U-18
S

e en 1872

Volume 111
Numéro 3
Mars 1982

L'Union Médicale du Canada



SUTURE

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

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



Tableau

Halcion

(triazolam) hypnotique



- Endormissement rapide
- Durée normale de sommeil: 6 à 8 heures
- Minimum de réveils nocturnes
- Pas d'accumulation significative
- Patient alerte le lendemain

Halcion COMPRIMÉS
(triazolam)

Là quand il en faut...[1]
disparu quand il n'en faut plus[2]

Renseignements thérapeutiques page 222

1. Matta B, et al (1974) Curr Ther Res *16*:958
2. Roth T, et al (1977) Drugs Expt Clin Res *1*:279

UN PRODUIT DE LA RECHERCHE
Upjohn
SUR LE SNC

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

PAAB CCPP ACIM

8111 MARQUE DÉPOSÉE: HALCION CF 2552.1

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 111
Numéro 3
Mars 1982

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

Monique Boivin-Lesage, *présidente*
André Boyer, *vice-président*
Hugues Lavallée, *secrétaire*
Pierre Doucet, *trésorier*

Conseil de rédaction

Marcel Cadotte, *président*
Pierre-Maxime Bélanger
Monique Camerlain
Michel Copti
Michel Dupuis
Claude Goulet
Bernard Hazel

Équipe de rédaction

Marcel Cadotte, *rédacteur en chef*
Marcel Rochon, *rédacteur*
Jacques Tremblay, *rédacteur*
A. Normand Pilotte, *graphiste*
Gabrielle Faucher, *adjointe au rédacteur en chef*
Édouard Desjardins, *rédacteur en chef émérite*

Répertorié dans le Current Contents / Clinical Practice.

Collaborateurs

Paul-Marie Bernard
Georges Bordage
Pierre Boulanger
Martial Bourassa
Jacques Cantin
Claude Caron
Michel Chrétien
Francine Décary
Jacques-E. DesMachais
Camille Dufault
Robert Duguay
Jean-Jacques Ferland
J.-Mario Giroux
Jean-Gil Joly
René Lamontagne
Richard Leclaire
Christiane Mascrès
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,
suite 510, Montréal H3G 2P9
téléphone: (514) 866-2053

membre du ccab anm PAAB CCPP

Dépôt légal: Bibliothèque Nationale du Québec - RADAR
Courrier de deuxième classe - Autorisation en cours.

ISSN 0041-6959





Cette mouche s'appelle "Silver Doctor";
on l'appelle souvent la "Doctor's Special".
Elle est particulièrement efficace
pour la pêche au saumon
ou à la truite depuis
quelques décennies déjà.
Bien sûr, plusieurs
nouveaux
produits ont fait surface
au fil des ans,
mais la "Doctor's Special"
demeure encore cette bonne vieille mouche en laquelle
on met toute sa confiance et dont les pêcheurs ne veulent pas se passer.

Kenacomb

SQUIBB

c'est un peu
comme la "Doctor's Special".

CCPP
MEMBRE
ACIM

SQUIBB CANADA INC.
2365, CÔTE-DE-LIESSE
MONTRÉAL (QUÉBEC)
H4N 2M7

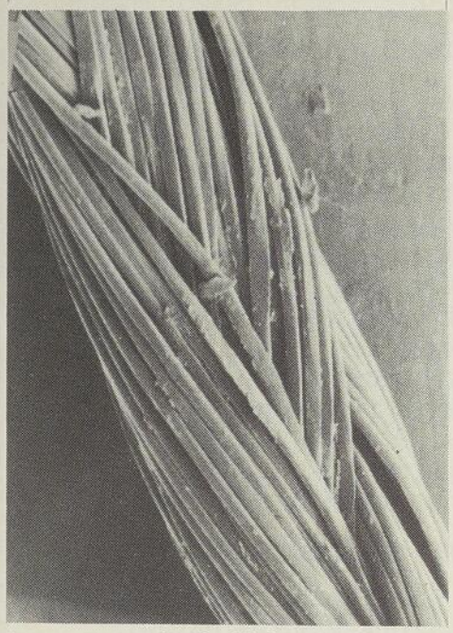
KCB-JA-181-F

fondée en 1872

L'Union Médicale du Canada

Volume 111
Numéro 3
Mars 1982

Notre page couverture



Les travaux de Guidoin et coll. apportent des éléments de solution susceptibles d'aider le chirurgien dans la recherche du meilleur fil à ligature. Notre page couverture illustre un de ces fils vu au microscope électronique à balayage.

Tribune éditoriale

Sisyphe et Asklêpios 187
Marcel Cadotte

Formation médicale continue

Le diagnostic prénatal des maladies génétiques
Partie I : les indications 189
Louis Dallaire, Serge B. Melançon, Michel Potier, Marc Gagnon, Jacques Boisvert et Gilles Lortie

L'utilisation des niveaux de gentamicine par les cliniciens 203
Denis Phaneuf, Richard Morisset et Carlos Vega

Approche physiopathologique à quelques problèmes courants en néphrologie
Partie I : l'indice d'insuffisance rénale 209
Daniel Bichet

L'hypertension réfractaire : causes et traitement 213
Tewfik Nawar

Nouveaux aspects du métabolisme de l'oxygène
II. Fonction des radicaux libres 223
Philippe Solal-Celigny et Michel Laviolette

Le traitement de l'intoxication aiguë et des réactions de sevrage à l'alcool 229
Marc Chassé et Julie Bruneau

Article original

Caractéristiques physiques des sutures employées en chirurgie vasculaire 234
R. Guidoin, A. Cardou, D. Marceau, Y. Thériault, C. Gosselin et P. Blais

Communications et correspondance

Histiocytose X du poumon : revue clinique, radiologique et fonctionnelle 247
Marcel Julien et Gilles Blanchette

De la nécessité d'un comité d'éthique en milieu de recherche 255
Gilles Leduc

Intérêt de la recherche de nitrite dans le diagnostic de l'infection urinaire chez l'enfant 261
Jean Labbé

Attitudes d'un groupe d'étudiants en médecine face à une demande d'aide psychologique 266
Ursula Streit-Forest

Les unités de soins palliatifs : une nouvelle approche chez les malades en phase terminale 276
S. Stachenko, Y. Whittaker et W. Spitzer

Feuille volante

La force de L'Union (morceaux choisis, 1873) 253

Bulletin de l'association des médecins de langue française du Canada 283

A tous ceux qui verront ces quelques lignes

Depuis plus d'un siècle, l'Union Médicale du Canada a paru mensuellement, sans interruption, grâce à l'appui des médecins francophones qui nous ont précédés. Comme nous vivons à une époque de statistiques, d'enquêtes et de sondages, tout se mesure non seulement le nombre de lecteurs d'une revue, mais même la façon dont ils la lisent. Les médecins francophones d'aujourd'hui doivent se sentir responsables de l'Union Médicale. La rédaction compte sur leur appui et leur demande de répondre avec diligence advenant qu'on leur adresse, au cours d'un sondage, un questionnaire sur les différentes revues médicales. Leurs réponses détermineront l'action des annonceurs et, par conséquent, le financement de l'Union Médicale. Que ceux qui connaissent et comprennent les problèmes que vivent, ici comme ailleurs, les revues médicales scientifiques sérieuses sensibilisent leurs confrères.

La rédaction

Renseignements importants sur les avantages de BLOCADREN* (maléate de timolol) pour réduire les risques de mortalité et de récidives d'infarctus chez les victimes d'un infarctus du myocarde

La toute dernière indication de BLOCADREN*

BLOCADREN*, un bêta-bloquant découvert au Canada, qui exerce un effet antihypertensif et antiangineux, s'est révélé efficace chez les patients qui ont survécu à la phase aiguë d'un infarctus du myocarde et dont l'état s'est stabilisé, pour réduire la mortalité d'origine cardio-vasculaire et les risques de récidives d'infarctus. Le traitement au moyen de **BLOCADREN*** a été amorcé entre le 7e et le 28e jour suivant la phase aiguë d'un infarctus du myocarde. Aucune donnée ne permet d'avancer que le traitement pourrait être bénéfique s'il était amorcé plus tard.

Les conclusions d'une étude de marque à long terme

Une étude multicentrique de trois ans, effectuée en Norvège, et à laquelle ont participé 1 884 sujets provenant d'une population de près de 1,3 million. Dans cette étude de marque, BLOCADREN* a réduit le taux global de mortalité de 39,4% et le taux de mort subite de 44,6%.

L'étude multicentrique de Norvège- des résultats à long terme

Au sujet de la réduction à long terme des risques de mortalité, les auteurs de l'étude ont déclaré ce qui suit: "L'écart de plus en plus important entre le taux cumulé de mortalité du groupe-timolol et celui du groupe-placebo au cours des 24 premiers mois, indique que l'effet protecteur du timolol s'est maintenu, à tout le moins, pendant cette période..."

Les bienfaits du timolol se sont manifestés indépendamment des critères suivants: âge, sexe, usage du tabac, traitement antihypertensif, traitement préalable aux bêta-bloquants, siège ou importance de l'infarctus.

Qu'est-ce que BLOCADREN* (maléate de timolol)?

BLOCADREN* est un inhibiteur non sélectif des récepteurs bêta-adrénergiques dépourvu d'activité sympathomimétique intrinsèque ou d'action anesthésique locale (activité stabilisatrice de la membrane) chez l'humain.

Le maléate de timolol est actuellement le seul bêta-bloquant offert sous forme de collyre pour réduire une pression intraoculaire trop élevée.

*®Marque déposée

"Les praticiens doivent, par conséquent, se demander s'ils peuvent se permettre de priver leurs patients des bienfaits possibles de Blocadren* pendant que se poursuit l'analyse des résultats de l'étude sur le timolol."

Mitchell, J.R.A., "Timolol after myocardial infarction: an answer or a new set of questions?", *Brit. Med. Jour., 282,* le 16 mai 1981, pp. 1565-1568 (citation traduite).

Frosst

Faites confiance à

BLOCADREN*

Un produit qui a fait ses preuves...
...c'est ça qui compte

CCPP
2-196-F

RENSEIGNEMENTS D'ORDONNANCE DANS L'ENCART PUBLICITAIRE DE BLOCADREN*

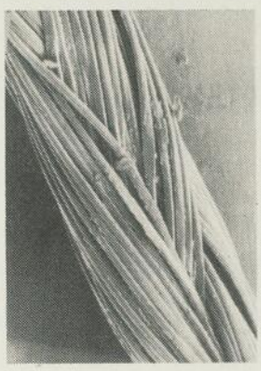
fondée en 1872

L'Union Médicale du Canada

Volume 111
Numéro 3
Mars 1982

Our front cover

Selection criteria of available sutures are presented by Guidoin and coll. to assist surgeons in making a rational choice among the different sutures. Our front page shows a scanning electron micrograph of one of these sutures.



Editorial

Sisyphe and Asklêpios 187
Marcel Cadotte

Continuing Medical Education

Prenatal Diagnosis of Genetic Disease during the Second Trimester of Pregnancy Part 1 : Indications 189
Louis Dallaire, Serge B. Melançon, Michel Potier, Marc Gagnon, Jacques Boisvert and Gilles Lortie

The Use of Gentamicin's Level 203
Denis Phaneuf, Richard Morisset and Carlos Vega

A Physiopathological Approach to Common Problems in Nephrology Part 1 : Renal Failure Index 209
Daniel Bichet

Refractory Hypertension 213
Tewfik Nawar

New Aspects of Oxygen Metabolism II. Functions of Free Radicals 223
Philippe Solal-Celigny and Michel Laviolette

The Treatment of Acute Alcohol Intoxication and Withdrawal 229
Marc Chassé and Julie Bruneau

Original Article

Mechanical and Structural Properties of Suture Used for Vascular Surgery 234
R. Guidoin, A. Cardou, D. Marceau, Y. Thériault, C. Gosselin and P. Blais

Communications and Correspondence

Histiocytosis X of the Lung : Clinical, Radiological and Functional Study ... 247
Marcel Julien and Gilles Blanchette

The Necessity of An Ethics Committee in a Research Center 255
Gilles Leduc

The Usefulness of Nitrite Strips in the Diagnosis of Urinary Infections in Children 261
Jean Labbé

Variation in Attitudes Toward Seeking Professional Psychological Help : An Exploration in a Sample of Medical Students...266
Ursula Streit-Forest

Palliative Care Units : A New Approach Toward the Care of Terminal Patients 276
S. Stachenko, Y. Whittaker and W. Spitzer

Bulletin de l'association des médecins de langue française du Canada 283

Tribune éditoriale

Marcel Cadotte

Sisyphe et Asklêpios

Selon la mythologie grecque, Sisyphe, père d'Ulysse, était le plus rusé d'entre les hommes. Il bâtit Corinthe et la paix y régna à un tel point qu'on l'accusa d'avoir enchaîné Thanatos, la Mort. On l'envia, puis le châtia. Aux Enfers, Sisyphe roulait éternellement sur une colline un énorme rocher qui toujours retombait avant d'atteindre la cime. Le mythe de Sisyphe symbolise la condition de l'homme voué à un travail pénible, à recommencer perpétuellement.

