois derniers mois de la grossesse. L'administration de TENORMIN à une femme enceinte exige que l'on soupèse les avantages de la thérapeutique en regard des risques éventuels pour le foetus. **h) Utilisation chez les femmes qui allaitent:** on a décelé la présence d'aténolol dans le lait de femmes qui allaitent. Si le traitement au TENORMIN est jugé essentiel, il est recommandé de cesser l'allaitement. **i) Utilisation chez les enfants:** on ne dispose d'aucune donnée sur les effets de TENORMIN dans le traitement des enfants. **j) Interaction médicamenteuse:** S'il s'avérait nécessaire d'interrompre le traitement chez les malades à qui on administre en même temps des bêta-bloquants et de la clonidine, il faut cesser de donner des bêta-bloquants plusieurs jours avant le retrait graduel de la clonidine. Il a été avancé que le retrait de la clonidine lorsque le malade est encore sous l'effet d'un bêta-bloquant peut accentuer le symptôme de sevrage de la clonidine (consulter également le posologie recommandée pour la clonidine). Il faut suivre de très près les malades qui prennent des médicaments réduisant le taux des catécholamines, comme la réserpine ou la guanéthidine, car l'action bêta-bloquante adrénergique de TENORMIN s'ajoute à l'effet de ces médicaments et peut provoquer une baisse excessive de l'activité sympathique. TENORMIN ne doit pas être administré en association avec d'autres bêta-bloquants. **EFFETS SECONDAIRES:** Les effets secondaires les plus graves signalés sont l'insuffisance cardiaque globale, le bloc auriculo-ventriculaire et le bronchospasme. Les effets secondaires les plus fréquents qui se sont manifestés lors des essais cliniques de TENORMIN sont les suivants: bradycardie (3 pour cent), étourdissements (3 pour cent), vertiges (2 pour cent), fatigue (3 pour cent), diarrhée (2 pour cent) et nausées (3 pour cent). Effets secondaires groupés selon les systèmes organiques: **Système cardiovasculaire:** Insuffisance cardiaque globale (voir MISE EN GARDE); Bradycardie grave; Bloc auriculo-ventriculaire; Palpitations; Allongement de l'intervalle P-R; Douleurs thoraciques; Sensation d'ébriété et hypotension orthostatique; Phénomène de Raynaud; Claudication; Douleurs aux jambes et froideur des extrémités; Oedème. **Système respiratoire:** Dyspnée, respiration sifflante, Toux; Bronchospasmes. **Système nerveux central:** Étourdissements; Vertige; Faiblesse; Ataxie; Épuisement; Fatigue; Léthargie; Nervosité; Dépression; Somnolence; Rêves marquants; Insomnie; Paresthésie; Céphalées; Bourdonnements d'oreille. **Système gastro-intestinal:** Malaises abdominaux, indigestion; Diarrhée; Nausées; Anorexie. **Divers:** Éruptions cutanées; Sécheresse des yeux et démangeaisons; Diminution de la tolérance à l'effort; Épistaxis; Bouffées de chaleur; Impuissance, baisse de la libido; Sudation; Douleurs musculaires diffuses. Les effets secondaires suivants se sont manifestés avec d'autres bêta-bloquants, mais n'ont pas été observés avec TENORMIN: *Cardiovasculaires:* oedème pulmonaire, agrandissement du coeur, bouffées de chaleur, syncope et arrêt sinusal. *Système nerveux central:* agressivité, confusion, anxiété et hallucinations. *Respiratoires:* laryngospasmes et état de mal asthmatique. *Dermatologiques:* dermatite exfoliatrice. *Ophtalmiques:* vue brouillée, sensation de brûlure, sensation de grains de sable et troubles visuels divers. *Hématologiques:* purpura thrombocytopénique. **SURDOSAGE - SYMPTÔMES ET TRAITEMENT.** Les signes les plus courants d'un surdosage aux bêta-bloquants adrénergiques sont la bradycardie, l'insuffisance cardiaque globale, l'hypotension, le bronchospasme et l'hypoglycémie. En cas de surdosage, il faut toujours cesser le traitement au TENORMIN et suivre le malade de très près. Au besoin, on recommande aussi les mesures thérapeutiques suivantes: **1.** Bradycardie: atropine ou autre médicament anticholinergique. **2.** Bloc cardiaque (deuxième ou troisième degré): isoprotérénol ou stimulateur cardiaque transveineux. **3.** Insuffisance cardiaque globale: traitement habituel. **4.** Hypotension: (selon les facteurs associés) l'épinéphrine, de préférence à l'isprotérénol ou à la norépinéphrine, peut être utile en association avec l'atropine ou la digitaline. **5.** Bronchospasme: aminophylline ou isoprotérénol. **6.** Hypoglycémie: glucose par voie intraveineuse. On doit se rappeler que TENORMIN est un antagoniste compétitif de l'isoprotérénol et que, de ce fait, de fortes doses d'isoprotérénol peuvent renverser de nombreux effets attribuables à l'administration de doses excessives de TENORMIN. Toutefois, il faut prendre garde aux complications qui pourraient résulter d'un excès d'isoprotérénol. **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION: Hypertension:** TENORMIN (aténolol) est habituellement administré en association avec d'autres agents antihypertenseurs, notamment un diurétique thiazidique, mais il peut être administré seul (voir INDICATIONS). La dose de TENORMIN doit être adaptée aux besoins particuliers de chaque malade. On recommande de suivre les directives suivantes: La dose d'attaque de TENORMIN est de 50 mg administrée à raison de un comprimé par jour, seul ou en association avec un diurétique. L'effet optimal de la dose se manifeste habituellement en moins de 1 ou 2 semaines. Si l'on n'obtient pas une réponse satisfaisante, il faut augmenter la dose de TENORMIN à 100 mg une fois par jour. Il est peu probable que l'augmentation de la dose quotidienne à plus de 100 mg donne de meilleurs résultats. S'il faut abaisser davantage la tension artérielle, ajouter un autre agent antihypertenseur. **Angine de poitrine:** La dose d'attaque de TENORMIN est de un comprimé à 50 mg par jour. L'effet optimal de la dose se manifeste habituellement en moins de une ou deux semaines. Si l'on n'obtient pas l'effet optimal dans la semaine, augmenter la dose à 100 mg par jour. Chez certains patients, l'obtention de l'effet optimal peut nécessiter l'administration de 200 mg par jour. Patients souffrant d'insuffisance rénale. Étant donné que l'élimination de TENORMIN se fait surtout par voie rénale, il faut adapter la posologie pour les malades souffrant d'insuffisance rénale grave. Il se produit une accumulation significative de TENORMIN lorsque la clearance de la créatinine chute à moins de 35 mL/mn/1,73 m^2 (taux normal: entre 100 et 150 mL/mn/1,73 m^2). Chez les malades souffrant d'insuffisance rénale, on recommande les doses maximales suivantes:

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

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

Les rectorragies en pratique courante

Richard J. Clermont[1]

Résumé

Les rectorragies constituent un problème fréquent de la pratique médicale courante. Comme pour n'importe quel autre symptôme, une bonne anamnèse s'impose ainsi qu'un bon examen physique qui doit obligatoirement inclure une inspection adéquate de la région anale et un toucher rectal. L'emploi d'examens paracliniques doit toujours inclure une anuscopie, technique simple qui permettra fréquemment de retrouver une ou des lésions anales. La rectosigmoïdoscopie, le lavement baryté et la colonoscopie doivent être prescrits dans bons nombres de cas ; quand il existe le moindre doute, ils doivent être faits d'autant plus que la découverte d'une fissure anale par exemple, n'exclut pas un cancer plus haut situé dans le côlon. Le présent article discute des moyens diagnostiques et rappelle les principales causes des rectorragies.

Les rectorragies constituent un problème fréquent de la pratique médicale courante. "Docteur, je consulte parce que j'ai vu du sang en allant à la selle..." Voilà une phrase qui doit immédiatement stimuler notre intérêt, voire même notre inquiétude car le diagnostic différentiel inclut des maladies très variées parfois simples, parfois ennuyeuses ou même graves pour le patient. Ce problème a d'ailleurs été considéré important depuis très longtemps puisque déjà Hippocrate discutait de l'emploi d'un spéculum rectal dans l'une de ses thèses[1].

Après une brève classification générale des rectorragies, les divers éléments pour poser un diagnostic précis seront discutés dans cet article. Une classification étiologique sera exposée par la suite.

Classification générale

Il faut tout d'abord noter que toute la discussion qui suit se limite essentiellement aux rectorragies "vraies", soit à la présence de sang rouge qui passe par le rectum ou qui provient de la région ano-rectale. Cette définition exclut le méléna qui représente du sang digéré venant habituellement du tube digestif supérieur et donnant des selles noires caractéristiques. Une façon pratique d'aborder les rectorragies consiste à les classifier selon la quantité de sang notée par le patient : elles pourront être massives, modérées ou minimes (tableau I). La première variété, habituellement aiguë, amène le patient à l'hôpital où les manoeuvres de surveillance et de réanimation sont immédiatement entreprises. Les deux autres, uniques ou multiples, se retrouvent chez la grande majorité des patients qui consultent à nos bureaux pour ce problème ; souvent, elles ne suscitent pas une visite immédiate.

Méthodes diagnostiques

Il ne faut jamais conclure rapidement que le patient qui consulte au sujet d'une rectorragie est atteint d'hémorroïdes sans avoir fait l'exercice normal d'une anamnèse et d'un bon examen physique, complété par des examens supplémentaires appropriés. Il faut d'abord penser à tout autre diagnostic plutôt qu'à une rectorragie secondaire à des hémorroïdes : un diagnostic précis s'impose comme pour n'importe quel autre symptôme.

1. Anamnèse

Les renseignements fournis au médecin sont de la plus haute importance. Il faut tout d'abord noter l'âge du malade : en effet, tel que démontré dans le tableau III, l'âge implique des maladies presque spécifiques et va influencer notre conduite. Par exemple, la maladie diverticulaire classique n'existe pratiquement pas chez le jeune adulte. Néanmoins, il faut se souvenir que le cancer existe presqu'à tout âge. Le sexe du malade peut orienter la ré-

1) M.D., F.R.C.P. (C), chef, service de gastroentérologie, département de médecine, Hôtel-Dieu de Montréal.

Article reçu : ***10.6.83***
Avis du comité de lecture le : ***30.6.83***
Acceptation définitive le : ***21.7.83***

flexion du médecin ; ainsi, une vieille dame peut se présenter à cause de rectorragies alors qu'il s'agit en fait de sang provenant du vagin.

Par la suite, il faut procéder à un questionnaire d'ordre général afin de préciser s'il s'agit bien de rectorragies. La nature des aliments ingérés la veille ou les jours précédents peut modifier la couleur des selles, comme les betteraves, par exemple. Tel que mentionné plus haut, il faut s'assurer que le sang n'est pas d'origine vaginale ; les vieilles dames surtout qui sont ménopausées depuis longtemps, ne peuvent s'imaginer que le sang peut venir de cet endroit. Il faut préciser s'il existe des symptômes d'accompagnement comme des modifications dans les habitudes intestinales pouvant laisser soupçonner une sub-sténose par cancer ou encore une maladie inflammatoire, comme de l'asthénie d'apparition récente témoignant d'anémie, comme des douleurs abdominales. La présence d'une grossesse récente pourra certes faire penser aux hémorroïdes, mais il faut se souvenir que les maladies inflammatoires deviennent manifestes dans le post-partum. Les habitudes sexuelles doivent faire l'objet de notre attention, surtout dans le but d'exclure toute forme de sodomie : les lésions traumatiques de la région ano-rectale sont de plus en plus fréquentes. Les maladies transmises sexuellement représentent également une cause non négligeable de rectorragies. Les agents étiologiques de proctite ou de colite s'accompagnant de sang dans les selles sont nombreux ; il faut mentionner l'amibiase, la shigellose, les salmonelloses, la giardiase, les chlamydiases, la syphilis et l'herpès. De plus en plus, ces agents sont isolés surtout chez les mâles homosexuels.

Il faut passer par la suite à un questionnaire plus spécifique, orienté sur le symptôme proprement dit. Il devient important de savoir depuis combien de temps et combien de fois si possible le sang a été noté. Le sang était-il sur le papier seulement, en filet autour des selles ou mêlé à celles-ci ? Quelle est la couleur du sang ? S'agit-il de sang rouge vif, rouge vin ou noir qui devient entouré d'un halo rouge dans l'eau de la toilette ? A-t-on vu des caillots formés ? Le sang tombe-t-il goutte à goutte dans la toilette ? Le caractère des selles (dures ou molles), leur fréquence et la présence de mucus constituent aussi des éléments essentiels au diagnostic. Ainsi des selles dures seront responsables de fissures ou d'hémorroïdes, alors que la diarrhée importante ajoute la dimension d'une lésion colique proprement dite ; des selles tout à fait normales pourront laisser soupçonner un polype, par exemple.

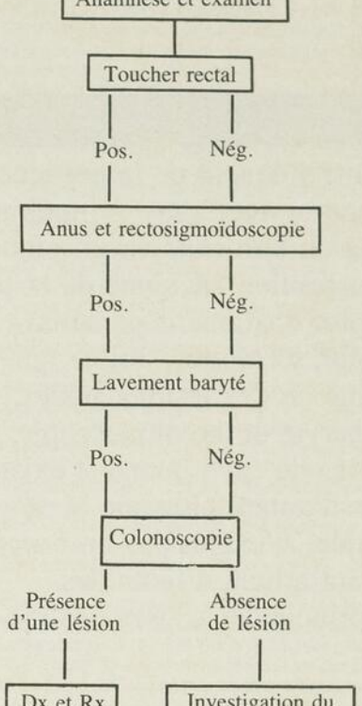
Tableau I

Rectorragies
Classification générale

A. Massive (aiguë)
B. Modérée (unique ou répétitive)
C. Minime (unique ou répétitive)

Tableau II

Rectorragies



2. Examen physique

Outre l'examen général, une attention spéciale sera portée à l'examen de l'abdomen ; la présence d'un ballonnement anormal, d'un péristaltisme perturbé soulèveront la possibilité d'une lésion intestinale. Si une masse est palpée, le diagnostic présomptif d'une lésion néoplasique ou inflammatoire devient presque évident. Souvent le médecin pressé par le temps oubliera cette étape importante mais néanmoins essentielle.

Par la suite, une inspection attentive de la région péri-anale doit être faite pour y découvrir des lésions cutanées, l'ouverture de fistules ou d'abcès. Pour mentionner un exemple, il faut noter la dermite excoriée sévère qui accompagne parfois le prurit anal ; le malade consultera alors pour le sang qu'il aperçoit dans ses sous-vêtements ou sur le papier. Il faut écarter aussi les rebords de l'anus pour y découvrir un prolapsus rectal, une fissure, une fistule ou banalement une hémorroïde qui saigne. La grosseur des hémorroïdes importe peu sur le fait qu'elles soient hémorragiques ou non. Une hémorroïde thrombosée et ulcérée se repère facilement.

Il peut paraître superflu de mentionner que le toucher rectal doit toujours être fait ; cependant, on observe encore des patients qui ont été traités symptomatiquement pour rectorragie et qui n'ont jamais eu de toucher rectal. Il faut s'assurer que l'anus et toute la circonférence du rectum distal soient bien palpés. Le gant doit être inspecté pour y retrouver la présence de sang. S'il n'y en a pas, la recherche de sang occulte doit être effectuée par l'une ou l'autre des méthodes actuelles qui sont à la fois simples et non coûteuses[2]. Finalement, l'examen doit être complété par un toucher vaginal, s'il y a le moindre doute quant à l'origine du sang.

Tableau III

Rectorragies massives. Étiologies

Lésions	Enfants	Jeunes adultes adolescents	Adultes jusqu'à 60 ans	Adultes en haut de 60 ans
Meckel	+	+		
Polypes	+	+	+	+
Maladies inflammatoires	+	+	+	
Infections	+	+	+	+
Duplication	+			
Cancer			+	+
Diverticulose colique			+	+
Lésions vasculaires			+	+
Tube digestif supérieur	+	+	+	+

Tableau IV

Rectorragies modérées, minimes. Causes.

A. Fausses rectorragies :
1. Selles "rouges"
2. Origine gynécologique
B. Origine externe :
1. Dermite péri-anale
2. Prolapsus rectal
3. Hémorroïdes, fissures, fistules
4. Cancer de l'anus
C. Origine anale ou rectale :
1. Hémorroïdes, fissures, fistules
2. Ulcère solitaire du rectum
3. Papillite, rectite infectieuse
4. Tumeur bénigne ou maligne
5. Faecalome, traumatisme, corps étranger
6. Rectite post-radiothérapie
D. Origine colique :
1. Colite infectieuse, parasitaire
2. Colite post-antibiothérapie
3. Maladie inflammatoire
4. Colite ischémique, thrombose mésentérique
5. Diverticulose colique
6. Angiome, dysplasie
7. Tumeur bénigne ou maligne

3. Investigation

Le toucher rectal ne renseigne pas toujours sur la présence d'une lésion de la partie interne du canal anal. C'est pourquoi une anuscopie devrait toujours être pratiquée. Il existe des anuscopies à usage unique très facile d'utilisation qui permettent un examen adéquat de l'anus sans aucune préparation de la part du patient ; cette méthode simple pourra indiquer la source de l'hémorragie dans un grand nombre de cas.

Il faut toujours se souvenir que la découverte d'une lésion par une méthode diagnostique n'exclut jamais la présence d'une ou plusieurs autres lésions ailleurs : cette constatation pourra motiver la poursuite de l'investigation suivant le mode de présentation, l'âge, le sexe, l'atteinte de l'état général.

Le tableau II résume la conduite à tenir. Une rectosigmoïdoscopie devrait toujours être effectuée par un examinateur expérimenté dès qu'il s'agit d'une rectorragie franche ou encore si le patient a plus de 40 ans, même si on croit avoir trouvé une cause évidente comme des hémorroïdes. La préparation doit être adéquate pour permettre un examen satisfaisant. On pourra ainsi mettre en évidence des lésions polypoïdes dans 5 à 10% des cas[2]. L'arrivée récente des sigmoïdoscopes flexibles qui permet l'examen relativement facile de tout le sigmoïde et souvent d'une bonne partie du côlon descendant a accru l'acuité diagnostique et la technique, compte tenu du fait que près de 75% des lésions sont sises dans cette région. Par principe également, un lavement baryté doit être fait ; la technique en double contraste semble donner de meilleurs résultats[3]. Encore une fois, la préparation intestinale doit être parfaite sans quoi, nombre de lésions seront manquées.

Lorsque le lavement baryté démontre une lésion, celle-ci sera appréciée ou biopsiée ou excisée par colonoscopie ; s'il s'agit d'une tumeur maligne, la chirurgie est immédiatement indiquée. Bien que la colonoscopie a complètement modifié l'approche du diagnostic et du traitement des maladies coliques, il faut souligner que le lavement baryté de bonne qualité demeure complémentaire et essentiel. Avec cet examen, il est possible de se rendre jusqu'au caecum dans environ 80 à 90% des cas suivant l'expertise de l'endoscopiste. Néanmoins, l'examen ne sera pas possible chez certains patients atteints d'une maladie diverticulaire sévère, chez ceux ayant subi une opération chirurgicale ou de la radiothérapie sur le petit bassin ou ayant simplement un sigmoïde trop bouclé. L'emploi de la colonoscopie dans les hémorragies aiguës est controversé ; dans la plupart des cas, il vaut mieux temporiser et procéder dès que l'hémorragie a cessé. De nombreuses publications[4] rapportent la mise en évidence de lésions dans environ 50% des cas de rectorragie persistante dans lesquels le lavement baryté était rapporté normal, démontrant bien l'utilité de la colonoscopie : selon les séries citées, entre 10 et 18% de ces patients sont atteints de néoplasie maligne alors qu'environ 15% (7 à 30%) démontrent des polypes, lésions souvent précancéreuses[4]. La colonoscopie occupe donc une place de choix pour le diagnostic et le traitement des lésions hémorragiques du côlon et permet souvent d'éviter des interventions chirurgicales comportant une morbidité non négligeable et s'accompagnant d'une absence du travail pour une période prolongée.

Après toutes ces manoeuvres diagnostiques, si le patient continue à saigner, il faudra envisager l'investigation du tube digestif supérieur par endoscopie et radiologie. La radiographie de l'intestin grêle devient particulièrement importante spécialement chez les jeunes pour rechercher un diverticule de Meckel. Dans ce contexte, il faudra aussi faire des études de coagulation et déterminer l'urée et la créatinine plasmatique : si le sang naît du tube digestif supérieur, l'urée sera augmentée alors que la créatinine demeure normale. L'emploi de techniques comme la recherche d'extravasation de globules rouges marqués au phosphore radioactif, d'une scintigraphie au pertechnetate (pour recherche d'un diverticule de Meckel) ou d'une artériographie sélective mésentérique supérieure et inférieure se limite habituellement aux hémorragies massives lorsque les autres se sont avérées sans succès. En résumé, l'anuscopie, la rectosigmoïdoscopie (rigide ou mieux flexible) et le lavement baryté constituent les éléments essentiels des gestes que doit poser un médecin pour un patient qui consulte à cause de rectorragies ; la colonoscopie devient impérative si aucune lésion n'est retrouvée après ces diverses manoeuvres.

Étiologie

1. Hémorragies massives

Les différentes causes d'hémorragie digestive basse massive sont résumées dans le tableau III et varient suivant l'âge des patients. Chez les enfants et les adolescents, le diverticule de Meckel est le plus souvent en cause. Chez les jeunes adultes, il faut se souvenir que 5% de ceux qui souffrent de maladie de Crohn vont saigner de façon importante. Les polypes de type juvénile, très vascularisés pourront saigner de façon aiguë. Les infections coliques sont rarement la cause d'une hémorragie importante ; néanmoins, l'apparition des maladies transmises sexuellement doit attirer l'attention dans le contexte que celles-ci comme la shigellose par exemple, s'accompagnent de rectorragie significative. Chez les personnes âgées, l'hémorragie provient le plus souvent d'une maladie diverticulaire, habituellement sigmoïdienne (environ 50% des cas). Comme il s'agit d'un diagnostic d'exclusion, cinq conditions ont été définies pour en arriver au diagnostic, à savoir : 1. le passage d'une quantité importante de sang

rouge avec caillots le plus souvent ; 2. la présence de diverticules au lavement baryté et/ou à la colonoscopie ; 3. aucune autre cause démontrée ; 4. aucune lésion dans le tube digestif supérieur ; 5. coagulation normale. Comme on peut le voir, ceci implique un bilan assez complet tel que décrit antérieurement. Les lésions néoplasiques bénignes ou malignes, les lésions vasculaires (angiomes, angiodysplasies, ischémie) suivant par la suite dans des proportions variées selon les séries rapportées[5]. Il est intéressant de noter que la fréquence de ces différentes causes a changé au cours des années ; ainsi, il y a 50 ans, la cause la plus fréquente était le cancer alors qu'aujourd'hui, il arrive en troisième ou même quatrième place après la diverticulose, les lésions vasculaires (la colite ischémique en particulier) et les polypes bénins.

2. Hémorragies modérées et minimes

Les principales causes de rectorragies modérées et minimes, celles qui confrontent le plus souvent le médecin, sont énumérées dans le tableau IV. Les fausses rectorragies proviennent de selles colorées en rouge par des substances ingérées, des aliments ou des médicaments : les betteraves colorent les selles en rouge ainsi que certains médicaments comme la rifampine. L'inspection de la région anale donnera la cause immédiatement si l'on y retrouve une lésion comme un prolapsus rectal, une hémorroïde, etc. L'ulcère solitaire du rectum a été reconnu depuis au-delà de 150 ans ; la rectorragie franche en constitue le principal symptôme. Il se rencontre à tout âge autant chez l'homme que chez la femme[6] et résulte probablement d'une ischémie de la muqueuse rectale secondaire à un prolapsus interne. Tout corps étranger séjournant dans le rectum peut causer une rectorragie. Chez les vieillards peu actifs ou alités, le faecalome en constitue un exemple classique ; le toucher rectal donne le diagnostic immédiatement. La trouvaille d'une lésion polypeuse d'un diamètre supérieur à un centimètre doit toujours faire l'objet d'une exérèse ; celle-ci se fera dans presque tous les cas par voie endoscopique. Une des causes fréquentes de rectorragie modérée est la colite ischémique. Elle s'accompagne le plus souvent de fièvre et surtout de douleur abdominale ; le diagnostic est souvent posé à la plaque simple de l'abdomen où on voit la présence d'empreinte en doigt de gant qui témoigne de l'oedème caractérisant cette lésion. Il s'agit d'une condition qui rentre dans l'ordre sans traitement spécifique autre que de mettre l'intestin au repos par une diète absolue. Les remarques faites en relation avec une hémorragie massive due à une diverticulose s'appliquent également à celles qui sont modérées ; il est très rare et pratiquement improuvable d'attribuer une hémorragie minime à cette lésion. Quant aux maladies inflammatoires, elles se manifestent à tout âge et s'accompagnent souvent de diarrhée, crampes abdominales, de perte de poids, d'ashénie et d'anémie ; il ne faut jamais les exclure chez un patient de plus de 50 ans. La colonoscopie peut mettre en évidence une maladie inflammatoire du côlon jusque dans 10% des cas de rectorragies avec un lavement baryté normal.

Conclusion

En face d'un patient qui consulte au sujet de rectorragies, la nature et le nombre des lésions possibles soulignent l'importance d'obtenir une anamnèse complète et un bon examen physique afin d'arriver à un diagnostic précis ; les maladies possibles, si elles ne sont pas toujours graves, peuvent être très ennuyeuses. De tous les moyens diagnostiques, l'anuscopie devrait toujours être faite ; le lavement baryté et la rectosigmoïdoscopie sont indiqués dans presque tous les cas. Quant à la colonoscopie, elle a révolutionné le diagnostic ou le traitement d'un grand nombre de maladies coliques et elle doit être considérée dans tous les cas où les autres examens n'apportent aucune aide. Finalement, il faut se rappeler que la découverte d'une lésion anale n'exclut pas une lésion ailleurs. Les rectorragies ne doivent jamais être prises à la légère.

Summary

Rectal bleeding is a common problem of patients presenting in any medical practice, and diagnosis may be something of a challenge. As for any other symptom, a good history and a physical examination including a thorough inspection of the anal region and a rectal examination are mandatory. Anuscopy, a simple technique, must be done in all cases and will readily demonstrate many causes. Rectosigmoidoscopy, baryum enema and colonoscopy are in order most of the time according to the age and mode of presentation of the patient. It must be remembered that the finding of an anal lesion never excludes the presence of another pathology, like a cancer, higher in the bowel.

Bibliographie

1.Milne J.S. : Surgical Instruments in Greek and Roman Times. Oxford : Oxford Clarendon Press, 1907 ; 149-150.

2.Winawer S.T., Melamed M., Sherlock P. : Potential of Endoscopy, Biopsy and Cytology in the Diagnosis and Management of Patients with Cancer. Clinics in Gastroent., 1976 ; 5 : 575-595.

3.Hunt R.H. : Rectal Bleeding. Clinics in Gastroent., 1978 ; 7 : 719-740.

4.Whitehead R. : Rectal Polyps and their Relationship to Cancer. Clinics in Gastroent., 1975 ; 4 : 545-561.

5.Boley S.J., Brandt L.J., Frank M.S. : Severe Lower Intestinal Bleeding : Diagnosis and Treatment. Clinics in Gastroent., 1981 ; 10 : 65-91.

6.Rutter K.R.P., Riddell R.H. : The Solitary Ulcer Syndrome of the Rectum. Clinics in Gastroent., 1975 ; 4 : 505-530.

suite de la page 1011

Bibliographie

1.Fordtran J. S., Morawski S. G., Richardson T. : In vivo and in vitro evaluation of liquid antacids. NEJM, 1973 ; 923-928.

2.Peterson W. L., Sturdevant R. L., Frankl H. D. et coll. : Healing of duodenal ulcer with an antacid regimen. NEJM, 1977 ; 297 : 341-345.

3.Morissey J. F., Barreras R. F. : Drug therapy. NEJM, 1974 ; 90 : 550-554.

4.Ulmer D. D. : Toxicity from aluminum antacids. NEJM, 1976 ; 294 : 218-219.

5.Drake D., Hollander D. : Neuralizing capacity and cost effectiveness of antacids. Ann. Int. Med., 1981 ; 94 : 215-217.

6.Sturdevant R. A. L., Isenberg J. I., Secrist D. et coll. : Antacid and placebo produced similar pain relief in duodenal ulcer patient. Gastroent., 1977 ; 72 : 1-5.

7.Steinbert W. H., Lewis J. H., Katz D. M. : Antacids inhibit absorption of cimetidine. NEJM, 1982 ; 307 (7) : 400-404.

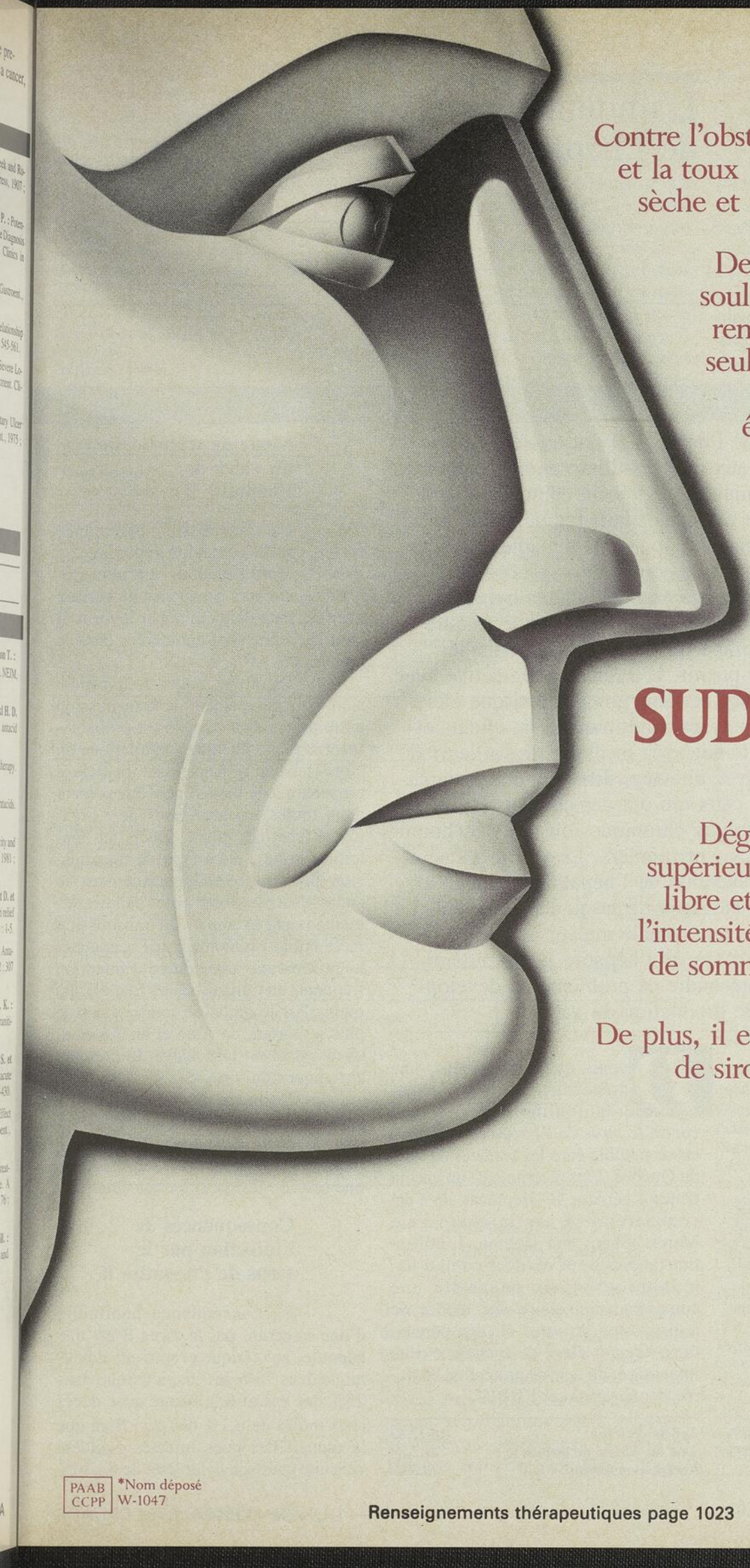
8.Mihaly G. W., Marino A. T., Webster L. K. : High dose of antacid reduces bioavailability of ranitidine. Br. Med. J., 1982 ; 285 : 998-999.

9.Priebe H. J., Skillman J. J., Bushnell L. S. et coll. : Antacid versus cimetidine in preventing acute gastrointestinal bleeding. NEJM, 1980 ; 302 : 426-430.

10.Welch R., Douglas A., Cohenm S. et coll. : Effect of cimetidine on upper G.I. hemorrage. Gastroent., 1981 ; 80 : 1313.

11.Lam S. K., Lam K. C., Lai C. L. et coll. : Treatment of duedonal ulcer with antacid and sulpiride. A double blind controled study. Gastroent., 1979 ; 76 : 315-322.

12.Berstad A., Rydming A., Aaland E. et coll. : Treatment of duedonal ulcer with antacid tablets and ranitidine. Scand. J. Gastroent., 1981 ; 16 : 1108.



Contre l'obstruction nasale
et la toux
sèche et pénible.

Deux symptômes ennuyeux soulagés par deux ingrédients remarquables réunis dans un seul médicament: SUDAFED (chlorhydrate de pseudo-éphédrine), décongestionnant nasal de renom, plus le bromhydrate de dextrométhorphane, un des antitussifs non narcotiques les plus efficaces sur le marché.

SUDAFED* DM

(Chlorhydrate de pseudoéphédrine/
bromhydrate de dextrométhorphane)

Dégage les voies respiratoires supérieures, rétablit la respiration libre et diminue la fréquence et l'intensité de la toux...sans causer de somnolence antihistaminique.

De plus, il est offert sous forme de sirop à saveur agréable de cerises.

PAAB CCPP *Nom déposé W-1047

Renseignements thérapeutiques page 1023

DIVISION MÉDICALE WELLCOME
BURROUGHS WELLCOME INC.
KIRKLAND, QUÉ.

L'immunoprophylaxie de l'hépatite B

Jean-Pierre Villeneuve[1]

Résumé

La prévention et le contrôle de l'hépatite B ont été facilités récemment grâce à deux nouveaux moyens d'immunoprophylaxie : la gamma-globuline hyperimmune et le vaccin contre l'hépatite B. L'utilisation rationnelle de ces deux outils requiert une bonne connaissance des modes de transmission de la maladie, et l'identification de sujets à risque élevé de contracter une hépatite B. L'immunisation passive avec des gamma-globulines hyperimmunes est recommandée après inoculation accidentelle (piqûre d'aiguille avec du sang contaminé par le virus B) et chez les nouveau-nés de mère HBsAg-positif. L'immunisation active avec le vaccin est recommandée chez certains groupes à risque élevé d'hépatite B : patients hémodialysés, multitransfusés, clients et personnel d'institutions pour handicapés mentaux, travailleurs de la santé en contact fréquent avec du sang, dentistes et assistants-dentaires, embaumeurs, chez ceux qui ont des contacts familiers ou intimes avec des sujets porteurs chroniques du virus B, homosexuels mâles, toxicomanes i.v., prisonniers. Le vaccin a une efficacité de 90% quant à la prévention de l'hépatite, et aucun effet secondaire significatif n'a été rapporté jusqu'à maintenant. Le coût élevé du vaccin constitue un obstacle majeur à son utilisation à grande échelle dans les pays où l'hépatite B est endémique, mais on espère pouvoir résoudre ce problème en développant de nouvelles méthodes de production du vaccin.

1) M.D., adjoint de recherche, service d'hépatologie et Centre de recherches cliniques, département de médecine, hôpital Saint-Luc et Université de Montréal. Chercheur-boursier de la Fondation canadienne des maladies du foie.

Abréviations :

Virus B : virus de l'hépatite B ; HBsAg : antigène de surface du virus de l'hépatite B ; anti-HBs : anticorps contre l'antigène de surface du virus de l'hépatite B ; anti-HBc : anticorps contre l'antigène de capside du virus de l'hépatite B ; HBIG : gamma-globuline hyperimmune contre l'hépatite B ; SIDA : syndrome d'immunodéficience acquise.

Tirés à part :

Dr Jean-Pierre Villeneuve, Centre de recherches cliniques, hôpital Saint-Luc, 1058, rue Saint-Denis, Montréal (Québec) H2X 3J4.

Depuis quelques années, une préparation purifiée d'immunoglobuline hyperimmune contre le virus de l'hépatite B (HBIG) est disponible dans les banques de sang du Québec. Plus récemment, un vaccin contre l'hépatite B (Heptavax B) a été commercialisé par la compagnie Merck, Sharp and Dohme. L'utilisation rationnelle de ces deux outils d'immunoprophylaxie nécessite une compréhension claire des modes de transmission du virus B, des populations à risque élevé de contracter cette infection et du type de protection conférée par le vaccin et l'HBIG.

Article reçu le : *14.12.83*
Avis du comité de lecture le : *21.2.84*
Acceptation définitive le : *16.3.84*

Mode de transmission du virus de l'hépatite B

La transmission percutanée est une voie de contagion importante du virus B. Les situations les plus fréquentes au cours desquelles un contact avec du sang contaminé par le virus B peut survenir, sont énumérées dans le tableau I.

Parmi les modes de transmission non percutanée, la transmission entre partenaires sexuels est probablement la plus fréquente en Amérique du Nord (tableau I). Cependant, on doit se rappeler que le virus B peut être présent dans toutes les sécrétions de l'organisme (sperme, salive, sueur, lait maternel, urine), et ce type de transmission pourrait être important dans le cadre d'institutions pour handicapés mentaux par exemple. La transmission mère-enfant au moment de l'accouchement n'est pas une source d'infection fréquente au Canada ou aux États-Unis, mais c'est le mode de transmission le plus important en Asie et en Afrique, où il existe un taux élevé de porteurs chroniques du virus B[1].

Le mode de transmission de l'hépatite B n'est cependant pas toujours évident : chez bon nombre de patients, on ne peut mettre en évidence une histoire d'exposition au virus B.

Conséquences de l'infection par le virus de l'hépatite B

La conséquence habituelle d'une infection par le virus B est une hépatite, anictérique et souvent subclinique dans 75% des cas, ictérique dans 25% des cas et fulminante avec décès chez moins de 0,1% des cas. Bien que la plupart des gens infectés évoluent vers une guérison complète, de 6 à 10%

d'entre eux deviennent des porteurs chroniques du virus B. Environ le quart de ces porteurs chroniques développent une hépatite chronique active, qui évolue le plus souvent vers la cirrhose[2].

Au Québec on estime que le pourcentage de porteurs chroniques est de 0,5% (soit environ 30 000 personnes), ce qui est 3 fois plus élevé que dans le reste du Canada[3]. D'autre part le pourcentage des porteurs chroniques du virus B varie considérablement d'une région à l'autre du globe. On estime qu'environ 5% de la population mondiale (200 - 250 millions d'individus) sont des porteurs chroniques, et dans certains pays, particulièrement en Afrique et en Asie, cette prévalence est de l'ordre de 15 à 20%. Dans ces pays, il existe une relation étroite entre le virus B et le cancer primitif du foie[4], mais une telle relation n'a pas été démontrée en Amérique du Nord.

Dans les régions où le nombre des porteurs chroniques du virus B est très élevé, un programme de vaccination de masse semblerait souhaitable. Au Québec et en Amérique du Nord, une vaccination sélective semble plus appropriée étant donné le petit nombre de porteurs chroniques. Une telle approche nécessite l'identification des personnes à risque élevé de contracter une hépatite B.

Tableau I

Modes de transmission du virus de l'hépatite B

Transmission percutanée
Transfusions de sang et de ses dérivés
Hémodialyse
Chirurgie buccale
Aiguilles, seringues ou instruments contaminés
Injections illicites (narcomanes)
Tatouages, acupuncture, ...
Inapparente
Transmission non percutanée
Contact intime (sexuel surtout)
Périnatale
Inapparente

Tableau II

Fréquence des marqueurs d'une infection par le virus B

Risque élevé	Fréquence des marqueurs
Enfants de mères HBsAg +, HBeAg +	90 - 100%
Patients nécessitant des transfusions multiples et répétées.	90 - 95%
Immigrants et réfugiés de pays à incidence élevée d'hépatite B.	70 - 85%
Narcomanes (i.v.)	60 - 80%
Patients d'unités d'hémodialyse	40 - 60%
Clients d'institutions pour retardés mentaux	35 - 80%
Homosexuels mâles	35 - 80%
Contacts familiaux ou intimes avec des porteurs chroniques du virus B	30 - 60%
Risque intermédiaire	
Travailleurs de la santé (contact fréquent avec le sang)	15 - 30%
Prisonniers	10 - 80%
Personnel d'institutions pour retardés mentaux	10 - 25%
Patients immunodéprimés	10%
Embaumeurs	
Risque faible	
Donneurs de sang volontaires (ie : populaire générale)	3 - 5%
Travailleurs de la santé peu en contact avec le sang	3 - 5%

Prévalence de l'infection à virus B

Plusieurs travaux ont permis d'identifier certains groupes d'individus à risque plus élevé de contracter une infection par le virus B que l'ensemble de la population[2]. Ces travaux ont été réalisés en recherchant les marqueurs sérologiques d'une infection présente ou passée par le virus B (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc). Le tableau II illustre les catégories d'individus à risque plus élevé, tel qu'estimé par la présence de ces marqueurs.

Le risque accru observé chez ces groupes d'individus est en relation directe avec les modes de transmission du virus B. Ainsi, plusieurs études américaines et européennes ont démontré que chez les travailleurs de la santé, la présence des marqueurs du virus B n'est pas en rapport avec la quantité de contacts physiques directs avec les patients, mais plutôt avec le degré d'exposition au sang des malades[5-7] (tableau III). Il y a raison de croire que ces données sont également applicables au Québec.

Immunoprophylaxie passive : gamma-globuline hyperimmune (HBIG)

L'administration de gamma-globulines hyperimmunes est recommandée après exposition accidentelle à du sang contenant le virus B (piqûre d'aiguille, sang sur les muqueuses). Une dose de 0,06 ml/kg doit être administrée dans les 48 heures qui suivent l'exposition, suivie d'une seconde dose 1 mois plus tard. L'administration de HBIG est aussi recommandée chez les nouveau-nés dont la mère est porteuse du virus B au moment de l'accouchement. Une dose totale de 0,5 ml doit être donnée dans les 24 heures qui suivent la naissance, et répétée à 3 et 5 mois[8]. Il n'existe que peu de données

Tableau III

Fréquence des marqueurs d'une infection par le virus B chez les travailleurs de la santé

Spécialités médicales	Fréquence des marqueurs
Chirurgiens cardio-vasculaires	40%
Chirurgiens	28%
Pathologistes	27%
Pédiatres	21%
Internistes	18%
Anesthésistes	17%
Généralistes	16%
Obstétriciens gynécologues	16%
Dentistes	13%
Psychiatres	4%
Travailleurs de la santé non-médecins	
Infirmières de salles d'urgence	30%
Techniciens de laboratoire	25%
Équipes d'intraveineuses	22%
Personnel des salles d'opération	17%
Infirmières de soins intensifs	10%
Infirmières d'unités non spécialisées	5%
Diététiciennes	5%

sur l'utilité (ou l'inutilité) de l'HBIG après contact sexuel avec une personne porteuse du virus B[9]. Présentement ce type d'exposition ne constitue pas une indication officiellement reconnue d'administrer l'HBIG. L'administration d'HBIG dans un délai de plus de 7 jours après exposition est probablement inefficace et inutile[8]. La protection passive conférée par ces gammaglobulines dure environ 2-3 mois.

Immunoprophylaxie active : le vaccin

Le vaccin est une préparation purifiée et inactivée d'HBsAg (l'enveloppe du virus) obtenue à partir du plasma de porteurs chroniques. Plusieurs études cliniques ont confirmé son efficacité : la protection contre l'hépatite B conférée par le vaccin est de l'ordre de 90%[10-12]. Le vaccin est administré en 3 doses, à 0, 1 et 6 mois. La figure 1 illustre l'apparition des anticorps anti-HBs après administration du vaccin. On doit noter qu'un degré de protection maximale, tel qu'estimé par l'apparition de ces anticorps, n'est atteint qu'environ trois mois après l'administration de la première dose de vaccin. En conséquence on ne peut utiliser le vaccin comme seule mesure préventive après une exposition accidentelle au virus B, puisque la protection conférée n'est pas immédiate. Dans un tel cas, il semble logique d'administrer simultanément des globulines hyperimmunes et le vaccin, si l'on pense qu'une nouvelle exposition accidentelle peut survenir dans le futur, par exemple dans le cas d'un travailleur de la santé ou d'un enfant né de mère porteuse chronique du virus. L'admistration simultanée de globuline hyperimmune n'interfère pas avec la réponse immunitaire causée par le vaccin et permet donc d'obtenir une protection aussi bien immédiate qu'à long terme[13].