Asklêpios, autre personnage mythique, fut, selon le poète de l'Iliade, roi de Thessalie et médecin comme ses deux fils. Homère le considéra comme un héros et la légende populaire, peu à peu, le divinisa. On le dit fils d'Apollon et élève du centaure Chiron, fondateur et maître de la médecine. En raison de ses succès thérapeutiques, Asklêpios devint dieu de la médecine et on lui vouait un culte divin dans les asclêpieia. Les malades s'y rendaient et après l'avoir imploré, ils acceptaient une médication végétale, des bains, des massages ou même se soumettaient à une intervention chirurgicale. Longtemps après Asklêpios vint Hippocrate et, depuis deux millénaires, les disciples du dieu s'attaquent à la maladie et pourtant elle continue d'exister. Les grands fléaux vaincus — peste, variole, typhus — ont cédé la place à d'autres tout aussi graves. A chaque siècle, sa maladie. Au Moyen-Age correspond l'apogée des grandes épidémies, au siècle lumière celle de l'apoplexie, de l'obésité et de la goutte. Les romantiques et leur époque troublée trouvaient dans la tuberculose une source d'inspiration, quand les poètes et les musiciens eux-mêmes n'en souffraient pas. Aux maux du siècle du Roi Soleil, l'ère contemporaine a ajouté une montée phénoménale de la maladie cancéreuse liée au tabagisme, à la pollution, à l'industrialisation, aux radiations et aux perturbations de l'environnement.

Asklêpios aux Enfers et ses disciples sur terre auraient-ils reçu le même châtiment que Sisyphe ? Leur tâche se confondrait-elle à un mouvement perpétuel ? La médecine serait-elle condamnée à s'attaquer à la raison même de son existence, la maladie, sans jamais réussir à l'anihiler ? Pourtant, grandes sont ses victoires sur les maladies infectieuses, sur les anomalies métaboliques et endocriniennes qu'elle guérit ou mieux qu'elle prévient. Les médecins et les chirurgiens rivalisent d'audace et l'utopie d'antan devient pratique courante dans les hôpitaux. Et c'est à la médecine, en partie du moins, qu'on doit l'amélioration de la qualité de la vie. Toutefois, on rend actuellement son exercice de plus en plus difficile par des entraves à ses initiatives et à ses projets. A la pénible condition humaine à laquelle se confronte la médecine, le technocrate moderne ajoute obstacles, contraintes, empêchements. Il aurait avantage à méditer cette réflexion de Descartes : "S'il est possible de trouver quelque moyen qui rende communément les hommes plus sages et plus habiles qu'ils n'ont été jusques ici, je crois que c'est dans la médecine qu'on doit le chercher".

Malgré ses épreuves, la médecine, par ses recherches scientifiques et son art, doit continuer à tenter de briser un des liens qui unissent l'homme à Sisyphe et poursuivre sa marche millénaire vers l'absolu. Sous l'amoncellement de maux qui l'assaillent, elle aussi y trouvera l'espoir.



TOUTE LA PUISSANCE DE SEPTRA*

MAINTENANT SOUS FORME D'INFUSION I.V.

Septra pour Infusion est maintenant offert aux malades gravement atteints qui ne peuvent tolérer un traitement oral, mais qui ont besoin d'une action antibactérienne rapide et à large spectre. C'est un traitement de choix, fiable et efficace, qui a été éprouvé contre les infections suivantes:

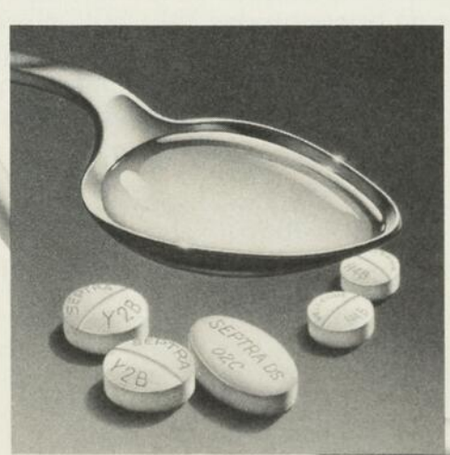
☐ Infections des voies respiratoires supérieures et inférieures, surtout la bronchite chronique ☐ Infections aiguës, rechutantes et chroniques des voies urinaires ☐ Urétrite gonococcique sans complication ☐ Infections des voies gastro-intestinales, y compris le choléra, la dysenterie bacillaire, la typhoïde et la paratyphoïde ☐ La pneumonie à *Pneumocystis carinii* ☐ Les infections des tissus cutanés et mous.

Septra pour Infusion offre à ces malades particuliers la puissance, l'efficacité et la faible incidence d'effets secondaires qui caractérisent si bien tous les produits Septra (Comprimés ou Suspension). Chaque ampoule de 5 mL de Septra pour Infusion devrait être diluée dans 125 mL de solution aqueuse de dextrose 5%.

SEPTRA*

(Chaque ampoule de 5 mL contient 80 mg de triméthoprime et 400 mg de sulfaméthoxazole)

POUR INFUSION



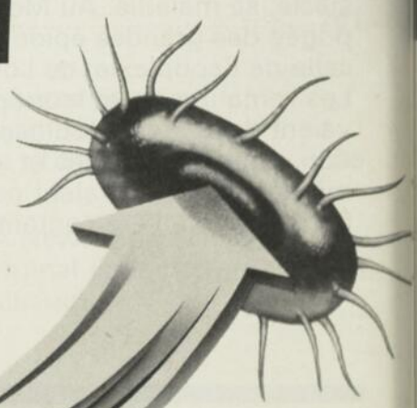
Également offerts

Comprimés SEPTRA
(80 mg de triméthoprime et 400 mg de sulfaméthoxazole).

Comprimés SEPTRA DS
(160 mg de triméthoprime et 800 mg de sulfaméthoxazole).

Comprimés pédiatriques SEPTRA
(20 mg de triméthoprime et 100 mg de sulfaméthoxazole).

Suspension pédiatrique SEPTRA
(chaque c. à thé de 5 mL contient 40 mg de triméthoprime et 200 mg de sulfaméthoxazole).



PAAB
CCPP

*Nom déposé W-1001

Renseignements therapeutiques à la page 202

DIVISION MÉDICALE WELLCOME
BURROUGHS WELLCOME INC.
LASALLE, QUÉ.

Le diagnostic prénatal des maladies génétiques *Partie I : les indications*

Louis Dallaire[1], Serge B. Melançon[1], Michel Potier[1], Marc Gagnon[2], Jacques Boisvert[3] et Gilles Lortie[4]

Résumé

Les auteurs discutent des indications d'amniocentèse dans les grossesses à risque génétique et également de situations adverses (médicaments, virus, examens radiologiques...) en rapport avec le développement foetal et de la conduite à suivre dans le mode d'évaluation génétique. La ponction du liquide amniotique lorsqu'indiquée se fait toujours sous échographie. Pour les patientes à rhésus négatif, on recommande l'administration d'un vaccin anti D. L'échantillon de liquide amniotique doit être conservé à 4°C si des délais de plus de quatre heures sont prévus avant la mise en culture des cellules. Une valeur anormale d'alpha foetoprotéines (AFP) dans le liquide amniotique n'est pas spécifique aux malformations du tube neutral : le diagnostic différentiel peut se compléter en mesurant le pouvoir de liaison de l'AFP à la concanavaline A et par le dosage de l'acétylcholinestérase. Si indiquée, l'étude des disaccharidases dans le liquide amniotique peut confirmer la présence d'une malformation intestinale obstructive ou d'une maladie rénale polykystique chez le foetus. Certains syndromes malformatifs peuvent être décelés à l'échographie : la ponction de liquide n'est complétée que pour une indication spécifique.

Le diagnostic prénatal, lors des grossesses à risque élevé pour une maladie génétique, permet d'évaluer l'état du foetus et de dépister des anomalies sévères incompatibles avec un développement normal. Le diagnostic prénatal des maladies génétiques a connu un essor considérable depuis la mise en application, en 1968, de l'amniocentèse ou ponction de liquide amniotique[1]. Des groupes de recherche canadien, américain et britannique[1,3,4] ont confirmé dès 1976 le bien fondé et la sécurité de cette nouvelle technique diagnostique développée à l'intérieur de services multidisciplinaires respectant une ligne de conduite stricte quant aux indications d'amniocentèse. Le rapport de la Conférence internationale tenue à Montréal[5] (1980) fait le point sur l'ensemble des travaux exécutés à l'échelle mondiale et sur les perspectives d'avenir dans le domaine. L'objet du présent travail est : 1° de faire le point sur la pratique actuelle du diagnostic prénatal dans notre milieu et 2° de résumer l'expérience de la section de génétique médicale au cours de la dernière décade.

L'évaluation clinique

Les patientes à risque sont soit déjà connues d'un service de génétique à la suite d'un premier accident gravidique, ou encore ont été identifiées par leur médecin traitant. Le dossier est soumis à la clinique de diagnostic prénatal et un rendez-vous est donné à 16 semaines après la date des dernières règles pour une évaluation génétique et une échographie pour confirmer l'âge gestationnel et l'amniocentèse si elle est alors indiquée.

1) Section de génétique médicale et Centre de recherche pédiatrique, Hôpital Sainte-Justine, Montréal.
2) Département d'obstétrique, Hôpital Sainte-Justine, Montréal.
3) Département de radiologie, Hôpital Sainte-Justine, Montréal.
4) Département de psychiatrie, Hôpital Sainte-Justine, Montréal.

Travail subventionné en partie par le CRM (MA-4741, MA-5163), le Réseau provincial de médecine génétique et la Fondation Justine Lacoste-Beaubien.

Tirés à part :
Docteur Louis Dallaire,
Centre de recherche pédiatrique,
Hôpital Sainte-Justine,
3175, chemin Sainte-Catherine,
Montréal, Québec, Canada
H3T 1C5

L'évaluation clinique permet de confirmer le bien-fondé de l'amniocentèse, de mettre en lumière d'autres facteurs génétiques qui pourraient influencer le développement foetal, de compléter chez les conjoints des examens complémentaires de dépistage et de prendre connaissance des dossiers antérieurs (rapports d'autopsie, etc.) qui pourraient modifier l'évaluation du risque génétique pour la grossesse en cours.

Échographie foetale (ultrasons)

L'échographie foetale est réalisée grâce à des appareils de type à image statique ou en temps réel. L'examen précède toujours l'amniocentèse pour la confirmation de l'âge gestationnel et l'évaluation globale du foetus. La ponction de liquide amniotique lorsqu'indiquée se fait toujours sous échographie : à cet âge de la grossesse, les déplacements du foetus sont fréquents et les lacs de liquide amniotique sont de forme et volume très variables.

L'utilité primordiale de l'échographie est de localiser le placenta, d'apprécier le volume du liquide amniotique et de mesurer le diamètre bipariétal du foetus pour établir l'âge foetal. Un examen plus attentif donne des renseignements très utiles sur les mouvements du foetus, le cordon, la configuration crânienne, les ventricules cérébraux, le thorax, les battements cardiaques, le tube digestif, les reins, la vessie, les extrémités. Dans les grossesses gémellaires, on tente de délimiter s'il s'agit d'une grossesse mono ou diamniotique ; deux ponctions sont alors réalisées si les cavités distinctes sont facilement accessibles. Si un des foetus est normal, la grossesse pourrait se poursuivre jusqu'à terme. Plusieurs lésions dont les suivantes (fig. 1 à 4) peuvent être décelées entre la 16e et la 20e semaine de grossesse, soit les malformations crâniennes ou cérébrales, les hygromas kystiques, les encéphalocèles, les malformations rachidiennes et costales sévères, les phocomélies, les omphalocèles et gastrochisis, les téra-

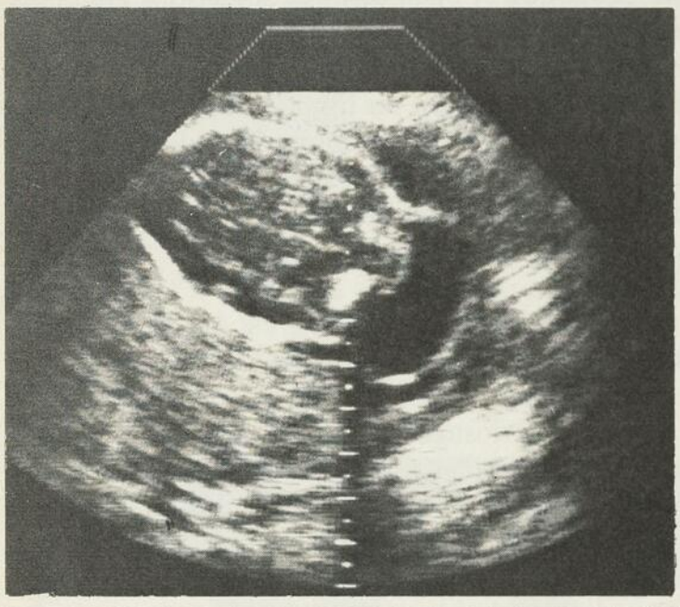


Figure 1 — Méningocèle cervicale à 19 semaines de grossesse.

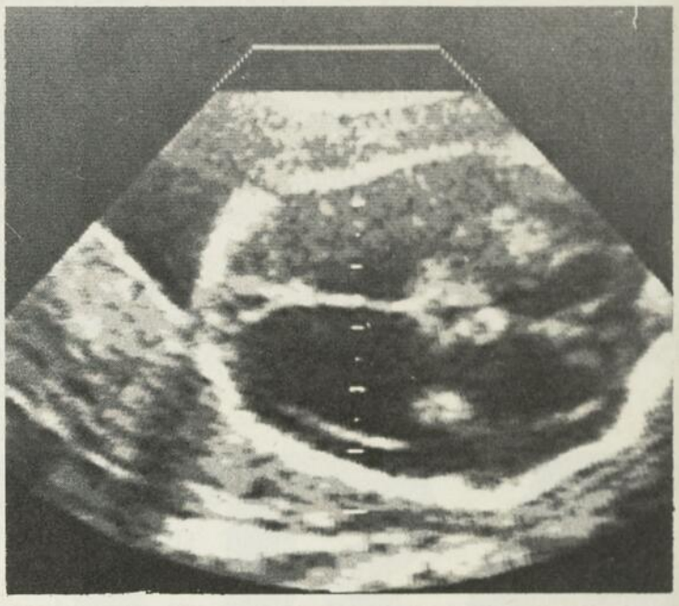


Figure 2 — Dilatation ventriculaire avec diamètre bipariétal normal à 22 semaines de grossesse.