La durée de la protection conférée par le vaccin semble être d'au moins 5 ans, mais les essais cliniques effectués n'ont pas encore un recul suffisant pour permettre de déterminer l'échéancier précis des doses de rappel éventuelles. Le seul effet secondaire rapporté est une douleur locale et de l'érythème au site d'injection. On a considéré la possibilité que le vaccin puisse contenir et transmettre l'agent hypothétique responsable du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA). Cependant aucun des essais cliniques du vaccin n'a démontré un nombre accru de SIDA après vaccination, et l'on croit qu'aucun agent infectieux ne pourrait résister aux diverses étapes de purification utilisées lors de la préparation du vaccin[14].

Qui vacciner?

Au Québec, un programme de vaccination généralisée n'apparaît pas justifié en raison de la faible proportion d'hépatite B dans la population en général : le risque qu'un individu contracte une infection par le virus B au cours de sa vie est d'environ 5%. Un programme de vaccination sélective, pour les gens à risque élevé ou intermédiaire (tableau II) semble donc souhaitable. Le coût élevé du vaccin (environ 135,00$ pour une série de 3 doses) est naturellement un des facteurs principaux qui limite son utilisation sur une grande échelle.

La détermination du statut immunitaire (HbsAg et anti-HBs) avant la vaccination n'est pas essentielle sur le plan médical : l'administration du vaccin à des sujets ayant une infection actuelle ou ancienne est sans aucun effet nocif ou bénéfique. Cependant, pour des raisons de restriction des coûts, il est recommandé de procéder à une détermination de l'anticorps anti-HBs ou anti-HBc dans les populations chez qui une proportion substantielle d'individus ont ces anticorps et conséquemment n'ont pas besoin d'être vaccinés. Le rapport coût/bénéfice dépend du rapport coût du vaccin/coût de la détermination de l'anticorps et de sa fréquence attendue dans la population visée[2].

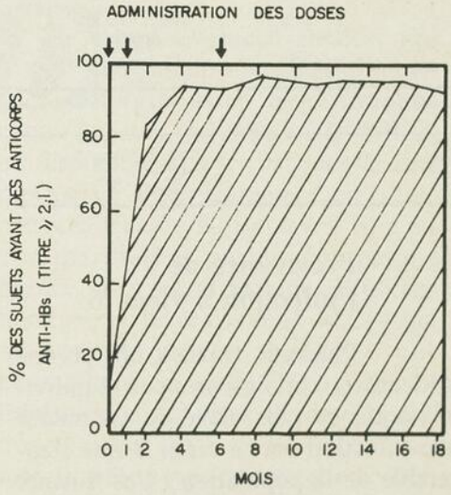


Figure 1 — Apparition d'anticorps anti-HBs après administration de 3 doses de vaccin Heptavax B (20 µg) (d'après Szmuness et coll. : J. Med., Virol., 1981 ; 8 : 123-129).

Perspectives d'avenir

Le coût du vaccin limite son utilisation massive à l'échelle mondiale, particulièrement dans les pays du tiers-monde où l'hépatite B est endémique. En conséquence, plusieurs équipes de chercheurs tentent présentement de mettre au point de nouvelles méthodes de production du vaccin par des techniques de génie génétique moderne. L'utilisation des techniques de recombinaison du DNA pourrait permettre la synthèse in vitro de grandes quantités de vaccin à un coût considérablement réduit. Si ces recherches sont fructueuses, il sera alors permis d'envisager la possibilité d'une réduction substantielle de la fréquence de l'hépatite B et du cancer primitif du foie dans le monde, puisque l'homme est le seul réservoir du virus B.

Remerciements

L'auteur remercie Mlle Manon Bourcier pour son aide dans la préparation de ce manuscrit.

Summary

The prevention and control of hepatitis B has been facilitated in recent years by the availability of new methods of immunoprophylaxis, hyperimmune globulin and hepatitis B-vaccine. The rational use of these methods depends on a proper understanding of the modes of transmission of hepatitis B and on the identification of people who are at increased risk of acquiring the infection. Passive immunization with hyperimmune globulin is recommended following accidental inoculation of the virus such as needle-stick exposure, and for newborns of HBsAg-positive mothers. Active immunization with the vaccine is recommended in selected populations who are at high risk of hepatitis B, such as : hemodialysis patients, patients who require multiple transfusions, patients and personnel in closed institutions for mentally retarded, health-care personnel who have frequent contact with blood, dental workers, morticians and embalmers, household or intimate contacts of chronic carriers of the virus, male homosexuals, users of illicit injectable drugs, prisoners. Clinical trials of the vaccine have demonstrated a 90% efficacy in preventing hepatitis B, without significant side effects. The high cost of the vaccine is a major deterrent to its widespread use in areas of the world where hepatitis B is endemic, but it is hoped that newer methods to produce the vaccine will correct this situation.

Bibliographie

1.Stevens C.E., Beasley R.P., Tsui J. et coll. : Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. N. Engl. J. Med., 1975 ; 292 : 771-774.

2.Centers for Disease Control : Inactivated hepatitis virus B vaccine. Recommendation of the immunisation practices advisory committee. Ann. Int. Med., 1982 ; 97 : 379-383.

3.Richer G., Desrochers M., Guévin R. et coll. : Hepatitis B antigen in Montreal blood donors : childhood institutionalization as an epidemiologic factor. Can. Med. Assoc. J., 1975 ; 112 : 49-52.

4.Szmuness W. : Hepatocellular carcinoma and the hepatitis B virus : evidence for a causal association. Prog. Med. Virol., 1978 ; 24 : 40-69.

5.Maynard J.E. : Viral hepatitis as an occupational hazard in the health care profession. Dans : Vyas G.W., Cohen S.W., Schmid R. (eds) : "Viral hepatitis" Philadelphia, Franklin Institute Press, 1978, pp. 321-331.

6.Denes A.E., Smith J.L., Maynard J.E. et coll. : Hepatitis B infection in physicians. Results of a nationwide seroepidemiologic survey. JAMA, 1978 ; 239 : 210-212.

7.Dienstag J.L., Ryan D.M. : Occupational exposure to hepatitis B virus in hospital personnel : infection or immunization. Am. J. Epidemiol., 1982 ; 115 : 26-39.

8.Centers for Disease Control : Immune globulin for protection against viral hepatitis. Ann. Int. Med., 1982 ; 96 : 193-197.

9.Redeker A.G., Mosley J.W., Gocke D.J. et coll. : Hepatitis B immune globulin as a prophylactic measure for spouses exposed to acute type B hepatitis. N. Engl. J. Med., 1975 ; 293 : 1055-1059.

10.Szmuness W., Stevens C.E., Harley E.J. : The immune response of healthy adults to a reduced dose of the hepatitis B vaccine. J. Med. Virol., 1981 ; 8 : 123-129.

11.Szmuness W., Stevens C.E., Zang E.A. et coll. : A controlled clinical trial of the efficacy of the hepatitis B vaccine (Heptavax B) : a final report. Hepatology, 1981 ; 1 : 377-385.

12.Francis D.P., Hadler S.C., Thompson S.E. et coll. : The prevention of hepatitis B with vaccine. Report of the Centers for Disease Control multi-center efficacy trial among homosexual men. Ann. Int. Med., 1982 ; 97 : 362-366.

13.Szmuness W., Stevens C.E., Oleszko W.R. et coll. : Passive-active immunisation against hepatitis B : immunogenicity in adult Americans. Lancet, 1981 ; 1 : 575-577.

14.Serety R.J., Tabor E. : Newly licensed hepatitis B vaccine. Known safety and unknown risks. JAMA, 1983 ; 249 : 745-746.

suite de la page 998

21.Kimelblatt B.J., Cerra F.B., Calleri G., Berg M.J., McMillen M.A., Schentag J.J. : Dose and serum concentration relationships in cimetidine associated mental confusion. Gastroenterology, 1980 ; 78 : 791-795.

22.Chang H.K., Morrison S.L. : Bone Marrow suppression associated with cimetidine. Ann. Intern. Med., 1979 ; 91 : 580.

23.Linton Al., Clark W.F., Driedger A.A., Turnbull D.I., Lindsay R.M. : Acute interstitial nephritis due to drugs : review of litterature with a report of nine (9) cases. Ann. Intern. Med., 1980 ; 93 : 735-741.

24.Spence R.W., Celestin L.R. : Gynecomastia associated with cimetidine. Gut, 1979 ; 20 : 154-157.

25.Carlson H.E., Ippoliti A.F. : Cimetidine, an H2-antihistamine, stimulates prolactin secretin in man. J. Clin. Endocr.Metab., 1977 ; 45 : 367-370.

26.Nelis G.F., Van de Meene J.G.C. : Comparative effect of cimetidine and ranitidine on prolactine secretion. Post grad. Med. J., 1980 ; 56 : 478-480.

27.Cohen J., Weetman A.P., Dargie H.J., Krikler D.M. : Life threatening arythmias and intravenous cimetidine. Brit. Med. J., 1979 ; 2 : 768.

28.Lilly J.R., Hitch D.C., Javitt N.B. : Cimetidine cholestatic jaundice in children. J. Surg. Res., 1978 ; 24 : 384-387.

29.McGregor C.G.A., Ogg L.J., Smith I.S. et coll. : Immunological and other laboratory studies of patient receiving short term cimetidine therapy. Lancet, 1977 ; 1 : 122-123.

30.Henry D.A., MacDonald I.A., Kitchingman G., Bell G.D., Langman M.J.S. : Cimetidine and ranitidine : comparison of effects on hepatic drug metabolism. Brit. Med. J., 1980 ; 281 : 775-777.

31.Cocco A.E., Cocco D.V. : A survey of cimetidine prescribing. N. Eng. J. Med., 1981 ; 304 : 1281.

32.Navert H., Archambault A.P., Cleator I.G.M., Grace M., Hershfield N.B., Prokipchuk, Thomson A.B.R. : The efficacy of two therapeutic regimens of cimetidine in the treatment of acute duodenal ulcer disease. A Canadian multicentre trial. Soumis au C.M.A.J., mars 1983.

33.Leroux P., Farley A., Archambault A.P., Pilon G., Gosselin D., Paré P., Lévesque D., Sherbamink R., Thompson A.B.R. : Effect of ranitidine on healing of peptic ulcer : a two-month study. Accepté pour publication par Amer. J. Digestive Dis.

34.Kett K., Aadland E., Berstad E. : Inhibition of gastric secretion in man with a new H2-receptor antagonist, ranitidine. Scand. J. Gastroenterology, 1980 ; 15 : 248-251.

35.Walt R.P., Trotman I., Frost R. et coll. : Comparison of twice daily ranitidine with standard cimetidine treatment of duodenal ulcer. Gut, 1981 ; 22 : 319-322.

36.Sherbaniuk R., Wensel R., Trautman A., Grace M., Kirdeikis P., Jewel L., Paré P., Lévesque D., Farley A., Archambault A.P., Thomson A.B.R. : Ranitidine in the short-term management of symptomatic gastroesophageal reflux. Sous presse 1982.

37.Walt R.P., Male R.J., Rawlings J., Hunt R.H., Milton-Thompson G.J., Misiewicz J.J. : Comparison of the effects of ranitidine, cimetidine and placebo on the 24-hour intragastric acidity and nocturnal acid secretion in patients with duodenal ulcer. Gut, 1981 ; 22 : 49-54.

38.Reed P.I., Smith P.L.R., Haines K., House F.R., Walters C.D. : Gastric juice N-nitrosamines in health and gastroduodenal disease. Lancet, 1981 ; 2 : 550-552.

Sudafed* DM

(Chlorhydrate de pseudoéphédrine/ bromhydrate de dextrométhorphane)

Sirop à saveur de cerises

Décongestif-antitussif: Le chlorhydrate de pseudoéphédrine est un décongestif nasal efficace, administré par voie orale, qui procure un soulagement 15 à 30 minutes après avoir été administré. La membrane muqueuse sur toute la voie respiratoire est ramenée doucement à la normale par l'action du chlorhydrate de pseudoéphédrine sur le nerf et le muscle lisse.
Le bromhydrate de dextrométhorphane a des propriétés à peu près équivalentes à la codéine. Il ne crée pas de somnolence ni d'accoutumance. Des études chez des animaux ont démontré que le dextrométhorphane agit de la même manière que la codéine, soit par l'inhibition centrale des réflexes afférents de la toux. La posologie thérapeutique habituelle de l'homme n'a causé aucun effet sur les appareils gastrointestinal, cardio-vasculaire ou respiratoire.
INDICATIONS: SUDAFED DM est indiqué pour prévenir et traiter les symptômes associés au rhume banal, à la sinusite aiguë et subaiguë, à la salpingite eustachienne aiguë, à l'otite moyenne séreuse accompagnée d'une congestion de la trompe d'Eustache, à l'otite barotraumatique moyenne, au croup et aux maladies semblables qui affectent les voies respiratoires inférieures.
CONTRE-INDICATIONS: SUDAFED DM est contre-indiqué chez les malades qui sont sensibles au chlorhydrate de pseudoéphédrine ou au bromhydrate de dextrométhorphane. SUDAFED DM ne devrait pas être administré aux malades qui prennent des inhibiteurs de la MAO.
MISE EN GARDE: SUDAFED DM devrait être utilisé avec précaution chez les malades hypertendus.
EFFETS SECONDAIRES: Quelques malades ont présenté une faible stimulation, des nausées ou une faible sédation.
SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE:
Symptômes: La représentation clinique de l'intoxication aiguë à SUDAFED DM pourrait probablement être représentée par les effets toxiques de la pseudoéphédrine. Quelques malades ont présenté une faible stimulation, des nausées ou une faible sédation. Dans des cas graves, une dépression respiratoire causée par le dextrométhorphane pourra se manifester.
Traitement: Il n'existe pas d'antidote spécifique contre la pseudoéphédrine à part des mesures générales pour éliminer la drogue et réduire son absorption.
Dans des cas graves d'intoxication aiguë, lorsque les effets de dépression respiratoire du dextrométhorphane peuvent être apparents, les drogues suivantes peuvent être indiquées:

Lévallorphane	— Adultes 1,5 — 2 mg i.v.
	— Enfants 0,5 — 1 mg i.v.
ou Nalorphine	— Adultes 5 — 10 mg i.v.
(Lethidrone)	— Enfants 2,5 — 5 mg i.v.

Selon la réponse respiratoire du malade, la dose peut être répétée, si nécessaire, à des intervalles de 20 à 30 minutes.

ou Naloxone (Narcan)	— Adultes 400 mcg s.c.
	— Enfants 5-10 mcg/kg de poids corporel s.c.

Selon la réponse respiratoire du malade, la dose peut être répétée à des intervalles de 2 à 3 minutes.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION:

Enfants de 2 à 6 ans:	2,5 mL (½ c. à thé) t.i.d.
Enfants de 6 à 12 ans:	5 mL (1 c. à thé) t.i.d.
Adultes et enfants de plus de 12 ans:	10 mL (2 c. à thé) t.i.d.

PRÉSENTATION: Chaque cuillerée à thé (5 mL) contient 30 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine et 15 mg de bromhydrate de dextrométhorphane.
Flacons de 100 mL et 250 mL.
Renseignements posologiques supplémentaires disponibles sur demande.

*Nom déposé

PAAB CCPP W-1047

DIVISION MÉDICALE WELLCOME
BURROUGHS WELLCOME INC.
KIRKLAND, QUÉ.

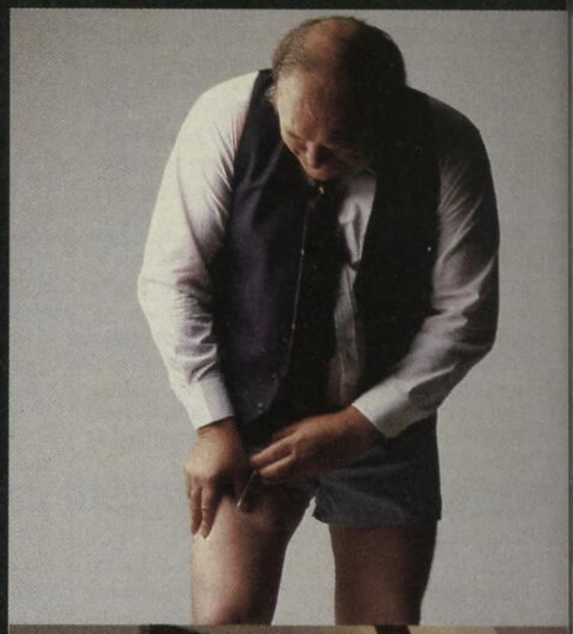
QU'EST-CE QUE L'AVENIR VOS PATIENTS HYPERTENDUS

La réponse à cette question pourrait bien

RISQUE D'INTOLÉRANCE AU GLUCOSE

"Quel que soit le mécanisme pathogène responsable, il semble généralement admis qu'un traitement à long terme avec un diurétique diminue la tolérance au glucose et, au cours d'une période prolongée, cet effet est assez prononcé"... "Le développement d'une intolérance au glucose durant un traitement au long cours avec un thiazide porte à penser qu'on ne fait que remplacer un facteur de risque cardiovasculaire par un autre."

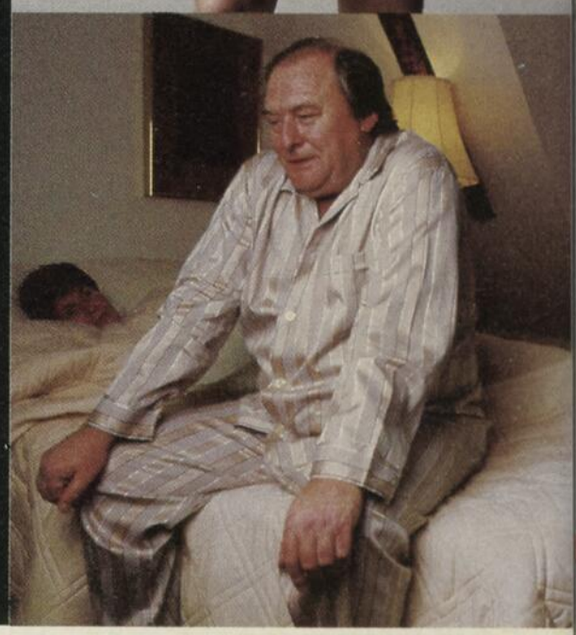
Murphy, M.B., et coll.: The Lancet déc. 1982, 1293-1295.



RISQUE D'IMPUISSANCE

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

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



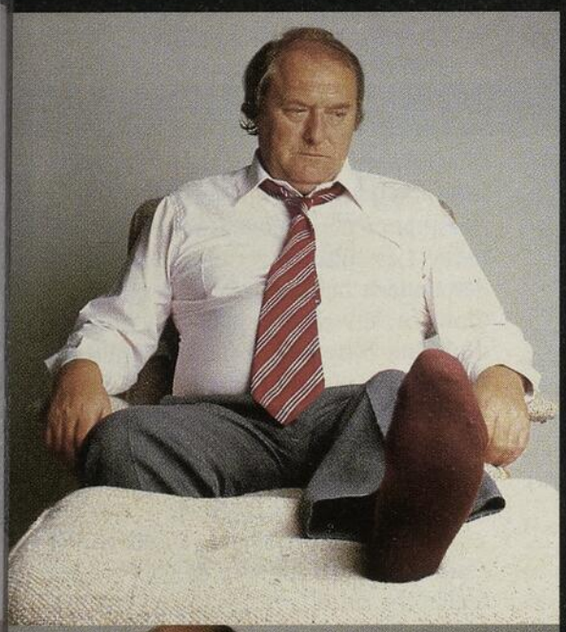
Lopresor
Une alternative logique.

Selon ce qu'a remarqué le Prof. J.S. Robertson, consultant du Medical Research Council, Blood Pressure Unit, pour prévenir les complications potentielles liées au traitement aux diurétiques, "...les bêta-bloquants supplantent de plus en plus les thiazides dans le traitement initial de l'hypertension."[1]

Une évaluation des risques possibles avec les bêta-bloquants comprenant une étude du profil de sécurité que présente le Lopresor plus particulièrement chez des patients soigneusement sélectionnés, montre qu'il permet d'éviter les complications potentielles maintenant liées au traitement au long cours avec des diurétiques. Le traitement au cardiosélectif Lopresor n'a pas donné lieu à la même incidence accrue d'hypokaliémie, d'hyperuricémie ou d'intolérance au glucose que l'on a observée avec les diurétiques thiazidiques.

A EN RÉSERVE POUR TRAITÉS AUX DIURÉTIQUES?

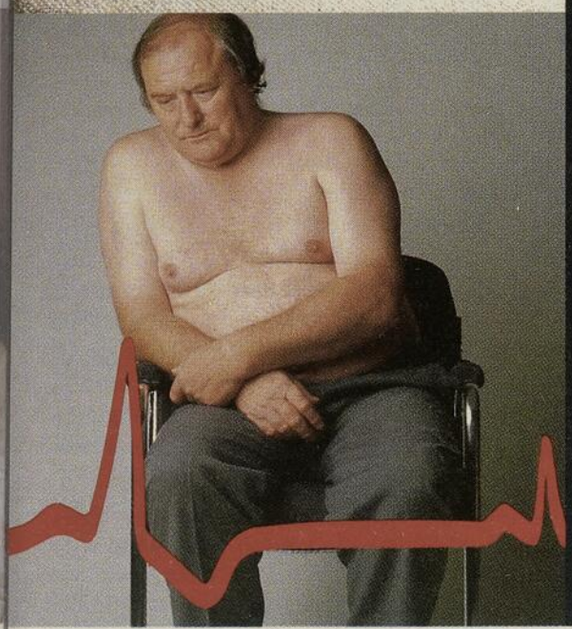
se trouver dans l'opinion médicale courante.



RISQUE DE GOUTTE

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

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



RISQUE D'HYPOKALIÉMIE ET DE MORTALITÉ ACCRUE

"L'usage de fortes doses de thiazides a été associé à une augmentation des morts subites d'origine cardiaque, vraisemblablement reliées à des arythmies ventriculaires."

McCarron, D.A. Am. J. Cardiol. 1984; 53-11A.

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

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

En traitement d'entretien, le Lopresor SR offre à vos patients la commodité et l'économie d'une prise quotidienne unique–ce qui favorise l'observance, toujours si importante en thérapie à long terme. Il leur offre aussi les mêmes propriétés cardioprotectrices que le Lopresor ordinaire pour abaisser les pics tensionnels systoliques dus à l'effort et au stress.[2]

Tout traitement efficace de l'hypertension peut prolonger la vie de vos patients, mais pour éviter les complications potentielles des diurétiques:

Spécifiez Lopresor en traitement initial. Et Lopresor SR–1 comprimé par jour en traitement d'entretien.

Références:
1. Robertson, J.S.: "State-of-the-art Review: Beta-Blockade and the Treatment of Hypertension" Drugs 25 (Suppl. 2) 1983:5-11
2. Lorimer, A.R. et coll.: Annals of Clinical Research 1983, 15:30-34.

Lopresor.® (tartrate de métoprolol)

Geigy
Mississauga, Ontario
L5N 2W5

PAAB CCPP G-4067

Renseignements thérapeutiques page 1052

La diarrhée infectieuse à Clostridium Difficile

Pierre Poitras[1]

Résumé

Au cours de l'année 1982 à l'hôpital Saint-Luc, une croissance de *Clostridium Difficile* a été documentée dans les selles de 34 malades. Chez 22 de ces sujets, une antibiothérapie récente a pu être incriminée comme facteur prédisposant, alors que 5 autres étaient atteints de maladie inflammatoire intestinale. Les symptomes (principalement la diarrhée) étaient bénins chez 36%, modérés chez 38%, et graves chez 26% des malades. La rectoscopie a démontré des pseudomembranes chez 27% des individus. La diarrhée s'amenda spontanément chez 16 malades. Neuf des 13 sujets traités avec du métronidazole ont répondu favorablement alors que la vancomycine entraîna une guérison totale chez 6 personnes.

La diarrhée infectieuse compte maintenant un nouvel agent causal : le *Clostridium Difficile*. Impliqué dans 20 à 25% des diarrhées associées aux antibiotiques et dans presque 100% des colites pseudomembraneuses[1], cet agent fut aussi retrouvé fréquemment chez les malades atteints de maladie intestinale inflammatoire (maladie de Crohn ou colite ulcéreuse)[2].

Causant une symptomatologie certes souvent banale, mais occasionnellement très grave, le *C. Difficile* peut maintenant être identifié et la maladie traitée adéquatement. Les difficultés rencontrées pour l'isolement et l'identification de ce Clostridium lui valurent le qualificatif de Difficile. Cependant cette bactérie peut être aujourd'hui facilement et rapidement reconnue dans des milieux de culture spécifiques (devrait-il s'appeler maintenant C. Facile ?) et sa détection n'est donc plus l'apanage exclusif des centres ultraspécialisés. Nous voudrions rapporter ici le profil clinique associé à cette bactérie dans notre milieu.

Méthode

Sélection des malades : au cours de l'année 1982, la croissance de *C. Difficile* a été documenté dans les selles de 34 malades. Trente et un dossiers ont pu être analysés rétrospectivement. Les cultures de selles avaient été demandées habituellement à cause de diarrhée, et, chez 2 malades, à cause d'un état d'hyperthermie d'origine indéterminée (sans diarrhée). La demande de culture pouvait être faite par tous les médecins de l'hôpital, mais devait mentionner de façon spécifique la recherche de *C. Difficile*.

Technique : le *C. Difficile* était cultivé sur milieux de CCFA[3]. La recherche de la cytotoxine n'était pas faite de façon systématique au cours de la période d'observation étudiée.

Résultats

Données cliniques. L'âge moyen des sujets était de 47 ans (de 15 à 78 ans). L'intensité de la maladie était variable (voir tableau I). Celle-ci fut appréciée semi-quantitativement à l'aide des informations consignées au dossier concernant la fréquence de la diarrhée, l'importance des douleurs abdominales et l'altération de l'état général. Cinquante pour cent des malades avaient une diarrhée évoluant depuis 1 semaine ou moins, 40% depuis moins d'un mois, et 3 malades avaient des diarrhées depuis 6, 12 et 16 semaines (sans maladie inflammatoire intestinale sous-jacente).

Facteurs favorisants. Vingt-deux de nos malades avaient reçu des antibiotiques. Quatre malades avaient une maladie de Crohn [2 de ces malades (inclus ci-haut) avaient reçu des antibiotiques, dont une du métronidazole comme traitement de sa maladie inflammatoire] ; un malade avait une colite ulcéreuse traitée avec de la sulfasalazine. Trois patients étaient débilités (1 lymphome et un cancer gastrique en phase terminale, et un malade avait une

1) M.D., C.S.P.Q., F.R.C.P.(C). Gastroentérologue, hôpital Saint-Luc. Adjoint de recherche, Centre de recherches cliniques, hôpital Saint-Luc, Université de Montréal.

Article reçu le : *14.12.83*
Avis du comité de lecture le : *17.2.84*
Acceptation définitive le : *22.3.84*

maladie de Behçet grave). Chez les 3 derniers sujets aucune prédisposition connue ne put être retrouvée.

Les divers antibiotiques impliqués sont décrits dans le tableau II. La diarrhée est survenue en moyenne 10 jours (de 1 à 35 jours) après le début de l'antibiothérapie. *La rectoscopie* effectuée chez 15 malades (rarement dépassant la jonction rectosigmoïdienne) a démontré une muqueuse normale six fois, inflammatoire à 5 occasions et des pseudomembranes chez 4 sujets.

Traitement. Chez 16 malades la diarrhée disparut spontanément.

Treize sujets ont reçu du métronidazole (250-750 mg q.i.d. p.o./10 jours). Quatre échecs (ou récidives) ont cependant nécessité un traitement avec de la vancomycine (250-500 mg q.i.d. p.o./10 jours). Deux malades avaient été traités d'emblée avec ce dernier antibiotique. Aucun échec ou récidive ne fut observé avec la vancomycine.

Trois cas spécifiques méritent d'être rapportés pour une meilleure description de la maladie.

Tableau I

Gravité de la maladie

Très grave :	8 cas
Moyennement grave :	12
Peu grave :	9
Asymptomatique :	2
	31

Tableau II

Antiobiotiques impliqués

	Monothérapie # malades	Polythérapie # malades
Triméthoprime-sulfaméthoxazole	5	—
Ampicilline	3	1
Pénicilline	2	1
Céphalosporine	2	1
Cloxacilline	2	—
Tobramycine	1	2
Chloramphénicol	1	—
Flamazyne	1	—
Métronidazole	1	1
Clindamycine	—	2
Néocycine	—	1

Tableau III

Facteurs favorisants :

prise antibiotiques dans 3 derniers mois
maladie inflammatoire intestinale (?)
maladie débilitante (??)

Diagnostic :

rectoscopie
culture de selles sur milieu spécifique
recherche de cytotoxine (?)
lavement baryté (?)
coloscopie (?)

Traitement :

observation
arrêt antibiotique (si possible)
cholestyramine 4 g q.i.d.
Métronidazole 250-750 mg q.i.d. p.o. ou i.v.
Vancomycine 250-500 mg q.i.d. p.o.

1) Une femme de 44 ans présenta, le 11 octobre 1982, une infection urinaire traitée pendant 2 jours avec triméthoprime-sulfaméthoxazole. Le 14 octobre, elle présente de la diarrhée (8-10 selles die), des crampes abdominales et une T° à 40°C. Le 19 octobre, elle doit être hospitalisée dans un autre hôpital où un bilan s'avère normal (repas baryté, transit du grêle, lavement baryté, rectoscopie, culture de selles (sans recherche de *C. Difficile),* parasites dans les selles). Le 2 novembre, devant l'état persistant, elle est admise à l'hôpital Saint-Luc où la rectoscopie démontre une muqueuse rectale normale. Mais la culture de selles révèle la croissance abondante de *C. Difficile* avec une toxine positive à 1/10 000. Le 4 novembre, débute une antibiothérapie (métronidazole 750 mg q.i.d. p.o.) qui amène une amélioration de l'état général en 4 ou 5 jours.

2) Un homme de 45 ans présente depuis 1975 des diarrhées épisiodiques. En décembre 1980, la diarrhée est quotidienne mais modérée (5 selles die). En juin 1981, la diarrhée augmente (10-30 selles die), ténesme, rectorrhagie 1 fois/sem.). La rectoscopie nous suggère alors une colite ulcéreuse et le malade reçoit de la sulfasalazine (4g die p.o.). À la mi-août, devant la persistance des symptômes, on adjoint du Cortenema b.i.d.. Le 12 septembre, de la prednisome (40 mg p.o. die) est ajoutée et, le 16 septembre, il doit être hospitalisée pour recevoir de l'ACTH (80 U i.v. die). Le 20 septembre, devant l'absence d'amélioration de son état, il est dirigé à l'hôpital Saint-Luc. À l'admission le malade est amaigri (perte de poids de 25 kg depuis 6 mois) et présente 30 selles die avec des rectorrhagies. L'endoscopie du colon descendant et les prélèvemens biopsiques nous suggèrent une colite ulcéreuse. Recevant toujours de l'ACTH et de la sulfasalazine, peu d'amélioration est notée durant ce temps. Le 28 septembre, la vancomycine est administrée (500 mg q.i.d. p.o.) sur la foi de cultures positives de *C. Difficile.* Le 1er octobre, une amélioration très importante est déjà ressentie. La rectoscopie est normale le 20 octobre et le malade reçoit son congé avec des doses décroissantes de prednisone. En décembre 1981, il présente une rechute clinique, sans *C. Difficile* trouvé cette fois-ci et il répond rapidement au traitement usuel (prednisone) de la colite ulcéreuse.

3) Une femme de 26 ans souffrant d'une maladie de Crohn atteignant l'iléon et le colon présente, en octobre 1982, une exacerbation de sa maladie (diarrhée, crampes abdominales) pour laquelle elle reçoit du métronidazole (250 mg t.i.d. pour 15 jours) sans aucune amélioration (elle ne peut recevoir de la sulfasalazine à cause d'une intolérance gastrique). Le 3 novembre elle est admise à l'hôpital et reçoit prednisone 40 mg p.o. die ce qui amène en quelques jours une quasi disparition des symptômes digestifs. Cependant, le 10 novembre recevant toujours de la prednisone 40 mg die) les diarrhées réapparaissent. *C. Difficile* est retrouvé dans les selles et la vancomycine (250 mg q.i.d. p.o. pour 10 jours) est administrée le 14 novembre. Les diarrhées cessent en 3 jours et la prednisone pourra ensuite être diminuée progressivement.

Discussion

La présence de *C. Difficile* dans les selles doit être interprétée à la lumière des éléments cliniques. Le *C. Difficile* est retrouvé relativement fréquemment chez les nouveau-nés asymptomatiques (36% selon une série[4]) mais beaucoup plus rarement chez les adultes (3%)[1]. Cependant son association avec la diarrhée associée aux antibiotiques semble assez bien reconnue et le cas de notre première malade illustre bien la nécessité de diagnostiquer cette condition et de la traiter adéquatement. La physiopathologie de la diarrhée associée aux antibiotiques n'est encore que partiellement connue cependant puisque seulement 25% de ces diarrhées seraient dues à une prolifération de *C. Difficile*[1]. Par ailleurs, on croit actuellement que presque toutes les colites pseudomembraneuses seraient attribuables au *C. Difficile.* Préalablement observée après l'administration de clindamycine, la colite pseudomembraneuse est maintenant rencontrée avec de nombreux autres antibiotiques. Notre série démontre clairement que plusieurs antibiotiques peuvent entraîner une prolifération de *C. Difficile.* Cependant, notre étude rétrospective ne nous permet absolument pas de tirer des conclusions sur la fréquence de la diarrhée post-antibiothérapie, ou sur l'importance relative des divers antibiotiques impliqués.

L'importance du *C. Difficile* chez les sujets souffrant d'une maladie inflammatoire intestinale est moins certaine. Certains croient que la croissance de cet agent peut être favorisée par la maladie intestinale sous jacente et, surtout, qu'elle peut contribuer à la gravité des symptômes[2]. D'autres auteurs cependant[5] mettent en doute son importance chez ces malades. Quoiqu'anecdotiques, les situations vécues par nos deux derniers sujets décrits plus haut nous portent à penser que chez tous les malades ayant une maladie inflammatoire, surtout s'ils ne répondent pas tel qu'espéré au traitement habituel, une recherche de *C. Difficile* devrait être effectuée.

Le diagnostic de *C. Difficile* doit donc être toujours considéré chez un malade qui a pris des antibiotiques au cours des derniers mois ou qui présente une maladie inflammatoire intes-

Bactrim™ Roche®

Résumé posologique

Indications
Traitement des infections suivantes, quand elles sont causées par des germes sensibles:
- infections de l'appareil respiratoire supérieur et inférieur (bronchite chronique, en particulier) ainsi qu'otite moyenne aiguë et chronique
- infections des voies urinaires aiguës, récurrentes et chroniques
- infections des voies génitales: urétrite gonococcique sans complications
- infections gastro-intestinales
- infections de la peau et des tissus mous
- pneumonite à *Pneumocystis carinii* chez le nourrisson et l'enfant.

'Bactrim' n'est pas indiqué dans le traitement des infections virales et des infections à *Pseudomonas* ou à *Mycoplasma*.

Contre-indications
En présence de lésions hépatiques graves ou d'insuffisance rénale lorsqu'il est impossible de déterminer régulièrement les concentrations sériques; en présence de dyscrasies sanguines ou d'hypersensibilité connue à la triméthoprime ou aux sulfamides.
Chez la femme enceinte ainsi que chez les nouveau-nés ou les prématurés pendant les premières semaines de vie.

Précautions
Il convient de mettre en balance les risques et les avantages prévus chez les sujets atteints de lésions hépatique ou rénale, d'obstruction des voies urinaires, de dyscrasies sanguines, d'allergies ou d'asthme bronchique. Il faut diminuer la posologie chez les insuffisants rénaux. Ne pas administrer si le taux de créatinine sérique est supérieur à 2 mg%. On doit envisager la possibilité de surinfection par un organisme non sensible.

Réactions indésirables
Les plus courantes sont: nausées, vomissements, intolérance gastrique et rash.
On rencontre, moins souvent: diarrhée, constipation, flatulence, anorexie, pyrosis, gastrite, gastro-entérite, urticaire, céphalées et altérations hépatiques (élévations anormales de la phosphatase alcaline et de la transaminase sérique).
À l'occasion, on fait état de: glossite, oligurie, hématurie, tremblements, vertige, alopécie et élévation de l'azote uréique sanguin, de l'azote non protéique sanguin et de la créatinine sérique.
Altérations hématologiques: neutropénie et thrombocytopénie surtout, et, plus rarement, leucopénie, anémie aplasique ou hémolytique, purpura, agranulocytose et hypoplasie médullaire. Elles se manifestent surtout chez les personnes âgées et sont habituellement réversibles à l'arrêt du traitement.

Posologie
Enfants: 6 mg de triméthoprime par kg de poids corporel par jour et 30 mg de sulfaméthoxazole par kg de poids corporel par jour, répartis en deux doses égales.
Adultes et enfants de 12 ans et plus:
Posologie habituelle:
1 comprimé 'Bactrim' DS 'Roche' ou 2 comprimés pour adultes, deux fois par jour.
Posologie minimale et pour un traitement prolongé:
½ comprimé 'Bactrim' DS 'Roche' ou 1 comprimé pour adultes, deux fois par jour.
Posologie maximale (infections graves): 1½ comprimé 'Bactrim' DS 'Roche' ou 3 comprimés pour adultes, deux fois par jour.
Dans les cas d'infections aiguës, prolonger le traitement pendant un minimum de 5 jours ou jusqu'à ce que le malade ait été asymptomatique pendant 48 heures, et, dans les infections des voies urinaires, jusqu'à ce que l'urine soit stérile.
Gonorrhée sans complications: 2 comprimés pour adultes ou 1 comprimé 'Bactrim' DS 'Roche', quatre fois par jour pendant 2 jours.
Pneumonite à *Pneumocystis carinii:* 20 mg/kg/jour de triméthoprime et 100 mg/kg/jour de sulfaméthoxazole en quatre doses fractionnées pendant 14 jours.

Présentation
Comprimé pour adultes: Comprimé blanc, capsuliforme, biconvexe, gravé ROCHE C sur une face, rainuré et gravé BACTRIM sur l'autre, dosé à 80 mg de triméthoprime et 400 mg de sulfaméthoxazole.
Flacons de 100 et 500. Conditionnement unitaire, boîtes de 100.
Comprimé DS: Comprimé blanc, capsuliforme, biconvexe, gravé ROCHE sur une face, rainuré et gravé BACTRIM DS sur l'autre, dosé à 160 mg de triméthoprime et 800 mg de sulfaméthoxazole.
Flacons de 100 et 250.
Suspension: Aromatisée à la cerise, contenant 40 mg de triméthoprime et 200 mg de sulfaméthoxazole par 5 ml.
Flacons de 100 et 400 ml.
Comprimé pédiatrique:
Comprimé blanc, cylindrique, biplan, gravé ROCHE sur une face, à rainure simple et gravé C dans chaque hémicycle sur l'autre, dosé à 20 mg de triméthoprime et 100 mg de sulfaméthoxazole.
Flacons de 100.

Solution pour perfusion: ampoule de couleur ambre d'une capacité de 5 ml, contenant 80 mg de triméthoprime (16 mg/ml) et 400 mg de sulfaméthoxazole (80 mg/ml) pour perfusion avec une solution aqueuse de dextrose à 5%, une solution de Ringer ou de NaCl à 0.9%. Emballage de 25 ampoules.

Monographie disponible sur demande.

TM: Marque de commerce de Hoffmann-La Roche Limitée
®Marque déposée

Référence
1: New York Academy of Sciences, Proceedings, 8 décembre 1980, p. 15.

Can. 3035

'Bactrim' 'Roche' est inscrit dans la Liste de médicaments.

ROCHE® Hoffmann-La Roche Limitée
Vaudreuil, Québec J7V 6B3

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

PAAB CCPP

tinale. L'absence de ces facteurs favorisants ne semble pas éliminer la possibilité d'une diarrhée à *C. Difficile* puisque 6 de nos 31 malades n'en présentaient pas.

La rectoscopie, geste banal et rapidement effectué, n'est sûrement pas à négliger puisqu'elle révéla un aspect diagnostique (pseudomembranes) chez 27% de nos malades. La fréquence de ces pseudomembranes est probablement sous-estimée cependant lors de l'examen rectal. Selon l'état du malade et les moyens du milieu, des examens plus poussées (ex. coloscopie) seraient préférables. Tedesco[6] a en effet trouvé chez 5 malades sur 6, ayant un examen rectal normal, des pseudomembranes localisées ailleurs sur le colon. La culture de *C. Difficile* est maintenant possible sur milieux sélectifs et devrait être disponible dans plusieurs centres hospitaliers. La recherche de la cytotoxine est de façon globale moins accessible (besoin de cultures cellulaires). De plus, comme l'importance de la cytotoxine dans la genèse de la diarrhée est actuellement incertaine[4-7], il est probablement plus convenable, de façon générale, de préférer la culture à la recherche de la cytotoxine.

L'indication du traitement dépend de l'état du patient. Dans notre série, 50% des sujets n'ont pas eu besoin de traitement. L'arrêt de l'antibiotithérapie (si non absolument requise) pourra amener une disparition de la diarrhée. Pour les cas bénins, la cholestyramine (4 g q 6 hres), résine capable de lier la toxine du *C. Difficile*, peut être utilisée. Lorsqu'un traitement spécifique est nécessaire, le métronidazole (250-750 mg q.i.d. p.o.) devrait être préféré à la vancomycine (250 mg q.i.d. p.o.) à cause de son prix (300 $ à 1 000 $ pour un traitement à la vancomycine durant 10 jours).

Summary

During 1982, *Clostridium Difficile* was found in the coproculture of 34 patients. Recent antibiotherapy was implicated as a predisposing factor in 22 of these subjects, and 5 others were afflicted by inflammatory bowel disease. Symptoms (mainly diarrhea) were benign in 36%, moderate in 38% and severe in 26% of the patients. Rectoscopy showed diagnostic pseudomembranes in 27% of the subjects. Diarrhea ceased spontaneously in 16 patients. Nine of the 13 patients treated with metronizole were well controled, while 6 subjects were cured by vancomycin.

Bibliographie

1.Bartlett J. G. : Antibiotic associated pseudomembranous colitis. Hosp. Practice, 1981 ; 12 : 85-95.

2.Trnka Y., LaMont J. T. : Association of C. Diff. toxin with symptomatic relapse of chronic inflammatory bowel disease. Gastroent., 1981 ; 80 : 693-6.

3.George W. L., Sutter V. L., Citro D. et coll. : Selective and differential medium for Clostridium Difficile. J. Clin. Micro., 1979 ; 9 : 214-219.

4.Nash J. G., Chattopadhyay B., Honeycombe J. et coll. : C. Diff. and cytotoxin in routine faecal specimens. J. Clin. Pathol., 1982 ; 35 : 561-565.

5.Meyers S., Mayer C., Bothone E., Desmond E. et coll. : Occurence of C. Diff. toxin during the course of inflammatory bowel disease. Gastroent., 1981 ; 80 : 697-700.

6.Tedesco F. J. : Antibiotic associated pseudomembranous colitis with negative proctosigmoidoscopy examination. Gastroent., 1979 ; 77 : 295-297.

7.Justus P. G., Martin J. C., Goldberg D. A. et coll. : Myoelectric effects of C. Diff : motility altering factors distinct from its cytotoxin and enterotoxin in rabbits. Gastroent., 1982 ; 83 : 836-43.

Les diarrhées infectieuses bactériennes : mise à jour et nouveaux agents

François Lamothe[1]

Résumé

Avec les progrès récents de la microbiologie médicale, la liste des infections entériques bactériennes dont on peut souffrir au Québec s'allonge de plus en plus. Aux salmonelloses et shigelloses s'ajoutent principalement la yersiniose, les infections entériques à *Campylobacter jejuni,* la colite hémorragique et la colite associée aux antibiotiques. L'auteur revoit, pour les quatre premières de ces infections, le contexte épidémiologique, le tableau clinique et biologique et la conduite thérapeutique. Il souligne l'importance d'un diagnostic microbiologique précoce et précis pour assurer une approche thérapeutique rationnelle et un suivi approprié.

Depuis quelques années, on assiste à des développements nouveaux concernant l'étiologie bactérienne des diarrhées infectieuses. En effet, en même temps que de nouveaux agents étiologiques ont été découverts, d'autres bactéries bien connues, par exemple en médecine vétérinaire, ont été associées récemment à des infections entériques chez l'homme. Alors qu'autrefois il suffisait peut-être de connaître la salmonellose, la shigellose, les infections entériques à *Escherichia coli* entéropathogène et le choléra, aujourd'hui d'autres entités cliniques et bactériologiques se sont rajoutées à cette liste.

Dans cet article de revue, en plus de la salmonellose et de la shigellose, je discuterai de la yersiniose, de l'entérocolite à *Campylobacter jejuni* et de la colite hémorragique. Pour chacune de ces infections, le contexte épidémiologique pertinent, le tableau clinique, les méthodes de diagnostic tant cliniques que de laboratoire ainsi que l'approche thérapeutique seront abordés. Il ne sera pas fait mention de la colite associée aux antibiotiques dont l'agent étiologique est le *Clostridium difficile,* ni de la diarrhée chez le voyageur étant donné que ces deux entités font déjà l'objet d'articles complets ailleurs dans ce même numéro. De même, à cause des limitations d'espace, nous n'aborderons pas les intoxications alimentaires d'étiologie bactérienne, ni le syndrome particulier d'infections entériques transmises par contact sexuel dans certaines populations.

Salmonellose

La salmonellose est une infection du tube digestif causée par les salmonellas dont il existe plus de 1 200 sérotypes différents. *Salmonella typhi* est peut-être l'espèce la plus importante car la plus virulente. Toutefois, *S. typhimurium* est l'espèce la plus fréquemment isolée au Canada[1].

La salmonellose s'acquiert le plus souvent par l'ingestion d'aliments ou d'eau contaminés, plus rarement par contact direct avec une personne infectée. Les salmonellas sont des pathogènes primaires chez les animaux (volaille, boeuf, etc.) et ceux-ci constituent le principal réservoir de ces bactéries, sauf pour *S. typhi* où l'homme est le seul réservoir. La plupart des salmonelloses surviennent dans notre milieu sous forme d'épidémies où le véhicule est souvent un aliment contaminé.

Les salmonellas sont des bactéries dont le pouvoir pathogénique tient à leurs propriétés d'envahissement de la muqueuse intestinale et peuvent produire une infection dont le tableau clinique est variable. La plus grave des salmonelloses est la fièvre typhoïde dont l'agent étiologique est *S. typhi.* Le tableau clinique est caractérisé par une fièvre progressive qui devient élevée et soutenue après 24 à 48 heures d'évolution, des frissons, des céphalées et une atteinte importante de l'état général. Au début, les symptômes abdominaux sont sous forme de crampes et de constipation relative et non de diarrhées. Celle-ci est en fait plus tardive

1) M.D., M.Sc., F.R.C.P.(C). Médecin-microbiologiste, hôpital Saint-Luc. Professeur adjoint de clinique, département de microbiologie et immunologie, Université de Montréal.

Article reçu le : *14.12.83*
Avis du comité de lecture le : *8.2.84*
Acceptation définitive le : *29.2.84*

dans l'évolution de la maladie. À l'examen clinique, il y a caractéristiquement une bradycardie relative donc une dissociation entre le pouls et la température. On peut noter aussi une splénomégalie et dans environ 10% des cas des taches rosées lenticulaires, l'exanthème caractéristique. D'autres salmonellas peuvent aussi causer chez l'homme une infection similaire qu'on appelle alors fièvre entérique. Ce sont *S. paratyphi* A, *S. schottmuelleri* (paratyphi B) et *S. hirschfeldii* (paratyphi C). L'entérocolite est tout-de-même la manifestation clinique la plus fréquente des salmonelloses. Après une période d'incubation variable de 8 à 48 heures, il y a l'apparition soudaine de crampes abdominales avec diarrhée liquide, quelquefois sanglante. Une fièvre à 39°C est fréquente et s'accompagne de nausées et de vomissements. Ce tableau persiste quelques jours puis il y a amélioration spontanée dans la plupart des cas. Chez le nourrisson et le vieillard, l'infection peut être beaucoup plus grave et s'accompagner de déshydratation importante. Plus rarement, les salmonellas peuvent causer un syndrome clinique caractérisé par une fièvre prolongée et une bactériémie intermittente. Des foyers métastatiques secondaires peuvent aussi compliquer toute forme de salmonellose. Un état de porteur sain peut survenir chez environ 3% des patients après une fièvre typhoïde ou une fièvre entérique[2].

Le diagnostic repose sur la suspicion clinique et les épreuves bactériologiques appropriées dont les hémocultures et les cultures de selles sont les plus importantes. Le sérodiagnostic de Widal est à toutes fins pratiques inutile pour le diagnostic d'une infection aiguë à *Salmonella*[3].

Le traitement dépend du type d'infection clinique. La fièvre typhoïde ainsi que les fièvres entériques requièrent une antibiothérapie spécifique avec le chloramphénicol qui demeure l'agent de premier choix (tableau I)[4,5]. Pour les infections acquises dans certains pays où des souches résistantes au chloramphénicol peuvent être rencontrées comme le Mexique, on utilise alors soit l'ampicilline ou encore le triméthoprim-sulfaméthoxazole[6]. L'entérocolite ne requiert habituellement pas une antibiothérapie car il y a amélioration clinique spontanée dans la très grande majorité des cas et le traitement prolonge l'excrétion de la bactérie dans les selles[7]. On procède donc uniquement à la réhydratation du malade, si nécessaire. L'usage de médicaments antidiarrhéiques est déconseillé[8]. Les indications de traitement de porteurs chroniques sont rares d'autant plus que le traitement médical seul est décevant[9]. En présence de cholélithiases, une cholécystectomie peut déterminer l'état de porteur.

La prévention de la maladie dans notre milieu se fait par le maintien de normes élevées d'hygiène tant sur le plan communautaire que personnel. Pour les voyageurs en région endémique, la vaccination avec le vaccin tué est indiquée[10]. Un nouveau vaccin vivant atténué contre *S. typhi*, encore expérimental, semble offrir une meilleure protection que les vaccins actuels[11].

Tableau 1

Approche thérapeutique des diarrhées bactériennes selon l'agent étiologique

Agent	Tableau clinique	Approche thérapeutique	
		1er choix	2e choix
Salmonella	Fièvre typhoïde et Fièvre entérique	Chloramphenicol	Ampicilline
	Entérocolite	Observation* ou Ampicilline	
Shigella	Entérocolite	Trimethoprim Sulfamethoxazole	Ampicilline
Yersinia	Entérocolite et Adénite mésentérique	Observation* ou Trimethoprim Sulfamethoxazole	
	Bactériémie	Aminoglycoside ou Chloramphenicol	Trimethoprim Sulfamethoxazole
Campylobacter	Entérocolite	Érythromycine	
E. Coli 0157 :H7	Colite hémorragique	Observation*	

*c.f. : Texte

Shigellose

La shigellose est causée par quatre espèces différentes de *Shigella* dont le *Shigella dysenteriae* et le *Shigella sonnei*. Ce dernier étant le plus fréquemment retrouvé dans notre milieu.

La shigellose est beaucoup moins fréquente que la salmonellose. En 1981, tant aux États-Unis qu'au Canada, il y a eu 2 fois moins de cas déclarés de shigellose que de salmonellose[12]. L'épidémiologie de la shigellose est particulière. La transmission se fait surtout de personne à personne, contrairement aux autres pathogènes entériques, quoique des épidémies à partir de véhicules alimentaires contaminés surviennent. Cela tient au fait que l'inoculum bactérien nécessaire pour donner une shigellose est très minime (moins de 200 cellules bactériennes viables)[13]. La transmission par les mains souillées est souvent le mécanisme impliqué. L'état de porteur chronique est aussi décrit dans la shigellose et peut contribuer à la dissémination dans la communauté[14].

Les shigellas sont des bactéries envahissantes et les symptômes digestifs bas rencontrés dans la shigellose sont dus à la colonisation du côlon par la microorganisme. Le tableau clinique est aigu et se caractérise par une fièvre élevée, une atteinte de l'état général et de la toxicité. Il y a crampes abdominales et diarrhée profuse au début, suivies de signes d'atteinte colique avec selles fractionnées, ténesme, urgence fécale et passage de sang ou de mucus dans environ 50% des cas. On peut mettre en évidence à la rectoscopie une hyperhémie et des ulcères de la muqueuse rectale.

Le diagnostic étiologique peut être soupçonné cliniquement à cause du tableau d'atteinte colique. Les cultures et selles sont nécessaires et, quoique la bactériémie soit peu fréquente dans la shigellose, des hémocultures sont indiquées.

Le traitement repose sur la réhydratation lorsque nécessaire et sur

l'antibiothérapie spécifique. L'agent anti-microbien de choix est la combinaison triméthoprim-sulfaméthoxazole (tableau I) étant donné la résistance occasionnelle à l'ampicilline[15]. Pour les souches sensibles à l'ampicilline, on peut alors utiliser cet agent. Il est à noter que l'amoxycilline est inefficace à cause probablement à la fois d'une sensibilité moins grande des souches à cet agent et d'une moins bonne concentration endoluminale, conséquence de la plus grande absorption de cet agent par la muqueuse intestinale[16]. L'usage du chlorhydrate de diphénoxylate (Lomotil®) est contre-indiqué[17].

Yersiniose

Les infections du tube digestif par le *Yersinia enterocolitica* sont reconnues en Europe depuis plus de 20 ans. Au Québec, il faut souligner le travail de pionnier du docteur Lucette Lafleur dans ce domaine[18,19].

L'épidémiologie des infections du tube digestif à *Yersinia entérocolitica* est encore mal connue. Ce microorganisme a été retrouvé chez des animaux domestiques comme le porc, le mouton. Quoique des épidémies ont été rapportées après l'ingestion d'aliments, la plupart des cas de yersiniose surviennent de façon sporadique et isolée, sans source apparente.

Le *Yersinia enterocolitica* possède des propriétés envahissantes qui sont principalement responsables de la pathogénicité du microorganisme[20]. Par contre, la présence d'une entérotoxine a aussi été démontrée "in vitro"[21]. Le tableau clinique de cette infection est variable selon l'âge. Chez l'enfant de moins de 5 ans, le plus souvent l'infection se manifeste sous forme d'entérocolite avec fièvre, diarrhée et douleurs abdominales. Chez l'enfant plus vieux et chez l'adolescent, un tableau d'adénite mésentérique ressemblant à celui de l'appendicite aiguë peut être présent. Chez l'adulte débilité (cirrhose, anémie, hémochromatose), un tableau de septicémie avec foyer infectieux métastique peu être observé. Certains patients adultes peuvent présenter aussi une polyarthrite réactionnelle ou de l'érythème noueux durant la phase aiguë ou suivant l'infection du tube digestif.

La recherche du *Yersinia enterocolitica* dans les selles est plus fastidieuse que celle des autres pathogènes entériques, tel le *Salmonella*. L'enrichissement à froid peut aider au recouvrement[22]. L'usage de milieux sélectifs spécifiques au *Y. enterocolitica* semble prometteur, en particulier le milieu CIN[23]. Lorsque le clinicien soupçonne une yersiniose, il vaut la peine d'en avertir le personnel du laboratoire afin qu'il porte une attention particulière aux spécimens provenant du malade.

La valeur de l'antibiothérapie systématique dans la yersiniose doit encore être établie puisque la plupart du temps l'infection régresse et est sans conséquence, sauf lorsqu'il y a septicémie associée. Le *Y. entérocolitica* est généralement sensible in vitro au chloramphénicol, aux tétracyclines, au triméthoprim-sulfaméthoxazole et aux aminosides[24]. En présence d'une entérocolite ou d'une adénite mésentérique où la gravité du tableau clinique le justifie, une antibiothérapie d'attaque avec soit la tétracycline (ne pas utiliser chez l'enfant) ou le triméthoprim-sulfaméthoxazole (tableau I) par voie orale pourrait être utilisée en attendant l'antibiogramme. S'il y a septicémie, le chloramphénicol ou un aminoside est alors utilisé jusqu'à l'obtention de l'antibiogramme.

Campylobacter jejuni

Auparavant, obscur pathogène en médecine vétérinaire, le *Campylobacter jejuni* est maintenant reconnu comme une cause majeure d'entérite infectieuse chez l'homme[25]. Deux espèces sont importantes chez l'homme : *C. jejuni* comme cause d'entérite et *C. fetus ss. fetus* comme pathogène opportuniste chez l'hôte débilité.

L'épidémiologie du *C. jejuni* commence à peine à être esquissée. Dans plusieurs études prospectives de patients avec diarrhée, la fréquence d'isolement du *C. jejuni* est plus grande ou égale à celle des autres pathogènes entériques, incluant les salmonellas, plaçant donc ce micro-organisme comme un des principaux agents étiologiques de diarrhées infectieuses[26,27]. Les oiseaux et la volaille constituent un réservoir important pour ce microorganisme[28]. La transmission se fait par la voie oro-fécale par l'intermédiaire d'aliments ou d'eau contaminés. Une épidémie majeure touchant 3 000 personnes et impliquant le système de distribution de l'eau potable est survenue récemment au Vermont[29]. Il est possible aussi d'observer la transmission directe de personne à personne.

La pathogenèse de l'infection à *C. jejuni* est encore inconnue. Un pouvoir envahissant aurait été évoqué[30]. Le tableau clinique ressemble à celui des autres infections entériques avec fièvre, diarrhée, douleurs abdominales et souvent rectorragies par atteinte colique.

Le diagnostic requiert l'isolement de *C. jejuni* dans les selles. Plusieurs milieux sélectifs et une incubation à 42°C permettent un recouvrement facile de cette bactérie[31]. Dans plusieurs laboratoires, la recherche de *C. jejuni* dans les selles est maintenant faite de routine à l'aide de ces milieux. Il vaut la peine que le clinicien vérifie si oui ou non cette recherche est faite d'emblée par le laboratoire où il soumet les spécimens de ses patients. Des hémocultures peuvent aussi être utiles.

L'érythromycine est l'agent antimicrobien de choix dans l'entérite à *Campylobacter*. Quoiqu'une étude récente prospective et à double insu n'ait pas démontré d'effet bénéfique de l'antibiothérapie comparativement à un placebo[32], le traitement antimicrobien est à conseiller pour les cas les plus graves (tableau I).

Colite hémorragique

Depuis le début de 1982, on a décrit d'abord aux États-Unis puis au Canada plusieurs épidémies d'infections aiguës du tube digestif caractérisées surtout par une diarrhée sanglante abondante. L'appellation de colite hémorragique est maintenant utilisée pour cette nouvelle entité.

Cette infection est causée par une souche rare d'*Escherichia coli* : le sérotype 0157 :H7[33]. Le contexte épidémiologique de la colite hémorragique est particulier. La plupart des cas sont survenus à la suite d'ingestion de hamburgers provenant de restaurants qui servent des repas-minute. Au Québec, une seule épidémie atteignant 4 personnes et survenue en août dernier a été rapportée jusqu'à maintenant[34]. En Ontario, une épidémie chez 31 résidents d'un foyer pour personnes âgées est survenue en novembre dernier[35]. La viande hachée contaminée et mal cuite est le véhicule probable de ces épidémies.

Le tableau clinique de la colite hémorragique est typique. Le début de la maladie est soudain avec des crampes abdominales graves suivies de diarrhées aqueuses puis rapidement de rectorragies abondantes. L'absence de fièvre est notable et il n'y a pas véritablement atteinte de l'état général comme on observe dans la shigellose ou dans d'autres infections entériques.

Le tableau peut s'accompagner aussi de symptômes digestifs hauts comme des nausées et des vomissements. Il y a une leucocytose aux environs de 12 000 globules blancs par mm3. Au lavement baryté, il y a atteinte au niveau du côlon ascendant et transverse avec un oedème de la muqueuse et des images d'empreintes de doigt. La durée de la maladie est de quelques jours et il y a amélioration spontanée avec graduellement disparition complète des symptômes.

Le diagnostic clinique de la colite hémorragique peut être confirmé par le recouvrement dans les selles d'*E. coli* 0157 :H7. Le clinicien doit alors absolument avertir le personnel du laboratoire car l'identification des sérotypes d'*E. coli* n'est pas une technique utilisée en routine dans les laboratoires.

Il n'existe pas à ce jour de régime thérapeutique antimicrobien éprouvé pour la colite hémorragique. L'antibiothérapie n'a pas semblé modifier de façon significative l'évolution de la maladie chez les patients traités comparativement à ceux non traités[33]. En face d'un cas grave, il vaudrait mieux alors consulter le médecin-microbiologiste avant de commencer une antibiothérapie. Quoique la colite hémorragique ne soit pas une maladie à déclaration obligatoire, tout cas soupçonné ou prouvé devrait être rapporté aux autorités responsables (département de santé communautaire) afin que des mesures d'ordre épidémiologique soient prises, si nécessaire.

Depuis quelques années, grâce aux progrès de la microbiologie médicale, de nouveaux agents étiologiques se sont rajoutés aux causes classiques des diarrhées infectieuses bactériennes rencontrées au Québec.

Il est important que le clinicien reconnaisse ces infections car le traitement avec les agents antimicrobiens, lorsqu'indiqué, varie d'une infection à l'autre. Une approche thérapeutique à l'aveugle avec un agent à large spectre ou un autre est à déconseiller. Le contexte épidémiologique et le tableau clinique de certaines de ces infections permettent parfois de soupçonner le diagnostic mais seule la culture des selles permet de s'en assurer et d'obtenir un antibiogramme. La collaboration avec le personnel du laboratoire est très importante car la recherche de certains de ces pathogènes peut demander un effort technique supplémentaire qui toutefois n'exige pas d'équipements ultra-spécialisés. On peut donc s'attendre à ce que dans un avenir prochain ces techniques de laboratoire soient de plus en plus disponibles surtout si le clinicien en fait la demande.

À mesure que les médecins québécois reconnaîtront et traiteront ces infections, leur épidémiologie propre au contexte québécois sera de plus en plus connue et la santé publique chez nous ne s'en portera que mieux.

Summary

With the recent progress in microbiology, the list of enteric infections that can be acquired locally in Quebec is much longer. To salmonellosis and shigellosis, yersiniosis, enteric infections with *Campylobacter jejuni*, hemorragic colitis and antibiotic-associated colitis should be added. For the first four of these infections, the author reviews the epidemiologic context, the clinical picture and the therapy. Emphasis is made on an accurate microbiological diagnosis in order to assure to the patient a logical therapy with the appropriate follow-up.

Bibliographie

1.Lior H., Bollegraaf E. : Rapport trimestriel sur les cas de salmonellose humaine au Canada. R.H.M.C., 1982 ; 8 : 109-115.

2.Typhoid carriers editorial. Br. Med. J., 1964 ; 1 : 1521.

3.Freter R. : Agglutinin tritation (Widal) for the diagnosis of enteric fever and other enterobacterial infections. Rose NR, Friedman H. eds. Manual of Clinical Immunology. American Society for Microbiology. Washington 1980 ; 460-463.

4.Robertson R.P., Wahab M.F.A., Roosch F.O. : Evaluation of Chloramphenicol and Ampicillin in Salmonella enteric fever. New Engl. J. Med., 1968 ; 278 : 171-176.

5.Snyder J.M., Perroni J., Gonzalez O. et coll. : Comparative efficacy of Chloramphenicol, Ampicillin and Co-Trimoxazole in the treatment of typhoid fever. Lancet, 1976 ; 11 : 1155-1157.

6.Mandal B.K. : Typhoid and paratyphoid fever. Dans Lambert H.P. ed. Infections of the GI tract. Clinics in Gastroenterology. W.B. Saunders, 1979 ; 715-735.

7.Aserkoff B., Bennett J.V. : Effect of antibiotic therapy in acute Salmonoellosis on the fecal excretion of Salmonellae. New Engl. J. Med., 1969 ; 281 : 636-640.

8.Foote S.C., Hook E.W. : Salmonella species (including typhoid fever). Dans Mandell G.L., Douglas R.G., Bennett J.E. Principles and Practice of Infectious Diseases. John Wiley and Sons, 1979 ; 1730-1747.

9.Woodward T.E., Smadel J.E. : Management of typhoid fever and its complications. Ann. Intern. Med., 1964 ; 60 : 144-157.

10.U.S. Department of Health and Human Services. Health Information for International Travel, 1981 : 85-86. H.H.S. Publication No (CDC) 81-8280, Washington D.C. 1981.

11.Wahdan M.H., Serie C., Cerisier Y., Sallam S., Germanier R. : A controlled field trial of live Salmonella typhi strain Ty 21a oral vaccine against typhoid : three year results. J. Infect. Dis., 1982 ; 145 : 292-295.

12. Center for Disease Control, Annual Summary 1981 : reported morbidity and mortality in the United States. Morbidity Mortality Weekly Report, 1982 ; 30 : 3.

13.Dupont H.L., Hornick R.B., Snyder M.J. et coll. : II Protection induced by oral live vaccine or primary infection. J. Infect. Dis., 1972; 125 : 12.

14.Levine M.M., Dupont H.L., Khodabaindelou M., Hornick R.B. : Long-term Shigella - Carrier state. New Engl. J. Med., 1973 ; 288 : 1169-1171.

15.Nelson J.D., Jusmiesz H., Jackson L.H., Woodman E. : Trimethoprim-Sulfamethoxazole therapy for Shigellosis. J. Am. Med. Assoc., 1976 ; 235 : 1239-1243.

16.Dupont H.L. : Shigella species (Bacillary dysentery). Dans Mandell G.L., Douglas R.G., Bennett J.E. editeurs. Principles and Practice of Infectious Diseases. Wiley Medical Publication, 1979 ; 1751-1759.

17.Dupont H.L., Hornick R.B. : Adverse effect of Lomotil therapy in Shigellosis. J. Am. Med. Assoc., 1973 ; 226 : 1525-1528.

18.Lafleur L., Martineau B., Chicoine L. : Yersinia enteocolitica : aspects biologiques, épidémiologiques et cliniques de 67 cas observés à l'hôpital Sainte-Justine. Union méd. Can., 1972 ; 101 : 2407-2413.

19.Delorme J., Laverdière M., Martineau B., Lafleur L. : Yersiniosis in children. Can. Med. Assoc. J., 1974 ; 110 : 281-284.

20.Lee W.H., McGrawth P.P., Carter P.H. et Eid E.L. : The ability of some Yersinia enterocolitica to invade Hela cells. Can. J. Microbiol., 1977 ; 23 : 1714-1722.

21.Pai C.H., Moss V. : Production of enterotoxin by Yersinia enterocolitica isolated from patients. Microbiol. Immunol., 1980 ; 24 : 401-408.

22.Pai C.H., Sorger L., Lafleur L. et coll. : Efficiency of cold enrichment techniques for recovery of Yersinia enterocolitica from human stools. J. Clin. Microbiol., 1979 ; 9 : 712-715.

23.Head C.B., Whitty D.A., Ratnam S. : Comparative study of selective media for recovery of Yersinia enterocolitica. J. Clin. Microbiol., 1982 ; 16 : 615-621.

24.Boyce J.M. : Yersinia species. Dans Mandell G.L., Douglas R.G., Bennett J.E. Principles and practice of infectious diseases. John Wiley and Sons, 1979 ; 1792-1800.

25.Skirrow M.B. : Campylobacter enteritis : a "new" disease. British Med. J., 1977 ; 2 : 9-11.

26.Karmali M.A., Fleming P.C. : Campylobacter enteritis. Can. Med. Assoc. J., 1979 ; 120 : 1525-1532.

27.Delage G. : Gastro-entérites bactériennes. Étude clinique et microbiologique de 512 cas. Union méd. Can. 1982 ; 111 : 1000-1004.

28.Bourque M. : Campylobacter jejuni chez la volaille au Québec. Méd. Vét. Québec, 1983 ; 13 : 18-23.

29.Vogt R.L., Sours H.E., Barrett T. et coll. : Campylobacter enteritis associated with contaminated water. Ann. Intern. Med., 1982 ; 96 : 292-296.

30.Manninen K.I., Prescott J.F., Dohoo I.R. : Pathogenicity of Campylobacter jejuni isolates from animals and humans. Infect. Immun., 1982 ; 38 : 46-52.

31.Sack R.B., Tilton R.C., Weissfeld A.S., Rubin S.J. : Laboratory diagnosis of bacterial diarrhea. Cumitech 12. American Society for Microbiology, 1981 ; 3-16.

32.Anders B.J., Lauer B.A., Paisley J.W. et Reller L.B. : Double blind placebo controlled trial of erythromycin for treatment of Campylobacter enteritis. Lancet, 1982 ; 1 : 131-132.

33.Riley L.W., Remis R.S., Helgerson S.D. et coll. : Hemorragic colitis associated with a rare Escherichia coli serotype. New Engl. J. Med., 1983 ; 308 : 681-685.

34.Lamothe F., Gaudreau C., Bernard D. et Gill S. : Colite hémorragique consécutive à l'ingestion de hamburgers - Québec R.H.M.C. 1983 ; 9 : 50-51.

35.Stewart P.J., Desormeaux W. : Colite hémorragique dans un foyer pour personnes âgées. R.H.M.C., 1983 ; 9 : 29-32.



Le temps de Robitussin® est de retour.

ROBITUSSIN®
Chaque 5 ml contient:

Guaifénésine	100.0 mg
Alcool, 3.5%	

ROBITUSSIN-DM®
Chaque 5 ml contient:

Guaifénésine	100.0 mg
Bromhydrate de dextrométhorphan	15.0 mg
Alcool, 1.4%	

ROBITUSSIN-PE®
Chaque 5 ml contient:

Guaifénésine	100.0 mg
Chlorhydrate de phenyléphrine	10.0 mg
Alcool, 1.4%	

ROBITUSSIN-CF®
Chaque 5 ml contient:

Guaifénésine	100.0 mg
Chlorhydrate de phényl-propanolamine	12.5 mg
Bromhydrate de dextrométhorphan	10.0 mg
Alcool, 1.4%	

Disponibles de plus: **ROBITUSSIN A-C®*** et **ROBITUSSIN® AVEC CODEINE***

* *Ce produit présente un potentiel d'abus.*

Renseignements posologiques complets sur demande.

PAAB CCPP

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

La prévention et le traitement médical du reflux gastro-oesophagien symptomatique

Michel Gagnon[1]

Résumé

L'anatomie et la physiologie du sphincter gastro-oesophagien sont passées en revue et la pathogénie, la prévention et le traitement médical du reflux gastro-eosophagien sont exposés.

Le sphincter gastro-oesophagien normal a un effet anti-reflux prépondérant. Cet effet repose sur l'intégrité anatomique et physiologique de la jonction gastro-oesophagienne dont il importe de comprendre le mécanisme.

Physiologie de la jonction gastro-oesophagienne

Le mystérieux sphincter gastro-oesophagien dont l'anatomie précise nous échappe, est doué de fonctions propres et distinctes de celles attribuées au corps oesophagien tel qu'en attestent les réactions physiologiques et pharmacologiques[1] ainsi que les propriétés intrinsèques de sa musculature[2].

Les études par microdissection de Lieberman-Meffert[3] suggèrent que la fonction sphinctérienne chez l'humain pourrait être reliée à l'architecture musculaire du cardia. Il existe en ce point anatomique un anneau musculaire gastro-oesophagien, orienté de façon oblique aux dépens d'une augmentation de la masse musculaire interne. Sur le versant de la petite courbure du cardia, les fibres musculaires longitudinales internes sont orientées transversalement et forment des anneaux musculaires semi-circulaires qui s'insèrent dans le tissu conjonctif sous-muqueux. Sur le versant de la grande courbure du cardia, les fibres musculaires forment de longues anses obliques vers le bas, parallèles à la petite courbure gastrique en encerclant la portion distale de l'oesophage et le fundus gastrique. La contraction conjugée des anneaux musculaires semi-circulaires et des fibres obliques de l'anneau gastro-oesophagien contribue à la fermeture du cardia. Ces études suggèrent que des modifications de la tonicité du muscle gastrique se reflètent au niveau de la région oesophagienne inférieure et la différence de pression entre l'oesophage distal et l'estomac est fonction de la différence de leurs diamètres luminaux respectifs.

Des études chez le chien[4] ont démontré des augmentations de pressions au niveau du sphincter gastro-oesophagien lors de la contraction de l'estomac proximal. Il fut également démontré que l'oesophage et le fundus gastrique se relâchent simultanément lors de la déglutition[5]. Il devient évident que le segment oesophagien distal et le fundus gastrique fonctionnent comme un ensemble soumis à un contrôle neuromyogène propre.

Il existe une corrélation entre la pression de repos au niveau du sphincter oesophagien inférieur et le reflux gastro-oesophagien[6]. Nous ignorons à ce jour pourquoi cette pression est inférieure chez certains individus et plusieurs facteurs causals ont été invoqués soit neuraux, hormonaux, myogéniques ou mécaniques[7]. La vagotomie tronculaire ne modifie pas la pression basale sphinctérienne chez l'humain[8,9]. Des doses pharmacologiques d'agents cholinergiques augmentent la pression sphinctérienne alors que les anticholinergiques la diminuent mais la pertinence de ces observations en regard de la physiologie normale n'est pas établie. Il en est ainsi de plusieurs substances hormonales dont les effets sur la pression basale sphinctérienne furent étudiés. Ainsi des doses pharmacologiques de secrétine, de cholécystokinine, de glucagon et de prostaglandines (E_1, E_2 et A_1) diminuent la pression sphinc-

1) M.D., F.R.C.P. (C), C.S.P.Q. Professeur agrégé, département de médecine, Université de Montréal. Gastroentérologue, service de gastroentérologie, hôpital Saint-Luc, Montréal (Québec).

Tirés à part :
Dr Michel Gagnon, hôpital Saint-Luc, 1058, rue St-Denis, Montréal (Québec), H2X 3J4.

Article reçu le : *31.8.84*
Avis du comité de lecture le : *20.9.84*
Acceptation définitive le : *2.10.84*

térienne alors que la gastrine, la bombésine et la motiline l'augmentent[10]. La progestérone et les oestrogènes peuvent diminuer la pression sphinctérienne[11] et seraient responsables de l'hypotension observée lors de la grossesse[12,13]. Ainsi donc, à l'état normal, les facteurs neuro-humoraux ne sont pas responsables du maintien du tonus sphinctérien de repos et l'hypotonie observée chez certains sujets est probablement due à une anomalie de la fonction myogénique. Ainsi, Biancani, Zabinski et Behar[14] ont démontré une diminution de la réponse sphinctérienne à l'étirement chez les patients dont le cardia était insuffisant. L'hypotension résulterait d'une anomalie des caractéristiques de tension musculaire à l'étirement puisque la correction de cette anomalie par la fundoplicature corrige la pression sphinctérienne et normalise la réponse.

Il existe un important chevauchement des niveaux de tension sphinctérienne observés dans les cas de reflux gastro-oesophagien et chez les sujets normaux. D'autres facteurs doivent contribuer à prévenir le reflux. Ainsi, un segment oesophagien intra-abdominal plus ou moins long constitue un mécanisme additionnel de contrôle du reflux. Les dissections anatomiques de Bombeck, Dillard et Nihus[15] démontrent une forte corrélation entre le niveau d'insertion du ligament phréno-oesophagien sur l'oesophage et la fréquence d'oesophagite. Il existe une corrélation similaire entre la fréquence de reflux et la longueur de l'oesophage intra-abdominal telle que déterminée par manométrie[16].

À partir d'un modèle in vitro ingénieux, De Meester[17] a démontré une relation étroite entre la pression basale sphinctérienne et la longueur de l'oesophage intra-abdominal.

Une étude clinique auprès de 393 patients symptomatiques[18] a confirmé que le reflux gastro-oesophagien survient lors d'une réduction de la pression sphinctérienne et ou de la longueur de l'oesophage intra-abdominal.

Il faut évoquer d'autres mécanismes pour expliquer certains cas de reflux qui surviennent même en présence de pressions sphinctériennes et de longueurs oesophagiennes intra-abdominales adéquates. Ainsi, la pression sphinctérienne doit en tout temps demeurer supérieure à la pression intragastrique générée par la contraction du viscère, sans quoi il y aura reflux.

Par ailleurs, il est difficile d'évaluer l'importance de l'angle de His ou de la rosette muqueuse oesophagienne observée à l'état de repos, pour prévenir ou permettre le reflux le cas échéant.

Pathogénie du reflux gastro-oesophagien

Lorsque le sphincter gastro-oesophagien insuffisant permet un reflux anormal du contenu gastrique, la muqueuse oesophagienne est soumise à l'action irritante de la sécrétion gastrique acido-oeptique laquelle est parfois contaminée de bile. Il en résulte un processus inflammatoire plus ou moins important et néfaste selon la fréquence et le volume du contenu gastrique qui reflue et le temps d'exposition de la muqueuse.

Nous connaissons de plus, l'importance du mécanisme de clearance oesophagienne[19] relié à l'efficacité des contractions pour propulser le contenu refoulé vers la cavité gastrique. L'insalivation joue un rôle accessoire de neutralisation de l'acidité résiduelle et dans certains états pathologiques peut être un facteur de l'oesophagite.

Finalement, la vidange gastrique dans la mesure où elle est ralentie contribue à l'augmentation de la pression et de la sécrétion intragastriques et en conséquence, au reflux gastro-oesophagien.

La prévention et le traitement médical du reflux gastro-oesophagien

Le contrôle du reflux visera essentiellement à augmenter la résistance de la barrière anti-reflux, à diminuer le degré d'acidité gastrique et à améliorer la clearance de l'oesophage et la vidange gastrique.

Résistance de la barrière anti-reflux

En vue d'augmenter la résistance du sphincter gastro-oesophagien au reflux, il importe d'éliminer certains aliments de la diète, d'éviter l'usage du tabac et des médicaments reconnus pour leur effet hypotenseur au niveau du sphincter et de savoir utiliser à bon escient certains médicaments qui augmentent la pression sphinctérienne. La perte de poids et l'élévation de la tête du lit, constituent des éléments adjuvants importants du traitement.

Les aliments qui possèdent des propriétés hypotoniques sur le sphincter gastro-oesophagien sont : les graisses, le chocolat, les carminatifs et l'alcool. Les fibres et les graisses retardent en plus l'évacuation gastrique et devraient être consommées avec modération. Le rôle du café demeure controversé au chapitre du tonus sphinctérien et son retrait est aussi souhaitable à cause de son effet irritant de la muqueuse et de la sécrétion gastrique qu'il stimule.

Outre le tabac, certains médicaments d'usage courant diminuent la pression sphinctérienne et devraient être évités si possible. Ce sont : la progestérone, la théophylline, les anticholinergiques, le diazepam, la mépéridine, la morphine et les antagonistes du calcium.

Les médicaments qui augmentent la pression sphinctérienne de façon significative et qui furent utilisés comme traitement de l'oesophagite de reflux sont : le béthanécol et le chlorhydrate de métoclopramide.

Le bethanécol, un agent cholinergique muscarinique, augmente la pression sphinctérienne dans les cas d'oesophagite et chez les sujets témoins[20] sans modifier le péristaltisme oesophagien ou la vidange gastrique. Ce médicament a l'inconvénient de stimuler la sécrétion d'acide chlorhydrique.

Le chlorhydrate de métoclopramide est un agent thérapeutique intéressant en ce qu'il augmente la pression sphinctérienne et accélère la vidange gastrique sans stimuler la sécrétion acido-peptique. Son mode d'action non parfaitement défini s'exerce soit sous forme de stimulation des nerfs cholinergiques ou d'inhibition des nerfs dopaminergiques[21]. Les effets secondaires à son utilisation se manifestent sous forme d'anxiété, d'irritabilité et de réactions extra pyramidales.

Des études cliniques contrôlées sur l'efficacité du traitement de l'oesophagite de reflux par le dompéridone sont en cours. Cet antagoniste puissant de la dopamine ne traverse pas la barrière hématoméningée, exerce un effet hypertonique sur le sphincter oesophagien inférieur et améliore la clearance oesophagienne et la vidange gastrique[22]. Selon les résultats de ces études, le dompéridone pourrait s'avérer être un agent thérapeutique dénué d'effets secondaires, des plus intéressants.

Il faut mentionner un agent thérapeutique qui fonctionne à la manière d'un bouchon mécanique pour prévenir le reflux gastro-oesophagien. Il s'agit de l'acide alginique en association avec du bicarbonate de soude qui réagit avec la salive pour former une solution visqueuse qui flotte en surface du contenu gastrique et en préviendrait le reflux. Cette substance se comparerait favorablement aux médicaments antiacides comme traitement de l'oesophagite de reflux[23].

Outre l'élévation de la tête du lit qui a pour effet d'augmenter le gradient de pression entre l'estomac et l'oesophage, la perte de poids améliore la condition des patients qui souffrent de reflux en diminuant la pression intra-abdominale. La diminution de la quantité de lipides de l'alimentation aurait probablement le même effet.

Diminuer le degré d'acidité gastrique

Les médicaments antiacides

En plus d'être efficaces pour soulager le pyrosis en neutralisant l'acidité gastrique, les antiacides augmentent le tonus du sphincter oesophagien inférieur. Le mécanisme d'action proposé serait la libération de gastrine qui suit l'alcalinisation de l'antre gastrique et du duodénum.

Au-delà du soulagement symptomatique de l'oesophagite de reflux, il faut savoir si un traitement à long terme visant à neutraliser efficacement l'acidité gastrique peut ultimement diminuer le degré d'oesophagite et en prévenir les complications. Seules des études contrôlées de traitement à long terme pourront nous l'apprendre.

Les antagonistes des récepteurs H_2 de l'histamine

Si la sécrétion d'acide chlorhydrique n'est pas habituellement augmentée chez les patients qui souffrent de reflux gastro-oesophagien[24], le rôle prépondérant de l'acide dans la pathogénèse de l'oesophagite justifie l'emploi des inhibiteurs puissants de la sécrétion tels la cimétidine et la ranitidine. Ces médicaments n'augmentent pas la pression sphinctérienne et bien qu'ils se soient avérés être plus efficaces que le placebo pour soulager les symptômes de l'oesophagite[25], peu de modifications endoscopiques et histologiques furent notées au niveau de la muqueuse, du moins à court terme. Cette médication devrait être réservée aux cas résistants aux agents antiacides.

Améliorer la clearance oesophagienne et la vidange gastrique

En plus de l'élévation de la tête du lit, le chlorhydrate de métoclopramide et éventuellement le dompéridone pourront être employés avec intérêt en vue de favoriser la clearance oesophagienne, à cause de leur action péristaltique laquelle intéresse également la musculature gastrique et favorise une meilleure vidange gastrique.

Conclusion

Une meilleure connaissance de la physiologie de la jonction gastro-oesophagienne et des mécanismes physiopathogéniques de l'oesophagite de reflux, permettent d'aborder la prévention et le traitement de cette condition de façon plus rationnelle. Dans un premier temps, il est proposé d'élever la tête du lit, de perdre du poids si indiqué, de suivre un régime alimentaire approprié, d'éviter le tabac et certains médicaments et de prendre des agents antiacides ou de l'acide alginique. L'absence de réponse satisfaisante à un tel régime thérapeutique justifie un traitement plus énergique au métoclopramide et à la cimétidine ou la ranitidine en vue d'augmenter la résistance de la barrière anti-reflux et diminuer la sécrétion d'acide de manière plus efficace. Malgré tout, 5 à 10% des patients ne répondront pas à un tel régime thérapeutique et une cure chirurgicale sous forme d'une manoeuvre anti-reflux telle une fundoplicature pourra être considérée.

Summary

The anatomy and physiology of the gastroesophageal junction are reviewed and the pathogenesis, prevention and treatment of gastroesophageal reflux are discussed.

Bibliographie

1.Dodds W.J., Hogan W.J., Miller W.N. : Reflux esophagitis. Am. J. Dig. Dis., 1976 ; 21 : 49-67.

2.Christensen J., Freeman B.W., Miller J.K. : Some physiologic characteristics of the esophagogastric junction of the opossum. Gastroenterology, 1973 ; 64 : 1119-1125.

3.Lieberman-Meffert D., Allgower M., Schneid P. et coll. : Muscular equivalent of the lower esophageal sphincter. Gastroenterology, 1979 ; 76 : 31-38.

4.Diamant N.E., Akin A.W. : Effect of gastric contractions on the lower esophageal sphincter. Gastroenterology, 1972 ; 63 : 38-55.

5.Lind J.F., Duthie H.C., Schlegel J.F. et coll. : Motility of the gastric fundus. Am. J. Physiol., 1961 ; 201 : 197-202.

6.O'Sullivan G.C., De Meester T.R., Smith R.B. et coll. : The importance of the gastric wrap component in surgical restoration of the cardia. Surg. Forum, 1980 ; 31 : 136-137.

7.Nebel O.T. et Castell D.O. : Lower esophageal sphincter changes after food ingestion. Gastroenterology, 1972 ; 63 : 778-783.

8.Mann C.V. et Hardcastle J.D. : The effect of vagotomy on the human gastroesophageal sphincter. Gut, 1968 ; 9 : 688-695.

9.Mazur J.M., Skinner D.B., Jones E.L. et coll. : Effect of transabdominal vagotomy on the human gastroesophageal high pressure zone. Surgery, 1973 ; 73 : 818-822.

10.Castell D.O. : The lower esophageal sphincter physiologic and clinical aspects. Ann. Intern. Med., 1975 ; 71 : 232-234.

11.Vanthiel D.H., Gavilea J.S. et Streuyde F. : Lower esophageal sphincter pressure in woman using sequential oral contraceptives. Gastroenterology, 1976 ; 71 : 232-234.

12.Lind J.F., Smith A.M., Mc Iver D.K. et coll. : Heartburn in pregnancy : a manometric study. Can. Med. Assoc. J., 1968 ; 98 : 571-574.

13.Nagler R. et Spiro H.M. : Heartburn in late pregnancy manometric studies of esophageal motor function. J. Clin. Invest., 1961 ; 40 : 954-970.

14.Biancani P., Zabinski M.P. et Behar J. : Pressure tension and force of closure of the human lower esophageal sphincter and esophagus. J. Clin. Invest., 1975 ; 56 : 476-483.

15.Bombeck C.T., Dillard D.H. et Nyhus L.M. : Muscular anatomy of the gastroesophageal junction and role of phrenoesophageal ligament. Autopsy study of sphincter mechanism. Ann. Surg., 1966 ; 164 : 643-654.

16.Wernly J.A., De Meester T.R., Bryant G.H. et coll. : Intraabdominal pressure and manometric data of the distal esophageal sphincter. Arch. Surg., 1980 ; 115 : 534-539.

17.De Meester T.R., Wernly J.A., Bryant G.H. et coll. : Clinical and in vitro determinants of gastroesophageal competence : A study of the principles of antireflux surgery. Am. J. Surg., 1979 ; 137 : 39-46.

18.O'Sullivan G.C., De Meester T.R., Joelsson B.E. et coll. : Interaction of lower esophageal sphincter pressure and length of sphincter in the abdomen as determinants of gastroesophageal competence. Am. J. Surg., 1982 ; 143 : 40-47.

19.Helms J.F., Dodds W.J., Pelc L.R. et coll. : Effect of esophageal Emptying and Saliva on clearance of acid from the esophagus. N. Engl. J. Med., 1984 ;310 : 284-288.

20.Farrell R.L., Roling G.T., Castell D.O. : Cholinergic therapy of chronic heartburn. A controlled trial. Ann. Intern. Med., 1974 ; 8 : 573-576.

21.Jacoby H.I., Brodie D.A. : Gastrointestinal actions of Metoclopramide. An experimental study. Gastroenterology, 1976 ; 52 : 676-684.

22.Weihrauch T.R., Forstein C.F., Krieglstein J. : Evaluation of the effect of domperidone on human esophageal and gastroduodenal mobility by intraluminal manometery. Postgrad. Med. J., 1979 ; 55 (suppl. 11) : 7.

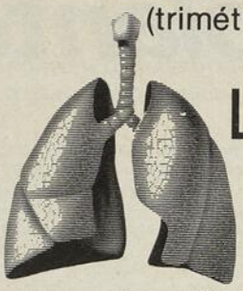
23.Mc Hardy G. : A multicentric randomized clinical trial of Gaviscon in reflux esophagitis. South. Med. J., 1978 ; 7 : 16.

24.Stol D.W., Murphy G.M., Collis J.L. : Duodenogastric reflux and acid secretion in patients with symptomatic hiatal hernia. Scand. J. Gastroenterol., 1974 ; 9 : 97-101.

25.Wesdorp E., Bartelsman J., Pape R. et coll. : Oral cimetidine in reflux esophagitis : a double-blind controlled trial. Gastroenterology, 1978 ; 74 : 821-824.