Figure 3 — Encéphalocèle à 16 semaines de grossesse.

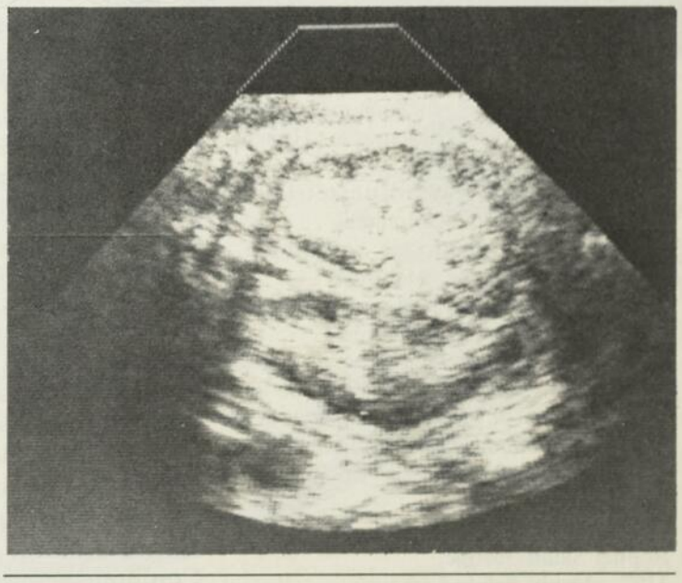


Figure 4 — Maladie rénale polykystique à 19 semaines de grossesse.

tomes, les hernies diaphragmatiques et par déduction : les atrésies du tube digestif, les agénésies et maladies kystiques rénales. Face à l'apparition généralement tardive de l'hydrocéphalie isolée, des échographies sériées à 16, 19 et 23 semaines sont recommandées pour établir la courbe de croissance du diamètre biparietal et le rapport du diamètre des ventricules cérébraux et du cortex.

Les valeurs du diamètre biparietal et les âges correspondant de grossesse sont sujets à des variations d'un département d'échographie à un autre et il est recommandé d'utiliser toujours la même échelle en fonction des appareils disponibles et de l'interprétation de l'échographiste. Le tableau I reproduit les valeurs utilisées à la section d'échographie de l'Hôpital Sainte-Justine pour déterminer l'âge gestationnel à partir du diamètre biparietal de la tête foetale.

Tableau I

Âge foetal par la mesure du diamètre biparietal.

mm	Âge en semaines	variations	mm	Âge en semaines	variations
21		12.0	41	17.9	16.5 à 19.3
22	12.7	12.2 à 13.2	42	18.2	16.6 à 19.8
23	13.0	12.4 à 13.6	43	18.5	16.8 à 20.2
24	13.2	12.6 à 13.8	44	18.8	16.9 à 20.7
25	13.5	12.9 à 14.1	45	19.1	17.0 à 21.2
26	13.7	13.1 à 14.3	46	19.4	17.4 à 21.4
27	14.0	13.4 à 14.6	47	19.7	17.8 à 21.6
28	14.3	13.6 à 15.0	48	20.0	18.2 à 21.8
29	14.6	13.9 à 15.2	49	20.3	18.6 à 22.0
30	14.8	14.1 à 15.5	50	20.6	19.0 à 22.2
31	15.1	14.3 à 15.9	51	20.9	19.3 à 22.5
32	15.3	14.5 à 16.1	52	21.2	19.5 à 22.99
33	15.6	14.7 à 16.5	53	21.5	19.8 à 23.2
34	15.9	15.0 à 16.8	54	21.9	20.1 à 23.7
35	16.2	15.2 à 17.2	55	22.2	20.4 à 24.0
36	16.4	15.4 à 17.4	56	22.5	20.7 à 24.3
37	16.7	15.6 à 17.8	57	22.8	21.1 à 24.5
38	17.0	15.9 à 18.1	58	23.2	21.5 à 24.9
39	17.3	16.1 à 18.5	59	23.5	21.9 à 25.1
40	17.6	16.4 à 18.8	60	23.9	22.3 à 25.5

La qualité des échantillons et le transport

Il est essentiel que la ponction de liquide amniotique soit non traumatique. De 20 à 30 ml de liquide sont prélevés et gardés dans des tubes stériles, secs et hermétiques. La présence de sang foetal ou maternel compromet de beaucoup le succès de la culture des cellules amniotiques par agglutination et perte des cellules viables. Le risque d'erreur augmente également si des leucocytes ou fibroblastes maternels se divisent in vitro. Une fois l'échantillon prélevé, le culot cellulaire obtenu après la centrifugation est immédiatement mis en culture, le surnageant pouvant être utilisé pour la mesure des AFP et autres dosages biochimiques selon la nature de la maladie recherchée. Les cellules viables qui représentent moins de 10% des éléments cellulaires adhèrent à la paroi d'une boîte de culture et les autres sont éliminées graduellement avec les changements du milieu nutritif utilisé soit le MEM (Minimum Essential Medium) auquel on ajoute 20% de sérum de veau foetal.

L'échantillon de liquide amniotique doit être conservé à 4°C si des délais de plus de quatre heures sont prévus avant la mise en marche des manipulations. Il faut à tout prix éviter les écarts de température, surtout si le liquide est prélevé dans un centre hospitalier éloigné. Dans le transport (avion, camion, sac postal, autobus), les échantillons sont généralement soumis à des températures extrêmes (congélation ou température très élevée) et le culot cellulaire est inutilisable. Nous avons déjà démontré[6] que les cellules amniotiques peuvent conserver leur viablité à 4°C pendant plusieurs jours mais qu'elles se détériorent rapidement autrement. Il est donc recommandé de communiquer avec le laboratoire avant de pratiquer une amniocentèse pour s'assurer que la livraison sera effectuée durant les heures ouvrables pour éviter les délais du processus d'analyse. En moyenne, 14 jours sont requis pour obtenir une multiplication cellulaire suffisante pour préparer les lames microscopiques sur lesquelles on recherchera les cellules en métaphase. Une semaine de plus est requise pour l'analyse des mitoses. Pour les mesures enzymatiques, la culture cellulaire est d'une durée de 3 à 5 semaines pour atteindre une quantité suffisante de protéines pour compléter les études.

Les malformations du tube neural sont dépistées par l'échographie et le dosage des AFP dans le liquide amniotique et le sérum maternel. Le diagnostic prénatal est indiqué (a) chez les mères qui ont donné naissance à un enfant porteur d'un spina bifida, anencéphalie ou encéphalocèle, (b) si un des parents est lui-même porteur d'une anomalie, (c) lorsqu'il y a une histoire familiale de malformation du tube neural.

L'alpha foeto-protéine (AFP)

Cette protéine constitue 20% du sérum foetal. Son poids moléculaire est de l'ordre de 70,000. On la retrouve normalement dans le liquide amniotique à des concentrations variables atteignant des valeurs maxima vers la 14e semaine de grossesse et une valeur basse constante de la 20e semaine jusqu'à la fin de la grossesse. L'alpha foeto-protéine du liquide amniotique est d'origine foetale et au moins deux fractions distinctes peuvent être identifiées : une provenant du foetus lui-même et l'autre de la membrane amniotique, mais elles augmentent graduellement dès la 18e semaine de grossesse. Les mesures d'AFP pour fins de diagnostic sont généralement utiles à 16 semaines pour le liquide amniotique et à 18 semaines pour le sérum maternel. Dans les malformations ouvertes du tube neural et les défauts de fermeture de la paroi abdominale, les AFP transsudent rapidement vers la cavité amniotique et leur concentration augmente au niveau du liquide amniotique et du sérum maternel. D'autres troubles foetaux (souffrance ou mort foetale, lyse cellulaire, lésion kystique à paroi cutanée mince, choriohémangiome) s'accompagnent également d'une augmentation d'AFP. Le test de captation par la concanavaline A et le dosage de l'acétylcholinestérase, une enzyme spécifique au liquide céphalo-rachidien, permettent de préciser l'origine des AFP dans les cas douteux[7,8].

La foetoscopie

Le foetoscope est un instrument qui permet de visualiser le foetus, de prélever du sang (50 à 500µl) du cordon ou au niveau de la plaque chorionique et d'obtenir une biopsie cutanée suivant les indications. L'instrument a un diamètre de 1.7 à 3.8 mm selon qu'il est muni ou non d'une tubulure à prélèvements. Les fibres optiques assurent la luminosité et une caméra peut être ajustée à l'oculaire. L'intervention réalisée en salle d'opération demande une stricte aseptie, une anesthésie locale, une sédation de la patiente et des soins post-opératoires pour prévenir les complications les plus fréquentes, soit les contractions utérines, les amniotites et la rupture des membranes. Les risques de complications majeures varient suivant les auteurs mais sont de l'ordre de 5 à 10% dans les meilleures conditions. La liste des indications justifiant une foetoscopie est courte : on considère qu'elle est utile pour les hémoglobinopathies (thalassémie, anémie falciforme, hémophilie classique), certaines maladies des phanères (épidermolyse bulleuse, ichthyose) et d'autres syndromes se manifestant par des malformations des extrémités (Laurence Moon Biedl Bardet). Le dépistage de la fissure labiale est toujours possible mais peu justifiable. L'évaluation d'une lésion du tube neural peut généralement se faire avec un risque moindre par l'échographie et le dosage des alpha foetoprotéines et de l'acétylcholinestérase dans le liquide amniotiqe. Si des recherches permettent la fabrication d'un appareil de diamètre plus restreint, la foetoscopie pourra alors être utilisée plus fréquemment pour examiner le foetus et obtenir des prélèvements sanguins ou biopsies cutanées qui faciliteront de beaucoup les épreuves diagnostiques en réduisant le temps de culture cellulaire et en permettant d'analyser les tissus (leucocytes, hématies, muscles) non disponibles par amniocentèse.

Discussion

Situations adverses durant la grossesse

Le clinicien doit faire face à une foule de situations qui ne sont pas toujours faciles à résoudre lors de la visite de la patiente. Les plus fréquentes sont mentionnées dans le tableau II et nous tenterons de donner pour chacune d'elles la conduite à suivre. Pour toutes les grossesses considérées à risque pour les raisons énoncées plus bas, nous recommandons quand même une échographie à la 16e semaine de grossesse et un dosage des AFP sériques de la mère.

Les *examens radiologiques (I)* prescrits à la suite de troubles gastro-intestinaux, urinaires ou squelettiques n'influencent généralement pas le développement foetal. Les groupes de diagnostic prénatal s'entendent pour recommander une amniocentèse exclusivement lorsque des examens radiologiques multiples auraient pu être faits dans les heures qui ont précédé ou suivi la conception. Une dose massive de radiations engendrerait une mort des cellules et la non-viabilité de l'oeuf. Des radiations ionisantes qui auraient un effet cellulaire isolé ne pourraient, alors que la multiplication cellulaire est avancée, donner aucun syndrome décelable par l'étude chromosomique foetale. Donc, en règle générale, les patientes peuvent être rassurées si la grossesse a un déroulement normal au second trimestre.

La *consanguinité (II)* entre les époux accroît de 1 à 2% le risque de syndrome héréditaire chez le foetus. Si les époux sont hétérozygotes pour une maladie spécifique et que des tests peuvent être faits sur les cellules du liquide amniotique pour dépister une déficience enzymatique, l'amniocentèse est indiquée. Ceci généralement présuppose une histoire familiale positive de maladie métabolique héréditaire. Dans la plupart des cas cependant, il s'agit d'une première grossesse, sans histoire familiale d'erreur innée du métabolisme et aucune investigation prénatale ne peut être complétée. Dans certaines circonstances, si une population à risque a été identifiée, une amniocentèse pourrait être indiquée, par exemple, la tyrosinémie dans la région du Saguenay-Lac St-Jean.

Les *maladies infectieuses (III)* bien que relativement rares durant la grossesse retiennent l'attention des praticiens et sont très souvent la source de problèmes dont la solution nous échappe. Deux syndromes malformatifs sont pourtant bien décrits dans la rubéole et la toxoplasmose maternelles. À noter que le risque d'atteinte foetale dans la rubéole maternelle est de 90% durant le deux premiers mois. Ce pourcentage diminue à 4% à la fin de la grossesse. Pour la toxoplasmose le risque est moindre et le foetus risque d'être atteint surtout durant la phase active de la maladie, même si les manifestations ne sont pas évidentes chez la mère. Pour ce qui est du cytomégalovirus, il peut ou non entraver le développement foetal : le virus en effet peut être retrouvé dans l'urine de nouveaunés normaux. Le diagnostic prénatal est impossible dans ces cas.

Les virus de la variole, poliomyélite, oreillons, coxsackie, écho, hépatite virale, mononucléose infectieuse, rougeole semblent moins dommageables pour le foetus et aucune investigation foetale ne peut être réalisée dans les atteintes maternelles.

On a attribué des avortements spontanés et des morts foetales à ces virus et à quelques cas de manifestations cutanées et d'encéphalite lors d'infections gravidiques tardives. Finalement, dans les cas de varicelle, nous tentons d'identifier le virus dans les cellules du liquide amniotique ou encore dans le liquide lui-même. A ce jour la littérature fait mention de 4 cas de varicelle maternelle associés à des lésions cutanées foetales et à un retard de croissance, mais la preuve d'un syndrome spécifique n'a pas encore été faite. On poursuit quand même les investigations à partir du prélèvement de liquide amniotique obtenu à la 16e semaine de grossesse, tout en reconnaissant que l'infection maternelle survenue parfois plusieurs semaines auparavant n'aura laissé aucune trace d'atteinte virale chez le foetus. L'herpès simplex a fait l'objet d'études poussées récemment à la suite d'une recrudescence de virémies dans la population adulte. La conduite à tenir ici est d'éviter d'accoucher une patiente au moment d'une atteinte virale aiguë surtout s'il s'agit d'herpès génital type II.

Tableau II

Situations adverses qui peuvent se présenter avant ou durant la grossesse.

I	Les examens radiologiques
II	La consanguinité
III	Les maladies infectieuses
IV	Les drogues hallucinogènes
V	L'hormonothérapie
VI	Les antibiotiques et les anticonvulsivants
VII	Le diabète maternel
VIII	Anesthésie générale
IX	Anxiété maternelle
X	Avortements multiples antérieurs
XI	Âge paternel avancé

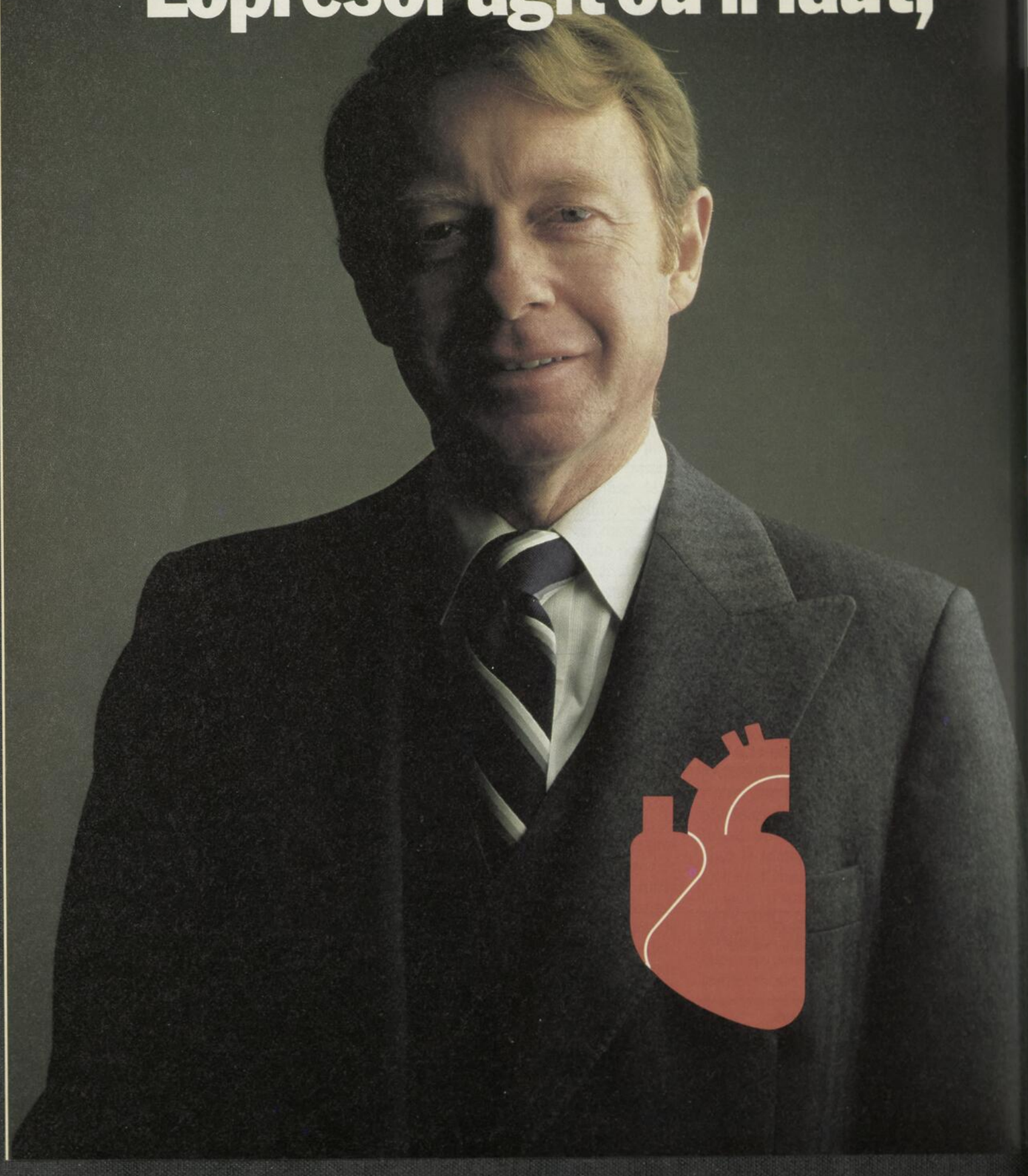
Tableau III

Risques de malformations foetales dans les maladies infectieuses et la vaccination durant la grossesse.

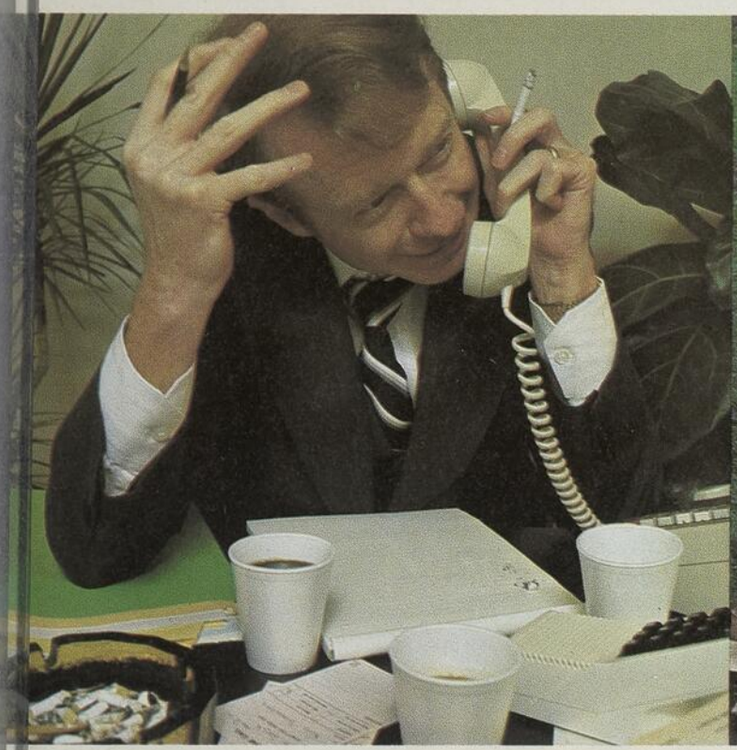
		Investigations		
Agents infectieux	**Embryopathies**	**Sérum maternel**	**Liquide amniotique**	**Vaccination préventive**
Choléra	Aucune connue	—	—	Si séjour prévu en Asie ou Afrique. Avortements notés si réactions secondaires sévères.
Coqueluche	Aucune connue	—	—	Avortement si réactions secondaires sévères.
Coxsackie	Rares cas de microcéphalie retard psycho-moteur, cardiopathies	Sérologie et recherche virale	—	—
Cytomégalovirus	Rares cas de microcéphalie et retard psycho-moteur (souvent la symptomatologie maternelle est peu marquée)	Sérologie et recherche virale	—	—
Diphtérie	Aucune — avortement si mère très malade	Investigations et traitement usuels	—	L'administration d'antitoxine n'est pas associée à des malformations
Écho	?	Sérologie et recherche virale	—	—
Fièvre jaune	?	Sérologie	—	Préférable de vacciner au second trimestre de la grossesse.
Hépatite virale A	?	Sérologie	—	—
Hépatite virale B	Prématurité	Sérologie et recherche virale	—	—
Herpès I	Rares cas d'encéphalite, cataracte, microphtalmie	Sérologie et recheche virale	—	—
Herpès II	Encéphalite si herpès génital transmis à l'accouchement	Sérologie et recherche virale	—	—
Influenza	Aucun syndrome ou malformation décrits	—	—	Vaccination selon les indications
Mononucléose infectieuse	Aucun syndrome ou malformation décrits	Sérologie	—	—
Oreillons	Effets inconnus	Sérologie et recherche virale	—	Il est préférable de ne pas vacciner, les effets sur le foetus sont inconnus.
Polio	Aucune malformations associée. Possibilité de polio à formes légères chez nouveau-né si l'atteinte maternelle au dernier trimestre.	Sérologie et recherche virale	—	Aucun danger évident relié à la vaccination
Rage	?	Sérologie Recherche de l'antigène	—	N'a être utilisée que dans les cas présumés de rage chez l'animal. Réactions allergiques et neurologiques chez la mère atténuées par l'utilisation du nouveau vaccin.
Rubéole	Microcéphalie, cataracte, cardiopathie, surdité	Sérologie et recherche virale	Recherche des inclusions dans cellules du liquide amniotique (peu recommandée)	Non recommandée chez la femme adulte sauf si la preuve est faite qu'elle n'est pas enceinte et ne le sera pas pour deux mois.
Rougeole	Microcéphalie	Sérologie et recherche virale	—	—

▶ page 196

En raison de sa cardiosélectivité Lopresor agit où il faut,



quand il faut.





Dans l'hypertension:

À l'encontre des diurétiques, le Lopresor protège le cœur de la stimulation sympathique. Il en résulte que le Lopresor abaisse la tension artérielle et contrôle les fluctuations de la pression sanguine jour et nuit.

- ☐ En atténuant les réponses pressives aux activités normales de la journée.
- ☐ En maîtrisant les hausses de la tension artérielle provoquées par l'exercice dynamique.

LOPRESOR® (tartrate de métoprolol)

Un bêta-bloquant cardiosélectif.

Élément important de tout traitement antihypertensif.

Geigy
Dorval, Québec H9S 1B1

G-0065

PAAB
CCPP

Renseignements thérapeutiques à la page 263

Les virus de l'influenza sont très répandus : aucun syndrome malformatif foetal n'est rattaché à cette infection et aucune précaution particulière n'est suggérée à la mère.

Donc, lors d'infections virales maternelles, les études sérologiques s'imposent pour l'identification virale, la mesure des anticorps durant la phase active de la virémie et l'administration préventive de gamma globuline dans les cas de rubéole maternelle, d'hépatite virale et de varicelle. La ponction de liquide amniotique n'est pratiquée à l'heure actuelle que dans les cas de varicelle, mais son utilité n'a pas encore été reconnue. Les effets secondaires des vaccinations préventives sont traités dans le tableau III.

Les *drogues hallucinogènes (IV)* (LSD, marijuana, hashich, cocaïne, morphine, héroïne) ont un effet majeur sur la santé de la mère : les infections à répétition, la malnutrition, les hépatites durant la grossesse sont à craindre et pourraient influencer beaucoup plus le développement foetal que la prise de drogues. Bien que la littérature fasse mention de malformations foetales chez des nouveau-nés de mères s'adonnant à certaines drogues, aucune anomalie spécifique n'a encore été reliée à l'une ou l'autre des substances naturelles ou chimiques connues. Le syndrome d'éthylisme foetal constitue par contre une entité particulière assez bien documentée.

L'*hormonothérapie (V)* maternelle sous forme d'oestrogènes ou d'androgènes, d'inhibiteurs ou stimulateurs d'ovulation, de cortico-stéroïdes prescrits pour des maladies systématiques peut avoir des effets secondaires néfastes sur le foetus. Ces effets se manifestent dans le développement des organes génitaux externes sous forme de masculanisation ou de féminisation ou se traduisent par un retard dans la migration des bourgeons de la face prédisposant aux fissures labiale ou palatine. Le risque théorique est cependant minime et jusqu'à maintenant aucune des patientes suivies prospectivement à notre clinique n'a donné, dans de telles circonstances, naissance à un enfant atteint de malformation : aucune interruption de grossesse ne fut envisagée et aucune amniocentèse n'a été pratiquée.

L'*antibiothérapie et les anticonvulsivants (VI)*. L'antibiothérapie elle-même n'est plus incriminée dans la naissance de foetus atteints d'anomalies dentaires ou de surdité, comme ce fut le cas il y a quelques années avec l'administration de tétracycline ou de streptomycine au premier trimestre de la grossesse. Dans les infections sévères, l'agent (bactérie ou virus) serait plus à craindre que le traitement lui-même. Un traitement prompt et efficace est recommandé. Les niveaux sériques d'anticonvulsivants doivent être maintenus sous le seuil toxique décrit.

Le *diabète maternel (VII)* non contrôlé est parfois associé à des malformations caudales telles l'absence de sacrum ou des malformations rachidiennes, et encore à des cardiopathies et des problèmes métaboliques chez le nouveau-né. A l'échographie, l'hypertrophie du placenta est souvent un signe caractéristique d'un diabète évolutif. Aucune analyse du liquide amniotique ne peut nous permettre un pronostic sur le développement foetal. Les anomalies du tube neural peuvent être dépistées au même titre que les autres grossesses à risque pour ce type d'anomalie par échographie et mesure des AFP.