Bactrim™ Roche®

(triméthoprime et sulfaméthoxazole)



Le médicament de **premier choix** dans le traitement de la pneumonite à *Pneumocystis carinii* est **une solution pour les infections graves**

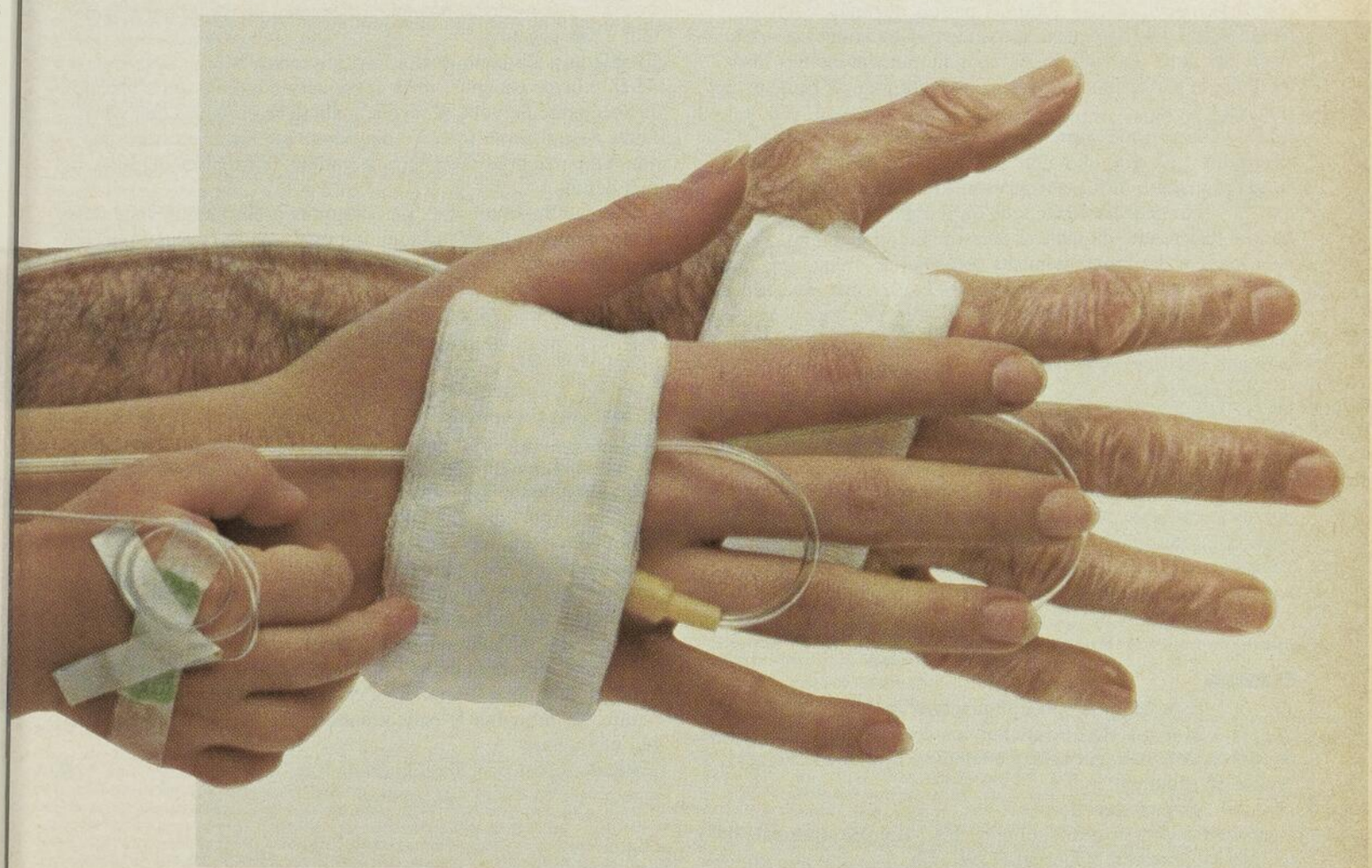
La solution 'Bactrim' pour perfusion a aussi produit des résultats spectaculaires dans

- les infections graves des voies urinaires
- les septicémies
- les méningites

L'association triméthoprime-sulfaméthoxazole «...s'est révélée particulièrement utile contre les microorganismes résistants à l'ampicilline ou aux céphalosporines de première et de deuxième génération, et elle s'est montrée très active contre certains germes qui semblent résistants à presque tout notre arsenal thérapeutique ...»[1]

ROCHE®

Une arme efficace lorsque des mesures antibactériennes énergiques s'imposent.



Renseignements thérapeutiques page 1028

Neuro

La "crise de foie"

Christian Perreault[1]
et Dan Boghen[2]

• "Souffrez-vous d'autre chose ?" "J'ai toujours joui d'une excellente santé, exception faite des crises de foie comme tout le monde."

• "Je pense, ma chère Madame, que vous faites des crises de foie. Allez donc passer une radiographie de la vésicule biliaire..."

Il y a des histoires qui méritent d'être publiées à cause de leur fréquence plutôt que de leur rareté.

Une étudiante en médecine consulte son docteur. Elle a une idée claire de la nature de sa maladie. Rejoignons-les dans le bureau du médecin.

Étudiante : (d'un air un peu impatient). Je connais les crises de foie ! Ma mère en faisait et elle avait les mêmes symptômes. De plus, elle n'était pas parlable pendant les attaques. Il y a même eu question d'une opération de la vésicule, mais comme ils n'ont pas trouvé de pierres, ils ont décidé d'attendre.

M.D. : Pouvez-vous me donner un peu plus de détails sur vos "crises de foie" ?

Étudiante : C'est le tableau classique : j'ai des nausées, des étourdissements, mal au ventre et parfois quelques vomissements. C'est assez fréquent vous savez. J'en ai une ou deux crises par mois. Parfois, ça survient au moment de mes menstruations et parfois non. Je suis malade un jour ou deux, et ensuite ça s'en va.

M.D. : Où est situé votre mal de ventre ?

Étudiante : En fait, ça ne fait pas vraiment mal ; c'est plutôt du genre malaise diffus qui survient lors des vomissements...

Le médecin songe à ce qu'il vient d'entendre (diagnostic différentiel du tableau digestif, i.e. cholélithiase, etc.). À la lumière des renseignements obtenus (i.e. fréquence, incidence familiale, moment d'apparition, etc.), il est réticent à accepter le diagnostic si généreusement offert par la patiente. Une autre idée lui vient en tête (cela aurait peut-être même été la première envisagée s'il avait eu la chance de lire cette feuille volante plus tôt).

M.D. : Avez-vous mal à la tête pendant vos crises ?

Étudiante : (impatiente) Oui, évidemment, vous n'en auriez pas vous, si vous aviez des crises de foie ?

En guise de réponse, le médecin (ayant du temps disponible à cause de plusieurs rendez-vous annulés dû à la tempête, et du fait qu'il a une petite clientèle à cause de sa mauvaise habitude de donner "son" opinion plutôt que celle que les patients aimeraient entendre) propose qu'ils feuillettent ensemble les manuels. Le silence s'installe dans le bureau tandis que chacun, de son côté, se penche sur la question qui les préoccupe. Rien dans Harrison sur la céphalée dans les maladies hépatobiliaires. Rien non plus dans une édition un peu plus vieillotte de Bockus ("classique" de gastro-entérologie). La fouille terminée, les yeux des protagonistes se rencontrent (!).

Étudiante : Il semble que je suis un cas rare. C'est quand même curieux, quand on pense qu'il est généralement accepté qu'on peut avoir mal à la tête lors des crises de foie.

M.D. : Votre cas n'est peut-être pas aussi unique que vous le pensez. Voyons un peu plus comment se déroulent vos crises.

Étudiante : (plus soumise) D'abord, ça cogne dans le front et dans les yeux. Parfois, c'est comme une pression. Au bout de quelques heures, ça s'en va. Ce n'est pas vraiment insupportable, mais quand ça s'ajoute à tout le reste, c'est pas mal désemparant. Je deviens étourdie, la nausée commence. Parfois, je vomis. Il vaut mieux ne pas m'achaler lors de ces moments, car je suis irritable. Souvent, je m'allonge dans mon lit pour avoir la paix. C'est ce qui me fait le plus de bien.

Le médecin procède à l'examen physique qui s'avère tout à fait négatif.

Étudiante : Eh bien, quel est votre verdict ?

M.D. : (avec patience, mais conscient de la faim qui s'installe) Je suis navré de vous décevoir, mais je ne crois pas que vous faites des crises de foie. Ce diagnostic populaire est trop souvent employé pour désigner une variété de malaises digestifs mal définis.

Or, dans votre cas, il est plus probable que vous faites de la migraine. Cette maladie, qui est la cause la plus fréquente de l'association mal de tête - troubles digestifs, est responsable de bon nombre de "crises de foie". Dans la conception populaire, les choses ont été inversées : on pense que la céphalée est le symptôme secondaire, et que le syndrome est d'abord abdominal.

La migraine, une maladie à présentations variées, est un diagnostic à considérer chez tout patient souffrant de malaises non-spécifiques intermittents, ainsi que de céphalées récurrentes. L'histoire familiale, la durée des symptômes et le début dans le jeune âge aident à faire le diagnostic.

Après des recommandations thérapeutiques, l'entrevue prend fin.

Étudiante : Je vous remercie docteur ! (et à elle-même) Dire que les gens pensent que les docteurs ne prennent pas le temps de parler avec leurs patients !

Le médecin quitte le cabinet, content d'aller manger. En passant devant la salle d'attente, il aperçoit un autre patient. Le docteur choisit d'écouter sa conscience, plutôt que son ventre, et fait entrer le patient dans le cabinet. Il lui demande ce qui ne va pas.

Patient : C'est pour mes crises de foie, docteur... ■

1) Externe de 5e année, Université de Montréal.
2) M.D., F.R.C.P.(c). Service de neurologie, Hôtel-Dieu de Montréal. Professeur agrégé du département de médecine, Université de Montréal.

Tirés à part :
Dan Boghen, service de neurologie, Hôtel-Dieu de Montréal, 3840, St-Urbain, Montréal (Québec) H2W 1T8.

CAPOTEN
(captopril)

COMPRIMÉS de 25, 50 et 100 mg

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

EFFETS

Le mécanisme d'action de CAPOTEN (captopril) n'a pas encore été complètement élucidé. Il semble diminuer la tension artérielle et avoir un rôle adjuvant dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, principalement par la suppression du système rénine-angiotensine-aldostérone; toutefois il ne semble pas y avoir de relation cohérente entre les niveaux de rénine et la réaction au médicament. La rénine, enzyme synthétisée par les reins, est libérée dans la circulation où elle agit sur un substrat de globuline plasmatique, pour produire l'angiotensine I, décapeptide relativement inerte. L'angiotensine I est ensuite convertie par l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) en angiotensine II, vasoconstricteur endogène puissant. L'angiotensine II stimule également la sécrétion d'aldostérone du cortex surrénalien, contribuant ainsi à la rétention de sodium et de liquide.

CAPOTEN empêche la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II, en inhibant l'enzyme de conversion de l'angiotensine, un peptidyldipeptide de carboxyhydrolase.

L'ECA est identique à la "bradykininase" et CAPOTEN peut également intervenir dans la dégradation du peptide vasodépresseur, la bradykinine. Toutefois, l'efficacité du captopril aux doses thérapeutiques semble sans rapport avec la potentialisation des effets de la bradykinine.

L'inhibition de l'ECA entraîne une diminution de la concentration d'angiotensine II plasmatique et une augmentation de l'activité de la rénine plasmatique (ARP), cette dernière résultant d'une perte de rétro-action négative sur la libération de rénine, due à une réduction de concentration d'angiotensine II. La réduction de concentration d'angiotensine II entraîne une diminution de la sécrétion d'aldostérone et, par conséquent, de légères augmentations des niveaux de potassium sérique.

Les effets antihypertensifs persistent pendant une période plus longue que la période démontrable d'inhibition de l'ECA en circulation. On ignore si l'ECA présente dans l'endothélium vasculaire est inhibée plus longtemps que l'ECA en circulation dans le sang.

L'administration de CAPOTEN entraîne une réduction de la résistance périphérique artérielle chez les hypertendus, sans aucune modification ou avec une augmentation du débit cardiaque. On note une augmentation du flot sanguin rénal à la suite de l'administration de CAPOTEN et le taux de filtration glomérulaire est habituellement inchangé.

La diminution de la tension artérielle est souvent maximale 60 à 90 minutes après l'administration orale d'une dose unique de CAPOTEN. La durée de l'effet semble reliée à la dose. La diminution de la tension artérielle peut être progressive. Ainsi, pour obtenir le maximum d'effets thérapeutiques, il peut être nécessaire de poursuivre le traitement pendant plusieurs semaines. Les effets du captopril et des diurétiques du type thiazide sur la diminution de la tension artérielle semblent additifs. Par contre, le captopril et les bêta-bloquants provoquent ensemble des effets moindres que les effets additifs des deux produits.

La tension artérielle est diminuée presque d'autant en position debout et en supination. Les effets orthostatiques et la tachycardie sont rares, mais peuvent se produire chez les malades dont le volume sanguin est diminué. La cessation brusque de l'administration de CAPOTEN ne s'est pas accompagnée d'une augmentation rapide de la tension artérielle.

Chez les malades souffrant d'insuffisance cardiaque, CAPOTEN a diminué de façon significative la résistance vasculaire générale (post-charge), la pression pulmonaire au niveau des capillaires (précharge) et la résistance vasculaire pulmonaire; par ailleurs, il a augmenté le débit cardiaque (index de battement) et la durée de tolérance à l'effort. On a observé une amélioration clinique dans le cas de certains malades chez qui les effets hémodynamiques aigus étaient minimaux.

Chez les rats et les chats, les études indiquent que CAPOTEN ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique de façon significative.

Pharmacocinétique: Après l'administration orale de doses thérapeutiques de CAPOTEN, il se produit une absorption rapide, les pics sériques étant atteints après environ une heure. La présence d'aliments dans le tractus gastro-intestinal réduit l'absorption d'environ 30 à 40 p. cent. Après avoir marqué le produit au carbone-14, on a noté que l'absorption minimale moyenne était d'environ 75 p. cent. Au cours d'une période de 24 heures, plus de 95 p. cent de la dose absorbée est éliminée dans l'urine dont 40 à 50 p. cent sous forme inchangée. Il semblerait toutefois que ce chiffre peut être inférieur chez les malades souffrant d'insuffisance cardiaque. La majeure partie de ce qui reste est un dimère disulfide de captopril et du disulfide de captopril-cystéine.

Environ 25 à 30 p. cent du médicament en circulation est lié aux protéines plasmatiques. La demi-vie apparente d'élimination de la radioactivité totale dans le sang est probablement inférieure à 3 heures. Il n'est pas possible en ce moment de déterminer de façon précise la demi-vie du captopril sous forme inchangée; toutefois, elle est probablement inférieure à 2 heures.

Chez les malades dont la fonction rénale est normale, l'absorption et la répartition d'une dose marquée ne sont pas altérées après sept jours d'administration du captopril. Chez les malades souffrant d'insuffisance rénale toutefois, il se produit une rétention de captopril (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

INDICATIONS

Étant donné qu'on a signalé des effets secondaires graves (voir MISE EN GARDE), CAPOTEN (captopril) est indiqué pour le traitement des hypertendus qui, ayant suivi des traitements à base de polythérapie médicamenteuse, n'ont pas obtenu des résultats satisfaisants ou ont subi des effets nocifs inacceptables.

En général, les traitements à base de polythérapie médicamenteuse comportent des combinaisons d'un diurétique, d'un agent qui agit sur le système nerveux sympathique (tel qu'un bêta-bloquant) et d'un vasodilatateur.

CAPOTEN est efficace seul mais, chez les sujets décrits plus haut, il doit généralement être utilisé en combinaison avec un diurétique du type thiazide. Les effets du captopril et des thiazides sur la diminution de la tension artérielle semblent additifs.

CAPOTEN est indiqué chez les malades souffrant d'insuffisance cardiaque qui n'ont pas réagi de façon appropriée au traitement classique à base de diurétique et de digitaline ou chez ceux dont la maladie ne peut être jugulée par un tel traitement. CAPOTEN doit être utilisé en combinaison avec des diurétiques et de la digitaline.

CONTRE-INDICATIONS

CAPOTEN (captopril) est contre-indiqué chez les malades qui ont des antécédents d'hypersensibilité à ce médicament.

MISE EN GARDE

Protéinurie: Une protéinurie totale supérieure à 1 g par jour a été signalée chez 1,2 p. cent des malades recevant le captopril; un syndrome néphrotique s'est produit chez environ un quart de ceux-ci. L'existence d'une maladie rénale antérieure a augmenté la probabilité d'apparition de protéinurie. Environ 60 p. cent des malades touchés présentaient des signes de maladie rénale antérieure. Les autres n'avaient aucun trouble rénal connu. Dans la plupart des cas, la protéinurie a diminué ou disparu en six mois, indépendamment de l'interruption du traitement au captopril, mais elle a persisté chez certains malades. Les paramètres de la fonction rénale, tels que le taux d'azote uréique sanguin et de créatinine, ont rarement été altérés chez les malades atteints de protéinurie.

On a trouvé chez presque tous les malades atteints de protéinurie, qui recevaient du captopril et qui ont subi une biopsie, une glomérulopathie membraneuse, qui pourrait être reliée au médicament. Ce fait n'est toutefois pas sûr, car ces malades n'ont pas subi de biopsie avant le traitement et la glomérulopathie membraneuse pourrait être en relation avec l'hypertension en l'absence du traitement au captopril.

Comme la plupart des cas de protéinurie sont survenus au huitième mois de traitement avec captopril, les malades qui prennent ce médicament devraient se soumettre à des déterminations des protéines urinaires (détermination avec bâtonnet indicateur dans l'urine du matin ou détermination quantitative pendant une période de 24 heures) avant le traitement; environ tous les mois, pendant les neuf premiers mois et de façon périodique par après. Lorsque la protéinurie persiste ou lorsqu'elle est faible, des déterminations quantitatives, pendant une période de 24 heures, permettent d'obtenir des renseignements plus précis. Chez les malades qui présentent une protéinurie supérieure à 1 g par jour, ou une protéinurie croissante, les bénéfices et les risques du traitement au captopril devraient être évalués.

Neutropénie/Agranulocytose: La neutropénie (< 300/mm³), accompagnée d'hypoplasie myéloïde (probablement liée au médicament), a été observée chez environ 0,3 p. cent des malades traités avec le captopril. Environ la moitié des malades atteints de neutropénie ont manifesté des infections de la cavité orale ou des infections généralisées, ou encore d'autres symptômes du syndrome d'agranulocytose. La plupart des malades atteints de neutropénie présentaient une hypertension grave et une diminution de la fonction rénale. Environ la moitié d'entre eux souffraient de lupus érythémateux disséminé, ou d'une autre maladie autoimmune ou du collagène. On avait souvent utilisé un traitement à base d'une combinaison de médicaments, y compris une thérapie immunosuppressive dans certains cas. Les doses quotidiennes de captopril chez les malades souffrant de leucopénie étaient relativement élevées, surtout au regard de leur insuffisance rénale.

La neutropénie est apparue 3 à 12 semaines après le début du traitement au captopril et elle s'est développée relativement lentement, le nombre de leucocytes atteignant son point minimum en 10 à 30 jours. Le nombre de neutrophiles est redevenu normal en l'espace d'environ deux semaines (sauf chez deux malades qui sont morts d'un état septique).

Le captopril doit être utilisé avec prudence chez les malades atteints d'insuffisance rénale, d'une maladie autoimmune grave (en particulier le lupus érythémateux disséminé), ou qui prennent d'autres médicaments dont on connaît l'effet d'altération des leucocytes ou des réactions immunes.

Chez les malades particulièrement prédisposés (tel qu'indiqué ci-dessus), une numération des leucocytes et une numération différentielle devraient être faites avant le début du traitement, à intervalles d'environ deux semaines durant les trois premiers mois du traitement et, ensuite, de façon périodique.

Le risque de neutropénie chez les sujets qui sont moins gravement malades, ou qui reçoivent de plus faibles doses, semble moins important. Chez ces malades il est donc suffisant de pratiquer la numération des leucocytes toutes les deux semaines, pendant les trois premiers mois de traitement, et de façon périodique par la suite. La numération différentielle devrait être pratiquée lorsque les leucocytes sont < 4000/mm³, ou lorsque le nombre de leucocytes avant traitement est réduit de moitié.

Il faut avertir tous les malades traités avec le captopril de signaler tout signe d'infection, par exemple maux de gorge, fièvre. Si on soupçonne la présence d'une infection, il faut immédiatement procéder à une numération sanguine.

Comme l'interruption du traitement au captopril et aux autres médicaments provoque généralement un retour rapide à la normale du nombre de leucocytes, si la neutropénie est confirmée (nombre de neutrophiles < 1000/mm³) le médecin devrait cesser l'administration de captopril et surveiller étroitement l'état du malade.

Hypotension: On a signalé une hypotension excessive chez certains malades hypertendus. Cet état est la conséquence possible de l'utilisation du captopril chez les malades présentant une forte déplétion de volume ou de sodium, comme ceux traités avec des diurétiques d'une façon intensive, tels que les malades souffrant d'insuffisance cardiaque grave (voir PRÉCAUTIONS [Interactions médicamenteuses]).

Dans le cas de l'insuffisance cardiaque, lorsque la tension artérielle était normale ou faible, on a noté, chez la moitié des malades environ, une diminution transitoire de la tension artérielle moyenne supérieure à 20 p. cent. Cette hypotension passagère peut se manifester après n'importe laquelle des doses initiales. Elle ne produit aucun symptôme ou un léger étourdissement de courte durée, même si, dans de rares cas, elle a été associée avec de l'arythmie ou des troubles de conduction.

L'hypotension a nécessité l'interruption du traitement avec le médicament chez 3,6 p. cent des malades souffrant d'insuffisance cardiaque.

À CAUSE DE LA CHUTE POTENTIELLE DE LA TENSION ARTÉRIELLE CHEZ CES MALADES, IL FAUT INSTITUER LE TRAITEMENT SOUS UNE ÉTROITE SURVEILLANCE MÉDICALE. Une dose initiale faible peut minimiser l'effet hypotenseur (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Il faut suivre les malades de près pendant les deux premières semaines de traitement et chaque fois qu'on augmente la dose de CAPOTEN ou du diurétique. L'hypotension ne constitue pas en soi une raison pour interrompre le traitement au CAPOTEN. Si les symptômes associés sont gênants ou persistants, on peut habituellement les soulager en réduisant ou bien la dose de CAPOTEN ou bien celle du diurétique.

PRÉCAUTIONS

Insuffisance rénale:

Hypertension: Certains malades souffrant de maladie rénale, en particulier ceux qui sont atteints d'une sténose grave de l'artère rénale, ont accusé des augmentations du taux d'azote uréique sanguin et de créatinine sérique après la diminution de la tension artérielle provoquée par le captopril. Une diminution de la dose de captopril et/ou l'interruption de l'administration du diurétique peuvent être nécessaires. Pour certains de ces malades, il peut être impossible de rendre la tension artérielle normale et de maintenir une perfusion rénale appropriée.

Insuffisance cardiaque: Environ 20 p. cent des malades présentent des élévations stables d'azote uréique sanguin et de créatinine sérique supérieures de 20 p. cent à la normale ou à la ligne de base lors d'un traitement prolongé au captopril. L'état de moins de 5 p. cent des malades, qui souffraient en général d'une grave maladie rénale préexistante, a exigé l'interruption du traitement à cause de niveaux de créatinine qui augmentaient progressivement; l'amélioration subséquente dépend probablement de la gravité de la maladie rénale sous-jacente. (voir EFFETS, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, EFFETS NOCIFS [Résultats anormaux des épreuves de laboratoire]).

Sténose valvulaire: D'après certaines données théoriques, on se préoccupe du fait que les malades souffrant de sténose aortique peuvent présenter un risque particulier de diffusion coronarienne diminuée lors du traitement avec des vasodilatateurs, étant donné que la diminution de la post-charge est moins prononcée chez eux.

Chirurgie/Anesthésie: Chez les malades devant subir une opération majeure ou au cours d'une anesthésie à l'aide d'agents qui entraînent l'hypotension, le captopril bloquera la formation d'angiotensine II secondaire à la libération compensatrice de rénine. Si l'on pense que l'hypotension est entraînée par ce mécanisme, elle peut être corrigée par une expansion de volume.

Interactions médicamenteuses:

Malades qui prennent des diurétiques: Les malades qui prennent des diurétiques, et particulièrement ceux qui en prennent depuis peu, de même que les sujets soumis à un régime alimentaire hyposodé ou à une dialyse, pourront présenter, à l'occasion, une réduction soudaine de la tension artérielle, au cours des trois premières heures qui suivent l'administration de la dose initiale de captopril (voir MISE EN GARDE).

La possibilité de production d'effets hypotensifs peut être réduite, soit par l'interruption de l'administration de diurétiques, soit par l'augmentation de l'apport sodique, environ une semaine avant le début du traitement au CAPOTEN (captopril). Sinon, il faut assurer une surveillance médicale pendant au moins trois heures après l'administration de la dose initiale. Si l'hypotension survient, le malade doit être placé en supination et, au besoin, il doit recevoir une perfusion intraveineuse de soluté physiologique. Cette hypotension transitoire n'est pas une contre-indication à l'administration des doses suivantes, qui seront administrées sans difficulté lorsque la tension artérielle aura augmenté après l'expansion du volume.

Agents qui ont une action de vasodilatation: On ne dispose pas de données sur les effets d'une utilisation concomitante d'autres vasodilatateurs chez les malades souffrant d'insuffisance cardiaque et qui prennent CAPOTEN. C'est pourquoi, il faudrait, dans la mesure du possible, interrompre avant le traitement au CAPOTEN, l'administration de la nitroglycérine et d'autres nitrates (comme ceux utilisés pour le traitement de l'angine) ou d'autres médicaments ayant une action vasodilatatrice. Si on reprend le traitement avec ces médicaments pendant le traitement avec CAPOTEN, cette administration doit se faire avec prudence et, éventuellement, à des doses moins élevées.

Agents qui causent la libération de rénine: Les effets du captopril seront augmentés par les agents antihypertenseurs qui entraînent la libération de rénine.

Agents qui agissent sur l'activité sympathique: Le rôle du système nerveux sympathique peut être particulièrement important pour maintenir la tension artérielle chez les malades recevant du captopril seul ou accompagné de diurétiques. Par conséquent, les substances qui agissent sur l'activité sympathique (c'est-à-dire les agents qui bloquent les neurones ganglionnaires ou adrénergiques), doivent être utilisées avec prudence. Les médicaments qui bloquent les récepteurs bêta-adrénergiques ajoutent un certain effet antihypertenseur au captopril, mais l'effet global est moindre que l'effet additif des deux produits.

Dans l'insuffisance cardiaque, il faut exercer une extrême prudence étant donné que la stimulation du sympathique est une action vitale qui maintient la fonction circulatoire et l'inhibition par un bêta-bloquant comporte toujours le danger potentiel de diminuer davantage la contractilité du myocarde.

Agents qui augmentent le taux de potassium sérique: Comme le captopril diminue la production d'aldostérone, une élévation du taux de potassium sérique peut se produire. Les diurétiques conservateurs de potassium comme la spironolactone, le triamtérène ou l'amiloride, ou les suppléments de potassium, ne doivent être administrés qu'en cas d'hypokaliémie certaine, et dans ce cas-là avec prudence car ils peuvent engendrer une augmentation significative des niveaux de potassium sérique.

Interactions des épreuves de laboratoire avec le médicament: Le captopril peut entraîner de faux résultats positifs au test d'urine pour la détermination des niveaux d'acétone.

Grossesse: Le captopril s'est révélé embryocide chez les lapines lorsqu'il a été administré à des doses de 2 à 70 fois (en mg/kg) la dose maximale recommandée chez l'humain. Les effets embryocides marqués chez les lapines étaient probablement dus à une diminution particulièrement marquée de la tension artérielle entraînée par le médicament chez cette espèce.

Le captopril s'est également prouvé embryocide chez la brebis, à des doses similaires à celles administrées chez l'humain.

Des doses de captopril équivalant à 400 fois la dose recommandée chez l'humain, administrées à des rates enceintes au cours de la gestation et de la lactation, ont entraîné une réduction du taux de survie des nouveau-nés.

Aucun effet tératogène (malformations) n'a été observé après l'administration de fortes doses de captopril chez les hamsters, les rates et les lapines.

Aucune étude appropriée et bien contrôlée n'a été menée chez les femmes enceintes. Le captopril ne devrait donc être utilisé durant la grossesse que si les bénéfices éventuels justifient les risques pour le foetus.

Allaitement: Les concentrations de captopril dans le lait humain sont d'environ 1 p. cent de celles qu'on retrouve dans le sang maternel. L'effet des faibles concentrations de captopril sur le nourrisson allaité au sein n'a pas été déterminé. Il faut administrer le captopril avec prudence aux femmes qui allaitent et, en général, dans ce cas, l'allaitement devrait être interrompu.

Utilisation chez l'enfant: L'innocuité et l'efficacité du produit chez les enfants n'ont pas été établies. Toutefois, on possède un nombre limité de données sur l'utilisation du captopril chez des enfants de 2 mois à 15 ans, atteints d'hypertension secondaire et d'insuffisance rénale de divers degrés. La posologie, basée sur le poids, était comparable à celle qui était administrée aux adultes. CAPOTEN ne devrait être utilisé chez les enfants que si d'autres mesures antihypertensives se sont révélées inefficaces.

Renseignements aux malades: Il faut avertir les malades de signaler rapidement toute indication d'infection (par exemple, maux de gorge, fièvre) qui pourrait être signe de neutropénie ou d'oedème évolutif qui, à son tour, serait relié à la protéinurie et au syndrome néphrotique.

On doit prévenir tous les malades qu'une transpiration excessive et une déshydratation peuvent entraîner une chute excessive de la tension artérielle à cause de la réduction du volume de liquide. Les autres causes de diminution de volume, telles que les vomissements et les diarrhées, peuvent aussi entraîner une chute de tension. Dans ces cas, les malades devraient être avisés de consulter leur médecin.

Il faut avertir les malades de ne pas interrompre momentanément ou définitivement la médication antihypertensive sans l'avis de leur médecin.

Il faut prévenir les malades traités pour l'insuffisance cardiaque grave qu'ils doivent augmenter leurs activités physiques lentement.

Il faut avertir les malades qu'ils doivent prendre CAPOTEN une heure avant les repas (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Bien qu'aucun cas de surdosage n'ait été signalé jusqu'à maintenant, son traitement, le cas échéant, devrait être symptomatique.

La correction de l'hypotension doit être le premier souci. L'expansion du volume à l'aide d'une perfusion intraveineuse de soluté physiologique est le traitement de choix pour rétablir la tension artérielle.

Le captopril peut être retiré de la circulation générale par hémodialyse.

EFFETS NOCIFS

Effets rénaux: Un ou deux malades sur cent ont manifesté une protéinurie (voir MISE EN GARDE).

Chacun des symptômes suivants a été signalé chez environ 1 ou 2 malades sur 1 000; leur relation avec l'administration du médicament n'est pas certaine. Il s'agit d'insuffisance rénale, polyurie, oligurie et miction fréquente.

Effets hématologiques: La neutropénie et l'agranulocytose, étant probablement reliées à l'administration du médicament, se sont produites chez environ 0,3 p. cent des malades traités avec le captopril (voir MISE EN GARDE). Deux de ces malades sont morts à la suite d'un état septique.

Effets dermatologiques: Des éruptions souvent accompagnées de prurit, et parfois de fièvre et d'éosinophilie, se sont produites chez environ 10 sur 100 des malades, généralement au cours des quatre premières semaines du traitement. Elles étaient habituellement de type maculopapulaire, et rarement du type de l'urticaire. L'éruption est généralement légère et disparaît en quelques jours après une réduction de la dose, un traitement à court terme à l'aide d'antihistaminiques et/ou l'arrêt de la thérapie; une rémission peut survenir, même si le traitement au captopril est poursuivi. Le prurit, sans éruption, s'est produit chez environ 2 malades sur 100. Entre 7 et 10 p. cent des malades souffrant d'éruptions cutanées présentaient également une éosinophilie et/ou des concentrations significatives d'anticorps antinucléaires. On a aussi noté la présence de lésion de type pemphigoïde réversible et une photosensibilité.

L'oedème angioneurotique du visage, des membranes muqueuses de la bouche ou des extrémités a été observé chez environ 1 p. cent des malades et est réversible lors de l'arrêt du traitement au captopril. On a signalé un cas d'oedème laryngien.

Le rougissement ou la pâleur ont été signalés chez 2 à 5 malades sur 1 000.

Effets cardiovasculaires: L'hypotension est survenue chez environ 2 malades sur 100 souffrant d'hypertension et environ un malade sur 5 souffrant d'insuffisance cardiaque. Voir MISE EN GARDE ET PRECAUTIONS (Interactions médicamenteuses) en ce qui a trait à l'hypotension lors du début du traitement au captopril.

La tachycardie, les douleurs sternales et les palpitations ont été observées chez environ 1 malade sur 100.

L'angine de poitrine, l'infarctus du myocarde, le syndrome de Raynaud et l'insuffisance cardiaque se sont produits chez 2 ou 3 malades sur 1 000.

Altération du goût: Environ 7 malades sur 100 ont accusé une diminution ou une perte de la gustation. L'altération du goût est réversible et disparaît généralement en 2 à 3 mois même avec la continuation de l'administration du médicament. La perte de poids pourrait être entraînée par la perte du goût.

Effets gastro-intestinaux: Irritation gastrique, douleurs abdominales, nausées, vomissement, diarrhée, anorexie et constipation. On a signalé des cas de stomatose, évoquant les ulcères aphteux.

Autres: Paresthésie des mains, maladie du sérum, toux, dyspnée, bronchospasme, sécheresse de la bouche, insomnie, fatigue, malaises, étourdissements, impuissance, perte de la libido, troubles de la vue, prurit et/ou sécheresse des yeux.

Résultats anormaux des épreuves de laboratoire: On a noté chez quelques malades des élévations du taux d'enzymes hépatiques, mais aucune relation causale n'a été établie entre ces symptômes et l'utilisation du captopril. De rares cas d'ictère cholostatique et de lésion hépatocellulaire, accompagnée de cholestase secondaire, ont été signalés en association avec l'administration de captopril.

Une élévation transitoire du taux d'azote uréique sanguin et de créatinine sérique peut se produire, surtout chez les malades dont le volume de liquide est diminué ou qui souffrent d'hypertension rénovasculaire. En cas de réduction rapide de la tension artérielle sérieusement élevée ou de longue durée, le taux de filtration glomérulaire peut diminuer de façon transitoire (voir PRECAUTIONS).

De légères augmentations des concentrations de potassium sérique se produisent souvent, particulièrement en cas d'insuffisance rénale (voir PRECAUTIONS).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

CAPOTEN (captopril) doit être administré une heure avant les repas. Les doses doivent être ajustées selon les individus.

Hypertension: Avant de commencer le traitement, il faut prendre en considération le traitement récent à l'aide de médicaments antihypertensifs, le degré d'élévation de la tension artérielle, la restriction de sel et les autres circonstances cliniques. Si c'est possible, une semaine avant le début du traitement avec CAPOTEN, il faut interrompre chez le malade le traitement antihypertensif précédent.

La dose initiale de CAPOTEN est de 25 mg, trois fois par jour. Si on n'a pas obtenu une réduction satisfaisante de la tension artérielle après une ou deux semaines, on peut augmenter la dose à 50 mg, trois fois par jour.

Si après une à deux autres semaines, on n'a pas encore obtenu une réduction satisfaisante, on peut ajouter une faible dose d'un diurétique du type thiazide (par exemple, l'hydrochlorothiazide, à 25 mg par jour). La dose de diurétique peut être augmentée à des intervalles d'une à deux semaines jusqu'à ce que l'on atteigne la dose antihypertensive maximale habituelle.

S'il faut obtenir une plus grande réduction de la tension artérielle, on peut encore augmenter la dose de CAPOTEN à 100 mg, trois fois par jour et ensuite, si c'est nécessaire, à 150 mg, trois fois par jour (en continuant d'administrer le diurétique). La dose habituelle varie entre 25 et 150 mg, trois fois par jour. Il ne faut pas dépasser une dose maximale quotidienne de 450 mg de CAPOTEN.

Chez le malade atteint d'hypertension d'évolution rapide ou maligne, lorsqu'on ne peut interrompre le traitement courant aux antihypertenseurs ou lorsque l'on doit ramener la tension artérielle rapidement à des niveaux normaux, on peut cesser la médication antihypertensive déjà commencée et initier rapidement le traitement au CAPOTEN à raison de 25 mg trois fois par jour, sous une étroite surveillance médicale. La dose quotidienne de CAPOTEN peut être augmentée toutes les 24 heures jusqu'à ce que l'on obtienne une diminution satisfaisante de la tension artérielle ou jusqu'à ce que l'on atteigne la dose maximale de CAPOTEN. Dans ce type de traitement, on peut ajouter un diurétique puissant, comme par exemple, le furosémide.

On peut également utiliser les bêta-bloquants de façon concomitante au traitement avec CAPOTEN (voir PRECAUTIONS [Interactions médicamenteuses]), mais les effets des deux médicaments sont moindres que les effets additifs des deux produits.

Insuffisance cardiaque: Avant de commencer le traitement, il faut prendre en considération le traitement récent à l'aide de diurétiques et la possibilité d'une forte déplétion sel/volume. Chez les malades ayant une tension artérielle normale ou faible qui ont subi un traitement énergique avec des diurétiques et qui peuvent présenter une hyponatrémie et/ou une hypovolémie, l'administration d'une dose minimale de 6,25 ou de 12,5 mg, trois fois par jour, peut minimiser l'ampleur ou la durée de l'effet hypotenseur (voir MISE EN GARDE, [Hypotension]). Chez ces malades, on peut augmenter la posologie jusqu'à l'obtention de la dose quotidienne habituelle dans les quelques jours qui suivent.

Pour la plupart des malades, la dose quotidienne initiale, est habituellement de 25 mg, trois fois par jour. Après avoir atteint une dose de 50 mg, trois fois par jour, il faudrait retarder, si possible, de nouvelles augmentations pendant au moins deux semaines, afin de pouvoir déterminer si une réaction satisfaisante se produit. La plupart des malades à l'étude ont présenté une amélioration clinique satisfaisante à des doses de 50 ou de 100 mg, trois fois par jour. Il ne faut pas excéder une dose maximale quotidienne de 450 mg de CAPOTEN (captopril).

CAPOTEN doit être utilisé en combinaison avec un diurétique et de la digitale. Il faut instituer le traitement au CAPOTEN sous une étroite surveillance médicale.

Ajustement de la dose en cas de trouble rénal: Comme CAPOTEN est excrété principalement par les reins, les taux d'excrétion sont réduits chez les malades qui souffrent de troubles rénaux. Chez ceux-ci, les niveaux de captopril se stabiliseront plus tard et s'élèveront davantage pour une certaine dose quotidienne que chez les malades dont la fonction rénale est normale. Par conséquent, ces malades peuvent réagir à des doses plus petites ou moins fréquentes.

De la même façon, chez les malades atteints de troubles rénaux importants, la dose initiale quotidienne de CAPOTEN doit être réduite et, pour les ajustements, les augmentations de doses doivent être plus petites et faites lentement (à des intervalles d'une à deux semaines). Après l'obtention de l'effet thérapeutique désiré, il faut diminuer lentement la dose pour déterminer la dose minimale efficace. Lorsque le traitement concomitant au diurétique est nécessaire, un diurétique de l'anse (par exemple le furosémide), plutôt qu'un diurétique du type thiazide, sera préférable chez les malades souffrant de troubles rénaux graves.

Le tableau ci-contre, basé sur des considérations théoriques, peut être utile en tant que guide pour minimiser l'accumulation de médicament.

Clearance de la créatinine (mL/min/1,73 m²)	*Intervalle posologique (heures)*
>75	8
75-35	12-24
34-20	24-48
19-8	48-72
7-5	72-108
	(3 à 4,5 jours)

Le captopril est hémodialysable.

PRÉSENTATION

CAPOTEN (captopril) est présenté en comprimés dont les teneurs sont les suivantes:

25 mg de captopril — blanc, carré, d'un côté sécable en quatre, et de l'autre, portant l'inscription CAPOTEN 25.

50 mg de captopril — blanc, ovale, biconvexe, sécable avec une rainure interrompue, portant l'inscription SQUIBB d'un côté et CAPOTEN 50 de l'autre.

100 mg de captopril — blanc, ovale, biconvexe, sécable avec une rainure interrompue, portant l'inscription SQUIBB d'un côté et CAPOTEN 100 de l'autre.

Entreposage: Conserver à la température ambiante et à l'abri de l'humidité. Garder le flacon hermétiquement clos.

Monographie du produit disponible sur demande

Squibb Canada Inc., 2365, Côte-de-Liesse, Montréal (Québec) H4N 2M7

SQUIBB

Attitude thérapeutique face aux nouvelles céphalosporines

Michel G. Bergeron[1]

Résumé

Malgré l'éventail des 14 céphalosporines actuellement disponibles au Canada, dix-sept autres céphalosporines sont actuellement en cours d'investigation. Quelle doit être l'attitude du clinicien devant ces céphalosporines que l'on dit de première, deuxième et troisième générations ? Ce travail résume l'activité in vitro, la phamacologie, la distribution tissulaire, les indications cliniques, les effets secondaires et les coûts de ce groupe de médicaments. Quelle est la place des céphalosporines en pratique journalière et quels sont les écueils qui nous attendent si ces produits sont surutilisés ? Quelle attitude doit-on prendre devant cette avalanche de produits et que nous réserve l'avenir ?

Lorsque, en 1945, Guisseppe Brotzu découvrit une souche de *Cephalosporium acremonium* à la sortie d'un égoût, à Cagliari, en Sardaigne, il ne s'attendait sûrement pas à ce que sa découverte puisse amener le développement de tant de nouvelles céphalosporines et que les recherches associées à cette découverte deviennent aussi importantes qu'elles le sont actuellement. Parmi les trois céphalosporines exploitées, seule la céphalosporine C (1954) a su intéresser les chercheurs par son spectre d'activité antibactérien couvrant les Gram positifs et les Gram négatifs. La découverte de la céphalosporine "C" a permis aux chercheurs d'identifier sa structure qui fut, au cours des années, modifiée pour produire la céphalotine et d'autres céphalosporines[1].

Depuis 1964, date d'apparition de la céphalotine sur le marché, 14 céphalosporines sont apparues dont six entre 1964 et 1979, et huit autres depuis cette date. Dans les années à venir, nous allons voir surgir beaucoup d'autres céphalosporines, probablement plus que l'ensemble des autres antibiotiques (tableau I).

Malgré l'éventail actuellement disponible, 17 autres céphalosporines sont en cours d'investigation, sans compter plusieurs autres à l'état "embryonnaire" sans nom officiel et ne portant qu'un numéro. À l'exception de la céfazoline, toutes les céphalosporines apparues avant 1975 s'épellent avec un "ph", cepha. Depuis 1975, tous les nouveaux composés dérivés des céphalosporines s'épellent avec un "f". La seule exception est évidemment le moxalactame. De fait, même si on l'inclut avec les nouvelles céphalosporines, le moxalactame représente une nouvelle classe d'antibiotique bêtalactamine désigné comme une oxabêta-lactamine. La céfoxitine, une céphamycine, est également classée parmi les céphalosporines.

Classification (tableau II)

Même si le mot "génération" a été utilisé pour classifier les céphalosporines, il ne signifie pas nécessairement le temps d'apparation de ces nouvelles céphalosporines mais représente seulement certains groupes de médicaments ayant des activités antibactériennes différentes. La troisième génération a, en général, un meilleur pouvoir bactéricide contre les bactéries à Gram négatif que les céphalosporines de première et de deuxième générations[2] (tableau II).

Les céphalosporines peuvent également être classifiées selon leur mode d'administration. La céphradine est la seule céphalosporine que l'on peut administrer par voie orale et également par voie parentérale. La céphaloglycine, la cephalexine, le céfaclor et le céfadroxil sont des médicaments que l'on peut administrer par voie orale, alors que les autres céphalosporines doivent être administrées par voie intramusculaire ou intraveineuse.

1) M.D., F.R.C.P. Chef, service des maladies infectieuses, Centre hospitalier de l'Université Laval. Professeur titulaire, département de médecine et de microbiologie, Université Laval.

Tirés à part :

Dr Michel G. Bergeron, service des maladies infectieuses, Centre hospitalier de l'Université Laval, 2705, boul. Laurier, Québec (Québec) G1V 4G2.

Article reçu le : *11.11.83*
Avis du comité de lecture le : *19.12.83*
Acceptation définitive le : *2.2.84*

Tableau I

Céphalosporines disponibles au Canada en 1984

Nom générique	Nom commercial ou no code	Fabricant	Année d'introduction	Voie d'administration
Céphalotine	Keflin	Lilly	1964	P
	Ceporacin	Glaxo		
Céphaloridine	Ceporan	Glaxo	1966	P
Céphalexine	Keflex	Lilly	1971	O
	Ceporex	Glaxo		
Céfazoline	Ancef	SKF	1973	P
	Kefzol	Lilly		
Céphapirine	Cefadyl	Bristol	1974	P
Céphradine	Velosef	Squibb	1974	O - P
Céfoxitine	Mefoxin	Frosst	1979	P
Céfamandole	Mandol	Lilly	1979	P
Céfuroxime	Zinacef	Glaxo	1980	P
Céfaclor	Ceclor	Lilly	1980	O
Céfadroxil	Duricef	Bristol	1980	O
Céfotaxime	Claforan	Roussel	1982	P
Moxalactame	Moxam	Lilly	1982	P
Céfopérazone	Cefobid	Pfizer	1984	P

Même si les céphalosporines sont en général résistantes à la destruction enzymatique par le Staphylocoque, plusieurs bactéries à Gram négatif produisent des Bêta-lactamases qui détruisent les céphalosporines de première génération. Les céphalosporines de deuxième et de troisième générations sont en général plus résistantes à ces enzymes.