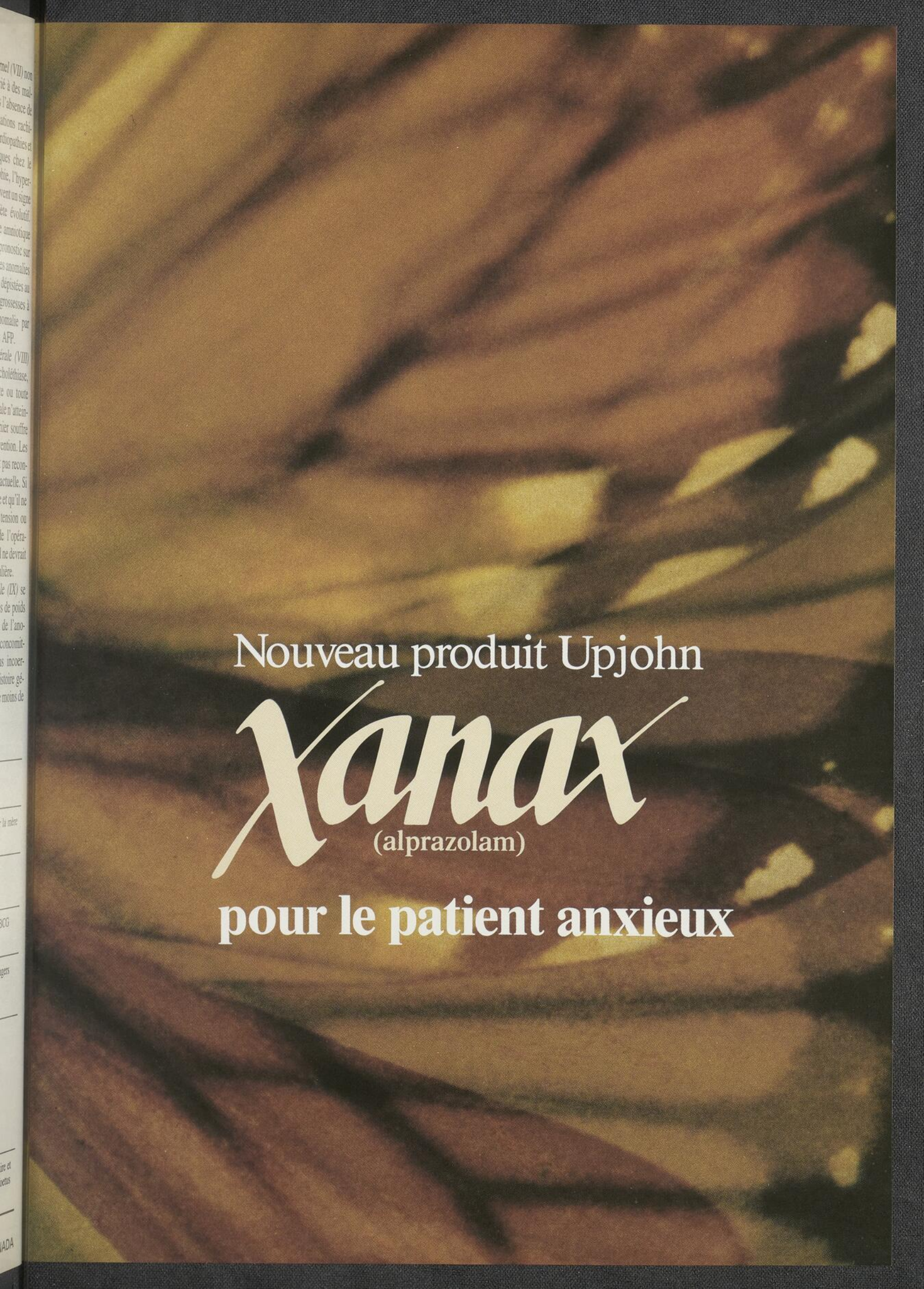
L'*anesthésie générale (VIII)* d'une patiente opérée pour choléthiase, kyste ovarien, appendicite ou toute autre intervention chirurgicale n'atteindra le foetus que si ce dernier souffre d'anoxie au cours de l'intervention. Les agents anesthésiants ne sont pas reconnus comme nocifs à l'heure actuelle. Si la patiente est bien oxygénée et qu'il ne se produit pas de chute de tension ou d'hémorragie sévère lors de l'opération, le développement foetal ne devrait subir aucune atteinte particulière.

L'*anxiété maternelle (IX)* se traduit souvent par des pertes de poids importantes, de l'insomnie, de l'anorexie qui souvent aussi sont concomittents avec des vomissemens incoercibles. Si la patiente a une histoire génétique négative et est âgée de moins de

▶ page 201

Suite du tableau III

Syphilis	Avortement, mort in utéro — Syndrome de Syphilis congénitale	Sérologie et traitement précoce	—	—
Tétanos	Aucune connue	Recherche du bacille au niveau de la plaie	—	Aucun danger à vacciner la mère durant la grossesse
Toxoplasmose	Microcéphalie, hydrocéphalie, retard mental	Sérologie	—	—
Tuberculose	Aucune connue	Investigation et traitement usuels	—	Réaction secondaires au BCG
Typhoïde	Aucune connue	—	—	Vacciner que dans les dangers d'épidémie. Réactions secondaires.
Varicelle	Rares cas de microcéphalie, et de lésions cutanées chez le nouveau-né de mères ayant fait la varicelle durant la grossesse. Risque probablement minime.	Sérologie et recherche virale	A l'heure actuelle, on prélève du liquide amniotique pour recherche des inclusions cellulaires et identification virale par microscopie électronique. La culture est tentée pour identification du virus.	—
Variole	Aucune connue mais vaccine foetale déjà décrite	Recherches virales		Danger de réaction secondaire et de vaccine foetale chez le foetus de mère non immunisée


Nouveau produit Upjohn
Xanax
(alprazolam)
pour le patient anxieux

la promesse de

Xanax

(alprazolam)

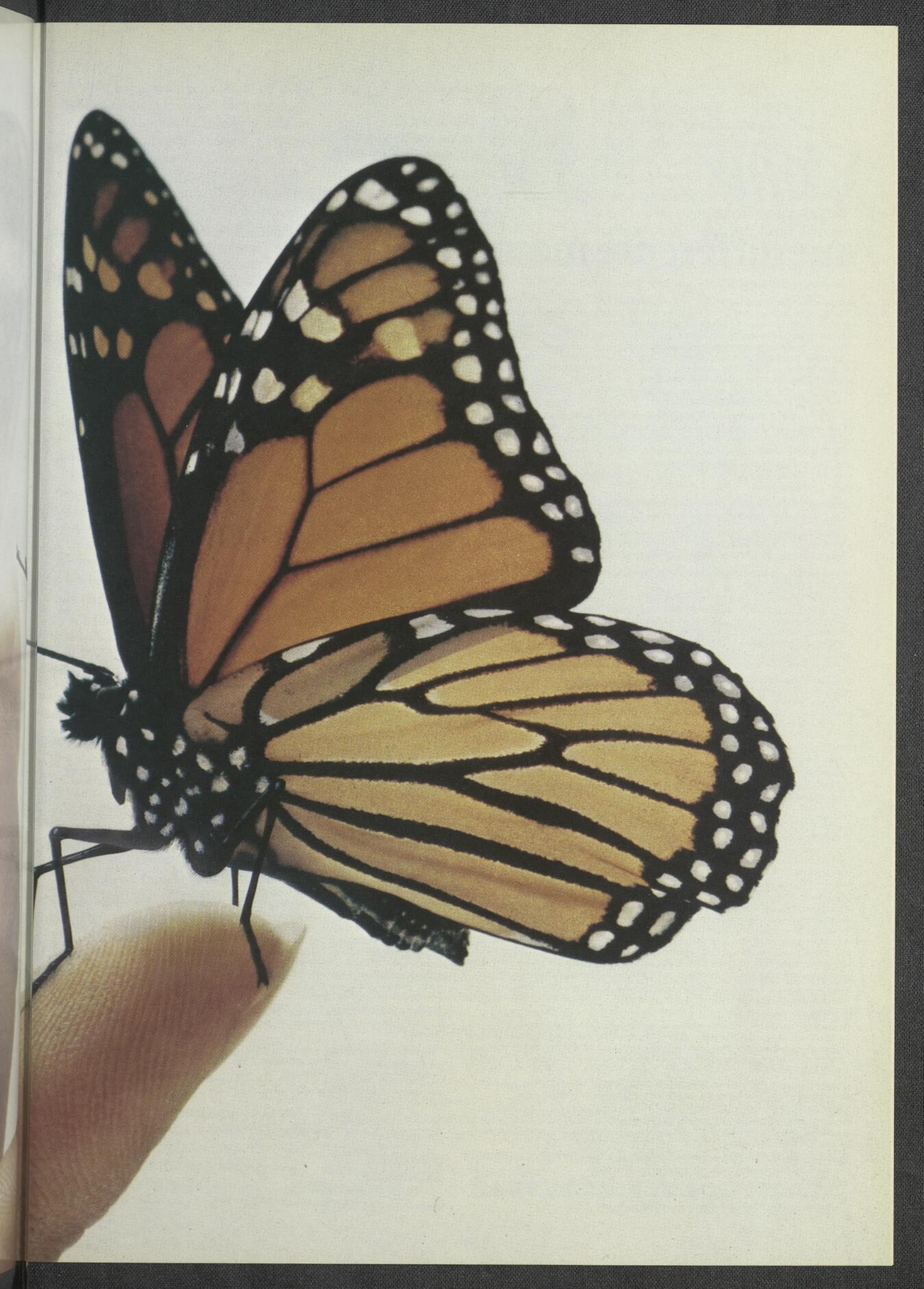
une différence mesurable

pour le patient anxieux

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

UN PRODUIT DE LA RECHERCHE
Upjohn
SUR LE SNC





Xanax comprimés
(alprazolam)



une différence mesurable

Renseignements thérapeutiques

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Réactions défavorables moins souvent rapportées, et données ci-bas, par catégorie:

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

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

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

Musculo-squelettiques: Spasmes musculaires, faiblesse musculaire.

Cardio-vasculaires: Hypotension, palpitations, tachycardie.

Dermatologiques: Prurit, rash.

Génito-urinaires: Incontinence, changement de la libido.

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

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

Divers: Glycémie augmentée ou abaissée.

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

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

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

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

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

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

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

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

Présentation: Xanax (alprazolam) est présenté sous forme de comprimé ovoïde sécable: 0.25 mg (blanc) et 0.5 mg (pêche), en flacons de 100 et de 1000. Xanax est un médicament de l'Annexe F (sur ordonnance seulement).

Monographie envoyée sur demande. CF 1756.2

UN PRODUIT DE LA RECHERCHE
Upjohn
SUR LE SNC

8201 MARQUE DÉPOSÉE: XANAX CF 1845.2

MEMBRE ACIM

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

PAAB CCPP

35 ans, aucune amniocentèse ne peut être faite pour la rassurer. Une ponction de liquide amniotique équivaudrait alors à poser un geste médical à risque plus grand à moins que l'évolution de la grossesse et l'échographie laissent planer un doute sur l'intégrité du foetus.

Une *histoire d'avortements (X)* antérieurs sous forme de fausses-couches au premier trimestre ou de morts foetales de cause inconnue à une période plus avancée ne constitue pas une indication d'amniocentèse. Mieux vaut s'abstenir d'intervenir à moins qu'il soit bien démontré que le(s) foetus antérieur(s) était(ent) atteint(s) d'une aberration chromosomique. L'amniocentèse est contre-indiquée si la patiente a tendance à avoir des contractions utérines ou si les pertes foetales antérieures étaient dues à un décollement placentaire ou à une insuffisance du col. Il est toujours prudent dans les cas d'avortements à répétition (deux ou plus) de compléter l'examen du caryotype des conjoints pour éliminer chez l'un ou l'autre une translocation chromosomique équilibre.

L'*âge paternel avancé (XI)* n'a pas de limites précises. La physiologie de la reproduction chez l'homme diffère de celle de la femme : chez l'homme, les spermatozoïdes sont renouvelés à tous les 72 jours alors que chez la femme le bagage ovulaire est présent à la naissance et les cellules au repos complètent leur seconde division méiotique lors de l'ovulation de la puberté à la ménopause. Le vieillissement cellulaire prédisposerait à la non-disjonction.

Quelle est donc la règle à suivre lorsque le père est âgé et la mère a moins de 35 ans ? Celle proposée par Hook[9] semble jusqu'à maintenant la plus réaliste. Il est démontré que l'âge paternel avancé peut influencer la non-disjonction chromosomique au niveau des gamètes mâles surtout après 55 ans. Le facteur d'augmentation du risque est de 1% par année d'âge au-dessus de l'âge maternel. Une femme âgée de 21 ans mariée à un homme de 56 ans aurait un risque de donner naissance à un enfant atteint de trisomie 21 de 0.75/1000 au lieu de 0.50/1000 à âge égal. Si la femme a 31 ans et l'homme 56, le risque passe de 1.0/1000 (0.1%) à 1.3/1000. Donc les circonstances justifiant un diagnostic prénatal pour âge paternel avancé seraient plutôt rares si l'on accepte 1% comme risque minimum pour étudier le caryotype foetal.

Les hémoglobinopathies

La foetoscopie permet l'aspiration de cellules rouges foetales dans les cas de grossesse à risque pour une thalassémie ou une anémie falciforme (Hb/S). La majorité des familles à risque pour ces deux maladies sont d'origine méditerranéenne. Dans notre milieu, les populations grecques et italiennes sont les plus touchées ; en effet environ un individu sur25 est hétérozygote et un enfant sur 4000 susceptible d'être atteint d'une des deux maladies dans les unions de conjoints de même origine ethnique. L'étude de la biosynthèse de l'hémoglobine chez le foetus permet le diagnostic des anomalies de la chaîne bêta. L'absence de chaîne β^A dans l'anémie drépanocytaire et la diminution de la synthèse de la chaîne bêta dans la thalassémie confirment les diagnostics[10].