Certaines céphalosporines incluant la céphalotine, la céphapirine, la céphaloglycine, le céfaclor et le céfotaxime, sont métabolisés in vivo. Les produits de dégradation de ce métabolisme sont en général moins actifs que les composés primaires. Cependant, la signification clinique de cette transformation n'est vraiment pas connue.

Les objectifs du présent travail sont de mettre en perspective l'activité comparative, la pharmacologie, l'efficacité clinique des céphalosporines de troisième génération incluant le céfotaxime, le moxalactame et la céfopérazone et de les comparer avec celles de première et deuxième générations[3-5]. Nous allons discuter spécifiquement de l'activité in vitro, la pharmacologie humaine, la distribution tissulaire, les indications cliniques, la posologie, les coûts, les effets indésirables et la capacité future des céphalosporines à remplacer les aminoglycosides. Enfin, nous évaluerons la place des nouvelles céphalosporines dans la pratique courante.

Tableau II

Classification des céphalosporines

1re génération	2e génération	3e génération
Céphalotine	Céfamandole	Céfotaxime
Céphaloridine	Céfoxitine	Moxalactame
Céfazoline	Céfuroxime	Céfopérazone
Céphapirine	Céfaclor	
Céphradine		*Céftizoxime
Céphaloglycine (U.S.A.)	*Céftézole	*Céfsulodine*
Céphalexine	*Céforanide*	*Ceftriaxone*
Céfadroxil	*Céfonicid*	*Ceftazidime*
	Céfotiam	*Cefmenoxime*
*Céfanone	*Céfmétazole*	*Céfodizime*
Céfazaflur		
Céfazédone		
Céfatrizine		
Céfroxadine		
Céphacetrile		

**En investigation*

Activité in vitro contre les bactéries à Gram positif (fig. 1)

Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) exprimées dans le texte et les figures représentent la CMI pouvant inhiber 90% des souches (CMI 90) étudiées et dont les résultats ont été publiés dans de nombreux articles. Les céphalosporines de 3e génération sont en général moins efficaces contre le *Staphylococcus aureus* et le *Staphylococcus epidermidis* que les céphalosporines de 1re et de 2e générations tels la céphalotine, la céfazoline et le céfamandole qui démontrent une excellente activité. Au contraire, le moxalactame ayant des CMI de 8 ug/ml contre le *S. aureus* et de 32 ug/ml contre le *S. epidermidis* semble l'antibiotique le moins actif ; la céfoxitine et le céfotaxime ont une activité à peu près intermédiaire. Le *Streptococcus pneumoniae* et le *Streptococcus pyogenes* sont très sensibles à toutes les céphalosporines. Cependant, le moxalactame avec des CMI de 2 ug/ml est environ dix fois moins actif que les autres céphalosporines. La céfopérazone a une activité à peu près similaire au céfotaxime.

Le *Streptococcus faecalis* est extrêmement résistant à toutes les céphalosporines. De plus, les céphalosporines ne devraient pas être utilisées contre les staphylocoques résistants à la méthicilline. Nous leur préférons la vancomycine, la combinaison erythromycine-rifampine ou les combinaisons vancomycine-rifampine-gentamicine. La plupart des céphalosporines ne sont pas très actives contre le *Listeria moncytogenes* et la combinaison amino-side-ampicilline est plus efficace. Finalement, les céphalosporines ne devraient pas être utilisées comme des antibiotiques de premier choix chez les patients souffrant d'infections dues à des bâtonnets ou cocci Gram positif.

Activité in vitro contre les entérobactéries (fig. 2)

Les céphalosporines de 3e génération tels le céfotaxime, le moxalactame et la céfopérazone sont plus efficaces que les céphalosporines de 1re et 2e générations contre les entérobactéries incluant l'*Escherichia coli*, le *Klebsiella pneumoniae*, le *Proteus mirabilis*, d'autres espèces de *Proteus*, le *Citrobacter*, les *Enterobacters* et le *Serratia marcescens*. Les céphalosporines de première et de seconde générations

sont encore efficaces contre l'*E. coli*, le *K. pneumoniae*, le *P. mirabilis* mais leurs CMI sont de 10 à 20 fois plus élevées que celles des céphalosporines de troisième génération.

Activité in vitro contre les non-fermentaires (fig. 3)

Le céfotaxime, avec des CMI de 32 ug/ml et le moxalactame, avec des CMI de 64 ug/ml sont en général plus actifs que les antibiotiques de première et de deuxième générations contre les non-fermentaires incluant le *Pseudomonas aeruginosa* et les *Acinetobacters*. Cependant, ces CMI demeurent très élevées. La céfopérazone (CMI 16 ug/ml), récemment commercialisée, ainsi que la ceftazidime (CMI 4 ug/ml) et la cefsulodine (CMI 8 ug/ml) actuellement à l'étude semblent très prometteuses contre le *P. aeruginosa*. Jusqu'à ce que ces nouvelles céphalosporines puissent être utilisées de façon courante, nous recommandons l'utilisation d'aminoglycosides et de ticarcilline en présence d'infection grave à Pseudomonas.

Activité in vitro contre les anaérobies (fig. 4)

Contre les anaérobies incluant le *Bacteroides fragilis*, le *Peptocoque*, le *Peptostreptocoque* et le *Clostridium perfringens*, la céfoxitine apparaît comme la meilleure céphalosporine (CMI 8 ug/ml). Le moxalactame est également efficace contre le *B. fragilis* avec des CMI de 8 ug/ml. Cependant, son activité contre les anaérobies à Gram positif est limitée (CMI 32 ug/ml). Le céfotaxime et la céfopérazone ne sont pas efficaces contre le *B. fragilis* (CMI 64 ug/ml), mais ils ont une certaine activité contre les anaérobies à Gram positif (CMI 4 ug/ml). Les céphalosporines demeurent donc dans les infections anaérobies pures des antibiotiques de second choix.

Activité in vitro contre l'*H, influenzae*, le *N. meningitidis* et le N. *Gonorrhoeae* (fig. 5)

Les céphalosporines de troisième génération sont très actives contre l'*Haemophilus enfluenzae*, le *Neisseria meningitidis* et le *Neisseria. gonorrhoeae* (CMI $\leqslant$,06 ug/ml). Les céphalosporines de deuxième génération (CMI $\leqslant$ 2 ug/ml), même si moins actives que le céfotaxime, le moxalactame et la céfopérazone sont meilleures que les céphalosporines de 1re génération. De plus, la ceftriaxone, une nouvelle céphalosporine de 3e génération encore en investigation, avec une demi-vie très longue, semble s'avérer un antibiotique de 1er choix dans le traitement des gonorrhées dues à des micro-organismes résistants à la pénicilline. Étant donné le manque de corrélation entre l'activité in vitro des céphalosporines contre le Shigelle et le Salmonelle, et leur activité in vivo, les céphalosporines ne devraient pas, en général, être utilisées dans les infections causées par ces deux organismes.

Pharmacologie (fig. 6)

La pharmacologie du moxalactame avec sa demi-vie de 2,4 hres et celle de la céfopérazone dont la demi-vie est de 2 heures sont comparables à celle de la céfazoline dont la demi-vie est de 2 heures. Douze heures après une injection de 2 grammes de céfazoline, de moxalactame ou de céfopérazone, on peut encore détecter des niveaux qui sont en général au-dessus de la CMI pour la plupart des microorganismes. Au contraire, le céfotaxime a une demi-vie beaucoup plus courte (1,1 hre) ce qui entraîne, comme dans le cas du céfamandole (demi-vie de 0,9 hre) des niveaux sanguins très bas à 6 heures. La céphalothine et la céfoxitine ont également des demi-vies courtes (0,6 hre et 0,8 hre) respectivement. La ceftriaxone présentement à l'étude a une demi-vie de 8 heures.

Le % de liaison des céphalosporines aux protéines est de 38% pour le céfotaxime, de 47% pour le moxalactame, de 90% pour la céfopérazone, de 65% pour la céphalotine, de 73% pour la céfoxitine, de 70% pour le céfamandole et de 85% pour la céfazoline. La ceftriaxone a une liaison de plus de 95%.

Les niveaux sanguins suivant l'injection d'un gramme de céfotaxime sont en général plus bas que ceux retrouvés avec le moxalactame. L'excrétion urinaire dans les premières 24 heures après l'injection est de 44 et de 82% pour le céfotaxime et le moxalactame respectivement. La céfopérazone largement excrétée au foie, a des niveaux sanguins à peu près similaires au moxalactame quoique plus élevés dans les premières heures (fig. 6). Des niveaux urinaires efficaces peuvent être encore détectés dans les urines 24 heures après l'injection du moxalactame et de la céfopérazone et sont en général supérieurs au céfotaxime.

Activité in vivo (fig. 7)

L'efficacité in vivo d'un antibiotique est reliée à plusieurs facteurs dont les plus importants sont son activité antibactérienne, sa pharmacologie, sa liaison aux protéines et sa pénétrance tissulaire. À la suite de l'administration d'un agent antimicrobien, seule la portion libre (non liée aux protéines du sérum) sera active pour pouvoir inhiber les bactéries qui pourraient se retrouver dans le sang ou tout autre liquide biologique ou tissu d'un patient souffrant d'une infection bactérienne. Prenant en considération la liaison aux protéines, les niveaux sanguins et la CMI du céfatoxime et du moxalactame contre trois bactéries fréquemment responsables d'infections sérieuses, nous avons pu estimer (figure 7) l'activité antibactérienne du sérum d'un patient ayant reçu 2 gm de céfotaxime et de moxalactame. Cette activité peut s'exprimer par un rapport entre l'antibiotique libre et la CMI. Il est donc évident (figure 7) que l'activité in vivo de ces deux antibiotiques contre le Klebsielle est excellente mais qu'elle est très limitée contre le *S. aureus* et le *P. aeruginosa*. L'activité bactéricide de la céfopérazone non représentée dans la figure serait à peu près semblable à celle du moxalactame quoiqu'un peu plus efficace contre le Pseudomonas que le céfotaxime et le moxalactame.

Distribution dans les tissus (tableau III)

Les céphalosporines de troisième génération pénètrent très bien les méninges enflammées et l'on retrouve des concentrations en général au-dessus de la CMI de plusieurs pathogènes responsables des méningites. Des niveaux à peu près équivalents de ces médicaments sont retrouvés dans l'os, les sécrétions bronchiques, le liquide péritonéal. Cependant, la céfopérazone, largement excrétée par le foie, se concentre plus facilement dans la bile que les autres céphalosporines (tableau III).

Efficacité clinique de céphalosporines de troisième génération

Que l'on ait à traiter des septicémies, des méningites à bactéries Gram -, des infections articulaires ou

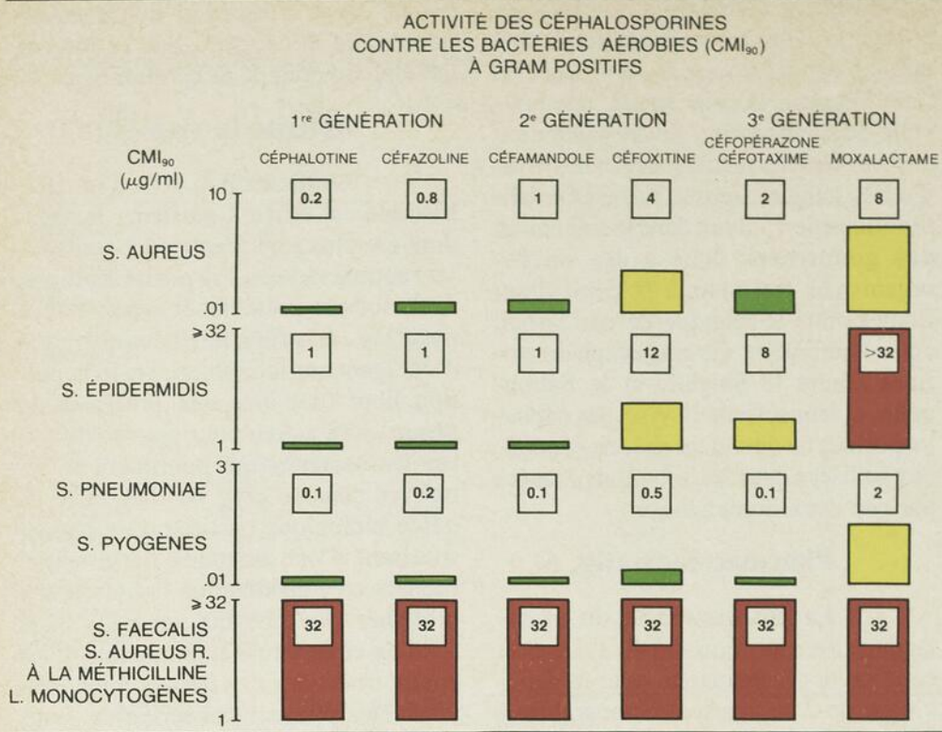


Figure 1 — Activité in vitro des céphalosporines contre les bactéries à Gram + . Les chiffres dans les carrés représentent les concentrations minimales pouvant inhiber 90% des souches (CMI_{90}). La couleur verte représente une bactérie sensible, jaune une souche moins sensible et rouge une bactérie résistante à l'antibiotique. (Données rassemblées des références 2, 3, 4, 5, 7 et du laboratoire de recherche en infectiologie du C.H.U.L.).
R signifie résistant.

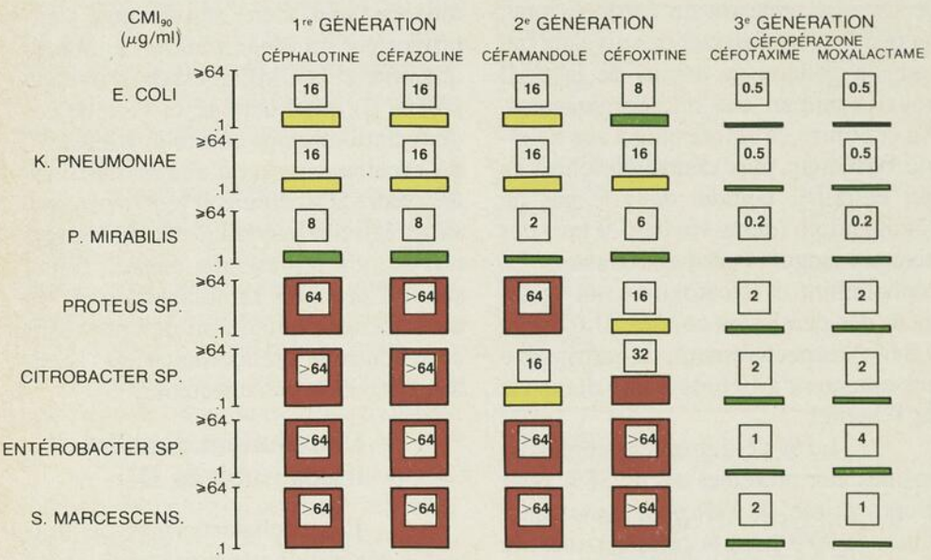


Figure 2 — Activité in vitro des céphalosporines contre les entérobactéries. Les chiffres dans les carrés représentent les concentrations minimales pouvant inhiber 90% des souches (CMI_{90}). (Voir fig. 1 pour explication des couleurs et des sources des données.).

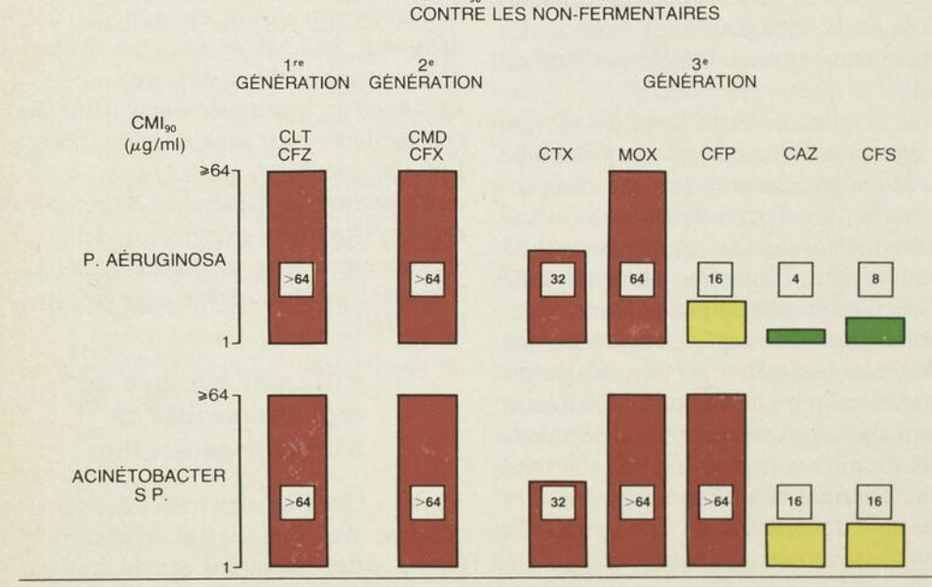


Figure 3 — Activité in vitro des céphalosporines contre les non-fermentaires. Les chiffres dans les carrés représentent les concentrations minimales pouvant inhiber 90% des souches (CMI_{90}).

CLT : céphalotine ; CFZ : céfazoline ; CMD : céfamandole ; CFX : céfoxitine ; CTX : céfotaxime ; MOX : moxalactame ; CFP : céfopérazone ; CAZ : ceftazidine ; CFS : cefsulodine. Ces deux dernières céphalosporines sont en investigation.
(Voir fig. 1 pour explication des couleurs et des sources des données.).

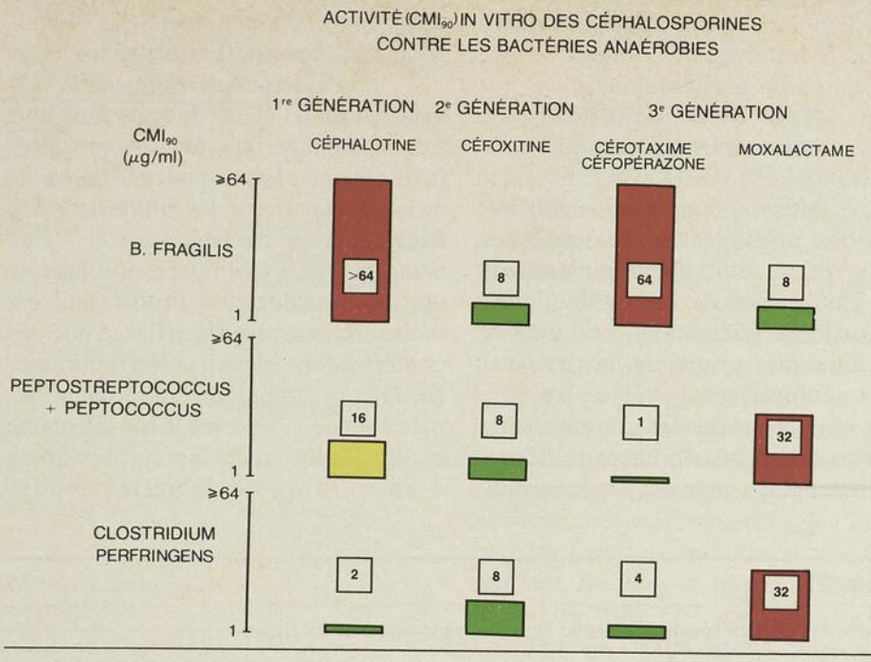


Figure 4 — Activité in vitro des céphalosporines contre les anaérobies. Les chiffres dans les carrés représentent les concentrations minimales pouvant inhiber 90% des souches (CMI_{90}). (Voir fig. 1 pour explication des couleurs et des sources des données.).

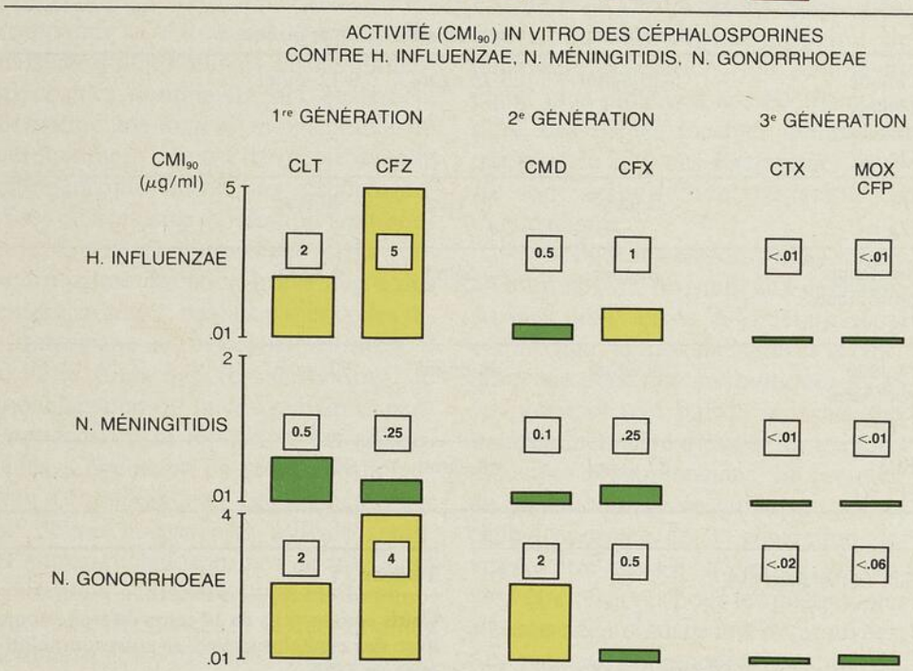


Figure 5 — Activité in vitro des céphalosporines contre l'*Hemophilus influenzae*, le *Neisseria meningitidis* et le *Neisseria gonorrheae*. Les chiffres dans les carrés représentent les concentrations minimales pouvant inhiber 90% des souches (CMI_{90}).

CLT : céphalotine ; CFZ : céfazoline ; CMD : céfamandole ; CFX : céfoxitine ; CTX : céfotaxime ; MOX : moxalactame ; CFP : céfopérazone. (Voir fig. 1 pour explication des couleurs et des sources des données.).

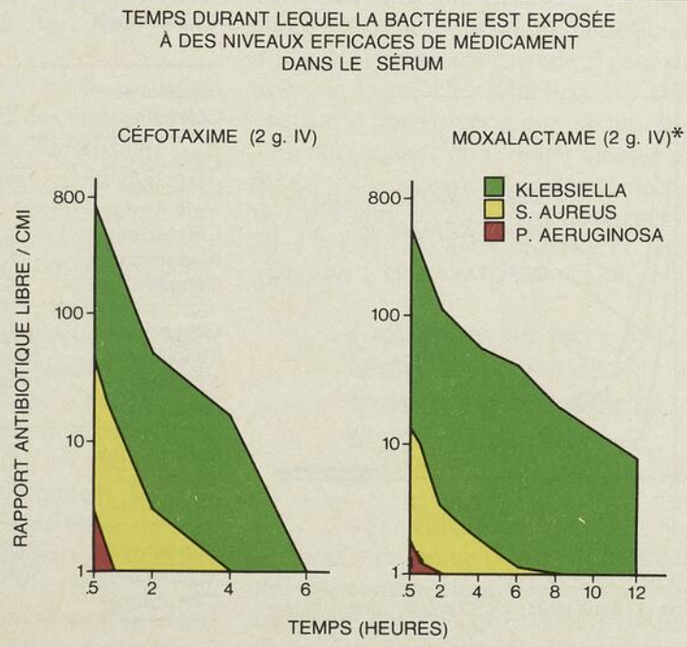


Figure 7 — Temps d'exposition du *Klebsiella pneumoniae*, du *S. aureus* et du *P. aeruginosa* à des concentrations dépassant la concentration minimale inhibitrice (CMI) de l'antibiotique pour chacune de ces souches, après une injection de 2 grammes par voie intraveineuse de céfotaxime et de moxalactame. Céfopérazone a une activité à peu près semblable à celle de moxalactame. (Voir fig. 1 pour explication des couleurs et des sources des données.).

osseuses, des pneumonies, des infections intra-abdominales, des infections gynécologiques, des infections urinaires, ou des infections de la peau, l'efficacité clinique du céfotaxime, du moxalactame et de la céfopérazone est d'environ 80% ou plus.

Posologie

Ces trois médicaments peuvent être administrés par voie intramusculaire ou par voie intraveineuse. En présence d'une infection grave, on recommande l'utilisation de deux grammes de céfotaxime aux 6 heures, ou de deux grammes de moxalactame aux 8 heures. La moitié de ces doses recommandées peut être utilisée pour des infections moins graves. La céfopérazone peut se donner à des doses de 1 ou 2 grammes au 12 heures.

Coûts (tableau IV)

Dix jours de traitement avec une dose maximale de céfotaxime coûtait 1 044 $ en novembre 1984 alors que, pour le moxalactame utilisé aux mêmes doses et pendant les mêmes périodes, le coût était de 809,40 $. Ces deux céphalosporines sont en général deux fois plus chères que les autres céphalosporines et équivalent environ à une thérapie à la carbénicilline, ticarcilline ou pipéracilline. Ces antibiotiques sont environ quatre fois plus chers que les aminosides (tableau IV). La céfopérazone pouvant se donner aux 12 heures est moins dispendieuse. Dix jours de traitement à 4 g par jour coûtaient 370,00 $ en novembre 1984.

Indications cliniques primaires

Même s'il existe plusieurs indications cliniques de ces médicaments, on se doit d'être circonspect dans l'utilisation de ces antibiotiques de troisième génération. Les indications cliniques primaires de ces nouveaux antibiotiques devrait se limiter : a) au remplacement des combinaisons d'antibiotiques fréquemment utilisées ; b) au remplacement des aminoglycosides lorsque le microorganisme est sensible ; c) au traitement des méningites à bactéries Gram négatif.

Évidemment, la question suivante surgit à l'esprit de tout clinicien : *Les céphalosporines de troisième génération sont-elles aussi efficaces et moins toxiques que les aminosides utilisés seuls ou en combinaison ?* Une étude récente d'Oblinger et coll.[6] révèle que le moxalactame utilisé seul est moins toxique et aussi efficace que des combinaisons d'utilisation courante. De fait, le pourcentage de toxicité rénale était de 7,3% avec le moxalactame et de 23,4% avec les combinaisons d'antibiotiques. D'autres études

Tableau III

Niveaux des céphalosporines dans les liquides biologiques et les tissus

	Céfotaxime	Moxalactame	Céfopérazone
Liquide céphalo rachidien (2g iv)	5-15 ug/ml	6-25 ug/ml	9-12 ug/ml
Os (2g iv)	5 ug/g	19 ug/g	40 ug/g
Sécrétions bronchiques (1g iv)	2 ug/ml	2 ug/ml	4 ug/ml
Liquide péritonéal (2g iv)	29 ug/ml	44 ug/ml	21 ug/ml
Bile (1g iv)	82 ug/ml	66 ug/ml	400 ug/ml

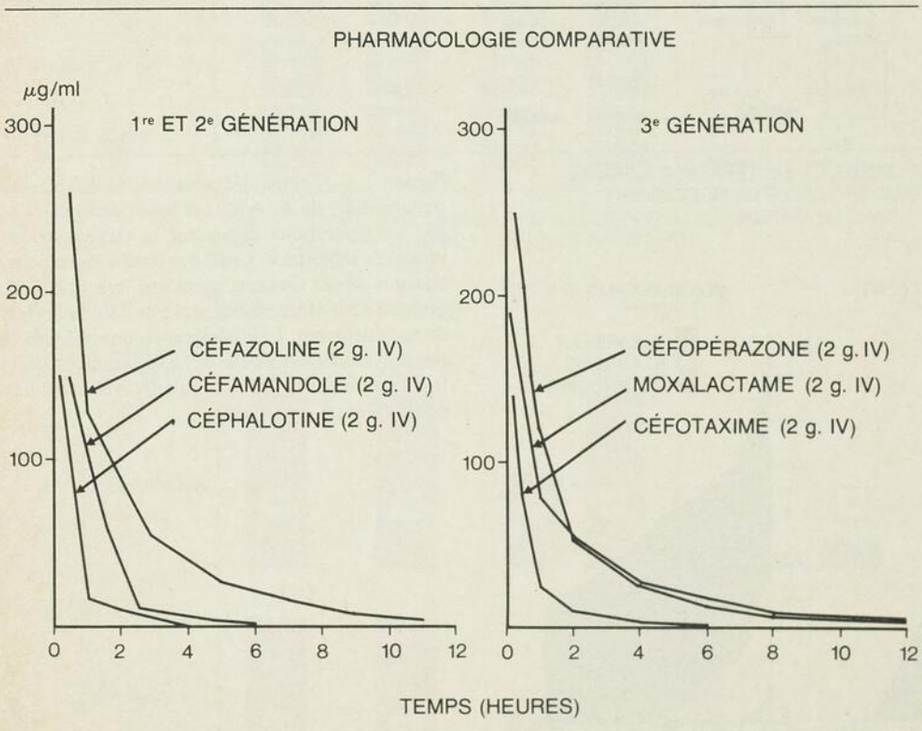


Figure 6 — Pharmacologie comparative de céfazoline, céfamandole, céphalotine, moxalactame, céfotaxime et céfopérazone.

Tableau IV

Coûts comparatifs de 10 jours de traitements avec des céphalosporines et autres antibiotiques en 1984

Antibiotiques	Dose	Coût 10 jours
Céphalotine	2 g Q 4h	274,80 $
Céfazoline	2 g Q 4h	199,20 $
Céfamandole	2 g Q 6h	421,60 $
Céfoxitine	2 g Q 6h	577,60 $
Céfotaxime	**2 g Q 6h**	**1 044,00 $**
Moxalactame	**2 g Q 8h**	**809,40 $**
Céfopérazone	**2 g Q12h**	**370,00 $**
Gentamicine	100mg Q 8h	133,38 $
Tobramycine	100mg Q 8h	163,78 $
Nétilmicine	100mg Q 8h	123,75 $
Amikacine	500mg Q12h	232,20 $
Carbenicilline	4 g Q 4h	739,20 $
Ticarcilline	3 g Q 4h	711,60 $
Piperacilline	4 g Q 8h	840,00 $
Clindamycine	600mg Q 6h	348,80 $
Métronidazole	500mg Q 8h	329,40 $
Cloxacilline	2 g Q 4h	109,20 $

Tableau V

Effets secondaires des céphalosporines de 3e génération

Incidence :	8%
Allergie :	2 - 3%
Allergie croisée avec les pénicillines :	4%
Diarrhée :	Entérocolite à *C. difficile*
Hématologique :	Granulocytopenia, coombs +, temps de prothrombine perturbé
Toxicité hépatique :	Rare : élévation de Phosphatase alcaline et SGOT
Colonisation et surinfection :	Enterococcus, Pseudomonas, Candida
Toxicité rénale :	Rare
Effet antabuse :	Moxalactame, céfopérazone céfamandole
Phlébite et douleur au site d'injection :	Rare

comparant le céfotaxime et les combinaisons d'antibiotiques où les aminoglycosides dominaient ont également démontré une toxicité moins grande du céfotaxime. Il en est de même avec la céfopérazone. *Enfin, les céphalosporines de troisième génération vont-elles remplacer les aminosides ?* En présence d'une infection grave due à des entérobactéries, en particulier celles résistantes aux autres céphalosporines, il semble bien que le céfotaxime, le moxalactame ou la céfopérazone peuvent facilement remplacer les aminosides. Cependant, en présence d'infection à Pseudomonas, ces médicaments ne devraient pas être utilisés seuls. D'autres céphalosporines de troisième génération actuellement en étude clinique (la ceftazidime et la cefsulodine) semblent assez efficaces contre le Pseudomonas et pourraient s'avérer une alternative valable à la ticarcilline et aux aminosides.

Une des indications actuelles les plus prometteuses des nouvelles céphalosporines est sans aucun doute leur utilisation comme traitement des méningites à bactéries Gram - chez l'adulte. De fait, le céfotaxime et le moxalactame semblent plus efficaces que les traitements antérieurs classiques. En effet, chez ces patients, le taux de mortalité est passé de plus de 50% à 20%. Chez l'enfant, l'activité supérieure du céfotaxime contre certaines bactéries à Gram positif pourrait s'avérer un atout substantiel dans le traitement des méningites néo-natales où l'on se doit de considérer en plus des bactéries Gram- le streptocoque du groupe B comme pathogène. La céfopérazone pourrait également s'avérer utile à l'avenir.

Indications cliniques secondaires

Les infections abdominales mixtes, les ostéomyélites, les infections urinaires hautes ou les pneumonies à bactéries Gram négatif peuvent être occasionnellement des indications secondaires de ces céphalosporines de troisième génération.

Même si le céfotaxime, le moxalactame et possiblement la céfopérazone semblent aussi efficaces que la combinaison clindamycine-gentamicine comme traitement des infections intra-abdominales, plusieurs études comparatives devront confirmer ces résultats préliminaires. Si l'on se base sur l'activité in vitro contre le *Bacteroides fragilis*, le moxalactame devrait être plus efficace que le céfotaxime et la céfopérazone mais la céfoxitine, une céphalosporine de deuxième génération, me semble un choix plus judicieux actuellement. De plus, des études récentes démontrent que plus de 20% des *Bacteroides fragilis* sont actuellement résistants au moxalactame.

Pour les ostéomyélites mixtes à Gram négatif résistant aux céphalosporines de 1re et de 2e générations, le céfotaxime, le moxalactame et la céfopérazone sont des antibiotiques ayant un potentiel réel puisqu'ils nous permettront peut-être d'éviter les toxicités associées aux aminosides. En présence de pneumonie, je ne crois pas que les céphalosporines de 3e génération devraient être utilisées d'emblée. Ils doivent être réservés pour les pneumonies à Gram négatif suspectes ou prouvées. Les patients immunodéprimés qui développent des pneumonies sont des candidats qui pourraient bénéficier d'une des céphalosporines de 3e génération sur le marché actuellement. Cependant si l'on suspecte une pneumonie à Pseudomonas l'on se doit d'ajouter au moins un aminoside. La ceftazidine efficace contre le *Pseudomonas aeruginosa* semble un antibiotique très prometteur.

Conditions où les céphalosporines de troisième génération ne devraient pas être utilisées

Les céphalosportines de troisième génération ne devraient pas être utilisées comme prophylaxie et comme traitement des infections superficielles de la peau, les infections urinaires basses et celles causées par des bactéries Gram positif.

Indications courantes

Quelle doit être la place des céphalosporines en pratique journalière ? En principe, toutes les céphalosporines demeurent encore des médicaments de deuxième ligne. De plus, les céphalosporines de première génération devraient être préférées aux céphalosporines de deuxième et de troisième générations comme traitement des infections à Gram positif. Évidemment, dans ce cas, les pénicillines demeurent toujours les antibiotiques de choix. Enfin, les céphalosporines de première et de deuxième générations vont continuer d'être des antibiotiques très utiles en prophylaxie chirurgicale et dans le traitement des infections mixtes, tout paticulièrement les ostéomyélites. Parmi les céphalosporines de deuxième génération, la céfoxitine demeure toujours un antibiotique efficace dans le traitement des infections mixtes intra-abdominales ou pelviennes. Le céfamandole, avec son activité élargie du côté des Gram négatifs, tout particulièrement contre l'*Haemophilus influenzae*, s'avère un médicament encore utile mais pas un traitement de 1er choix contre cette bactérie. Tel que démontré, les nouvelles céphalosporines sont définitivement plus actives que les autres céphalosporines contre les Gram négatif. Leur pénétrance unique dans le LCR est également un atout clinique considérable.

Il est extrêmement difficile, dans l'état actuel des choses, de savoir si l'on doit préférer le céfotaxime, moxalactame ou céfopérazone puisqu'ils ont tous un excellent spectre d'activité, une très bonne distribution tissulaire et ne sont pas très toxiques.

Cependant, ces nouveaux produits présentent certains écueils (tableau V) tel que l'effet antabuse du moxalactame et de la céfopérazone, la suppression de la flore intestinale par tous ces produits qui peut résulter en : a) colites pseudomembraneuses à *Cl. difficile* ; b) surinfections à Entérocoque, candida et Gram négatif ; c) déficience en Vit. K accompagnée de saignement. La faible activité du moxalactame contre les gram positifs, le spectre limité du céfotaxime et de la céfopérazone contre les anaérobies, l'absence d'activité des deux premiers produits contre les pseudomonas et, enfin, leur coût très élevé sont d'autres

facteurs qui doivent être considérés lorsque l'on veut utiliser ces antibiotiques. Si l'on considère les coûts, la céfopérazone pourrait s'avérer un antibiotique très intéressant.

Conclusion

Finalement, que doit faire le clinicien devant cette avalanche de produits ? La meilleure attitude, il me semble, est de continuer d'utiliser les médicaments qu'il connaît bien et qui se sont avérés efficaces dans le passé. Afin d'éviter les écueils associés à l'utilisation abusive du céfotaxime, du moxalactame et de la céfopérazone, le médecin traitant devra être très vigilant et se limiter aux indications primaires exposées auparavant. De plus, le comité de pharmacologie de l'hôpital qui doit également considérer le coût des médicaments utilisés et les effets secondaires possible devrait limiter l'accès de ces produits à des groupes de médecins spécifiques ou pour des indications cliniques particulières.

Ce n'est qu'en imposant ces règles d'utilisation que ces nouveaux médicaments pourront demeurer efficaces, puisque l'on voit déjà poindre à l'horizon des résistances qui pourraient s'accélérer si le clinicien utilisait sans discernement le céfotaxime, le moxalactame et la céfopérazone.

Malgré ces réticences, la venue de ces céphalosporines de 3e génération représente un avancement considérable. Cependant, ils ne représentent pas encore l'antibiotique miracle. Enfin, le développement de nouveaux antibiotiques tels que la ceftazidime qui apparaîtra sur le marché tout probablement au début de 1985 et la cefsulodine qui sont toutes deux efficaces contre le pseudomonas et l'apparition prochaine de médicaments tel la ceftriaxone qui, grâce à sa demi-vie prolongée pourra n'être administré qu'une fois par jour, nous permettent de croire que l'avenir sera prometteur[7].

Summary

Even though 14 cephalosporins are now marketed in Canada, 17 others are under investigation. What should be the attitude of the clinician towards these cephalosporins of first, second, or third generation ? This paper summarizes the in vitro activity, pharmacology, tissue distribution, clinical indication, side effects, and costs of these drugs. What is the place of cephalosporins in daily practice and what might be the consequences of overutilization of these drugs ? How should we approach each of these new products and what is the future of newer cephalosporins ?

Bibliographie

1.Moellering Robert C. : The Third Generation Cephalosporins : Panacea or Pandora's Box. Pharmacotherapy, 1982 ; 2 : 169-171.

2.Cunba S.A. et Restuccin A.M. : Third Generation Cephalosporins. Medical Clinics of North America, 1982 ; 66:283-291.

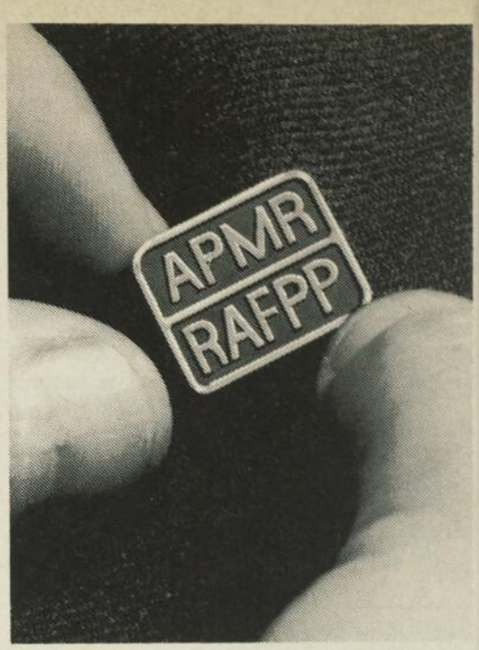
3.LeFrock J.L., Prince R.A. et Leff R.D. : Mechanism of Action, Antimicrobial Activity, Pharmacology, Adverse Effects, and Clinical Efficacy of Cefotaxime. Pharmacotherapy, 1982 ; 2:174-184.

4.Fitzpatrtick B.J., Standiford H.C. : A Comparative Evaluation of Moxalactam : Antimicrobial Activity, Pharmacokinetics, Adverse Reactions and Clinical Efficacy. Pharmacotherapy, 1982 ; 2:197-210.

5.Brandon D. : Cefoperazone : a microbiological pharmacological and clinical review. International Med., 1983 ; 2 : 1-20.

6.Oblinger M.J., Bowers J.T., Sande M.A. et Mandell G.L. : Moxalactam Therapy VS Standard Antimicrobial Therapy for Selected Serious Infections. Rev. Infect. Dis., 1982 ; 4 : S639-649.

7.New H.C. : The new Beta-lactamase-stable cephalosporines. Ann. Int. Med., 1982 ; 97 : 408-419.



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

Les méthodes d'autorégulation et le médecin

François Borgeat[1]

Résumé

Un bref scénario clinique illustre les bénéfices des techniques d'autorégulation (biofeedback, relaxation et méditation) non seulement pour le malade mais aussi pour son médecin qui peut, en entraînant des malades, expérimenter la réponse de relaxation en lui-même et ainsi améliorer indirectement son hygiène de vie personnelle. Ces techniques sont présentées comme des formes bien délimitées de psychothérapie à court terme accessibles à l'omnipraticien qui se sent souvent mal outillé pour intervenir d'une façon non pharmacologique en regard des nombreux problèmes reliés à l'anxiété et aux facteurs de stress auxquels il est confronté. L'auteur propose qu'une intégration accrue des techniques d'autorégulation à la pratique médicale apparaît réalisable et peut présenter de nombreux avantages qui sont discutés.

Le docteur T. Occupé veille au bon déroulement d'une séance thérapeutique dans un état de concentration plutôt passive. L'appareillage est installé et fonctionne adéquatement. La patiente, qui consulte pour céphalée, en est à sa troisième séance d'entraînement. Elle comprend bien la méthode qui semble déjà produire des effets encourageants. Le signal sonore de biofeedback indique qu'elle parvient à un meilleur contrôle de sa tension musculaire. Bip...bip-...bip... De son côté, le docteur Occupé se détend aussi. Ses membres s'alourdissent, ses muscles se relâchent. Une chaleur agréable se répand dans ses extrémités. Il lui semble que sa respiration et son rythme cardiaque ralentissent un peu. Il se sent de plus en plus calme.

Depuis quelque temps, le docteur Occupé se réserve une période d'environ trente minutes dans le courant de ses deux journées de clinique les plus achalandées pour des entraînements au biofeedback ou à la relaxation musculaire. Et parmi sa clientèle, ce ne sont pas les candidats à un tel traitement qui manquent ! Plus récemment d'ailleurs, il a décidé d'ajouter quelques périodes supplémentaires de relaxation qu'il a confiées à l'infirmière du centre médical. Cette dernière a suivi une formation en relaxation ; par la suite, il lui a enseigné la méthode du biofeedback et il supervise son travail. Pourtant, le docteur Occupé tient à entraîner quelques malades lui-même parce qu'il veut rester en contact direct avec ces thérapeutiques et qu'en outre, ces séances semblent lui faire personnellement beaucoup de bien. Il en ressort ragaillardi et détendu ; par la suite, il se sent plus disponible et plus efficace. Une fois que la séance de biofeedback est bien en marche et que le malade comprend clairement la méthode et collabore bien, il pourrait sans inconvénient le laisser seul quelque temps et aller régler autre chose. Malgré cela, il préfère habituellement demeurer avec le patient pour détecter toute difficulté éventuelle et aussi à cause de cette détente qu'il en retire personnellement.

Notre collègue Occupé se soigne en soignant. Son niveau de tension semble baisser en suivant un peu la diminution de tension musculaire de sa patiente. Comme bien de ses confrères, il aurait du mal à s'arrêter régulièrement pour pratiquer un exercice de détente dans une journée achalandée de clinique. Ainsi, il tient à cette formule par laquelle il traite tout en se préoccupant indirectement de sa propre hygiène de vie.

Cette malade qui souffre de céphalées chroniques qui souvent la rendent incapable de vaquer à ses occupations, a pris, pendant des années, des doses considérables, et parfois abusives, de tranquillisants et d'analgésiques (le plus souvent avec codéine). Ces médicaments étaient d'ailleurs devenus à peu près inefficaces et ses céphalées s'étaient accentuées à la suite

1) M.D., M.Sc., F.R.C.P.(C). Professeur agrégé de psychiatrie, Université de Montréal. Centre de recherche psychiatrique, hôpital Louis-H. Lafontaine, Montréal.

Mots clefs :
autorégulation, biofeedback, relaxation, médecin généraliste.

Tirés à part :
Dr F. Borgeat, Centre de recherche psychiatrique, hôpital Louis-H. Lafontaine, 7401, Hochelaga, Montréal (Québec) H1N 3M5.