L'expérience des populations américaines à risque, en particulier de la région de Washington, nous dicte que ces gens n'aiment pas recourir au diagnostic prénatal lorsque les parents sont des hétérozygotes confirmés. La prévention prémaritale qui permet aux jeunes de connaître leur génotype a plus de chance de succès dans la limitation des naissances anormales. Il en demeure que le développement de la foetoscopie pourra être d'une certaine utilité dans le diagnostic prénatal des hémoglobinopathies. Quant au traitement, il demeure toujours palliatif mais on peut dans une certaine mesure, à l'heure actuelle, prévenir les complications majeures précoces de la thalassémie et de l'anémie falciforme.

L'échographie, examen de routine

La disponibilité de l'échographie pour toutes les femmes enceintes à 16-17 semaines de grossesse permet de dépister la majorité des anencéphalies, des encéphalocèles et des syndromes de malformations multiples sévères, tels le gastrochisis souvent associé à d'autres anomalies squelettiques. Cependant, il est peu probable qu'un spina bifida soit décelé à moins qu'un examen attentif de la colonne lombosacrée du foetus soit fait par un échographiste compétent. Des mesures préventives devraient donc comprendre le dosage des AFP du sérum maternel chez toute femme enceinte à 17 semaines de grossesse. Les grossesses à risque devraient être dirigées vers une clinique de diagnostic prénatal.

Lorsqu'une malformation majeure du tube neural est dépistée à l'échographie (anencéphalie, dysraphisme, encéphalocèle) au second trimestre de la grossesse, il n'est pas essentiel de ponctionner le liquide amniotique avant l'interruption de la grossesse. Le dosage des AFP sériques doit cependant être fait. L'amplitude des valeurs anormales d'AFP du liquide amniotique ne sert pas de critère de sévérité des lésions neurologiques dans les formations du tube neural.

Examens complémentaires

Depuis 1975 où les activités de plusieurs disaccharidases (maltase, sucrase, tréhalase, palatinase, turanase, lactase et cellobiase) ont été détectées dans le liquide amniotique[11], des progrès importants ont été réalisés dans la compréhension de l'origine de ces enzymes et dans leur utilisation en clinique. L'intestin foetal est une source importante de disaccharidases où elles sont associées aux bordures en brosse des cellules épithéliales. Les activités disaccharidasiques du liquide amniotique sont maximales vers la 17e semaine de gestation, puis chutent brusquement jusqu'à des niveaux très faibles après 21 semaines. À la suite de l'accumulation du méconium dans le côlon foetal (entre 18 et 21 semaines), il semble que les disaccharidases ne soient plus rejetées en quantités importantes dans la cavité amniotique. De même, lorsqu'il y a une obstruction intestinale avant 21 semaines (imperforation anale, atrésie duodénale ou atrésie multiple), les disaccharidases sont absentes ou en quantité très faible dans le liquide amniotique[12]. Sur le plan clinique, c'est probablement là que réside le plus grand intérêt des disaccharidases surtout dans la détection des formes héréditaires de l'atrésie multiple[13]. Des résultats positifs peuvent toujours être confirmés par l'échographie et l'étude du tractus gastrointestinal par injection d'hypaque et l'observation radiologique après 24 heures du transit digestif chez le foetus.

Récemment, les disaccharidases se sont révélées potentiellement utiles à la détection de la forme récessive de reins polykystiques **in utero** sur la base d'une évaluation importante de la tréhalase d'origine rénale dans le liquide amniotique[14]. On peut aussi entrevoir d'autres utilisations en clinique pour la détection de l'obstruction de conduits rénaux, des déficiences héré-

SEPTRA* POUR INFUSION

(Chaque ampoule (5 ml) renferme 80 mg de triméthoprime et 400 mg de sulfaméthoxazole)

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE: SEPTRA a démontré son efficacité dans le traitement des affections attribuables aux organismes gram-négatifs et gram-positifs qui suivent:

Organismes gram-négatifs: *Haemophilus influenzae, Neisseria gonorrhoeae, Escherichia coli, Klebsiella* sp., *Enterobacter (Aerobacter) aerogenes, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Salmonella* sp., *Shigella* sp., *Vibrio cholerae.*

Organismes gram-positifs: *Streptococcus pyogenes, Streptococcus viridans, Staphylococcus albus, Staphylococcus aureus, Diplococcus pneumoniae.*

Autres organismes: *Brucella melitensis, Nocardia asteroides, Nocardia brasiliensis, Paracoccidioides brasiliensis, Pneumocystis carinii, Streptomyces somaliensis.*

On devrait pratiquer des épreuves de sensibilité toutes les fois qu'il faut établir le choix de la thérapie. Ces épreuves devraient être répétées s'il y avait échec du traitement, rechute ou récurrence prématurée.

SEPTRA peut être indiqué dans les infections suivantes lorsqu'elles sont attribuables à des souches sensibles des organismes déjà mentionnés:

Infections des voies urinaires
Aiguës, rechutantes et chroniques.

Infections des voies génitales
Urétrite gonococcique sans complication.

Infection des voies respiratoires inférieures et supérieures
Notamment la bronchite chronique.

Infections des voies gastro-intestinales
Y compris le choléra, la dysenterie bacillaire, la typhoïde et la paratyphoïde.

Infections des tissus cutanés et mous

Autres infections
La brucellose, le mycétome, la nocardiose, la blastomycose sud-américaine et l'ostéomyélite chronique et aiguë.

SEPTRA est également indiqué dans le traitement des nourrissons et des enfants atteints de pneumonie interstitielle à *Pneumocystis carinii* surtout s'ils présentent une immunosuppression.

SEPTRA n'est pas indiqué dans les infections provoquées par *Pseudomonas* ou au *Mycoplasma,* ou lorsque l'infection est causée par un virus.

La drogue n'a pas encore été complètement évaluée dans les infections streptococciques.

CONTRE-INDICATIONS: SEPTRA est contre-indiqué chez les malades qui souffrent de lésions du parenchyme hépatique, de dyscrasies sanguines, ou chez ceux qui ont manifesté une hypersensibilité à l'endroit de la triméthoprime ou des sulfamides.

SEPTRA est contre-indiqué chez les malades qui souffrent d'insuffisance rénale grave où la mesure répétée de la concentration plasmatique est impraticable (voir aussi la rubrique PRÉCAUTIONS).

On ne devrait pas administrer SEPTRA aux prématurés ni aux nouveaux-nés durant la période néonatale. Actuellement, SEPTRA est contre-indiqué durant la grossesse, mais si le médecin juge que son emploi est essentiel, il devrait en peser soigneusement les effets thérapeutiques et les risques possibles.

PRÉCAUTIONS: Si SEPTRA pour Infusion est administré d'urgence à des enfants néonatals, une des complications qui pourrait survenir dans ce groupe d'âge est l'ictère nucléaire.

EFFETS SECONDAIRES: On a observé des altérations d'ordre hématologique chez quelques malades, en particulier chez les vieillards. Elles furent presque toutes bénignes et asymptomatiques et se sont révélées réversibles au retrait de la drogue; dans certains cas, ce retrait s'est avéré nécessaire avant que le traitement puisse être complété. Les altérations relevées comprennent surtout de la neutropénie et de la thrombocytopénie. Les altérations moins fréquentes incluent la leucopénie, l'anémie aplastique et hémolytique, le purpura, l'agranulocytose, et la dépression de la moelle osseuse.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION: SEPTRA pour Infusion peut être utilisé par les malades qui ne peuvent pas prendre de médicament par voie orale, ou lorsqu'il faut obtenir rapidement des concentrations sériques élevées. L'on doit administrer le traitement par voie orale aussitôt que possible.

Méthode de dilution
ATTENTION: L'injection intraveineuse directe n'est pas recommandée. SEPTRA pour Infusion doit être dilué dans un des diluants suivants:

a. Dextrose 5%
b. Solution de Ringer
c. Chlorure de sodium 0,9%

Chaque ampoule de 5 ml de SEPTRA pour Infusion devrait être diluée dans 125 ml de l'une des solutions mentionnées ci-dessus. La solution préparée doit être conservée à la température de la pièce (15°-30°C) et l'administration doit commencer en-deçà d'une heure. Ne pas mélanger la solution d'infusion préparée avec d'autres médicaments ou solutions.

NOTE: Dans les cas où il est nécessaire de restreindre les fluides, chaque ampoule peut être diluée dans 75 ml de l'une des solutions mentionnées ci-dessus. Dans de telles circonstances, la solution devrait être préparée au moment de l'utilisation et l'administration doit être terminée en-deçà d'une heure. Si l'inspection à l'oeil nu révèle un nuage ou des précipités après le mélange, il faudra jeter la solution et en préparer une autre.

FORMES POSOLOGIQUES: Le Comprimé SEPTRA renferme 80 mg de triméthoprime et 400 mg de sulfaméthoxazole, et porte le code 'Y2B'. Flacons de 100 et de 500.

Le Comprimé SEPTRA DS renferme 160 mg de triméthoprime et 800 mg de sulfaméthoxazole, et porte le code '02C'. Flacons de 50 et de 250.

Le Comprimé Pédiatrique SEPTRA renferme 20 mg de triméthoprime et 100 mg de sulfaméthoxazole, et porte le code 'H4B'. Flacons de 100.

Chaque cuillerée à thé (5 ml) de Suspension Pédiatrique SEPTRA renferme 40 mg de triméthoprime et 200 mg de sulfaméthoxazole. Flacons de 100 et 400 ml.

Chaque ampoule (5 ml) de SEPTRA pour Infusion renferme 80 mg de triméthoprime et 400 mg de sulfaméthoxazole. Empaquetage de 10 ampoules de 5 ml.

DIVISION MÉDICALE WELLCOME
BURROUGHS WELLCOME INC.
LASALLE, QUÉ.

PAAB
CCPP

*Nom déposé

W-1001

ditaires en disaccharidases et peut-être de l'insuffisance pancréatique, dont la fibrose kystique, qui pourrait influencer les quantités de disaccharidases rejetées par l'intestin dans la cavité amniotique. Le dépistage de la fibrose kystique du pancréas semble actuellement possible par l'observation d'une protéase anormale dans le liquide amniotique du foetus atteint[15]. L'hyperplasie des surrénales est une maladie autosomique récessive liée au système HLA-B. Le typage cellulaire des parents du sujet atteint et des cellules du liquide amniotique permet, par déduction, l'identification du foetus homozygote récessif.

summary

The authors discuss the indications of prenatal diagnosis of a genetic disease, some events (drugs, viruses, radiological examinations...) which may interfer with foetal development and suggest ways to complete investigations of some pregnancies at risk. Amniocenteses are done under ultrasound guidance. Rh negative patients received an anti D vaccine. Amniotic fluid samples must be kept at 4°C if delays of more than 4 hours are expected before the initiation of cell culture. Abnormal alpha-foetoprotein levels in amniotic fluid are not specific for neural tube defects : the differential diagnosis can be ascertained with Concanavalin-A binding AFP capacity and by measuring acetylcholinesterase. If indicated, the study of disaccharides in amniotic fluid may confirm the presence of an intestinal obstruction or polycystic renal disease in the foetus. Some malformation syndromes can be diagnosed by ultrasound examination only ; amniotic fluid studies are always specific.

bibliographie

1.Nadler H.L. et Gerbie A.B. :
Role of amniocentesis in the intra-uterine detection of genetic disorders. New Engl. J. Med., 1970 ; 282 : 596.

2.Simpson N.E., Dallaire L., Miller J.R., Siminovitch L., Hamerton J.L., Miller J. et McKeen C. :
Prenatal diagnosis of genetic disease in Canada : Report of a collaborative study. Can. Med. Ass. J., 1976 ; 115 : 739-746.

3.The NICHD National Registry for Amniocentesis Study Group. Midtrmester amniocentesis for prenatal diagnosis :
Safety and accuracy. J. Amer. Med. Ass., 1976 ; 236 : 1471-1476.

4.An assessment of the Hazards of Amniocentesis :
Report to the Medical Research Council by their working paty on amniocentesis. Brit. J. Obstet. Gynaecol., 1978 ; 85 : suppl. 2.

5.Prenatal Diagnosis - Past, Present and Future, (report of an International Workshop). Guest Editors :
J.L. Hamerton and N.E. Simpson, December 1980. Wiley Medical Publication.

6.Dallaire L., Morin-Gonthier M., Potier M. et Melançon S.B. :
Le diagnostic prénatal : données sur la viabilité cellulaire et l'alpha foetoprotéine du liquide amniotique. Union Méd. Canada, 1975 ; 104 : 1782-1786.

7.Kelleher P.C., Smith C.J.P., Baker D.A., Bélanger L. et Dallaire L. :
Alpha-fetoprotein concanavalin A-Binding variants in the Diagnosis of neural tube defects and other communicating fetal abnormalities, Oncodevelop. Biol. Med., 1980 ; 1 : 241-249.

8.Brock D.J.H. et Hayward C. :
Gel electrophoresis of amniotic fluid acetylcholinesterase as an aid to the prenatal diagnosis of fetal defects. Clin. Chim. Acta, 1980 ; 108 : 135-141.

9.Hook E.B., Cross P.K., Lamson S.H., Regal R.R., Baird P.A. et Uh S.H. :
Paternal age and Down Syndrome in British Columbia. Amer. J. Human Genet., 1981 ; 33(1) : 123-128.