Article reçu le : *14.11.83*
Avis du comité de lecture le : *12.12.83*
Acceptation définitive le : *12.01.84*

de problèmes familiaux il y a environ un an. Depuis le début du traitement, elle a déjà modéré sa consommation de médicaments. Auparavant, elle était plus inquiète et consultait fréquemment, requérant du temps et souvent des examens spécialisés. Maintenant, elle semble bien réaliser que l'entraînement vise à la rendre plus autonome et à l'amener à prendre en main son problème de céphalées. Elle semble très motivée et pratique quotidiennement des exercices de relaxation complémentaires à domicile. Son médecin et elle-même sont très optimistes de voir les céphalées diminuer en fréquence et en intensité après environ 6 à 8 séances d'entraînement. Cette évolution positive, déjà amorçée, pourra progresser et durer si elle continue de faire des exercices personnels de détente par la suite. Les séances avec son médecin auront constitué essentiellement un excellent apprentissage structuré et motivateur pendant lequel ses progrès étaient mesurés (tension musculaire en microvolts, fréquence des céphalées et consommation de médicaments) et discutés avec son médecin.

Les méthodes d'autorégulation

Cette petite scène veut démontrer que les techniques d'autorégulation (relaxation, biofeedback et méditation) pourraient utilement trouver une plus grande place dans plusieurs types de pratique médicale. Elles constituent des formes bien circonscrites et relativement simples de psychothérapie à court terme[1] pouvant aider le clinicien qui se sent souvent mal outillé devant beaucoup de problèmes reliés à l'anxiété ou à des facteurs de stress. De plus, elles rejoignent les préoccupations de notre société quant à la qualité de la vie, la responsabilité de chacun concernant le rétablissement ou l'amélioration de sa santé ainsi que des médecines moins pharmacologiques. Les besoins considérables auxquels elles répondent sont bien illustrés par le succès de la méditation transcendentale, par la profusion d'articles de vulgarisation sur le sujet et par la popularité soutenue d'émissions radiophoniques de détentes (v.g. émission de CIME-FM)[2].

Dans cet article, nous ne décrirons pas l'éventail des techniques existantes, ce travail ayant déjà été bien fait ailleurs[3,4]. Nous nous arrêterons à certains faits démontrant la place de ces méthodes thérapeutiques en médecine.

Origine médicale des méthodes de relaxation

Le foisonnement de recettes de détente et de croissance personnelle, souvent improvisées et proposées au public par des groupes ou individus sans formation professionnelle, incite parfois à ranger l'ensemble des méthodes d'autorégulation parmi des approches parallèles qui s'opposent à la médecine officielle. Pourtant, rien dans la nature de ces techniques ne s'oppose à la médecine scientifique moderne. Au contraire, les méthodes de relaxation les plus connues, la relaxation progressive[5] et le training autogène[6,7] ont été élaborées par des médecins à partir d'observations cliniques et de considérations physiologiques.

Effets des méthodes d'autorégulation

Plusieurs études ont démontré des effets physiologiques mesurables associés à la pratique de ces techniques. Benson[8], synthétisant des études sur les effets de plusieurs approches, conclut à une réponse physiologique commune à toutes ces méthodes qu'il appelle la "réponse de relaxation". Ainsi, plusieurs voies mènent à Rome: dans le cas présent, à une baisse de la tension musculaire, de la tension artérielle et de la consommation d'oxygène ainsi qu'à un ralentissement des rythmes cardiaques, respiratoires et électroencéphalographiques. Récemment, nous avons également observé des effets physiologiques semblables avec deux techniques en apparence très différentes, la détente subliminale et la relaxation progressive[9].

Quant aux nombreux effets subjectifs, ils apparaissent varier davantage selon la technique utilisée[10]. En outre, ils sont reliés à certaines techniques d'une façon assez stable pour résister à l'influence de suggestions simples[11]. Ainsi, les effets subjectifs des techniques de relaxation pourraient guider le praticien et le patient dans le choix d'une technique par rapport à une autre, en considérant particulièrement les préférences personnelles des sujets, ce qui pourrait accroître leur motivation au traitement.

Apport de la médecine à ces techniques

Les médecins généralistes qui traitent en première ligne la plus grande partie des patients souffrant de problèmes reliés à l'anxiété[12] sont les mieux placés pour diriger les malades susceptibles d'en bénéficier vers ces formes de traitement psychothérapeutique simple. Leur formation leur permet d'assurer une investigation médicale et d'établir un diagnostic sur lequel baser l'indication thérapeutique. Par la suite, leurs malades peuvent bénéficier d'un suivi de leur évolution clinique, ce qui a toujours été fortement préconisé par les initiateurs des principales méthodes de relaxation mais qui n'est pas habituellement disponible quand l'apprentissage se fait totalement en marge de la médecine. Une supervision médicale pourrait en outre contribuer à améliorer l'homogénéité et à standardiser ces techniques dont l'hétérogénéité ressort d'une revue récente[13].

Apport de ces techniques à de nombreux malades

Les techniques de relaxation ont été, dès leur origine, proposées pour faire face aux états d'anxiété et à leurs diverses manifestations somatiques[5-7]. L'omniprésence de ces problèmes en pratique médicale a été maintes fois démontrée [14-16]. Attardons-nous plus spécifiquement et à titre d'exemple aux céphalées qui constituent un des symptômes pour lesquels les médecins sont le plus consultés: Turner et Stone[17], lors d'une enquête auprès de 1000 sujets, rapportent que 23% d'entre eux accusent d'une à trois céphalées par semaine et que pour 58,5% de ces céphalalgiques, le traitement médicamenteux habituel ne procure aucune ou très peu d'amélioration. Lors d'une revue métaanalytique des études sur les traitements par autorégulation des céphalées (tensionnelles et migraineuses), Blanchard et coll.[18] montrent que la relaxation et le biofeedback, utilisés ensemble ou séparément, s'avèrent tous deux significativement plus efficaces que le placebo. Neuchterlein et Holroyd[19] révisent vingt études sur le traitement de la céphalée de tension par relaxation ou biofeedback et concluent aussi à l'efficacité comparable de ces deux approches. À la suite d'une enquête portant sur 556 malades céphalalgiques traités par une approche psychologique comportant du biofeedback et de la relaxation, Dia-

mond et coll.[20] rapportent une amélioration des céphalées tensionnelles, mixtes ou migraineuses chez plus de 70% des patients.

D'autres problèmes, également très fréquents en pratique médicale, tels l'hypertension artérielle et l'insomnie, ont montré une réponse positive à la pratique de la relaxation. Ainsi, Agras et coll.[21] rapportent une baisse de la tension artérielle nocturne, donc persistante en dehors du moment de l'exercice de relaxation. De la même façon. Southam et coll.[22] observent une diminution de la tension artérielle chez 42 hypertendus essentiels pendant leur journée de travail. Borkovec et coll.[23] ont rapporté une diminution de la latence du sommeil chez des insomniaques.

Apport des techniques aux médecins comme individus

Notre scénario de départ voulait illustrer l'effet positif possible de ces méthodes sur le niveau d'anxiété du praticien qui les utilise dans sa clientèle. Cet effet secondaire intéressant l'hygiène de vie personnelle du médecin occupé peut constituer un bénéfice non négligeable. De nombreux praticiens ont décrit un tel effet sur eux-mêmes, mais à notre connaissance, ce phénomène n'a pas encore été étudié scientifiquement.

Conclusion

Les méthodes d'autorégulation constituent des modes d'intervention thérapeutique qui ont reçu une attention croissante ces dernières années et qui comportent plusieurs facettes. Parmi celles-ci, le message explicite de prise en charge de sa propre santé et de la responsabilité de chacun à cet égard est loin d'être négligeable. Cette philosophie attire beaucoup de malades vers ces méthodes en les éloignant parfois inutilement d'un suivi médical désirable alors même que la promotion de ce genre d'attitudes constitue une des fonctions de l'omnipraticien selon la Corporation professionnelle des médecins du Québec[24]. À un tout autre niveau, celui de la recherche scientifique dans les secteurs complexes et difficilement mesurables de la relation médecin-malade et des manifestations somatiques de l'anxiété, les techniques de biofeedback en particulier peuvent contribuer à l'obtention de mesures objectives en situation clinique réelle[25]. Cet article voulait essentiellement faire ressortir le fait que les méthodes d'autorégulation pourraient occuper une place plus grande en pratique médicale avec des retombées positives à plusieurs niveaux. Elles constituent une forme de traitement psychothérapeutique relativement simple et à court terme accessible aux omnipraticiens qui se sentent bien souvent démunis devant les malades fonctionnels et mal préparés à entreprendre des thérapeutiques phychologiques et non pharmacologiques.

Summary

A brief clinical script demonstrates the benefits of self-regulation techniques (biofeedback, relaxation and meditation) not only for the patient but also for the physician who, by training patients in self-regulation, may experience the relaxation response for himself and thus indirectly improve his personal life hygiene. Self-regulation methods are presented as well delineated short-term psychotherapeutic interventions accessible to general practitioners who often feel poorly equipped to deal non-pharmacologically with the numerous anxiety or stress-related problems for which they are consulted. The author proposes that an increased integration of self-regulation techniques into medical practice is feasible and presents several advantages that are discussed.

Bibliographie

1.Frank J.D. : Biofeedback and the placebo effect. Biofeed, Self Regul., 1982 ; 7 : 449-460.

2.B.B.M. Bureau of Broadcast Measurement, Radio, Toronto, automne 1982.

3.Durand De Bousingen R. : La relaxation, Presses Universitaires de France. Que-Sais-Je # 929, Paris, 1973.

4.Lamontagne Y. : Les techniques de relaxation. Éditions France-Amérique, Montréal, 1982.

5.Jacobson E. : Progressive relaxation. University of Chicago Press, Chicago, 1938.

6.Schultz J.H. : Le training autogène. Presses Universitaires de France, Paris, 1974.

7.Schultz J.H., Luthe W. : Autogenic methods. Grune and Stratton, New York and London, 1969.

8.Benson H., Klipper M.Z. : The relaxation response. William Morrow and Company, Inc., New York, 1975.

9.Borgeat F. : Psychophysiological effects of two different relaxation procedures : progressive relaxation and subliminal relaxation. Psychiat. J. Univ. Ottawa, 1983 ; 181-185.

10.Borgeat F. : Comparaison des effets subjectifs de quatre méthodes de relaxation. Union méd. Can., 1982 ; 111 : 889-895.

11.Borgeat F., Stravynski A., Chaloult L. : The influence of two different sets of information and suggestions on the subjective effects of relaxation. J. Human Stress, 1983 ; 9 : 40-45.

12.Regier D.A., Goldberg I.D., Taube C.A. : The De Facto US mental health services system. Arch. Gen. Psychiat., 1978 ; 35 : 685-693.

13.Hillenberg J.B., Collins F.L., Jr. : A procedural analysis and review of relaxation training research. Behav. Res. Ther., 1982 ; 20 : 251-260.

14.Lipowski Z. : Psychiatry of somatic diseases: epidemiology, pathogenesis, classification. Compr. Psychiat., 1975 ; 16 : 105-124.

15.Fuller W.C., Roberts C.M., Gulledge A.D. et coll. : Liaison psychiatry approach to curriculum development. J. Psychiat. Educat., 1980 ; 4 : 14-24.

16.Houpt J.L., Orleans C.S., George L.K. et coll. : The role of psychiatric and behavioral factors in the practice of medicine. Am. J. Psychiat., 1980 ; 137 : 37-47.

17.Turner D.B., Stone A.J. : Headache and its treatment : a random sample survey. Headache, 1979 ; 19 : 74-77.

18.Blanchard E.B., Andrasik F., Ahles, T.A. et coll. : Migraine and tension headache : a meta-analytic review. Behav. Ther., 1980 ; 11 : 613-631.

19.Nuechterlein K.H., Holroyd J.C. : Biofeedback in the treatment of tension headache. Arch. Gen. Psychiat., 1980 ; 37 : 866-873.

20.Diamond S., Medina J., Diamond-Falk J. et coll. : The value biofeedback in the treatment of chronic headache : a five-year retrospective study. Headache, 1979 ; 19 : 90-96.

21.Agras W.S., Taylor C.B., Kraemer H.C. et coll. : Relaxation training - Twenty-four-hour blood pressure reductions. Arch. Gen. Psychiat., 1980 ; 37 : 859-863.

22.Southam M.A., Agras W.S., Taylor C.B. et coll. : Relaxation training. Arch. Gen. Psychiat., 1982 ; 39 : 715-717.

23.Borkovec T.D., Kaloupek D.G., Slama K.M. : The facilitative effect of muscle tension-release in the relaxation treatment of sleep disturbance. Behav. Ther., 1975 ; 6 : 301-309.

24. Corporation professionnelle des médecins du Québec : Les fonctions du médecin omnipraticien, Vol. XVII, No 3, septembre 1977.

25.Borgeat F. : Quelques rétroactions scientifiques de la rétroaction biologique. Acta Psychiat. Belg., 1981 ; 81 : 497-505.

Guide thérapeutique

Lopresor® (tartrate de métoprolol)

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

Classification thérapeutique
Agent antihypertenseur et agent anti-angineux.

Action
Le tartrate de métoprolol est un inhibiteur des récepteurs bêta-adrénergiques dont l'effet bloquant prédominant s'exerce sur les récepteurs bêta$_1$.

Indications
a) **Hypertension légère ou modérée:**
Habituellement utilisé en association avec d'autres médicaments, particulièrement avec un diurétique de type thiazide. Il peut toutefois être administré seul comme traitement initial chez les malades qui doivent recevoir d'abord un bêta-bloquant plutôt qu'un diurétique.
L'administration du Lopresor s'est avérée compatible avec celle d'un diurétique ou d'un vasodilatateur périphérique et généralement ces associations ont été plus efficaces que le Lopresor seul. Une expérience limitée d'association avec d'autres agents antihypertenseurs n'a pas révélé d'incompatibilité entre ces agents et le Lopresor.
N'est pas recommandé pour le traitement d'urgence des crises hypertensives.
b) **Angine de poitrine:**
Le Lopresor est indiqué chez les patients atteints d'angine de poitrine due à une cardiopathie ischémique.

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

Mises en garde
a) *Défaillance cardiaque:* faire preuve de grande circonspection lors de l'administration du Lopresor à des malades ayant des antécédents de défaillance cardiaque puisque l'inhibition par blocage des récepteurs adrénergiques bêta comporte toujours le risque de réduire davantage la contractilité du myocarde et de précipiter la défaillance cardiaque. Chez les patients dont l'histoire cardiaque est négative, une dépression soutenue du myocarde peut conduire à l'insuffisance cardiaque. Au premier signe de menace de défaillance cardiaque, digitaliser les patients et/ou leur administrer un diurétique et surveiller leur réponse étroitement.
Le Lopresor n'abolie pas l'action inotrope de la digitale sur le muscle cardiaque. Cependant l'action inotrope positive de la digitale peut être diminuée par l'effet inotrope négatif du Lopresor quand les deux médicaments sont administrés concurremment. Les effets dépresseurs des bêta-bloqueurs et de la digitale sur la conduction A-V s'additionnent. Si la défaillance cardiaque se poursuit, malgré une digitalisation adéquate et un traitement par diurétique, interrompre le traitement au Lopresor.
b) *Arrêt subit d'un traitement au Lopresor:* il faut prévenir les malades de ne pas cesser abruptement le traitement. On rapporte l'apparition de crises aiguës d'angine, d'infarctus du myocarde ou d'arythmies ventriculaires, chez les malades angineux à la suite de l'interruption subite d'un traitement par bêta-bloquants. Les deux dernières complications peuvent apparaître avec ou sans aggravation préalable de l'angor. Donc, quand on décide de discontinuer l'administration du Lopresor chez des angineux, il faut réduire la posologie graduellement sur une période d'environ deux semaines et suivre de très près le malade. S'en tenir également à la même fréquence de prises. Dans les cas plus urgents, il faut interrompre par étapes le traitement et suivre le malade d'encore plus près. Si l'angor s'aggrave sérieusement ou si l'insuffisance coronarienne aiguë apparaît, on recommande de recommencer le traitement au Lopresor dans les plus brefs délais, au moins temporairement.
c) On a fait état de diverses éruptions cutanées et d'un xérosis conjonctival. Un syndrome grave (syndrome oculo-muco-cutané) dont les signes comprennent une conjonctivite sèche et des éruptions psoriasiformes, des otites et des sérites sclérosantes est apparu lors de l'utilisation chronique d'un seul inhibiteur bêta-adrénergique (practolol). Ce syndrome n'a pas été observé lors de l'utilisation du Lopresor ou de tout autre agent du même genre. Les médecins doivent envisager la possibilité de telles réactions et discontinuer le traitement si elles surviennent.
d) Une bradycardie sinusale grave peut se manifester. Dans ces cas réduire la posologie.
e) Le Lopresor peut masquer les signes cliniques de l'hyperthyroïdie continue ou de ses complications et donner ainsi une impression fausse d'amélioration. L'interruption subite du traitement peut donc être suivie d'une exacerbation des symptômes d'hyperthyroïdie, y compris la crise thyrotoxique.

Précautions
a) Surveiller étroitement les patients atteints d'affections pouvant provoquer un bronchospasme et leur administrer concurremment un bronchodilatateur.
b) Administrer avec prudence aux malades sujets à l'hypoglycémie spontanée ou à des diabétiques (particulièrement ceux atteints de diabète labile) qui reçoivent de l'insuline ou des hypoglycémiants oraux. Les inhibiteurs bêta-adrénergiques peuvent masquer les signes et les symptômes d'hypoglycémie aiguë.
c) La posologie du Lopresor doit être ajustée individuellement quand ce médicament est utilisé en même temps que d'autres agents antihypertenseurs.
d) Surveiller de près les malades qui reçoivent des médicaments réduisant le taux de catécholamines comme la réserpine ou la guanéthidine. Ne pas associer le Lopresor aux autres bêta-bloqueurs.
e) Les épreuves de laboratoire appropriées doivent être effectuées à intervalles réguliers pendant un traitement à long terme.
f) Le Lopresor ne doit pas être administré aux patients qui prennent le vérapamil. Dans certains cas, lorsque le médecin juge que son administration simultanée est essentielle, on peut instituer un traitement à doses progressives en milieu hospitalier et sous étroite surveillance.
g) *Chez les patients devant subir une intervention chirurgicale d'urgence ou élective:* cesser l'administration du Lopresor graduellement et suivre les recommandations données sous "Arrêt subit du traitement" (voir Mises en garde). L'évidence disponible suggère que les effets cliniques et pharmacologiques du blocage bêta produits par le Lopresor ne sont plus présents 48 heures après l'arrêt du traitement.
Dans les cas d'une intervention chirurgicale d'urgence, les effets du Lopresor peuvent au besoin être renversés par des doses d'agonistes comme l'isoprotérénol ou le lévartérénol.
h) *Utilisation durant la grossesse et l'allaitement:* Le Lopresor traverse la barrière placentaire et apparaît dans le lait maternel. Vu qu'il n'a pas été étudié au cours de la grossesse, il ne faut pas prescrire ce médicament à des femmes enceintes. S'il est essentiel de l'administrer à la mère qui allaite, la patiente doit cesser d'allaiter.
i) *Utilisation chez les enfants:* Le Lopresor n'a pas été étudié chez les enfants.

Réactions indésirables
Cardiovasculaires: Insuffisance cardiaque congestive (voir MISES EN GARDE), effets secondaires dus à la diminution du débit cardiaque, comprenant: syncope, vertiges, étourdissements et hypotension orthostatique. Bradycardie grave, allongement de l'intervalle PR, blocs A-V des deuxième et troisième degrés, arrêt sinusal, palpitations, douleurs thoraciques, extrémités froides, phénomène de Raynaud, claudication, bouffées de chaleur.
Système nerveux central: Céphalée, insomnie, dépression mentale, étourdissements, anxiété, acouphène, faiblesse, sédation, cauchemars, vertiges, paresthésie.
Gastro-intestinales: Diarrhée, constipation, flatulence, brûlures épigastriques, nausées et vomissements, douleurs abdominales, xérostomie.
Respiratoires: Dyspnée, respiration sifflante, bronchospasme, état asthmatique.
Allergiques et dermatologiques (voir MISES EN GARDE): Exanthème, diaphorèse, prurit, éruption psoriasiforme.
O.R.L. et ophtalmologiques: Vision trouble et troubles non spécifiques de la vue, prurit oculaire.
Divers: Fatigue, gain pondéral, diminution de la libido.
Analyses de laboratoire: Les paramètres de laboratoire suivants ont été rarement élevés: transaminases, BUN, phosphatase alcaline et bilirubine. Thrombocytopénie et leucopénie ont été rarement rapportées.

Symptômes et traitement du surdosage
Symptômes: bradycardie, insuffisance cardiaque congestive, hypotension, bronchospasme et hypoglycémie.
Traitement: discontinuer le traitement au Lopresor et suivre le malade de près. De plus, on recommande, le cas échéant, les mesures thérapeutiques suivantes:
1. *Bradycardie et hypotension:*
au début, administrer 1-2 mg d'atropine par voie intraveineuse. Si la réponse n'est pas satisfaisante, on peut administrer un agent presseur tel la norépinéphrine après l'injection préalable d'atropine.
2. *Bloc cardiaque: (deuxième ou troisième degré)*
isoprotérénol ou stimulateur cardiaque transveineux.
3. *Insuffisance cardiaque congestive:*
traitement habituel.
4. *Bronchospasme:*
aminophylline ou agoniste bêta$_2$.
5. *Hypoglycémie:*
glucose intraveineux.
De fortes doses d'isoprotérénol renversent la plupart des effets de doses excessives de Lopresor. Toutefois, il ne faut pas négliger la possibilité de complications liées à la prise de doses excessives d'isoprotérénol telles que hypotension et tachycardie.

Posologie et administration
a) *Hypertension:* Dose d'attaque: 50 mg b.i.d. Si au bout d'une semaine la réponse n'est pas adéquate, porter la dose à 100 mg b.i.d. Dans certains cas, il faudra peut-être l'augmenter de 100 mg à la fois, à des intervalles d'au moins deux semaines, jusqu'à un maximum de 200 mg b.i.d. qui ne doit pas être dépassé.
Posologie d'entretien habituelle: 150 à 300 mg par jour.
Quand le Lopresor est associé à un autre antihypertenseur déjà administré, commencer le traitement à raison de 50 mg b.i.d. Au bout de 1 ou 2 semaines, la posologie quotidienne peut être augmentée de 100 mg à la fois à des intervalles d'au moins deux semaines jusqu'à maîtrise adéquate de la tension artérielle.
b) *Angine de poitrine:* Dose d'attaque: 50 mg b.i.d. pour la première semaine. S'il s'avère nécessaire d'augmenter encore plus la dose, il faudra hebdomadairement surveiller de très près le patient. La médication sera augmentée par tranche de 100 mg sans excéder au total 400 mg par jour donnés en deux ou trois doses fractionnées.
Dose d'entretien habituelle: 200 mg par jour.
Marge posologique: de 100 à 400 mg par jour en doses fractionnées. Ne pas administrer plus de 400 mg de Lopresor par jour.
c) *Lopresor SR 200 mg – comprimés à libération lente:* Lopresor SR 200 mg est destiné seulement au traitement d'entretien des patients dont l'état exige des doses de 200 mg par jour.
On doit toujours utiliser les comprimés ordinaires en début de traitement et dans l'établissement de la posologie individuelle. Les hypertendus et les angineux qui prennent un comprimé à 100 mg deux fois par jour en traitement d'entretien peuvent passer à un comprimé Lopresor SR à 200 mg le matin.
Les comprimés Lopresor SR 200 mg sont à avaler entiers.

Présentation
Lopresor
Comprimés: 50 mg:
enrobage pelliculaire, en forme de capsule, rouge pâle portant sur une face une sécante et de chaque côté de celle-ci le code d'identification 51 et le monogramme Geigy sur l'autre.
Comprimés: 100 mg:
enrobage pelliculaire, en forme de capsule, bleu pâle, portant sur une face une sécante et de chaque côté de celle-ci le code d'identification 71 et le monogramme Geigy sur l'autre.
Lopresor SR
Comprimés à 200 mg libération lente:
enrobage pelliculaire, rond, jaune pâle, monogrammé Geigy sur une face, et portant le code CDC sur l'autre.
Monographie fournie sur demande.

PAAB
CCPP
G-2070

Geigy
Mississauga, Ontario
L5N 2W5

INDEX DES ANNONCEURS

Association des médecins de langue française du Canada 983

Astra Pharmaceutiques Canada Ltée
Betaloc Durules .. 992-993-994

Burroughs Wellcome Inc./ Division médicale Calmic
Empracet-30 ..... 3e couv.

Burroughs Wellcome Inc./ Division médicale Wellcome
Sudafed-DM 1019-1023

Conseil pour l'agrément des représentants des fabricants de produits pharmaceutiques du Canada. Le 1048

Geigy, Produits
Lopresor 1009
Lopresor 1024-1025-1052
Lopresor S.R. ..... 4e couv.

Hoffmann-La Roche Ltée
Bactrim IV 1037-1028

ICI Pharma
Ternomin 1012-1013-1014

Parke Davis Canada Inc.
Lopid 999-1000-1001
-1002-986

Robins Canada Inc., A.H.
Robaxacet ..... 2e couv.
Robitussin 1033

Squibb Canada Inc.
Capoten 984-1039-1040

Index des matières

L'Union médicale du Canada
Volume 113, 1984

A

Abcès cérébraux : étude clinique
(Claude Lemieux, Paul Bayardelle, Jacques Cartier-Giroux, Roger Maltais, Napoléon Martinez, Guy Bouvier et Gérard Mohr) 405

Abrégés de communications. Association des médecins microbiologistes du Québec 419

Abrégés de communications du Club de recherches cliniques du Québec. XXVI[e] réunion annuelle, les 21 et 22 septembre 1984 685

Abrégés de communications du congrès des hématologistes-oncologistes du Québec, Val David, Québec, du 13 au 16 juin 1984 884

Acétycholinestérase dans les biopsies rectales par aspiration. Le diagnostic de la maladie de Hirschsprung : valeur de la réaction histochimique d'
(Pierre Brochu, Arié L. Bensoussan et Gilles Perreault) 366

Acné grave par l'isotrétinoïne. Le traitement de l'
(Giles P. Raymond) 448

Actinomycose hépatique à forme pseudo-tumorale
(Esther Lamoureux, Pierre Daloze, Paul Bayardelle et François Paquin) 30

Addison). L'insuffisance cortico-surrénalienne (maladie d' (FV)
(Pavel Hamet et Michel Chrétien) 683

Adolescence. La gonococcémie disséminée de l'
(Minh H. Duong, Michel Perras et Claude Girard) 54

Âgés soignés à domicile. Interactions médicamenteuses potentielles chez les patients
(Fernand Blondeau, Jacqueline Fabia, François Doyon, Denyse Demers, Jeannine Brosseau et Hélène Perreault) 666

Allergie à la pénicilline : guide pratique pour l'omnipraticien. L'
(Marie Jolivet et André Jacques) 842

Allo-immunisation. L'
1re partie 154
2e partie. Son traitement et sa prévention 312
(John Bowman et Jacques Lorrain)

America's Cup de 1983. Un kinésithérapeute à l'
(P. Blondelle et J. Simonnet) 637

Aminopyrine (MTA). Évaluation de la fonction hépatique par le breath-test à l'
(M. Ampelas, G. Pomier, D. Marleau, P.M. Huet, A. Viallet et J.P. Villeneuve) 517

Aminosides. Étude comparative de la sensibilité des entérobactéries et du Pseudomonas aeruginosa à quatre
(Pierre Turgeon, François Lamothe, Jean Vincelette, Christiane Gaudreau, Anne-Marie Bourgault et Fernand Turgeon) 522

Ampullome : étude de 6 nouveaux cas. L'
(Pierre Meunier et Yvon Giroux) 786

Anaérobies aux antibiotiques : expérience de l'hôpital Saint-Luc. La sensibilité des
(François Lamothe, Anne-Marie Bourgault, Pierre Turgeon, Jean Vincelette, Christiane Gaudreau et Fernand Turgeon) 485

Anatomie microchirurgicale de l'artère cérébrale moyenne
(Margaret M. Waddington) 264

Anesthésie durant l'opération de revascularisation cérébrale. L'
(Claude Lepage) 298

Anévrysmes intracrâniens géants. Pontage temporo-sylvien et ligature carotidienne dans les
(Georges Élie Ouaknine) 246

Antiacides et ulcère peptique en 1984
(Pierre Poitras) 1010

Antibiotiques : expérience de l'hôpital Saint-Luc. La sensibilité des anaérobies aux
(François Lamothe, Anne-Marie Bourgault, Pierre Turgeon, Jean Vincelette, Christiane Gaudreau et Fernand Turgeon) 485

Anticorps anti-HLA-A_1 et anti-PLA_1 sur l'efficacité transfusionnelle plaquettaire. L'influence des
(Gilles Forest) 607

Apprendre à se soigner.
(Gisèle Besner) 540

Artère cérébrale moyenne. Anatomie microchirurgicale de l'
(Margaret M. Waddington) 264

Arthroplastie totale du genou par prothèse Cloutier. L'
(J.-M. Cloutier) 512

Arthroscopie du genou à la Cité de la Santé de Laval. L'
(Gabriel Jean et Réal Lemieux) 839

Asthmaticus grave chez l'enfant : évaluation et traitement. Le status
(André Lamarre, Jean-Guy Lapierre, Élisabeth Rousseau, Marie Gauthier et Nicolaas van Doesburg) 120

Asthme chez deux enfants vivant dans une maison isolée avec du polyuréthane
(Jacques Lacroix) 363

Audio-scripto-visuels en milieu hospitalier. L'évolution des centres
(Jean Garneau et Pierre Duchesneau) 778

Auteurs. Devant l'impatience de nos
(Marcel Cadotte) 153

Auto-apprentissage destiné à la formation continue des omnipraticiens. Évaluation d'un module d'
(Pierre Delorme, Pierre Jean et Jacques E. DesMarchais) 379

Autorégulation et le médecin. Les méthodes d'
(François Borgeat) 1049

Avortement et la stérilisation aux États-Unis : dynamique démographique. L'
(Patrick J. Sweeney) 587

B

Bénévolat. Le
(Andrée Gauvin et Marie D. Valiquette) 924

Biopsies rectales par aspiration. Le diagnostic de la maladie de Hirschsprung : valeur de la réaction histochimique d'acétycholinestérase dans les
(Pierre Brochu, Arié L. Bensoussan et Gilles Perreault) 366

Blessures et des maladies lors de Jeux du Québec. Prévalence des
(Hugues Lavallée et Micheline P. Goulet) 209

C

Calcium pour le diagnostic de l'hyperparathyroïdie primaire. Valeur du test de surcharge orale en
(F. Gilbert, P. D'Amour, M. Gascon-Barré, J.M. Boutin, L. Dufresne, J.P. Perreault, J. Havrankova, R. Bélanger et R. Matte) 504

Cancer avancé de l'ovaire. La chimiothérapie de première intention du
(Aimery de Gramont, Yvan Drolet, André Lavoie, Marc Painchaud, René Blouin, Claude Tessier et Pierre Ouellet) 610

Cancer bronchique fantôme guéri par simple biopsie endoscopique (FV)
(Roger Gareau) 142

Cancer de l'ovaire. La chimiothérapie de seconde ligne du
(Aimery de Gramont, Yvan Drolet, André Lavoie, Marc Painchaud, René Blouin, Claude Tessier et Pierre Ouellet) 940

Cancer d'estomac fut guéri avant même d'être soupçonné cliniquement. Ce (FV)
(Roger Gareau) 332

Cancer du système respiratoire et les données de l'emploi industriel. La relation géographique entre les décès par
(Daniel Godon, Daniel Nadeau et Jean-Pierre Thouez) 36

Cancer généralisé transmuté en tuberculose curable. Guérison "in extremis" d'un (FV)
(Roger Gareau) 957

Cancer indifférencié à cellules en bagues faillit rester occulte même après l'autopsie. Occulte, ce (FV)
(Roger Gareau) 398

Cancer métastatique n'en était pas un. Incroyable mais vrai : le (FV)
(Roger Gareau) 16

Cancer. Plaquettes, prostaglandines, thromboses et
(Camille Dufault) 462

Cancéreux en phase terminale. Les soins médicaux au patient
(John B. Xénos, Maurice Falardeau et Yvan Méthot) 930

Cancers du sein (Expérience personnelle de Saint-Luc de 1970 à 1976). Étude pilote sur le traitement individualisé et non-mutilant des
(Roger Poisson, Sandra Legault-Poisson, Jean-Philippe Mercier, Jean Côté et Edgar Nassif) 494

Carcinome bronchique autre que l'indifférencié à petites cellules. Valeur de la polychimiothérapie dans le
(Francis Laberge, Marc Desmeules, Dollard Bergeron, Jacques La Forgue et Yvan Cormier) 222

Cardiaque en dériveur et en planche à voile par monitoring ambulatoire. Étude de la fréquence
(F. Bachemont, J.P. Fouillot, M.A. Izou Terkaia et Th. Brobzowski) 644

Cardio-vasculaire dans l'unité des soins pédiatriques. La surveillance
(Nicolaas van Doesburg, Marie Gauthier, Jacques Lacroix, Élisabeth Rousseau, Jean-Guy Lapierre et André Lamarre) 112

Carotide interne : une étude prospective. Thrombose de l'artère
(R. Côté, H.J.M. Barnett et D.W. Taylor) 302

Cartier d'une "grosse maladie" survenue au cours de son deuxième voyage au Canada. À propos de la description par Jacques
(Marcel Cadotte) 651

Cartier. La voile et ses aspects médicaux à l'occasion du 450e anniversaire de la venue de Jacques
(Marcel Cadotte) 624

Catécholamines circulantes sur la sensibilité bronchique in vivo. L'influence des
(Marie-Claire Michoud, Robert Amyot, Jacques Godin, Nguyen T. Buu et Otto Kuchel) 126

Cécité après un traumatisme crânien bénin. Deux cas de
(Fernand Duplantis et Mikael Sebag) 390

Céphalosporines. Attitude thérapeutique face aux nouvelles
(Michel G. Bergeron) 1041

Cerveau. Avant-propos : La revascularisation microchirurgicale du
(Jules Hardy et Gérard Mohr) 241

Chaîne stylohyoïde et syndrome d'Eagle. Variations de la
(Michel Lavallée et Jean-Yves Turcotte) 413

Chimiothérapie de première intention du cancer avancé de l'ovaire. La
(Aimery de Gramont, Yvan Drolet, André Lavoie, Marc Painchaud, René Blouin, Claude Tessier et Pierre Ouellet) 610

Chimiothérapie de seconde ligne du cancer de l'ovaire. La
(Aimery de Gramont, Yvan Drolet, André Lavoie, Marc Painchaud, René Blouin, Claude Tessier et Pierre Ouellet) 940

Chirurgical avec et sans hospitalisation. Comparaison des coûts d'un traitement
(A.P. Contandriopoulos, R. Pineault, M. Valois, J.M. Lance et M.L. McConnell-Bastian) 850

Cholédocholithiase. La sphinctérotomie endoscopique : alternative comme traitement de la
(Simon Côté, Réal Séguin et Henri-Paul Lévesque) 819

Circulation postérieure. Reconstruction microchirurgicale de la
(James I. Ausman et Fernando G. Diaz) 275

Cirrhotique et au cours des hépatectomies partielles. Les coagulopathies peropératoires chez le
(C. Thuot, G. Pomier-Layrargues, P. Lavoie, L. Duguay, S. Tanguay, P.M. Huet, J.P. Villeneuve et D. Marleau) 465

Cité de la Santé de Laval. La vie médicale à la
(Raymond Carignan) 729

Club de recherches cliniques du Québec. Les vingt-six ans du
(Edgard E. Delvin) 626

Club de recherches cliniques du Québec. XXVI[e] réunion annuelle, les 21 et 22 septembre 1984. Abrégés du 685

Coagulopathies peropératoires chez le cirrhotique et au cours des hépatectomies partielles. Les
(C. Thuot, G. Pomier-Layrargues, P. Lavoie, L. Duguay, S. Tanguay, P.M. Huet, J.P. Villeneuve et D. Marleau) 465

Collagénoses. L'évolution du concept des
(André Caron) 859

Coloscopie. Les polypes du côlon : état de la question. Étude de polypes enlevés par
(Denis Bernard, Daniel Tassé et Stephen Morgan) 435

Complications des pontages extra-intracrâniens. Les
(Toussaint A. Leclercq) 293

Contention, l'"aspirine" de la phlébologie. La (FV)
(Guylaine Lanctôt) 335

Contraception durant le post-partum et le post-abortum. La
(A. Albert Yuzpe) 191

Coronariens à la Cité de la Santé de Laval. Le programme de réadaptation des
(Léonard Lapointe, Jean-Pierre Martineau, Jacques Monday, Véronique Déry, Allyson Fowler, Isabelle Coutu, Denise Beaulieu et Jocelyne Charlebois) 746

Cortex cérébral. La microachitecture vasculaire du
(H.M. Duvernoy) 267

Cortico-surrénalienne (maladie d'Addison). L'insuffisance (FV)
(Pavel Hamet et Michel Chrétien) 683

Coûts d'un traitement chirurgical avec et sans hospitalisation. Comparaison des
(A.P. Contandriopoulos, R. Pineault, M. Valois, J.M. Lance et M.L. McConnell-Bastian) 850

Cryptococcose et insuffisance surrénalienne.
(Patrick D'Amico, Paul Bégin, René Lecours, Jean-Victor Patenaude, Jacques Trudel et Ronald Matte) 548

Cushing. Le syndrome et la maladie de (FV)
(Michel Chrétien et Pavel Hamet) 618

Cystadénome biliaire. À propos d'un cas. Le
(Jean Côté) 469

Cytogénétique des lymphomes différenciés B et T : observations récentes
(Danièle Robitaille, Marcel Rochon, Lise Vaillancourt et Serge Masse) 401, 647

D

Dériveur et en planche à voile par monitoring ambulatoire. Étude de la fréquence cardiaque en
(F. Bachemont, J.P. Fouillot, M.A. Izou Terkaia et Th. Brobzowski) 644

Deuil. Étude sur le besoin de suivi après un
(Huberte Pineau et Margaret Farley) 918

Diarrhée infectieuse à Clostridium Difficile. La
(Pierre Poitras) 1026

Diarrhées infectieuses bactériennes : mise à jour et nouveaux agents. Les
(François Lamothe) 1029

Diététique. La
(Denyse D. Duchesne) 926

D-xylose : mesure dans le sang et dans l'urine. Évaluation du test de l'absorption du
(Michel Lemoyne, Pierre Poitras et Pierre Bannon) 138

Dysfonction érectile masculine dirigés en thérapie sexuelle. L'évaluation de la présence de lésions organiques dans des cas de
(Pierre Alarie et Édouard Beltrami) 533

E

Eagle. Variations de la chaîne stylohyoïde et syndrome d'
(Michel Lavallée et Jean-Yves Turcotte) 413

Éditorial du docteur Marcel Cadotte. Commentaires sur un
(Guy Courtois) 983

Encéphalomyélite aiguë disséminée associée à une pharyngite streptococcique
(Pierre Paul Turgeon, Pierre Laplante et Françoise Robert) 29

Endocrine médiastinale antérieure d'aspect ultra-structural inhabituel. Tumeur
(Muriel Lavallée et René Vauclair) 34

Endométriose. Les complications urétérales de l'
(Normand Charlebois, Jean Laperrière, Louis Lamarre, Guy Drouin et André Grégoire) 822

Entérobactéries et du Pseudomonas aeruginosa à quatre aminosides. Étude comparative de la sensibilité des
(Pierre Turgeon, François Lamothe, Jean Vincelette, Christiane Gaudreau, Anne-Marie Bourgault et Fernand Turgeon) 522

Équipe de France. Le suivi médical de l'
(Lucien Mas) 634

Erythema elevatum diutinum. Sur une vasculite à évolution prolongée : l'
(Anne-Marie Bonin et Robert Lesage) 30

Esthétique. Grossesse et chirurgie
(André Brodeur et Roland Charbonneau) 169

Étude coopérative internationale sur les pontages artériels extra-intracrâniens : rapport d'évolution
(Robert Côté) 242

Étudiants en médecine. Les stages cliniques d'été offerts aux
(Gilles Marceau) 135

Examen médical périodique : mise à jour. L'
1. Introduction
(Walter O. Spitzer) 795
2. Mise à jour (1984)
(Membres du groupe de travail sur l'examen médical périodique (1982-1984) 796
3. Un concept en évolution
(Renaldo Battista, Marie-Dominique Beaulieu, Karen V. Mann et Grahame Owen) 804

F

Familles. Les soins palliatifs : point de vue des
(M. Farley, F. Vadnais-Blais, A. Gauvin, J.B. Xénos, Y. Quenneville, J. Beauvais, Y. Lamontagne et M. Falardeau) 936

Fécondation extra-corporelle à Québec : bilan de la phase I (août 1979 - 31 décembre 1982)
(Jacques-E. Rioux, Raymond-D. Lambert, Diogène Cloutier, Pierre Dupont, Michèle Boulanger, André Lemay, Nacia Faure, Adrien Bastide, Vincent Bergeron et Brigitte Rosenstiel) 203

Feuilles volantes
Endocrino
Le syndrome et la maladie de Cushing
(Michel Chrétien et Pavel Hamet) 618

L'insuffisance cortico-surrénalienne (maladie d'Addison)
(Pavel Hamet et Michel Chrétien) 683

Neuro
La "crise de foie"
(Christian Perreault et Dan Boghen) 1038

Patho
Incroyable mais vrai : le cancer métastatique n'en était pas un
(Roger Gareau) 16

Cancer bronchique fantôme guéri par simple biopsie endoscopique
(Roger Gareau) 142

Ce cancer d'estomac fut guéri avant même d'être soupçonné cliniquement
(Roger Gareau) 332

Occulte, ce cancer indifférencié à cellules en bagues faillit rester occulte même après l'autopsie
(Roger Gareau) 398

Guérison "in extremis" d'un cancer généralisé transmuté en tuberculose curable
(Roger Gareau) 957

Phlébo
"Docteur, pourquoi m'avez-vous dit d'attendre ?"
(Guylaine Lanctôt) 92

La contention, l'"aspirine" de la phlébologie
(Guylaine Lanctôt) 335

Docteur, j'ai mal aux jambes
(Guylaine Lanctôt) 616

Oui... non... peut-être
(Guylaine Lanctôt) 953

Foetal. Étude du développement
(Jacques F. Roux) 577

Fonction hépatique par le breath-test à l'aminopyrine (BTA). Évaluation de la
(M. Ampelas, G. Pomier, D. Marleau, P.M. Huet, A. Viallet et J.P. Villeneuve) 517

Formation médicale continue à l'enseigne de la médiocrité. Une
(Marcel Cadotte) 816

Fracture du cinquième métacarpien. La
(Pierre Beaumont) 219

G

Gastro-oesophagien symptomatique. La prévention et le traitement médical du reflux
(Michel Gagnon) 1034

Géographique entre les décès par cancer du système respiratoire et les donnés de l'emploi industriel. La relation
(Daniel Godon, Daniel Nadeau et Jean-Pierre Thouez) 36

Gonococcémie disséminée de l'adolescence
(Minh H. Duong, Michel Perras et Claude Girard) 54

Goodpasture est-il toujours une triade ? Le syndrome de
(Richard Bonneau et Lise Giroux) 36

Grossesse et chirurgie esthétique
(André Brodeur et Roland Charbonneau) 169

Grossesse. L'immunopathologie de la
(J.R. Scott) 179

H

Hémangioblastome capillaire du cervelet et maladie de Von Hippel-Lindau
(Pierre-Paul Turgeon et Gilles Gariépy) 471

Hématologistes-oncologistes du Québec. Val David, Québec, du 13 au 16 juin 1984. Abrégés du congrès des 884

Hémorragies de la délivrance. Les
(David R. Popkin) 174

Hépatectomies partielles. Les coagulopathies peropéraoires chez le cirrhotique et au cours des
(C. Thuot, G. Pomier-Layrargues, P. Lavoie, L. Duguay, S. Tanguay, P.M. Huet, J.P. Villeneuve et D. Marleau) 465

Hépatite B. L'immunoprophylaxie de l'
(Jean-Pierre Villeneuve) 1020

Hirschsprung : valeur de la réaction histochimique d'acétylcholinestérase dans les biopsies rectales par aspiration. Le diagnostic de la maladie de
(Pierre Brochu, Arié L. Bensoussan et Gilles Perreault) 366

Histiocytose maligne associée à une leucémie aiguë myéloblastique
(Gilles Gariépy) 476

Histologie quantitative, pourquoi et comment ? L'
(Denis R. Barrès, Marie-Ange Duhr et Yvan Boivin) 556

Histoplasmose pulmonaire chez des spéléologues québécois au Mexique. Un épisode d'
(Maurice Saint-Martin, Richard Clermont, Pierre Leblanc, René Lefebvre, Denis Phaneuf et Richard Morisset) 944