10.Goossens M., Beuzard Y. et Rosa J. :
Problèmes biochimiques posés par le diagnostic anténatal des hémoglobinopathies. Les colloques de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Diagnostic prénatal. Boué A., éditeur, 61 : 263-269, 1976.

11.Potier M., Dallaire L. et Melançon S.B. :
Occurrence and Properties of Fetal Intestinal Glycosidases (Disaccharidases) in Human Amniotic Fluid. Biol. Neonate, 1975 ; 27 : 141-152.

12.Morin P.R., Potier M., Dallaire L., Melançon S.B. et Milunsky A. :
Prenatal detection of intestinal obstruction : deficient amniotic fluid disaccharides in affected fetuses. Clin. Genet., 1980 ; 18 : 217-222.

13.Dallaire L. et Perrealt G. :
Hereditary multiple intestinal atresia. Birth Defects, 1974 ; 10 : 259-264.

14.Morin P.R., Potier M., Dallaire L., Melançon S.B. et Boisvert J. :
Prenatal detection of the autosomal recessive type of polycystic kidney disease by trehalase assay in amniotic fluid. Prenatal Diagn., 1981 ; 1 : 75-79.

15.Walsh M.M.J. et Nadler H.L. :
Methylumbelliferylguanidinobensoate-reactive proteases in human amniotic fluid : Promising marker for the intrauterine detection of cystic fibrosis. Amer. J. Obstet. Gyncol., 1980 ; 137(8) : 978-982.

L'utilisation des niveaux de gentamicine par les cliniciens

Denis Phaneuf[1], Richard Morisset[2] et Carlos Vega[3]

Résumé

Dans notre hôpital, sur une période d'un mois, 38 patients ont reçu de la gentamicine par voie intra-veineuse. Cette étude a pour but de déterminer quelle est l'utilisation des niveaux de gentamicine par le personnel médical, à l'exclusion des infectiologues.

L'utilisation des aminoglycosides, en particulier de la gentamicine, est très répandue[2]. Dans un hôpital universitaire de 650 lits, l'Hôtel-Dieu de Montréal, on a relevé dix mille doses de gentamicine en 1978. La néphrotoxicité et l'ototoxicité potentielles de la gentamicine sont connues[5]. Depuis l'introduction de cet antibiotique, diverses méthodes sont proposées afin de maintenir son niveau sérique à l'intérieur d'un intervalle thérapeutique restreint. Chez les adultes dotés d'une fonction rénale normale, la première méthode consiste à individualiser la dose selon le poids, à raison de 3 à 5 mg/kg/jour[2,3]. La gentamicine n'étant pas liposoluble, on a aussi proposé l'utilisation du "poids maigre"[9]. La gentamicine est excrétée par filtration glomérulaire comme la créatinine. Chez les individus dont la fonction rénale est atteinte, la clearance de la créatine a été utilisée comme base d'un monogramme permettant d'ajuster la dose ou la fréquence d'administration[6,9,12]. Enfin, ce qui semblait la méthode ultime serait le recours au dosage sérique de la gentamicine.[1,10,13].

Les dosages biologiques de la gentamicine utilisant des spores de Bacillus subtilis sont simples, mais inadéquats en présence d'une céphalosporine ou de la clindamycine. Surtout à un niveau toxique, l'erreur est de près de ± 11%[17]. Plusieurs laboratoires d'hôpitaux universitaires utilisent des souches bactériennes sensibles aux aminoglycosides, mais spécifiquement résistantes à un autre antibiotique. Ces dosages biologiques sont utiles en raison de leur versatilité, mais ils exigent plusieurs heures[7].

Avec les dosages radioimmunologiques[11] et immunoenzymatiques[14,15], la qualité des dosages devrait se refléter dans le traitement des patients. Cependant l'utilisation des dosages par les cliniciens a été commentée à la fois pour les indications[4,8,16] et avec le faible pourcentage des résultats bien appliqués à l'ajustement des doses[1,7]. La présente étude a cherché à déterminer si l'utilisation des dosages était adéquate chez des cliniciens non spécialisés en maladies infectieuses.

Sujets et méthodes

Entre le premier février et le premier mars 1979, chez 38 patients consécutifs recevant de la gentamicine par voie intra-veineuse, un dosage de l'aminoglycoside a été fait. Les auteurs prélevèrent eux-mêmes les sérums 30 minutes avant une dose (nadir) et 30 minutes après la fin de la dose donnée en 30 minutes dans 100 cc de soluté (pic).

Cette étude portant sur l'utilisation des dosages par des cliniciens non infectiologues, trois patients hémodialysés suivis en maladies infectieuses furent exclus.

Le niveau thérapeutique adéquat pour la gentamicine fut situé entre 4 et 10 mcg/ml et le nadir devait être à moins de 2 mcg/ml. L'utilisation du dosage était appropriée si les niveaux étaient adéquats et si le clinicien gardait

1) M.D., M.Sc., FRCP (C), professeur adjoint, Faculté de Médecine, Université de Montréal et membre du Service de Microbiologie, Hôtel-Dieu de Montréal.
2) M.D., M.Sc., professeur titulaire, Faculté de Médecine, Université de Montréal et Chef du Service de Microbiologie, Hôtel-Dieu de Montréal.
3) M.D., M.Sc., CSPQ, membre du Service de Microbiologie, Hôtel-Dieu de Montréal.

Tirés à part :
Docteur Denis Phaneuf,
Hôtel-Dieu de Montréal,
Service de Microbiologie,
3840, St-Urbain,
Montréal, P.Q. H2W 1T8

Mots-clés :
Dosage sérique, gentamicine, immunoenzymatique

la même dose ou encore, si en présence de niveaux inadéquats, les doses étaient changées.

La méthode immuno-enzymatique de dosage a été déjà présentée (Phaneuf, D., E.L. Francke et H.C. Neu, 19th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Boston, 1-5 oct., 1979). Cette méthode utilise la gentamicine, liée à un enzyme glucose-6-phosphate déhydrogénase dont le site actif est bloqué en présence d'un anticorps anti-gentamicine. La gentamicine libre dans le sérum du patient entre en compétition avec cet anti-gentamicine, libérant ainsi le site actif de l'enzyme (EMIT, Syva Co., Palo Alto, Cal.). L'action catalytique de l'enzyme sur un substrat est mesurée au spectrophotomètre (Gilford Stasar III). Un seul test excluant la préparation du sérum prend 45 secondes. Le test fait en double était reporté sur une courbe standard, incluant des taux de 1 à 16 mcg/ml de gentamicine. Les résultats étaient disponibles au dossier du patient 30 minutes après le prélèvement.

Résultats

Des 72 prélèvements faits par les auteurs, 22 (31%) ne faisaient pas partie d'une paire de sérums (tableau I). Ceci représentait probablement la limite d'acceptation des ponctions veineuses chez des patients sévèrement malades. Ces dosages non pairés affectèrent la décision thérapeutique dans seulement 12.8% des cas (tableau II). Il s'agissait toujours de nadirs à des niveaux non toxiques mais ne permettant pas au médecin de juger du niveau thérapeutique.

Le pic moyen de 35 dosages fut de 4.6 mcg/ml (déviation standard 2.3). Seulement deux (6%) de ces niveaux étaient toxiques, au-dessus de 10 mcg/ml, mais 16 niveaux (46%) étaient sous le seuil thérapeutique de 4 mcg/ml. Le nadir moyen de 37 sérums fut de 1.5 mcg/ml (D.S. 1.2), dont 7 niveaux (19%) toxiques, au-dessus de 2 mcg/ml (tableau II). Des 72 sérums vérifiés, 25 dosages (34.7%) étaient hors des limites fixées.

Considérant les paires de sérums, 47 décisions thérapeutiques étaient à prendre et 22 décisions (45%) se rapportaient à des tests anormaux. Chez les 35 patients, 19 (54%) ont eu au moins un niveau de gentamicine anormal pendant leur traitement.

Tableau I

Distribution des prélèvements de gentamicine chez 35 patients.

Type de prélèvement	Nb de dosages	% du total
Pic et nadir	50	69
Nadir seulement	12	17
Pic seulement	10	14
Total	72	100

Tableau II

Dosage de la gentamicine sérique chez 35 patients.

	Pic	Nadir
Nombre de sérum	35	37
Moyenne	4.4 (D.S. 2.3)	1.2 (D.S. 1.2)
Nadir ⩾ 2 mcg/ml	—	7 (19%)
Pic ⩽ 4 mcg/ml	16 (46%)	—
Pic ⩾ 10 mcg/ml	2 (6%)	—

Tableau III

Utilisation des niveaux de gentamicine.

Décisions	Nombre de décisions	A[1]	I[2]	N[3]
Pas de changement	31	15	12	4
Augmentation	6	5		1
Baisse	5	5		
Intervalle allongé	2	2		
Arrêt	3	2		1
	47	29 (61.7%)	12 (25.5%)	6 (12.8%)

1 Appropriée : Nadir ⩽ 2 mg/ml, pic ⩾ 4, ⩽ 10 mg/ml, ou correction

2 Décisions inappropriées

3 Dosage non utilisable : Nadir ⩽ 2 mg/ml seulement

L'analyse des 47 décisions thérapeutiques (tableau III) montre que, dans 3 cas, on arrêta la gentamicine, car il n'y avait plus d'indication clinique après les premières 72 heures. Ceci est inclus dans les 29 (61.7%) décisions thérapeutiques jugées adéquates. Parmi les décisions inadéquates, 6 des 11 notes au dossier mentionnaient que des niveaux au-dessus de 3.5 mcg/ml sont thérapeutiques. Notre critère, basé sur la littérature récente, fixait le niveau thérapeutique minimal à 4 mcg/ml. Vingt-sept des 47 décisions à prendre étaient commentées au dossier (57%).

Comme critère classique d'évaluation de la toxicité de la gentamicine, on mesurait la créatinine sérique régulièrement. Chez 19 patients, la créatinine fut contrôlée avant et jusqu'à trois semaines après le traitement. Dans deux cas, la créatinine passa d'un taux élevé à un taux normal ; dans 14 cas, elle resta stable ; dans trois cas, il y eut élévation au-dessus de la normale. La créatinine s'éleva en même temps qu'un niveau toxique de gentamicine dans un cas mais, à deux reprises, le niveau de gentamicine était inférieur au niveau thérapeutique.

Trois semaines après le début d'un traitement de douze jours, en moyenne, l'évolution des 35 patients comprenait 24 (68.6%) guérisons de l'infection, 5 (14.2%) échecs, 3 (8.6%) décès et 3 (8.6%) arrêts de la gentamicine après 72 heures. Dans ces derniers

cas, deux streptococcus et un candidat furent traités. Les échecs, soit la persistance de la température et de l'infection, furent attribués à trois néoplasies sans neutropénie, à un alcaligéne résistant à la gentamicine et à un cas demeuré inexpliqué. Deux décès furent attribués à un pseudomonas résistant à la gentamicine et à l'amikacin. A partir d'une infection locale à pneudomonas, un patient décéda d'un empyème trois semaines après le début d'un traitement à la gentamicine. Le pic de gentamicine rapporté au dossier étant de 2.9 mcg/ml, aucun changement ne fut apporté au dosage.

Discussion

Des études antérieures rapportent que l'utilisation des dosages d'aminoglycosides est adéquate seulement dans 20% (1) et 22% (7) des cas. La présente étude rapporte que 61.7% des décisions thérapeutiques étaient adéquates, basées sur l'utilisation des niveaux de gentamicine par des non spécialistes en maladies infectieuses. Les auteurs ne s'entendent pas encore sur les niveaux thérapeutiques et toxiques. Il est normal de trouver au dossier une note rapportant que le nadir devrait être au-dessous de 4 mcg/ml tel que proposé par Flynn[7] et non de 2 mcg/ml tel que statué pour cette étude. Si l'on tient compte de ce type de remarque, 74.5% des décisions sont adéquates.

La présente étude rapporte que 87.2% des niveaux de gentamicine sont utilisables, afin de prendre une décision thérapeutique, alors que les études antérieures rapportaient 48%[1] et 49%[7]. Ces études montraient que certains dosages biologiques étaient trop lents dans 31% des cas[7], ou que les prélèvements étaient inadéquats dans 52% des cas[1]. Une amélioration de la liste des prélèvements par le personnel infirmier a été proposée[8] mais, aux fins de la présente étude, les auteurs ont eux-mêmes fait les prélèvements.

Conclusion

Cette étude montre premièrement que, même chez ces patients dont la fonction rénale est normale, le dosage de la gentamicine est nécessaire, car 54% auront un niveau non optimal pendant le traitement. Deuxièmement, avec des prélèvements adéquats et un dosage rapide, l'utilisation des niveaux de gentamicine est adéquate.

De plus, afin de faciliter la décision thérapeutique, les dosages de gentamicine seront à l'avenir accompagnés d'une analyse pharmacocinétique (Lelorier et coll., sous presse).

L'évolution des 35 patients montre qu'il y a d'autres paramètres à surveiller, en plus du niveau de gentamicine. Ce dernier reste cependant primordial, lorsque la gentamicine est indiquée.

summary

An enzyme to which Gentamicin has been linked has no activity in the presence of an antigentamicin antibody. Free Gentamicin competes for antibodies enzyme bound Gentamicin. The reaction is run in a thermally regulated spectrophotometer. We were able to provide results to the physician within 30 minutes of obtaining a sample.