Histoséminaires de l'Université et Montréal. Les comptes rendus des 28

Histoséminaires de l'Université de Montréal (séance de l'hôpital Saint-Luc). Les comptes rendus des 469

HLA-B27. Spondylo-arthropathies séro-négatives et
(M. Kaludi) 455

Hodgkin : preuve de l'auto-immunité par élution de l'anticorps anti-plaquette de la surface plaquettaire. Thrombopénie auto-immune et maladie de
(Michel Maheu) 962

Hôpital Saint-Luc (1962-1984). Cheminements de l'
(Jacques Bernier) 432

Hôpital Saint-Luc. 75 ans d'hospitalité au service de ses malades. L'
(Jean Leblanc) 433

Hormones gastrointestinales : revue clinique. Les
(Pierre Poitras) 482

Hormones gastrointestinales : revue fondamentale. Les
(Pierre Poitras) 477

Hyperparathyroïdie primaire. Valeur du test de surcharge orale en calcium pour le diagnostic de l'
(F. Gilbert, P. D'Amour, M. Gascon-Barré, J.M. Boutin, L. Dufresne, J.P. Perreault, J. Havrankova, R. Bélanger et R. Matte) 504

Hypertension artérielle à Laval. Le programme de contrôle de l'
(Michel Duval et Irma Clapperton) 762

Hypogammaglobulinémies de l'enfant : une mise à jour. Les
(Christian Hausser) 878

Hypophosphatasie : absence complète de squelette foetal
(Christian Hausser, Rafik Habib et Pierre Poitras) 978

I

Ictère néonatal. L'
(Louis Beaumont et Jacques Lorrain) 165

Iléite préstomale. Une complication rare de l'iléostomie : l'
(Pierre-Paul Turgeon et André Dumont) 474

Iléostomie : l'iléite préstomale. Une complication rare de l'
(Pierre-Paul Turgeon et André Dumont) 474

Immunopathologie de la grossesse. L'
(J.R. Scott) 179

Insuffisance surrénalienne. Cryptococcose et
(Patrick D'Amico, Paul Bégin, René Lecours, Jean-Victor Patenaude, Jacques Trudel et Ronald Matte) 548

Ischémie cérébrale à l'aide de l'ultrasonographie au Doppler. L'évaluation pré-opératoire de l'
(André Roussin) 290

Ischémie cérébrale : à propos de 50 interventions. La revascularisation par pontages temporo-sylviens dans l'
(Gérard Mohr) 256

Ischémie cérébrale. L'évaluation neuropsychologique pré et post-opératoire du malade atteint d'
(Raymonde Labrecque, Isabelle Rouleau, Gérard Mohr et Dany Hébert) 306

Ischémie intestinale associée au pontage aorto-bifémoral. L'
(Jean-François Morin et Antoine G. Rabbat) 508

Isotrétinoïne. Le traitement de l'acné grave par l'
(Giles P. Raymond) 448

J

Jeux du Québec. Prévalence des blessures et des maladies lors de
(Hugues Lavallée et Micheline P. Goulet) 209

K

Kinésithérapie et préparation olympique en voile
(Jean Simonnet) 648

Kinésithérapeute à l'America's Cup de 1983. Un
(P. Blondelle et J. Simonnet) 637

L

Laboratoire. Surconsommation d'analyses : la responsabilité du
(Raymond Lepage, François Lessard, Pierre Bannon, Yvan Gauthier, Michel Miron et Jean-Gil Joly) 526

Leucémie aiguë myéloblastique. Histiocytose maligne associée à une
(Gilles Gariépy) 476

Leucémique : étude rétrospective de 294 cas. Le risque infectieux de l'enfant
(P. Lutz, Y. De Clerck, G. Delage et G.E. Rivard) 69

Ligature tubaire. La décision de subir une
(Jean-Guy Fontaine) 604

Lithiase biliaire cholestérolique. Le traitement médical de la
(Gilles Pomier-Layrargues) 1003

Lithiase vésiculaire : une classification proposée. Séméiologie échographique de la (Claude Gélinas, Gilles Dubuc et Richard Cadotte) 65

Lympho-épithéliome primitif du thymus (Esther Lamoureux et Paul Bettez) 28

Lymphomes indifférenciés B et T : observations récentes. Cytogénétique des (Danièle Robitaille, Marcel Rochon, Lise Vaillancourt et Serge Masse) 401, 647

M

Maladie mentale : une enquête d'opinions. L'attitude des Montréalais devant la (Yves Lamontagne, Robert Élie et Sylvie Gaydos) ... 346

Maladies lors de Jeux du Québec. Prévalence des blessures et des (Hugues Lavallée et Micheline P. Goulet) 209

Masson. L'héritage scientifique du professeur Pierre (Marcel Cadotte) 344

Masson que j'ai connu : mon maître et mon ami (Jorge Michalany) 386

Médecin de famille auprès du patient hospitalisé : un rôle essentiel. Le rôle du (André Jacques) 743

Médecin. Les méthodes d'autorégulation et le (François Borgeat) 1049

Médical périodique : mise à jour. L'examen
1. Introduction (Walter O. Spitzer) 795
2. Mise à jour (1984) Membres du groupe de travail sur l'examen médical périodique (1982-1984) 796
3. Un concept en évolution (Renaldo N. Battista, Marie-Dominique Beaulieu, John W. Feightner, Karen V. Mann et Grahame Owen) 804

Médicale à la Cité de la Santé de Laval. La vie (Raymond Carignan) 729

Médicamenteuses potentielles chez les patients âgés soignés à domicile. Interactions (Fernand Blondeau, Jacqueline Fabia, François Doyon, Denyse Demers, Jeannine Brosseau et Hélène Perreault) 666

Mentale et le travailleur transplanté. La santé (Eddie Alcide) 599

Merkel. La tumeur de (Richard Bonneau et Paul Bluteau) 470

Mésothéliome pleural malin : aspects cliniques et résultats du traitement. Le (Pierre Leblanc et Marc Desmeules) 968

Métacarpien. La fracture du cinquième (Pierre Beaumont) 219

Microanastomoses vasculaires expérimentales : points séparés ou surjets ? Les (Gérard Mohr et Jules Hardy) 283

Microarchitecture vasculaire du cortex cérébral. La (H.M. Duvernoy) 267

Microbiologistes du Québec. Abrégés de communications. Association des médecins 419

Monitoring foetal électronique et de la régionalisation du service d'obstétrique dans un centre hospitalier communautaire : une expérience quinquennale 1974-1978. Effet du (André B. Lalonde et Robert Kinch) 322

Montréalais devant la maladie mentale : une enquête d'opinions. L'attitude des (Yves Lamontagne, Robert Élie et Sylvie Gaydos) ... 346

Mortalité chez les traumatisés. Étude de la (Gilles Beauchamp et Serge Dubé) 974

Mortalité maternelle au Québec. La (Roger Brault) 562

Mortalité périnatale au Québec de 1967 à 1980. La (Roger Brault) 557

Mortalité périnatale et maternelle aux États-Unis. La (George Ryan Jr) 572

N

Naloxone. Le choc et l'administration de (Marie Jolivet et Marcel Laurion) 783

Natriurétique de l'oreillette dans les cardiocytes du rat. Localisation du facteur (Stéphane Ledoux, Jolanta Gutkowska, Marc Cantin et Jacques Genest) 673

Nécrologie
David M. Stewart (Yvan Boivin) 566
Léo-Paul Pichette (Marcel Cadotte) 892
Georges-Étienne Cartier (Jean P. Fauteux) 956

Nouveau-né par le Staphylococcus aureus. La colonisation du (Christian Hausser et France Ratelle) 826

Nursing. Le (Françoise Vadnais-Blais et Jeannine Léveillée-Lessard 923

O

Obstétrique à l'aube des années 2000. L' (Jacques Lorrain) 152

Obstétrique du Montréal métropolitain. La régionalisation des services d' (André B. Lalonde et Pierre Rollin) 948

OEdipe féminin : une contribution renouvelée à propos de l'évolution psychologique de la femme. Christiane Olivier et l' (Hubert Wallot) 226

Oesophagienne. Les douleurs thoraciques d'origine (Gilles Jobin) 1006

Olivier et l'OEdipe féminin : une contribution renouvelée à propos de l'évolution psychologique de la femme. Christiane (Hubert Wallot) 226

Omnipraticien à la Cité de la Santé de Laval. La médecine hospitalière d'un (André Jacques) 734

Omnipraticiens. Évaluation d'un module d'auto-apprentissage destiné à la formation continue des
(Pierre Delorme, Pierre Jean et Jacques E. DesMarchais) 379

Oncocytome rénal, tumeur bénigne à ne pas confondre avec le carcinome rénal. L'
(Pierre Paul Turgeon, Eric Shick, Jules Charron et François Paquin) 35

Oncologistes du Québec. Val David, Québec, du 13 au 16 juin 1984. Abrégés de communications du congrès des hématologistes - 884

Ordonnances sur l'utilisation des systèmes de retenu des enfants en voiture. L'effet des
(Joan V. Stulginskas et I. Barry Pless) 24

Oreillette dans les cardiocytes du rat. Localisation du facteur natriurétique de l'
(Stéphane Ledoux, Jolanta Gutkowska, Marc Cantin et Jacques Genest) 673

Otite externe membraneuse. L'
(Charles Gélinas, Jacques Piché et Guy Boutin) 792

Oxygénothérapie à domicile : les critères d'administration. Recommandations de l'Association des pneumologues de la province de Québec au sujet de l' 394

P

Palliatifs : avant, pendant et après. L'unité de soins
(Yves Lamontagne) 937

Palliatifs de l'hôpital Notre-Dame. L'unité de soins
(Maurice Falardeau) 900

Palliatifs : d'hier à demain. Les soins
(Joseph Beauvais) 936

Palliatifs. L'organisation de l'unité de soins
(Maurice Falardeau et Yvan Méthot) 901

Palliatifs para-médicaux. Les soins
(M. Falardeau, F. Vadnais-Blais, J. Léveillée-Lessard, M. Farley, C. Dionne, A. Gauvin, M.D. Valiquette, D.D. Duchesne et L. Tremblay) 923

Pancréatite aiguë : critique des méthodes thérapeutiques. La
(Guy Aumais) 661

Parents et de son support. L'importance de la préparation au rôle de
(Louise Séguin, Marie-Patricia Gagné et Huguette Crête) 755

Pathologie à l'âge des incertitudes. La
(Jean-Louis Bonenfant) 352

Pédiatriques. À propos de soins intensifs
(Marie Gauthier) 82

Pénicilline : guide pratique pour l'omnipraticien. L'allergie à la
(Marie Jolivet et André Jacques) 842

Pharmacie à la Cité de la Santé de Laval : une double vocation. Le service de
(Pierre Ducharme) 772

Pharmaceutique n'est pas synonyme de vertu. La nouveauté dans le domaine
(Marquis Nadeau) 374

Phlébologie. La contention, l'"aspirine" de la (FV)
(Guylaine Lanctôt) 335

Physiothérapie. La
(Lise Tremblay) 926

Planche à voile. Médecine et
(J. Cl. Labadie) 640

Planche à voile par monitoring ambulatoire. Étude de la fréquence cardiaque en dériveur et en
(F. Bachemont, J.P. Fouillot, M.A. Izou Terkaia et Th. Brobzowski) 644

Plaquettes, prostaglandines, thromboses et cancer
(Camille Dufault) 462

Pneumologues de la province de Québec au sujet de l'oxygénothérapie à domicile : les critères d'administration. Recommandations de l'Association des 394

Polluants présents dans la fumée de soudure. Effets d'un mélange de 0_3, NO_2 et CO additionné de particules de MnO_2 sur les poumons de souris. Effets biologiques de quelques
(Denise Sylvestre et Alice P'an) 9

Polyarthrite rhumatoïde. Une étude psychodynamique de la
(X. DeVriendt, L. Schweyer et J. Boulet) 45

Polychimiothérapie dans le carcinome bronchique autre que l'indifférencié à petites cellules. Valeur de la
(Francis Laberge, Marc Desmeules, Dollard Bergeron, Jacques La Forgue et Yvon Cormier) 222

Polypes du côlon : état de la question. Étude de polypes enlevés par coloscopie. Les
(Denis Bernard, Daniel Tassé et Stephen Morgan) 435

Polyuréthane. Asthme chez deux enfants vivant dans une maison isolée avec du
(Jacques Lacroix) 363

Pontage aorto-bifémoral. L'ischémie intestinale associée au
(Jean-François Morin et Antoine G. Rabbat) 508

Pontage temporo-sylvien et ligature carotidienne dans les anévrysmes intracrâniens géants
(Georges Élie Ouaknine) 246

Pontages artériels extra-intracrâniens : rapport d'évolution. Étude coopérative internationale sur les
(Robert Côté) 242

Pontages extra-intracrâniens. Les complications des
(Toussaint A. Leclercq) 293

Pontages temporo-sylviens dans l'ischémie cérébrale : à propos de 50 interventions. La revascularisation par
(Gérard Mohr) 256

Pression intra-crânienne chez l'enfant. La surveillance continue de la (Marie Gauthier, Jacques Lacroix, Élisabeth Rousseau et Nicolaas van Doesburg) 83

Prostaglandines, thromboses et cancer. Plaquettes, (Camille Dufault) 462

Protactine dans la galactorrhée et la grossesse : aspects physiologiques et pathologiques. Le rôle de la (M. Welt, T. Wrzesinski et G. Tolis) 594

Prothèse Cloutier. L'arthroplastie totale du genou par (J.-M. Cloutier) 512

Pseudomonas aeruginosa à quatre aminosides. Étude comparative de la sensibilité des entérobactéries et du (Pierre Turgeon, François Lamothe, Jean Vincelette, Christiane Gaudreau, Anne-Marie Bourgault et Fernand Turgeon) 522

Psychiatrie au Québec. Propos décousus sur la (Henri Grivois) 359

Psychodynamique de la polyarthrite rhumatoïde. Une étude (X. DeVriendt, L. Schweyer et J. Boulet) 45

R

Réadaptation des coronariens à la Cité de la Santé de Laval. Le programme de (Léonard Lapointe, Jean-Pierre Martineau, Jacques Monday, Véronique Déry, Allyson Fowler, Isabelle Coutu, Denise Beaulieu et Jocelyne Charlebois) 746

Réadaptation : l'affaire d'une équipe multidisciplinaire. La (André Jacques) 870

Réanimation cardio-respiratoire chez l'enfant. Pharmacologie de la (Marie Gauthier, Nicolaas van Doesburg, Jacques Lacroix et Élisabeth Rousseau) 106

Récepteurs H2 : utilité clinique. Les antagonistes des (André Archambault) 990

Recommandations de l'Association des pneumologues de la province de Québec au sujet de l'oxygénothérapie à domicile : les critères d'administration 394

Reconstruction microchirurgicale de la circulation postérieure (James I. Ausman et Fernando G. Diaz) 275

Rectorragies en pratique courante. Les (Richard J. Clermont) 1015

Régionalisation du service d'obstétrique dans un centre hospitalier communautaire : une expérience quinquennale 1974-1978. Effet du monitoring foetal électronique et de la (André B. Lalonde et Robert Kinch) 322

Religieuse à l'unité de soins palliatifs. La dimension (Joseph Paquin) 909

Réminiscences de l'enfance québécoise d'un neurochirurgien américain (R.M. Peardon Donaghy) 240

Rénale et préparation préopératoire des patients à risque élevé. Évaluation de la fonction (Robert M. Girard, Jacques Friborg et Raymond Dandavino) 656

Respiratoire et les données de l'emploi industriel. La relation géographique entre les décès par cancer du système (Daniel Godon, Daniel Nadeau et Jean-Pierre Thouez 36

Respiratoires chez les enfants victimes d'incendie. Les risques (J.E. Marcotte, É. Rousseau, J. Lacroix, M. Gauthier, N. van Doesburg, A. Lamarre et J.G. Lapierre) 99

Réticulo-histiocytose multicentrique. La (Jean-Marc Verrault) 470

Revascularisation cérébrale. L'anesthésie durant l'opération de (Claude Lepage) 298

Revascularisation microchirurgicale du cerveau. Avant-propos. La (Jules Hardy et Gérard Mohr) 241

Revues de livres 232, 602, 660, 682, 972

S

Santé du Québec : objectifs de soins ou objectifs de santé ? Le système de (Raynald Pineault et Richard Lessard) 750

Scintigraphie et traitement non opératoire. Les lésions spléniques traumatiques : rôle de la (J.P. Soucy, J.F. Morin, S. Danais, M. Dumont, R. Taillefer, D. Filiatrault et A. Bensoussan) 57

Service social. Le (Margaret Farley et Claire Dionne) 924

Sexuelle. L'évaluation de la présence de lésions organiques dans des cas de dysfonction érectile masculine dirigés en thérapie (Pierre Alarie et Édouard Beltrami) 533

Sigmoïdoscope flexible : utilité réelle ou fictive ? Le (Serge Dubé) 417

Spéléologues québécois au Mexique. Un épisode d'histoplasmose pulmonaire chez des (Maurice Saint-Martin, Richard Clermont, Pierre Leblanc, René Lefebvre, Denis Phaneuf et Richard Morisset) 944

Sphinctérotomie endoscopique : alternative comme traitement de la cholédocholitiase. La (Simon Côté, Réal Séguin et Henri-Paul Lévesque) 819

Spléniques traumatiques : rôle de la scintigraphie et traitement non opératoire. Les lésions (J.P. Soucy, J.F. Morin, S. Danais, M. Dumont, R. Taillefer, D. Filliatrault et A. Bensoussan) 57

Spondylo-arthropathies séro-négatives et HLA-B27
(M. Kaludi) 455

Stages cliniques d'été offerts aux étudiants en médecine. Les
(Gilles Marceau) 135

Staphylococcus aureus. La colonisation du nouveau-né par le
(Christian Hausser et France Ratelle) 826

Staphylocoques nosocomiaux. Les (3e partie)
(Pierre Boivin) 50

Statistiques d'hypothèses. Considérations générales sur les tests
(Claude Lapointe) 678

Stérilets : état actuel au Canada. Les
(Pierre Fugère) 538

Stérilisation aux États-Unis : dynamique démographique. L'avortement et la
(Patrick J. Sweeney) 587

Suicidaire ou pseudo-suicidaire ? Dilemne à l'urgence
(Jean-François Denis) 766

Surcharge orale en calcium pour le diagnostic de l'hyperparathyroïdie primaire. Valeur du test de
(F. Gilbert, P. D'Amour, M. Gascon-Barré, J.M. Boutin, L. Dufresne, J.P. Perreault, J. Havrankova, R. Bélanger et R. Matte) 504

Surconsommation d'analyses : la responsabilité du laboratoire
(Raymond Lepage, François Lessard, Pierre Bannon, Yvan Gauthier, Michel Miron et Jean-Gil Joly) 526

Syndrome de l'homme raide : décharges posturales d'unités motrices. Le
(Monique Lefebvre D'Amour, François Couture, Claude Blondin et Louise Hélène Lebrun) 545

T

Tabagisme dans la région de Québec. Facteurs déterminants le
(N.-Michelle Robitaille, Gilles R. Dagenais, Andrée Christen, Paul J. Lupien et Jean Rochon) 21

Tératome immature de l'ovaire : critères de malignité et pronostic
(Gilles Théoret et Paul Bettez) 34

Testiculaire chez l'adulte. La torsion
(Jean Simard) 839

Thoraciques d'origine oesophagienne. Les douleurs
(Gilles Jobin) 1006

Thrombopénie auto-immune et maladie de Hodgkin : preuve de l'auto-immunité par élution de l'anticorps anti-plaquette de la surface plaquettaire
(Michel Maheu) 962

Thrombose de l'artère carotide interne : une étude prospective
(R. Côté, H.J.M. Barnett et D.W. Taylor) 302

Thrombose et cancer. Plaquettes, prostaglandines,
(Camille Dufault) 462

"Trachéomalacie" d'origine vasculaire. La
(Jacques Trudel, Patrick D'Amico, René Lecours, Jean-Victor Patenaude, Roch Parent, André Légaré, Michel Lafortune, Simon Charlebois, Nelson Nadeau, Antoine Rabbat et Jules Trudel) 489

Traumatisés. Étude de la mortalité chez les
(Gilles Beauchamp et Serge Dubé) 974

Traumatisme crânien bénin. Deux cas de cécité après un
(Fernand Duplantis et Mikael Sebag) 390

Tribune éditoriale :

Janvier, le mois de l'air pur
(Gaston Ostiguy) 6

Sur trois modes différents de rayonnement de l'Union médicale du Canada
(Marcel Cadotte) 7

À propos de soins intensifs pédiatriques
(Marie Gauthier) 82

L'obstétrique à l'aube des années 2000
(Jacques Lorrain) 152

Devant l'impatience de nos auteurs
(Marcel Cadotte) 153

Réminiscences de l'enfance québécoise d'un neurochirurgien américain
(R.M. Peardon Donaghy) 240

Avant-propos : La revascularisation microchirurgicale du cerveau
(Jules Hardy et Gérard Mohr) 241

L'héritage scientifique du professeur Pierre Masson
(Marcel Cadotte) 344

Cheminements de l'hôpital Saint-Luc (1962-1984)
(Jacques Bernier) 432

L'hôpital Saint-Luc. 75 ans d'hospitalité au service de ses malades
(Jean Leblanc) 433

L'histologie quantitative, pourquoi et comment
(Denis R. Barrès, Marie-Ange Duhr et Yvan Boivin) 556

La voile et ses aspects médicaux à l'occasion du 450e anniversaire de la venue de Jacques Cartier
(Marcel Cadotte) 624

Les vingt-six ans du Club de recherches cliniques du Québec
(Edgard E. Delvin) 626

Les écrits restent...
(Pierre Poitras) 728

Une formation médicale continue à l'enseigne de la médiocrité
(Marcel Cadotte) 816

L'impossible devenu possible
(Richard J. Clermont) 817

L'unité de soins palliatifs de l'hôpital Notre-Dame
(Maurice Falardeau) 900

Commentaires sur un éditorial du docteur Marcel Cadotte (Guy Courtois) 983

Tuberculose en 1984. La prophylaxie de la (Pierre Dehaut et Alain Beaupré) 830

U

Ulcère peptique en 1984. Antiacides et (Pierre Poitras) 1010

Ultrasonographie au Doppler. L'évaluation pré-opératoire de l'ischémie cérébrale à l'aide de l' (André Roussin) 290

Union médicale du Canada. Sur trois modes différents de rayonnement de l' (Marcel Cadotte) 7

Union médicale en 1874. L' 336, 650

Union médicale en 1932. L'hôpital Saint-Luc vu par l' 547

Unités motrices. Le syndrome de l'homme raide : décharges posturales d' (Monique Lefebvre D'Amour, François Couture, Claude Blondin et Louise Hélène Lebrun) 545

Urétérales de l'endométriose. Les complications (Normand Charlebois, Jean Laperrière, Louis Lamarre, Guy Drouin et André Grégoire) 822

Urétrotomies internes. Les (Benoit Guertin, Jean-Paul Perreault, Jean-Marie Paquin, Raymond Faucher et François Mauffette) 543

V

Vérité aux patients. Pourquoi dire la (Yves Quenneville) 916

Voile et ses aspects médicaux à l'occasion du 450e anniversaire de la venue de Jacques Cartier. La (Marcel Cadotte) 624

Voile. Kinésithérapie et préparation olympique en (Jean Simonnet) 648

Voile, St-Pierre-Quiberon (Bretagne-Sud) : son rôle médico-sportif. L'École nationale de (Joseph Tacher) 627

Von Hippel-Lindau. Hémangioblastome capillaire du cervelet et maladie de (Pierre-Paul Turgeon et Gilles Gariépy) 471

Index des auteurs

L'Union médicale du Canada
Volume 113, 1984

A

ALARIE, Pierre 533
ALCIDE, Eddie 599
AMPELAS, M. 517
AMYOT, Robert 126
ARCHAMBAULT, André 990
ASSOCIATION des médecins microbiologistes du Québec 419
ASSOCIATION des pneumologues de la province de Québec 394
AUMAIS, Guy 661
AUSMAN, James I. 275

B

BACHEMONT, F. 644
BANNON, Pierre 138, 526
BARNETT, H.J.M. 302
BARRÈS, Denis R. 556
BASTIDE, Adrien 203
BATTISTA, Renaldo N. 804
BAYARDELLE, Paul 30, 405
BEAUCHAMP, Gilles 974
BEAULIEU, Denise 746
BEAULIEU, Marie-Dominique 804
BEAUMONT, Louis 165
BEAUMONT, Pierre 219
BEAUPRÉ, Alain 830
BEAUVAIS, Joseph 936
BÉGIN, Paul 548
BÉLANGER, J.P. 504
BELTRAMI, Édouard 538
BENSOUSSAN, Arié L. 57, 366
BERGERON, Dollard 222
BERGERON, Michel G. 1041
BERGERON, Vincent 203
BERNARD, Denis 435
BERNIER, Jacques 432
BESNER, Gisèle 540
BETTEZ, Paul 28, 34
BLONDEAU, Fernand 666
BLONDELLE, P. 637
BLONDIN, Claude 545
BLOUIN, René 610, 940
BLUTEAU, Paul 470
BOGHEN, Dan 1038
BOIVIN, Pierre 50
BOIVIN, Yvan 556, 566
BONENFANT, Jean-Louis 352
BONIN, Anne-Marie 30
BONNEAU, Richard 36, 470
BORGEAT, François 1049
BOUCHER, Serge 394
BOULANGER, Michèle 203
BOULET, J. 45
BOURGAULT, Anne-Marie 485, 522
BOUTIN, Guy 792
BOUTIN, J.M. 504
BOUVIER, Guy 405
BOWMAN, John 154, 312
BRAULT, Roger 557, 562
BROBZOWSKI, Th. 644
BROCHU, Pierre 366
BRODEUR, André 169
BROSSEAU, Jeannine 666
BUU, Nguyen T. 126

C

CADOTTE, Marcel 7, 153, 344, 624, 651, 816, 892
CADOTTE, Richard 65
CANTIN, Marc 673
CARIGNAN, Raymond 729
CARON, André 859
CARTIER-GIROUX, Jacques 405
CHARBONNEAU, Roland 169
CHARLEBOIS, Jocelyne 746
CHARLEBOIS, Normand 822
CHARLEBOIS, Simon 489
CHARRON, Jules 35
CHRÉTIEN, Michel 618, 683
CHRISTEN, Andrée 21
CLAPPERTON, Irma 762
CLERMONT, Richard J. 817, 944, 1015
CLOUTIER, Diogène 203
CLOUTIER, J.-M. 512
CLUB de recherches cliniques du Québec 685
CONTANDRIOPOULOS, A.P. 850
CORMIER, Yvon 222
CÔTÉ, Jean 469, 494
CÔTÉ, Robert 242, 342
CÔTÉ, Simon 819
COURTOIS, Guy 983
COUTU, Isabelle 746
COUTURE, François 545
CRÊTE, Huguette 755

D

DAGENAIS, Gilles R. 21
DALOZE, Pierre 30
D'AMICO, Patrick 489, 548
D'AMOUR, P. 504
DANAIS, S. 57
DANDAVINO, Raymond 656
DE CLERCK, Y. 69
DE GRAMONT, Aimery 610, 940
DEHAUT, Pierre 830
DELAGE, G. 69
DELORME, Pierre 379
DELVIN, Edgard E. 626
DEMERS, Denyse 666
DENIS, Jean-François 766
DÉRY, Véronique 746
DESMARCHAIS, Jacques E. 379
DESMEULES, Marc 222, 968
DEVRIENDT, X. 45
DIAZ, Fernando G. 275
DIONNE, Claire 923, 924
DONAGHY, R.M. Peardon 240
DOYON, François 666
DROLET, Yvan 610, 940
DROUIN, Guy 822
DUBÉ, Serge 417, 974
DUBUC, Gilles 65
DUCHARME, Pierre 772
DUCHESNE, Denyse D. 923, 926
DUCHESNEAU, Pierre 778
DUFAULT, Camille 462
DUFRESNE, L. 504
DUGUAY, L. 465
DUHR, Marie-Ange 556
DUMONT, André 474
DUMONT, M. 57

DUONG, Minh H. 54
DUPLANTIS, Fernand 390
DUPONT, Pierre 203
DUVAL, Michel 762
DUVERNOY, H.M. 267

E

ÉLIE, Robert 346

F

FABIA, Jacqueline 666
FALARDEAU, Maurice 900, 901, 923, 930, 936
FARLEY, Margaret 918, 923, 924, 936
FAUCHER, Raymond 543
FAURE, Nacia 203
FAUTEUX, Jean P. 956
FEIGHTNER, John W. 804
FILIATRAULT, D. 57
FONTAINE, Jean-Guy 604
FOREST, Gilles 607
FOUILLOT, J.P. 644
FOWLER, Allyson 746
FRIBORG, Jacques 656
FUGÈRE, Pierre 538

G

GAGNÉ, Marie-Patricia 755
GAGNON, Michel 1034
GAREAU, Roger 16, 142, 332, 398, 957
GARIÉPY, Gilles 471, 476
GARNEAU, Jean 778
GASCON-BARRÉ, M. 504
GAUDREAU, Christiane 485, 522
GAUTHIER, Marie 82, 83, 99, 106, 112, 120
GAUTHIER, Yvan 526
GAUVIN, Andrée 923, 924, 936
GAYDOS, Sylvie 346
GÉLINAS, Charles 792
GÉLINAS, Claude 65
GENEST, Jacques 673
GILBERT, F. 504
GIRARD, Claude 54
GIRARD, Robert M. 656
GIROUX, Lise 36
GIROUX, Yvon 786
GODIN, Jacques 126
GODON, Daniel 36
GOULET, Micheline P. 209
GRIVOIS, Henri 359
GRÉGOIRE, André 822
GUERTIN, Benoit 543
GUTKOWSKA, Jolanta 673

H

HABIB, Rafik 978
HAMET, Pavel 618, 683
HARDY, Jules 241, 283
HAUSSER, Christian 826, 878, 978
HAVRANKOVA, J. 504
HÉBERT, Dany 306
HÉMATOLOGISTES-oncologistes du Québec 884
HUET, P.M. 465, 517

J

JACQUES, André 734, 743, 842, 870
JEAN, Gabriel 839
JEAN, Pierre 379
JOBIN, Gilles 1006
JOLIVET, Marie 783, 842
JOLY, Jean-Gil 526

K

KALUDI, M. 455
KINCH, Robert 322
KUCHEL, Otto 126

L

LABADIE, J. Cl. 640
LABERGE, Francis 222
LABRECQUE, Raymonde 306
LACROIX, Jacques 83, 99, 106, 112, 363
LA FORGUE, Jacques 222
LAFORTUNE, Michel 489
LALONDE, André B. 322, 948
LAMARRE, André 99, 112, 120
LAMARRE, Louis 822
LAMBERT, Raymond-D. 203
LAMONTAGNE, Yves 346, 936, 937
LAMOTHE, François 485, 522, 1029
LAMOUREUX, Esther 28, 30
LANCE, J.M. 850
LANCTÔT, Guylaine 92, 335, 616, 953
LAPERRIÈRE, Jean 822
LAPIERRE, Jean-Guy 99, 112, 120
LAPLANTE, Pierre 29
LAPOINTE, Claude 678
LAPOINTE, Léonard 746
LAURION, Marcel 783
LAVALLÉE, Hugues 209
LAVALLÉE, Michel 413
LAVALLÉE, Muriel 34
LAVOIE, André 610, 940
LAVOIE, P. 465
LEBLANC, Jean 433
LEBLANC, Pierre 944
LEBLANC, Pierre 968
LEBRUN, Louise Hélène 545
LECLERCQ, Toussaint A. 293
LECOURS, René 489
LEDOUX, Stéphane 673
LEFEBVRE D'AMOUR, Monique 545
LEFEBVRE, René 944
LÉGARÉ, André 489, 548
LEGAULT-POISSON, Sandra 494
LEMAY, André 203
LEMIEUX, Claude 405
LEMIEUX, Réal 839
LEMOYNE, Michel 138
LEPAGE, Claude 298
LEPAGE, Raymond 526
LESAGE, Robert 30
LESSARD, François 526
LESSARD, Richard 750
LÉVEILLÉE-LESSARD, Jeannine 923
LÉVESQUE, Henri-Paul 819
LORRAIN, Jacques 152, 154, 165, 312
LUPIEN, Paul J. 21
LUTZ, P. 69

M

MAHEU, Michel 962
MALTAIS, Roger 405
MANN, Karen V. 804
MARCEAU, Gilles 135
MARCOTTE, J.E. 99
MARLEAU, D. 517, 465
MARTINEAU, Jean-Pierre 746
MARTINEZ, Napoléon 405
MAS, Lucien 634
MASSE, Serge 401, 647
MATTE, Ronald 504, 548
MAUFFETTE, François 543
McCONNELL-BASTIAN, M.L. 850
MERCIER, Jean-Philippe 494
MÉTHOT,Yvan 901, 930
MEUNIER, Pierre 786
MICHALANY, Jorge 386
MICHOUD, Marie-Claire 126
MIRON, Michel 526
MOHR, Gérard 241, 256, 283, 306, 405
MONDAY, Jacques 746
MORGAN, Stephen 435
MORIN, Jean-François 57, 508
MORISSET, Richard 944

N

NADEAU, Daniel 36
NADEAU, Marquis 374
NADEAU, Nelson 489
NASSIF, Edgar 494

O

OSTIGUY, Gaston 6
OUAKNINE, Georges Élie 246
OUELLET, Pierre 610, 940
OWEN, Grahame 804

P

PAINCHAUD, Marc 610, 940
P'AN, Alice 9
PAQUIN, François 30, 35
PAQUIN, Jean-Marie 543
PAQUIN, Joseph 909
PARENT, Roch 489
PATENAUDE, Jean-Victor 489, 548
PERRAS, Michel 54
PERREAULT, Christian 1038
PERREAULT, Gilles 366
PERREAULT, Hélène 666
PERREAULT, Jean-Paul 504, 543
PHANEUF, Denis 944
PICHÉ, Jacques 792
PINEAU, Huberte 918
PINEAULT, Raynald 750, 850
PLESS, I. Barry 24
POISSON, Roger 494
POITRAS, Pierre 728, 978
POITRAS, Pierre 138, 477, 482, 1010, 1036
POMIER-LAYRARGUES, G. 465, 517, 1003
POPKIN, David R. 174

Q

QUENNEVILLE, Yves 916, 936

R

RABBAT, Antoine 489, 508
RAYMOND, Giles P. 448
RIOUX, Jacques-E. 203
RIVARD, G.E. 69
ROBERT, Françoise 29
ROBITAILLE, Danièle 401, 647
ROBITAILLE, N.-Michelle 21
ROCHON, Jean 21
ROCHON, Marcel 401, 647
ROLLIN, Pierre 948
ROSENSTIEL, Brigitte 203
ROULEAU, Isabelle 306
ROUSSEAU, Élisabeth 83, 99, 106, 112, 120
ROUSSIN, André 290
ROUX, Jacques F. 577
RYAN Jr., George 572

S

SAINT-MARTIN, Maurice 944
SCHICK, Eric 35
SCHWEYER, L. 45
SCOTT, J.R. 179
SEBAG, Mikael 390
SÉGUIN, Louise 755
SÉGUIN, Réal 819
SIMARD, Jean 839
SIMONNET, J. 637, 648
SOUCY, J.P. 57
SPITZER, Walter O. 795
STULGINSKAS, Joan V. 24
SWEENEY, Patrick J. 587
SYLVESTRE, Denise 9

T

TACHER, Joseph 627
TAILLEFER, R. 57
TANGUAY, S. 465
TASSÉ, Daniel 435
TAYLOR, D.W. 302
TERKAIA, M.A. Izou 644
TESSIER, Claude 610, 940
THÉORET, Gilles 34
THOUEZ, Jean-Pierre 36
THUOT, C. 465
TOLIS, G. 594
TREMBLAY, Lise 923, 926
TRUDEL, Jacques 489, 548
TRUDEL, Jules 489
TURCOTTE, Jean-Yves 413
TURGEON, Fernand 485, 522
TURGEON, Pierre 485, 522
TURGEON, Pierre-Paul 29, 35, 471, 474

V

VADNAIS-BLAIS, Françoise 923, 936
VAILLANCOURT, Lise 401, 647
VALIQUETTE, Marie-D. 923, 924
VALOIS, M. 850
VAN DOESBURG, Nicolaas 83, 99, 106, 112, 120
VAUCLAIR, René 34
VERRAULT, Jean-Marc 470
VIALLET, A. 517
VILLENEUVE, J.P. 517, 465, 1020
VINCELETTE, Jean 485, 522

W

WADDINGTON, Margaret M. 264
WALLOT, Hubert 226
WELT, M. 594
WRZESINKI, T. 594

X

XÉNOS, John B. 930, 936

Y

YUZPE, A. Albert 19

Le congrès-exposition de l'AMLFC: la thérapeutique moderne

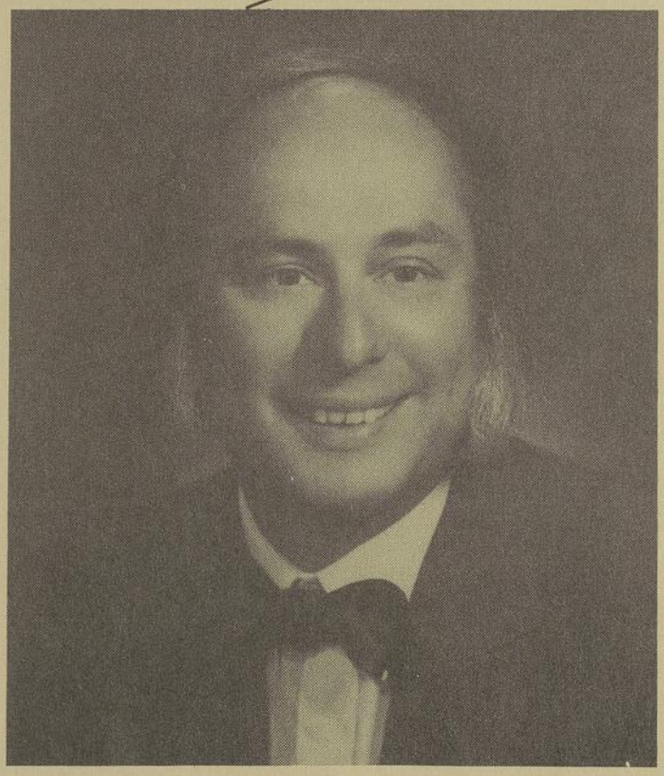
Décembre 1984
Vol. XVII, No 11

A.M.L.F.C., 1440, rue Ste-Catherine Ouest
bureau 510, Montréal (Québec) H3G 2P9

BULLETIN

Un mot du président de l'AMLFC

Le docteur François Lamoureux



François Lamoureux
M.D., M.Sc.,
Président.

Nous connaissons tous l'objectif primordial de notre association soit la promotion scientifique, culturelle et sociale de la médecine d'expression française.

Afin de réaliser cet objectif de base l'AMLFC doit demeurer ouverte aux changements. C'est pourquoi au cours des deux derniers congrès scientifiques une formule nouvelle et inédite a été initiée par l'AMLFC, soit la tenue de congrès-expositions scientifiques et d'éducation populaire. L'intérêt de la population et des membres des média d'information fut exceptionnel: on prenait soudainement conscience que la médecine avait fait des progrès extraordinaires: que le médecin était un scientifique dédié à la lutte contre la maladie. On venait de faire un pas énorme pour la crédibilité de la médecine moderne et de ses médecins.

C'est un objectif que nous visions et que nous avons atteint.

Les congrès-expositions de l'AMLFC font maintenant partie des événements annuels médicaux.

Pour la prochaine année, l'AMLFC entend particulièrement accentuer sa présence sur la scène internationale. Il y a dans le monde environ 400,000,000 de personnes d'expression française et plus de 200,000 confrères francophones. Des relations plus étroites seront établies avec d'autres organismes d'expression française comme OMS (Organisation Mondiale de la Santé), les organisations médicales des différents pays francophones et autres. Plus concrètement encore l'AMLFC veut faciliter à ses membres l'établissement de contacts avec l'extérieur par la mise sur pied de voyages de ressourcement ou d'échanges de formation spécifique dans divers pays francophones.

C'est dans cette optique que le comité des Congrès et voyages oriente son travail et que déjà des nouveaux contacts ont été éta-

blis en avril dernier avec la SMAG (Société Médicale des Antilles et la Guyane), et les sociétés médicales de France et de la Belgique.

Dans cette optique de dépassement des frontières strictement québécoises, le prochain congrès-exposition en 1985 sur le thème greffes et prothèses aura un volet international.

Dans cette même lignée nous entendons consolider de façon définitive la situation privilégiée de l'Union Médicale du Canada comme organe scientifique de diffusion de la médecine canadienne d'expression française. C'est un de nos patrimoines les plus précieux: c'est l'Union Médicale qui a permis et qui permet encore à de nombreux médecins de faire connaître la médecine québécoise et canadienne d'expression française à travers plusieurs pays du monde.

L'AMLFC s'est toujours impliquée et continuera de participer et de faire entendre sa voix sur toute question qui pourrait mettre en cause la qualité de la médecine. Les grands dossiers de l'accessibilité aux soins, de déontologie et d'éthique médicale seront particulièrement privilégiés.

On ne peut tout de même pas continuer et de façon systématique à sous-budgétiser un système de santé et prétendre que l'accessibilité et la qualité de soins s'améliorent pour les malades. Même si l'Association a toujours été et demeurera apolitique, elle entend bien participer aux grands débats qui ont actuellement cours au sein de la société.

Tous les membres et particulièrement les collègues des différents comités seront sollicités. L'AMLFC fait actuellement preuve d'une nouvelle vitalité ce qui est le reflet de l'implication de ses membres eux-mêmes.

En terminant, je voudrais au nom de tous les membres remercier tout particulièrement notre Président sortant le docteur Hughes Lavallée. Tout au cours de la dernière année il a su maintenir la vitalité de l'AMLFC et orchestrer le rajeunissement et la mise en place de nouvelles politiques cadres de l'Association.

Le Prix de la Recherche Clinique décerné au docteur Gérard Mignault



Le docteur Hugues Lavallée, président de l'AMLFC en 1984 remet au docteur Gérard Mignault le prix de la recherche clinique de l'Association.

Attribué annuellement à l'auteur principal du meilleur travail de recherche clinique publié au cours de l'année dans l'Union Médicale du Canada, le docteur Gérard Mignault, anesthésiste à l'Hôtel-Dieu de Montréal s'est vu remettre le prix pour l'année 1983.

L'article du docteur Mignault, publié dans le numéro d'octobre 1983 de l'UMC intitulé: ''La Clinique de la douleur de l'Hôtel-Dieu de Montréal: illustration de son mode de fonctionnement par le rapport d'un projet pilote sur l'évaluation et le traitement de 100 lombosciatalgiques accidentés du travail'' a été réalisé en collaboration avec les docteurs Robert Duguay psychiatre, Francis Viguié psychologue, Roger Gariépy orthopédiste, André Busson psychologue, Marc Goulet psychiatre et Manuel Serrano psychiatre.

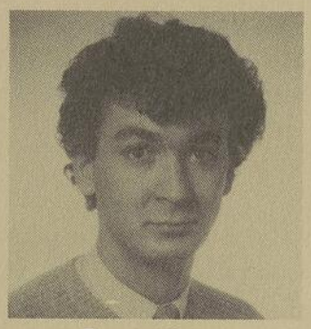
En plus de son anesthésie chirurgicale, le docteur Mignault s'est particulièrement intéressé à la réanimation des grands malades tant médicaux que chirurgicaux chez lesquels il procéda à l'hibernation artificielle. Cette pratique de réanimation élaborée l'amena à collaborer à la fondation de l'Unité des soins intensifs de l'Hôtel-Dieu de Montréal, unité dont il fut le président de 1961 à 1974. Cette mission accomplie, son esprit novateur l'amena à s'intéresser aux cas de douleur chronique et dès 1975 il établissait les premiers éléments de la clinique anti-douleur de l'Hôtel-Dieu de Montréal dont le statut officiel a été confirmé en 1979. Le docteur Mignault en était alors nommé directeur.

Les prix d'excellence remis aux étudiants en médecine

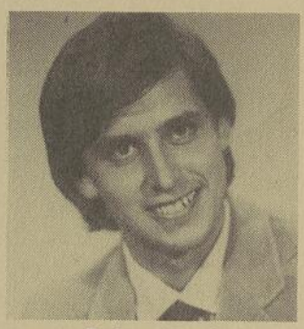
L'Association des médecins de langue française du Canada décerne annuellement des prix d'excellence aux étudiants des facultés de médecine qui ont obtenu les meilleurs résultats pour l'ensemble de leurs études médicales. Les prix d'excellence ont été remis lors des assises annuelles de l'AMLFC le 24 octobre dernier par le président de l'Association, le docteur Hugues Lavallée.



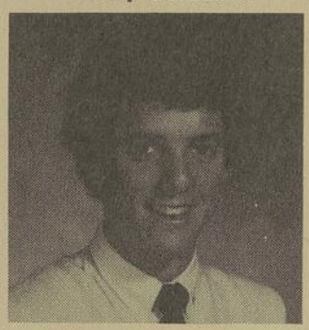
Mindy Goldman



Bruno Ligier



Robert Fradet



Pierre Brassard



Geneviève Moineau

• Le docteur *Mindy Goldman* est diplômée de l'Université de Montréal. Elle poursuit actuellement un internat unidisciplinaire en médecine interne à l'hôpital Général Juif de Montréal.

• Le docteur *Bruno Ligier* a fait ses études de médecine à l'Université McGill. Actuellement, il poursuit son internat unidisciplinaire en chirurgie à l'hôpital Général de Montréal.

• Le docteur *Robert Fradet* est diplômé de l'Université de Sherbrooke. Il est actuellement à compléter un internat multidisciplinaire au Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke. Il poursuivra ses études post-doctorales en radiologie diagnostique également à l'Université de Sherbrooke.

• Le docteur *Pierre Brassard* est diplômé de l'Université Laval. Il complète présentement son internat intégré en chirurgie générale à l'Hôtel-Dieu de Québec. Son orientation future, la chirurgie générale.

• Le docteur *Geneviève Moineau* a fait ses études de médecine à l'Université d'Ottawa. Elle complète présentement son internat au Western Ontario Hospital à Toronto. Son projet d'avenir, se spécialiser en pédiatrie (maladies infectieuses).

Attestations de reconnaissance



Remise de l'attestation au docteur Maurice Chrétien par le président de l'Association, le docteur Hugues Lavallée.

Sans concours s'y rattachant, l'AMLFC a procédé, pour la première année, à la remise des attestations de reconnaissance lors de l'assemblée générale annuelle des membres le 24 octobre dernier.

En effet, répondant à un voeu de conseil général de l'Association, les médecins qui comptent désormais plus de quarante années d'adhésion à l'Association se voient décernés une attestation de reconnaissance qui leur exprime la gratitude de l'AMLFC pour leur fidélité et leur soutien aux réalisations d'une association qui est maintenant un peu la leur.

Les médecins ci-dessous ont été invités à recevoir cette attestation de reconnaissance:

Dr Napoléon Côté de Québec
Dr Maurice Chrétien d'Ottawa
Dr Jean-Paul Dufresne de Trois-Rivières
Dr Camille Gélinas de Lévis
Dr F.B. Kozlowski de Montréal
Dr Robert Lamonde de Sorel
Dr L.P. Langelier d'Arthabaska
Dr Raymond Reny de St-Prosper
Dr Noël Verschelden de Montréal

Thérapeutique Moderne



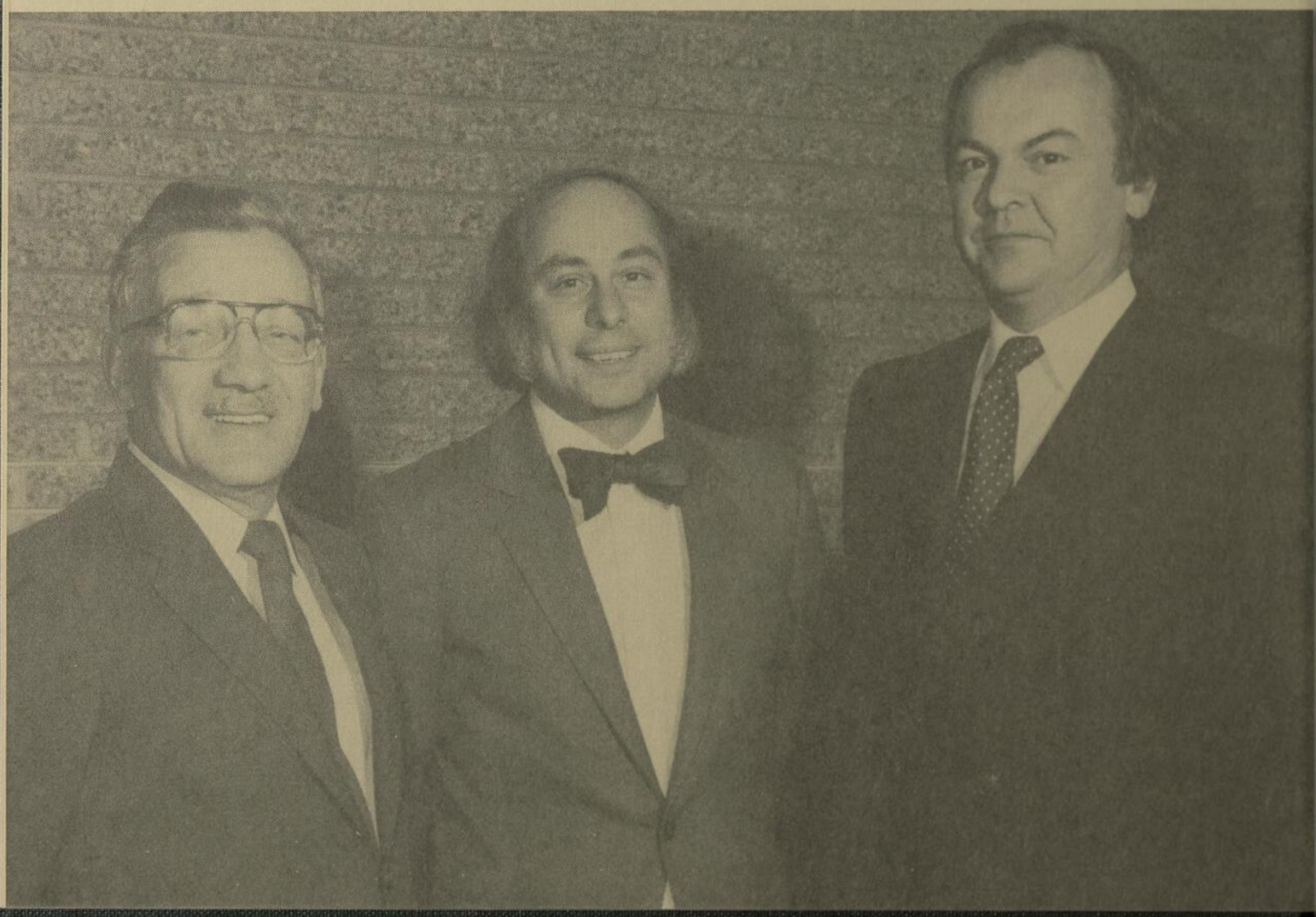


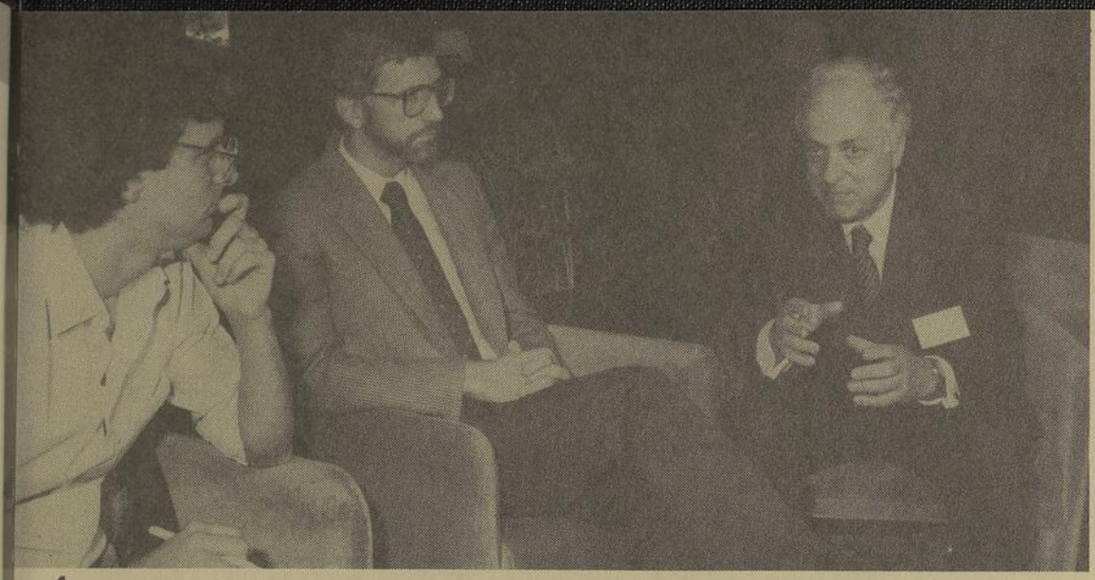
1. Le docteur Yves Morin, président du 56e congrès de l'AMLFC et le docteur Victor Bardagi, responsable des relations avec la presse.

3 Le passé, le présent et le futur: le docteur Hugues Lavallée, président sortant, le docteur François Lamoureux, président actuel et le docteur Bernard Leduc, vice-président et futur président.

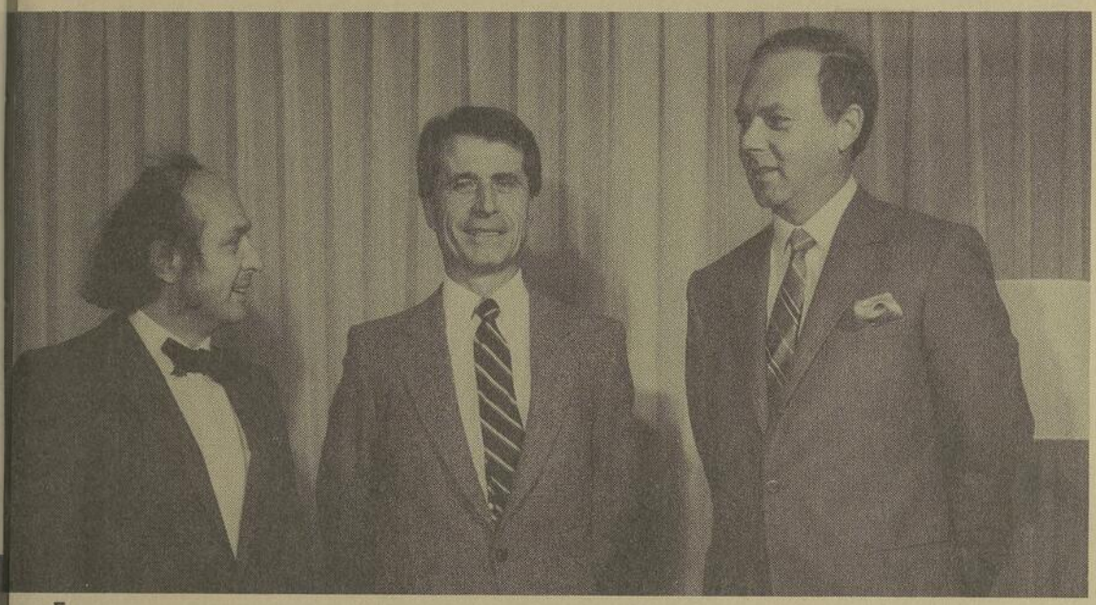
2

3





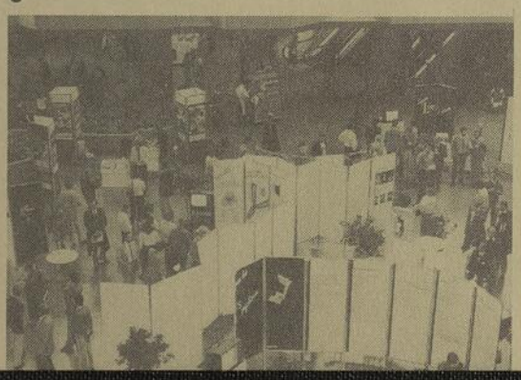
4

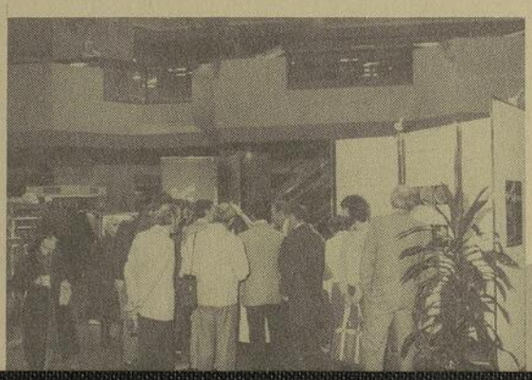


5



6

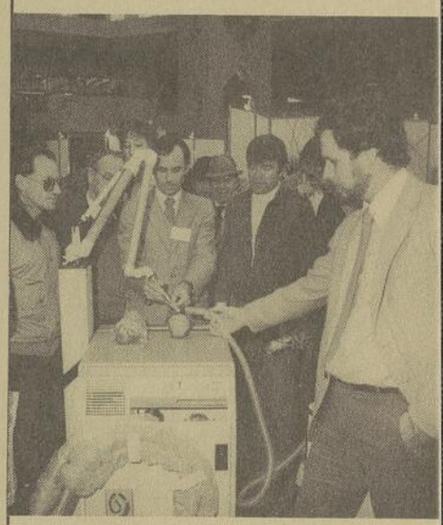




4. Monsieur André Capiello, journaliste de l'Actualité Médicale, le docteur Simon Côté de l'Hôtel-Dieu de Montréal et le docteur Raymond Robillard, directeur général de l'AMLFC.

5. Le docteur François Lamoureux, président de l'AMLFC, le docteur Yves Morin, président du 56e congrès de l'Association et monsieur Pierre Lapalme, président de Rhône-Poulenc.

6. Le docteur Pierre Borgeat, conférencier, le docteur Etienne LeBel, directeur du centre de recherches et vice-doyen à la recherche de la faculté de médecine de l'Université de Sherbrooke, le docteur Denis Gagnon, président de séance et le docteur Jean-Gil Joly, également conférencier.





1



2



3



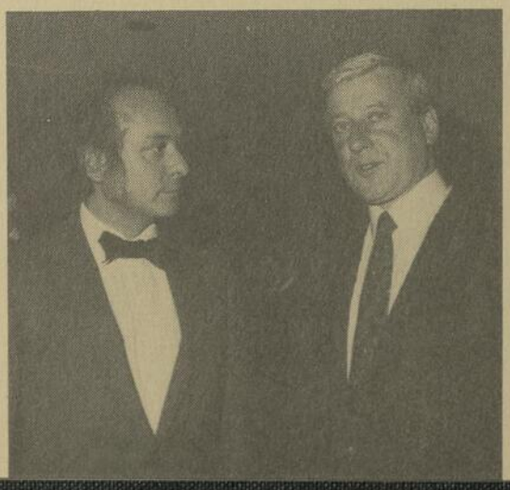
4



5



6



7



8

1. Monsieur J.-Auguste Mockle, président-directeur général de la Régie de l'assurance-maladie du Québec s'entretient avec monsieur Gérard Soucy, directeur général des hôpitaux de la Beauce et le docteur François Lamoureux.

2. Madame Françoise Lamoureux, monsieur Roger Gosselin de Télé-Métropole, l'épouse du docteur Etienne LeBel et le docteur Jacques Lamoureux.

3. Le docteur Victor Bardagi, le docteur André Boyer, trésorier de l'AMLFC, monsieur Frédéric Porte, directeur de la publication de l'Actualité Médicale, madame Denise Lamoureux, le docteur François Lamoureux et le docteur Hugues Lavallée.

4. Le docteur Bernard Leduc, vice-président de l'AMLFC en compagnie du docteur Serge Carrière, président du 57e congrès de l'AMLFC qui se tiendra en 1985.

5. Le docteur Yves Morin s'entretient avec le docteur Michel Bergeron et monsieur Jacques Boisvert, président de Squibb Canada Inc.

6. Monsieur Jacques Lafontaine, éditeur adjoint du Courrier Médical et le docteur Etienne LeBel.

7. Le docteur François Lamoureux et monsieur Jacques Boisvert.

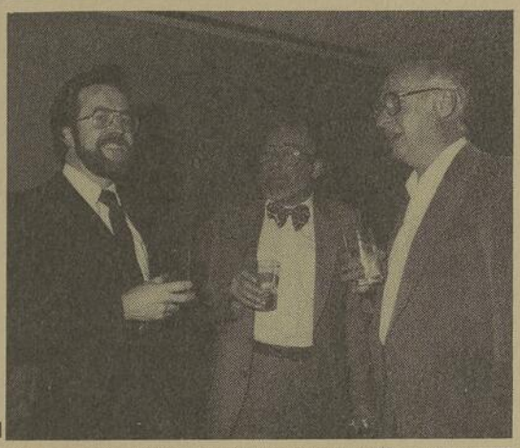
8. Le docteur Miguel A. Ondetti, conférencier invité du Squibb Institute for Medical Research, de Princeton, New Jersey en compagnie des docteurs Michel Chrétien, directeur scientifique de l'Institut de recherches cliniques de Montréal et Pierre Larochelle, conférencier et membre du comité organisateur du 56e congrès de l'AMLFC. A l'arrière-plan, le docteur Maynard MacAskill, directeur des affaires médicales de Squibb Canada Inc.



9



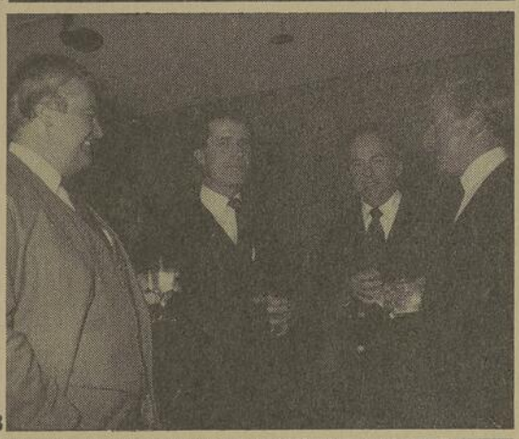
10



11



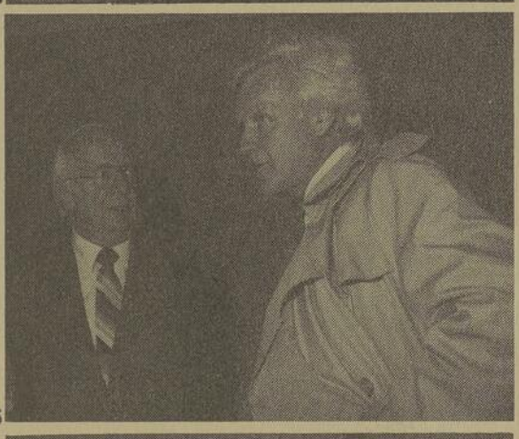
12



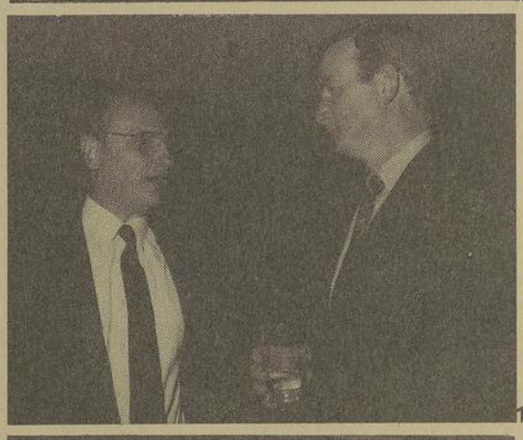
13



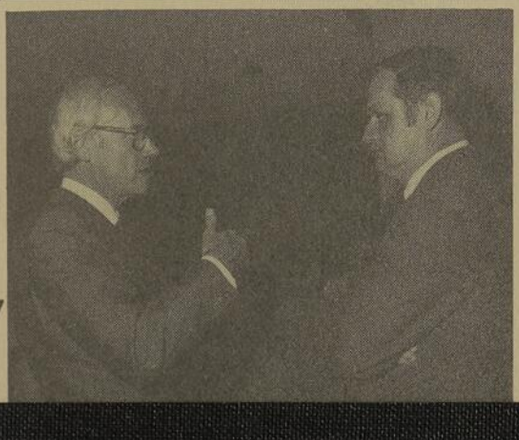
14



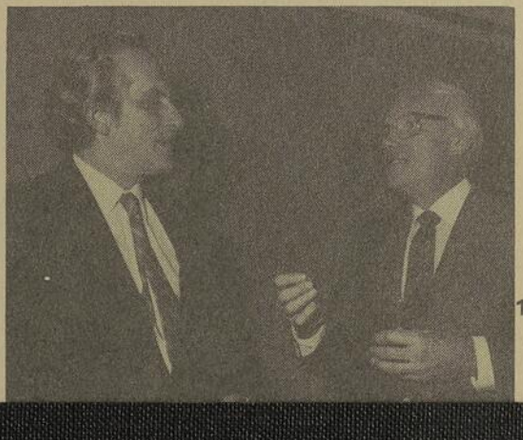
15



16



17



18

9. Le docteur Miguel A. Ondetti en compagnie du docteur Monique Boivin-Lesage, présidente du conseil général de l'AMLFC.

10. Le docteur Yves Morin, le docteur François Lamoureux et madame Lamoureux ainsi que le docteur Miguel A. Ondetti.

11. Le docteur Jean Léveillé, le docteur Etienne LeBel et le docteur Marc Cantin, conférencier.

12. Le docteur Yves Lamontagne en compagnie de quelques invités.

13. Le docteur Jacques Gagné, doyen de la faculté de pharmacie de l'université de Montréal, le docteur Yves Morin, le docteur Michel Bergeron et monsieur Jacques Boisvert.

14. Monsieur Jacques Boisvert et son épouse, le docteur Pierre Daloze, une invitée et monsieur Hubert Martel, vice-président du Marketing de Merck Frosst Canada Inc.

15. Docteur Jean Guertin, président de l'AMQ et le docteur Yvon Gauthier, doyen de la faculté de médecine de l'Université de Montréal.

16. Le docteur Miguel A. Ondetti en compagnie du docteur Maynard MacAskill.

17. Le docteur Aurèle Beaulnes, directeur général de l'Institut Armand Frappier de Montréal et le docteur Michel Chrétien, directeur scientifique de l'Institut de recherches cliniques de Montréal.

18. Le docteur Pierre Bois, président du conseil de recherches médicales du Canada en compagnie du docteur Aurèle Beaulnes.

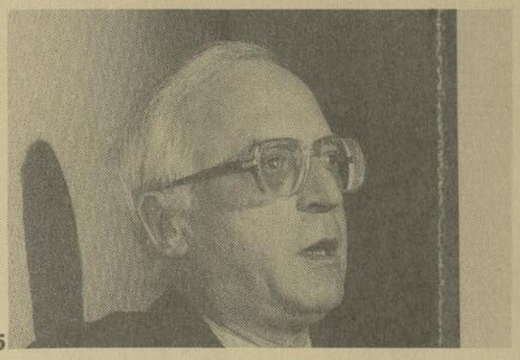
Les conférenciers


1


2


3


4


5


6


7


8


9


10


11


12

1. Joseph Ayoub, m.d., C.S.P.Q., F.R.C.P. (C). M.B., ChB., D.M.Sc. Hémato-oncologue, Hôpital Notre-Dame Professeur agrégé, UNiversité de Montréal

2. Aurèle Beaulnes, m.c., L.C.M.C. Directeur Institut Armand Frapier- Université du Québec

3. Pierre Borgeat, B.Sc., Ph.D. Laboratoire d'endocrinologie moléculaire CHUL Professeur adjoint, Université Laval

4. Barry Jones, M.D. Psychiâtre, Université de Colombie Britannique

5. Marc Cantin, m.d., Ph.D. Pathologiste, Institut de recherches cliniques de Montréal Professeur titulaire, University de Montréal

6. Louise Chevalier, m.d., C.S.P.Q., F.R.C.P.(C) Pédiatre, hémato-oncologue, Montreal Children's Hospital Professeur titulaire, Université McGill

7. Docteur Guy Chouinard, m.d., M.Sc. (Pharmaco.), F.R.C.P. (C), F.A.P.A. Psychiatre, Allan Memorial Inst. et Louis-H. Lafontaine Professeur adjoint, Université McGill

8. Michel Chrétien, m.d., M.Sc.D.Sc. (Hon. Causa), C.S.P.Q., F.A.C.P., F.R.C.P. (C) F.R.S.C. Directeur, Institut de recherches cliniques de Montréal, (endocrinologiste) Professeur titulaire, Université de Montréal

9. Jean Davignon, m.d., M.Sc., C.S.P.Q., F.R.C.P. (C). F.A.C.P., F.A.C.N. Interniste, Institut de recherches cliniques et Hôtel-Dieu de Montréal Professeur titulaire, Université de Montréal et McGill

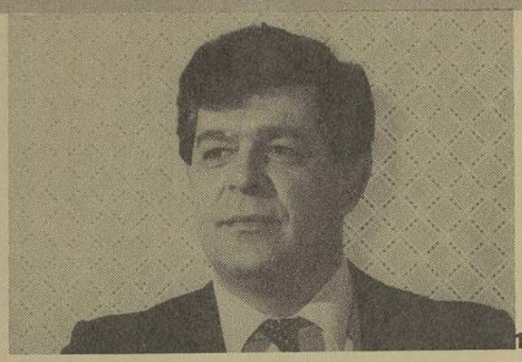
10. André De Lean, m.d., Ph.D. Directeur, Institut de recherches cliniques de Montréal (labo. Pharmaco. Mol.) Adjoint de recherche, Université de Montréal et McGill

11. Réjean Fontaine, m.d., F.R.C.P. Psychiatre, Allan Memorial inst.

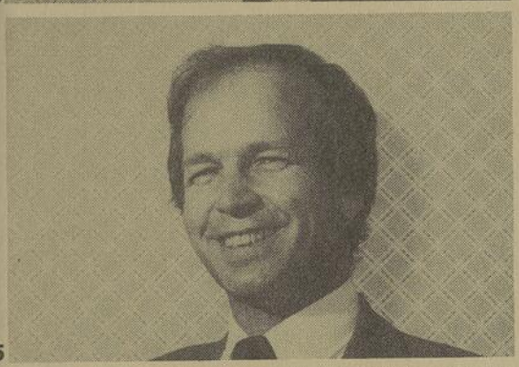
12. Denis Gagnon, B.Ph., M.Sc., Ph.D. Vice-doyen à la recherche, Université Laval (Pharmacologie) Professeur titulaire, Université Laval



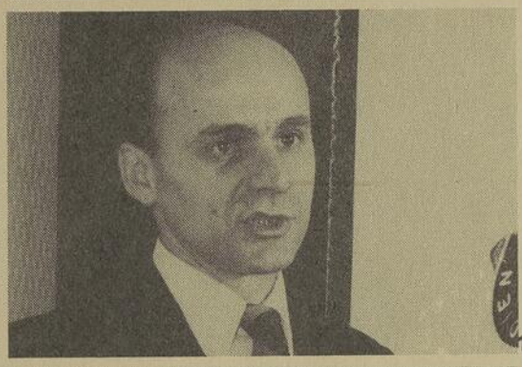
3



14



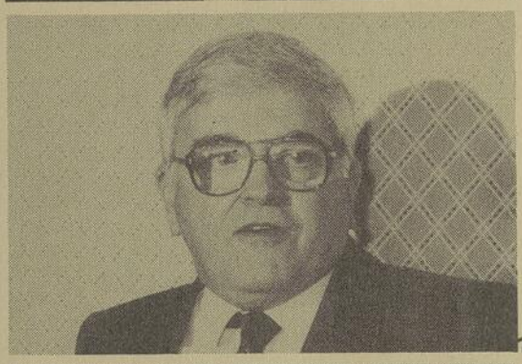
5



16



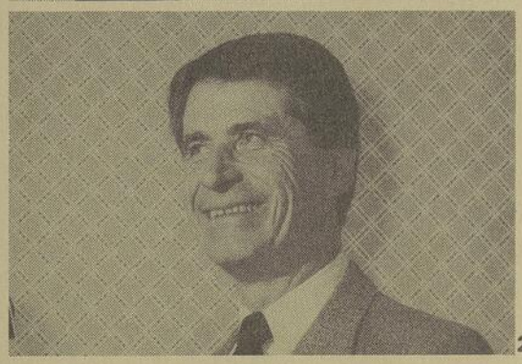
17



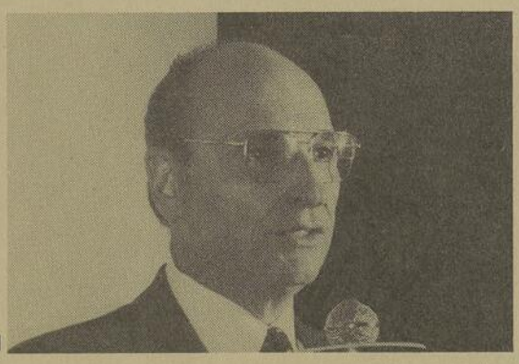
18



19



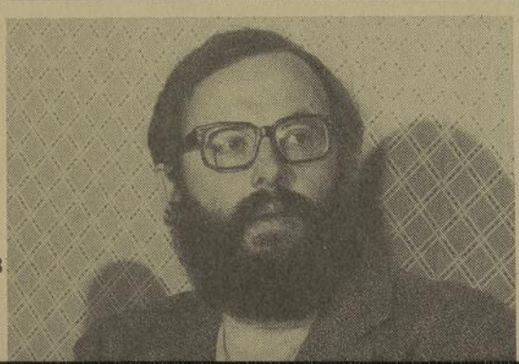
20



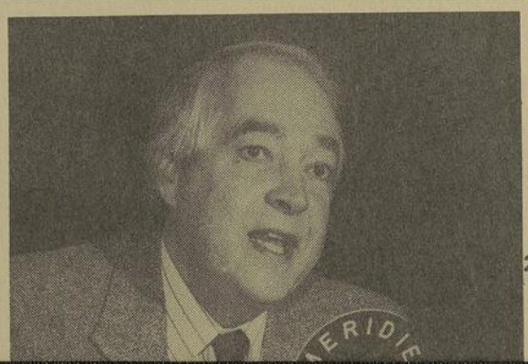
21



22



23



24

13. Serge G. Gauthier, m.d., F.R.C.P. (C)
Neurologue, Hôpital neurologique de Montréal
Professeur agrégé, Université McGill

14. Jean-Gil Joly, m.d., M.Sc., C.S.P.Q.
Biochimiste-Interniste, chef de service, Hôpital Saint-Luc
Professeur titulaire, département de médecine, Université de Montréal

15. Fernand Labrie, m.d., O.C., Ph.D., F.R.C.P. (C)
Endocrinologue, CHUL
Professeur titulaire, Université Laval

16. Pierre Larochelle, m.d., Ph.D., C.S.P.Q., F.R.C.P. (C) F.A.C.P.
Médecine interne, Institut de recherches cliniques de Montréal
Professeur agrégé, Université de Montréal

17. Jean-Gilles Latour, Ph.D.
Directeur de recherche, Inst. Cardiologie de Mtl
Titulaire de recherche, Université de Montréal

18. Paul Lupien, m.d., Ph.D., C.S.P.Q., F.R.C.P. (C)
Directeur du dept. de biochimie clinique, CHUL Professeur titulaire, Université Laval

19. Rosemonde Mandeville, m.d., Ph.D. Microbiologiste, Institut Armand Frappier
Professeur agrégé, Université du Québec à Montréal

20. Yves Morin, m.d., F.R.C.P. (C)
Cardiologue, Hôtel-Dieu de Québec
Professeur titulaire, Université Laval

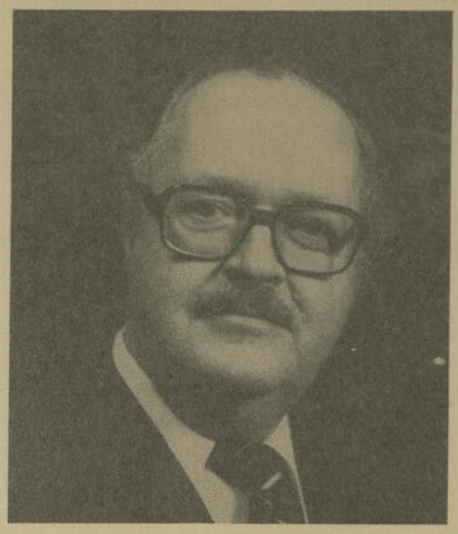
21. Miguel A. Ondetti, Ph.D. Vice-President - Basic research, Cardiopulmonary Diseases
The Squibb Institute for Medical Research, Princeton, N.J., USA

22. Gabriel Plaa, Ph.D
Vice-doyen à la recherche médicale et aux études supérieures, Université de Montréal
Professeur titulaire, Université de Montréal

23. Robert Tanguay, B.Sc., D.Sc. Directeur, unité de recherche, CHUL
Professeur titulaire, Université Laval

24. André Villeneuve, m.d., M.Sc., C.S.P.Q., F.R.C.P. (C), F.R.C., F.A.C.P., F.A.P.A., F.C.P.
Psychiatre, Clinique Roy-Rousseau et Robert Giffard
Professeur titulaire, Université Laval

Dr ANDRÉ BARBEAU



Rendre hommage au Dr André Barbeau, c'est un peu s'adresser à une dynastie, c'est-à-dire plus d'une génération. A travers la carrière de notre lauréat, nous profitons de l'occasion pour honorer aussi son père, le Dr Antonio Barbeau qui, s'il n'était pas décédé si jeune, aurait aussi obtenu des succès comparables. Ce paternel fut la tête de file et le vrai fondateur de sa discipline au Canada français. Ecrivain prolifique, il avait, malgré son jeune âge, publié un grand nombre d'articles scientifiques. Il avait obtenu simultanément, chose rare même à notre époque, un doctorat en médecine et un autre en lettre de l'Université de Montréal. Décédé au début de la quarantaine, il aurait certes, s'il avait vécu plus longtemps, atteint des sommets encore plus élevés. Il fut l'un des pionniers de l'Union Médicale du Canada et très actif au sein de notre Association.

Notre lauréat, lui, a bien mérité de recevoir le prix de l'oeuvre scientifique de l'Association des médecins de langue française du Canada. Bachelier du Collège Stanislas, diplômé en médecine de l'Université de Montréal avec la mention ''magna cum laude'', il a complété ses études de neurologie dans les plus grandes écoles de Montréal et de Chicago.

Auteur de plus de 424 publications, éditeur de plus de 30 volumes, il s'est acquis une réputation internationale pleinement méritée. Ses écrits prolifiques n'ont d'égal que sa grande ardeur au travail et l'excellence de ses travaux dans des domaines aussi variés que la génétique, la toxicologie, le métabolisme et la physiopathologie des maladies neurologiques.

L'un des biographes du Dr Antonio Barbeau a écrit dans un numéro spécial de 1947 du Journal de l'Hôtel-Dieu de Montréal, et dédié à sa mémoire: ''Antonio Barbeau voulait une médecine canadienne-française ayant ses caractères propres, s'édifiant sur l'esprit et la culture de la clinique française tout en s'incorporant la meilleure des techniques anglo-saxonnes. Il se complaisait à ce rêve d'une médecine canadienne-française autonome, indépendante de l'étranger et capable de conquérir des trophées dans l'invention de la découverte''. Son fils, André, a réussi à concrétiser ce rêve paternel par des contributions majeures dans la physiopathologie et le traitement de la maladie de Parkinson et plus récemment dans des travaux de très grande envergure sur la physiopathologie de la maladie de Friedrich. Il a de plus décrit de nouvelles entités génétiques, découvert de nouveaux traitements, et amélioré la santé d'une multitude de patients atteints de maladies neurologiques les plus diverses.

Supporté par une épouse admirable et appuyé par des enfants adorables, le Dr Barbeau a poursuivi une carrière très active, tout en sachant se divertir par des activités sportives, par des études poussées de sa généalogie familiale, et une passion pour l'archéologie qui l'a amené jusqu'aux Iles de Pâques.

L'Association des médecins de langue française tient à souligner l'oeuvre magistrale de ce grand médecin canadien de réputation internationale, en lui attribuant le prix de l'oeuvre scientifique pour 1984.

Le Congrès-Exposition 1985

L'Association des médecins de langue française du Canada inaugurait en 1983 la formule du congrès-exposition avec la présentation simultanée aux médecins et au public des techniques de pointe dans le domaine de l'imagerie médicale. Les progrès de la thérapeutique ont fait l'objet des conférences scientifiques et des exhibits en octobre 1984, et il sera question, l'an prochain, des greffes d'organes et des prothèses internes et externes.

La réponse du public et des média d'information aux deux premières expositions confirme l'intérêt de la population pour les progrès de la médecine et nous encourage à perfectionner ce mode de communication.

La nature de l'information à transmettre aux médecins lors du congrès annuel est moins facile à déterminer. L'AMLFC en effet n'aspire pas à présenter aux médecins une panoplie de travaux originaux que les chercheurs publient habituellement dans des revues spécialisées. Le congrès annuel ne se veut pas non plus une addition au nombre croissant des cours de formation médicale continue offerts aux omnipraticiens.

L'Association souhaite plutôt combler ce qui nous paraît être une déficience au niveau de l'information médicale. Les médecins en effet sont bien informés des progrès dans leur propre sphère d'activité, mais doivent souvent s'en remettre aux média d'information pour apprendre ce qui se passe dans d'autres secteurs de la médecine.

Sans verser dans une vulgarisation condescendante, l'AMLFC voudrait aider à corriger cette lacune en rapportant correctement ce qui se passe aux frontières de la médecine. Ce type d'information nous paraît utile au maintien de la curiosité intellectuelle et d'une certaine culture générale chez les médecins.

C'est dans cet esprit que le docteur Serge Carrière, président du Conseil de la recherche médicale du Québec, a accepté la présidence du 57ième congrès de l'AMLFC en 1985, qui portera sur les greffes et les prothèses internes.

L'accent ne sera pas placé sur les aspects techniques de ces interventions qui intéressent un petit nombre de médecins hautement spécialisés. Notre intention est plutôt d'informer les praticiens de toutes disciplines de l'apport des greffes naturelles et artificielles à la thérapeutique moderne; des succès qu'on peut en attendre; de leurs complications éventuelles; de leurs coûts et des problèmes éthiques et sociaux qu'elles soulèvent.

Les progrès des greffes cellulaires, l'avenir des xéno-greffes et le développement d'organes artificiels nous paraissent également des sujets d'intérêt général.

Pour resserrer ses liens avec la médecine mondiale francophone, tout en rehaussant la qualité des présentations, l'AMLFC invitera au congrès de 1985 plusieurs conférenciers francophones éminents.

L'Association, soucieuse de répondre aux aspirations de ses membres, recevra avec plaisir tout commentaire qu'il vous plaira de lui adresser et toute suggestion que vous pourriez formuler sur la forme et le contenu des congrès-expositions.

Raymond Robillard, m.d.
Directeur général

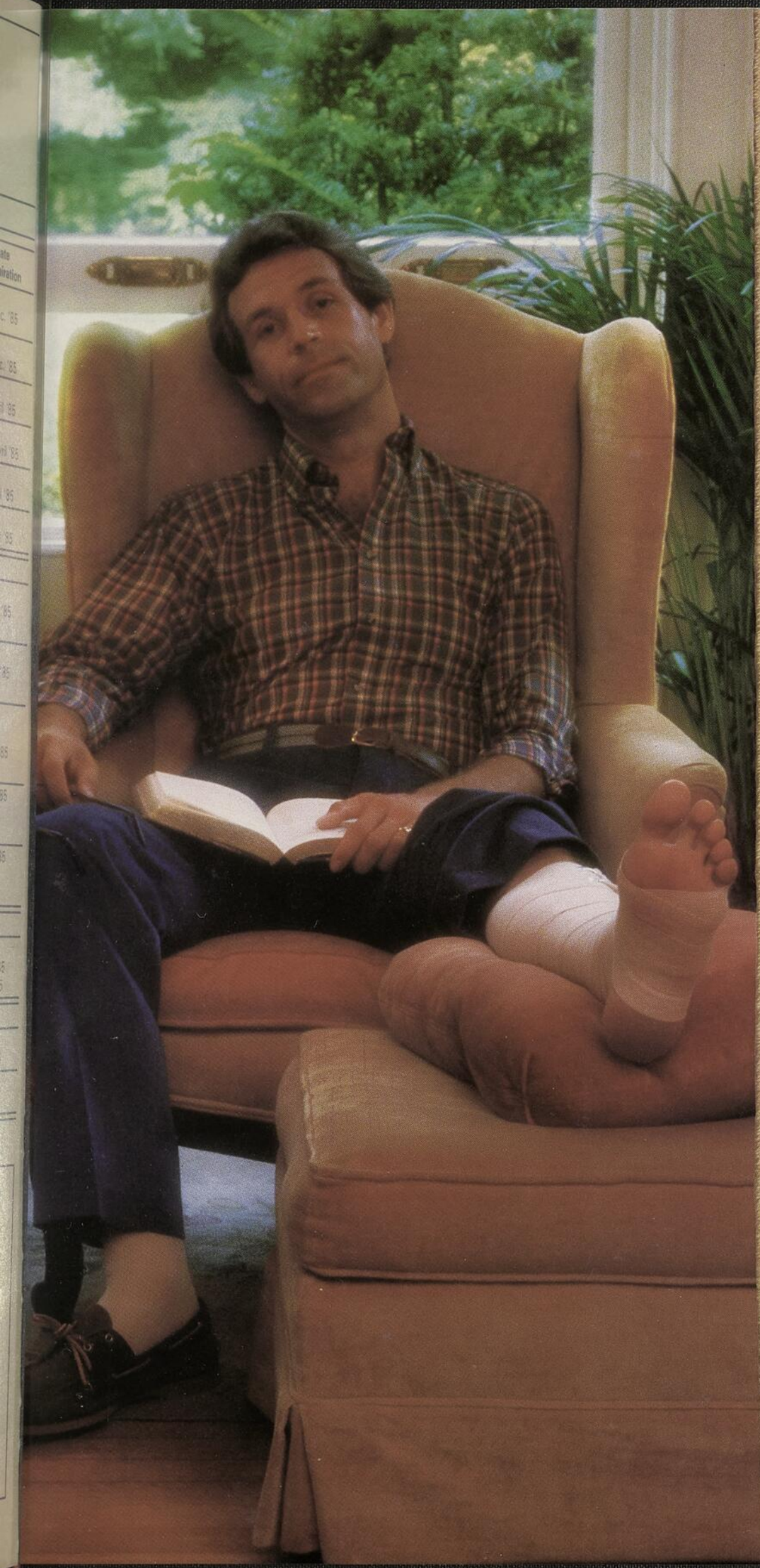
Tarifs préférentiels d'association sur présentation de votre carte de membre

Montréal et banlieue			Occ. simple	Occ. double	Date d'expiration
Hôtel du Parc	3625, ave. du Parc	(514) 288-6666	68 $	68 $	31 déc. '85
Le Régence Hyatt	777, rue University	(514) 879-1370	80 $	80 $	31 déc. '85
Le Ritz Carlton	1228, rue Sherbrooke O.	(514) 842-4212	95 $	95 $	30 avril '85
Le Méridien	4, Complexe Desjardins	(514) 285-1450	83 $	83 $	*30 avril '85
Le Sherbourg	475, rue Sherbrooke O.	(514) 842-3961	53,50 $	53,50 $	30 avril '85
Le Pavillon	7700, Côte de Liesse	(514) 731-7821	70 $	70 $	30 avril '85
Québec					
Loew's Le Concorde (Place Montcalm)	1225, Place Montcalm	(418) 647-2222	71 $	71 $	30 avril '85
Hilton International (Place Québec)	3, Place Québec	(418) 647-2411	75 $	92 $	30 avril '85
Château Bonne Entente	3400, ch. Ste-Foy	1-800-463-4390	PAV. 35 $ HÔTEL 58 $	PAV. 35 $ HÔTEL 58 $	30 avril '85
Auberge des Gouverneurs (Ste-Foy)	3030, boul. Laurier	1-800-463-2820	69 $	69 $	30 avril '85
Auberge des Gouverneurs (Place Haute-Ville)	690, boul. St-Cyrille E.	1-800-463-2820	69 $	69 $	30 avril '85
Ottawa					
Le Westin	11, Colonel By Drive	(613) 560-7000	75 $ 99 $	75 $ 99 $	31 janv. '85 30 avril '85
Toronto					
Loew's Westbury	475, rue Yonge	(416) 924-0611	66 $	66 $	31 déc. '85
Hôtel Plaza II	90, rue Bloor E.	(416) 961-8000	83 $	83 $	31 déc. '85

*Sujet à changement

BIBLIOTHÈQUE NATIONALE DU QUÉBEC
13 JUIN 1985

Le conseil d'administration de l'AMLFC souhaite à tous un Joyeux Noël et une Bonne et Heureuse Année.



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 CALMIC
BURROUGHS WELLCOME INC.
KIRKLAND, QUÉ

C-3018
*Nom déposé

PAAB
CCPP



De plus en plus d'hypertendus bénéficient des avantages du comprimé LOPRESOR SR 200mg (tartrate de métoprolol) à prise quotidienne unique en traitement d'entretien.

Moins de risques de sauter une dose et moins de risques d'effets indésirables parce qu'il est cardiosélectif.

PAAB
CCPP
G-4099F

Lopresor SR® Geigy
Mississauga, Ontario
L5N 2W5

Renseignements thérapeutiques page 1052