The peak should be over 4 mcg/ml and the trough below 2 mcg/ml. Means were respectively 4.4 mcg/ml and 1.5 mcg/ml. But 46% of the peaks were below the therapeutic level of 4 mcg/ml and 6% over the toxic level 10 mcg/ml. Also 19% of the trough were over 2 mcg/ml.

Physicians used Gentamicin levels adequately in 62%, inappropriatly in 26% and the results were useless in 12% of cases. Compared to previous studies results of Gentamicin levels were used adequately mostly because results were provided rapidly.

bibliographie

1.Anderson A.C., Hodges G.R. et Barnes W.G. :
Determination of serum Gentamicin sulfate levels. Arch. Intern. Med., 1976 ; 136 : 785. 1978 ;

2.Appel G.B. et Neu H.C. :
Gentamicin in 1978. Ann. Intern. Med., 89 : 528.

3.Barza M., Brown R.B. Shen D. Gibaldi M. et Weinstein L. :
Predictability of blood levels in Gentamicin in man. J. Infect. Dis., 1975 ; 132 : 165.

4.Barza M. et Lauermann M. :
Why monitor serum levels of Gentaicin ? Clin. Pharmacokinetics, 1978 ; 3 : 202.

5.Bernder J.F., Fortner C.L., Schimpff S.C., Grove W.R., Hahn D.M., Love L.J. et Wiernik P.H. :
Comparative auditory toxicity of aminoglycoside antibiotics in leukopenic patients. Amer J. Hosp. Pharm., 1979 ; 36 : 1083.

6.Dahlgren J.G., Anderson E.T. et Hewitt W.T. :
Gentamicin blood levels : a guide to nephrotoxicity. Antimicrob. Agents Chemother., 1975 ; 8 : 58,

7.Flynn. T.W., Pevonka M.P., Yost R.L., Weber C.E. et Stewart R.B. :
Use of serum Gentamicin levels in hospitalized patients. Amer. J. Hosp. Pharm., 1976 ; 35 : 806.

8.Greenlaw. C.W., Blough S.S. et Haugen R.K. :
Aminoglycoside serum assays restricted through a pharmacy program. Amer J. Hosp. Pharm., 1979 ; 36 : 1080.

9.Hull, J.H. et Sarubbi F.A. :
Gentamicin serum concentrations : Pharmacokinetic predictions. Ann. Intern. Med., 1976 ; 85 : 183.

10.Kaye, D. Levision M.E. et Labovitz E.D. :
The unpredictability of serum concentrations of Gentamicin : Pharmacokinetics of Gentamicin in patients with normal and abnormal renal function. J. Inf. Dis., 1974 ; 130 : 150.

11.Lewis J.E., Nelson J.C. et Elder H.A. :
Radioimmunoassay of an antibiotic : Gentamicin. Nature (New Biology), 1972 ; 239 : 214.

12.Noone P., Beale D.F., Poolock S.S., Perera M.R., Amirak I.D., Fernando O.M., et Moorhead J.F. :
Monitoring aminoglycoside use in patients with severely impaired renal function. Brit Med. J., 1978 ; 2 : 470.

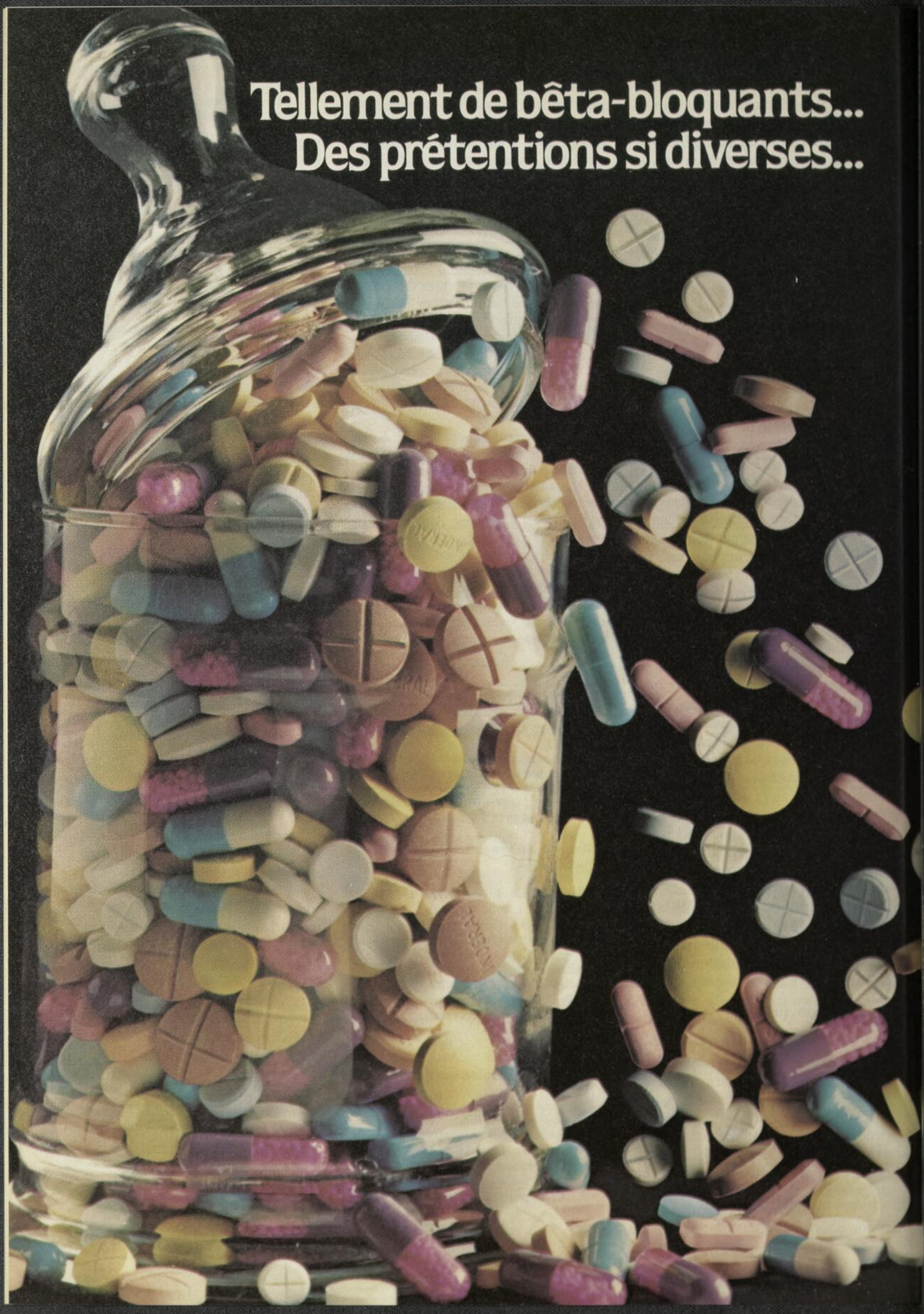
13.Noone P., Parsons T.M.C., Pattison J.R., Slacks R.C.B., Garfield-Davies D. et Hughes K. :
Experience in monitoring Gentamicin therapy during treatment of serious gram-negative sepsis. Brit. Med. J., 1974 ; 1 : 477.

14.Phaneuf D., Francke E. et Neu H.C. :
Rapid reproductible enzyme immunoassay for Gentamicin. J. Clin. Microbiol., 1980 ; 11 : 266.

15.Phaneuf D., Francke E. et Neu H.C. :
Assay of Gentamicin by enzyme immunoassay. Laboratory Methodology dans Current Chemotherapy and Infectious Disease, vol. 1, p. 512, publié par American Soc. for Microbiol., 1980.

16.Reymann M.I., Bradac J.A., Neu H.C. :
Correlation of aminoglycoside dosages with serum concentration during therapy of serious gram-negative bacillary disease. Antimicrob. Agents Chemother., 1979 ; 16 : 353.

17.Sabath L.D., Casey J.I., Ruch P.A., Stumpf L.L. et Finland M. :
Rapid microassay of Gentamicin, Kanamycin, Neomycin, Streptomycin and Vancomycin in serum or plasma. J. Lab. Clin. Med., 1975 ; 78 : 457.


Tellement de bêta-bloquants...
Des prétentions si diverses...

INDÉRAL*-LA

Une fois par jour

Simplifie le choix

INDÉRAL-LA, à raison de 160 mg par jour, possède un effet clinique analogue à celui de quatre doses par jour de propranolol à 40 mg espacées de façon idéale.



(chlorhydrate de propranolol)

GÉLULES À LIBÉRATION PROGRESSIVE POUR ASSURER UNE PROTECTION ININTERROMPUE

LABORATOIRES AYERST
Division de Ayerst, McKenna & Harrison, Inc.
Montréal, Canada

Il n'y a pas de substitut pour la qualité

Ayerst

INDÉRAL-LA est conçu pour le traitement d'entretien chez les sujets qui prennent des doses de 160 ou 320 mg par jour.

Une monographie du produit est délivrée sur demande.

Fabrication canadienne selon accord avec IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED

CCPP ACIM

*marque deposée 2931

Renseignements thérapeutiques à la page 208

INDÉRAL*-LA

(chlorhydrate de propranolol)

gélules de 160 mg à libération progressive

Agent anti-angineux et antihypertensif

Actions
INDÉRAL-LA est une formule spéciale de chlorhydrate de propranolol qui consiste en gélules remplies de granules de substance active revêtus d'une pellicule à libération progressive.

Indications
Traitement d'entretien de l'hypertension et prophylaxie de l'angor.
Dans l'hypertension, le chlorhydrate de propranolol est ordinairement utilisé en association avec d'autres médicaments, particulièrement un diurétique thiazidique. Il peut cependant être administré seul ou à titre de traitement d'attaque chez certains malades qui, selon l'opinion du médecin, doivent recevoir d'abord un bêta-bloquant plutôt qu'un diurétique. INDÉRAL-LA s'est révélé compatible en association avec un diurétique thiazidique ou un vasodilatateur périphérique et celle-ci est généralement plus efficace qu'INDÉRAL-LA seul. Les expériences avec les autres agents antihypertensifs d'usage courant n'ont révélé aucune incompatibilité.
On doit toujours utiliser les comprimés ordinaires en début de traitement et dans l'établissement de la posologie individuelle. La formule à action prolongée peut servir au traitement d'entretien pourvu qu'elle convienne aux exigences de la posologie indiquée.
INDÉRAL-LA ne doit pas être utilisé dans le traitement d'urgence des crises d'hypertension.

Contre-indications
INDÉRAL-LA (chlorhydrate de propranolol) est contre-indiqué en présence des circonstances suivantes:
1) bronchospasme ou asthme
2) rhinite allergique au cours de la saison pollinique
3) bradycardie sinusale et bloc cardiaque du second ou du troisième degré
4) choc cardiogène
5) défaillance du ventricule droit secondaire à l'hypertension pulmonaire
6) insuffisance cardiaque (voir la MISE EN GARDE)

Mise en garde
Insuffisance cardiaque
La stimulation sympathique demeure un élément vital de la fonction circulatoire en présence d'insuffisance cardiaque; en conséquence, l'inhibition par blocage bêta-adrénergique représente un risque puisqu'elle peut accentuer la dépression de la contractilité myocardique et précipiter un arrêt cardiaque. INDÉRAL-LA agit de façon sélective sans abolir l'action inotrope de la digitale sur le muscle cardiaque (c'est-à-dire qui consiste à entretenir la force des contractions myocardiques). Chez les sujets qui reçoivent de la digitale, l'action inotrope positive de cette substance peut réduire l'effet inotrope négatif d'INDÉRAL. Les effets d'INDÉRAL et de la digitale s'additionnent dans la dépression de la conduction auriculo-ventriculaire.
En l'absence d'antécédents d'insuffisance cardiaque
Le maintien de la dépression du myocarde pendant une période de temps, risque, chez certains sujets, de mener à la défaillance cardiaque. Dans de rares cas, ce phénomène s'est produit à l'administration d'INDÉRAL. En conséquence, au premier symptôme d'insuffisance cardiaque, on doit administrer de la digitale et un diurétique au besoin et observer la réponse du sujet: a) si l'insuffisance cardiaque persiste, en dépit de la digitalisation et de l'administration de diurétique, on doit interrompre INDÉRAL-LA immédiatement; b) si la tachyarythmie est maîtrisée, continuer avec INDÉRAL-LA et le diurétique et surveiller de près jusqu'à ce que le risque de défaillance cardiaque soit passé.
Interruption brusque d'INDÉRAL en présence d'angine de poitrine
On a rapporté des exacerbations graves de l'angine de poitrine et la survenue d'infarctus du myocarde chez certains angineux lors d'interruption brusque d'INDÉRAL. Par conséquent, lorsqu'on envisage le retrait d'INDÉRAL-LA, dans ces cas, on doit réduire la posologie graduellement pendant au moins deux semaines et observer de près le malade. On procède, en substituant à INDÉRAL-LA la posologie équivalente en comprimés INDÉRAL de 40 mg administrés en prises égales au cours de la journée puis on réduit graduellement la dose. Dans les situations très urgentes, réduire de la même façon, en paliers, les doses d'INDÉRAL-LA, pendant quatre jours et sous stricte observation. Si l'angor s'aggrave, ou que survient une insuffisance coronaire aiguë, on recommande de reprendre promptement le traitement avec INDÉRAL ordinaire, au moins temporairement. De plus, les sujets atteints d'angor doivent être avertis du danger de l'interruption brusque d'INDÉRAL-LA.
Syndrome oculomucocutané
Diverses formes d'érythème et un xérosis conjonctival ont été rapportés chez les sujets traités aux bêta-bloquants, y compris INDÉRAL. Un syndrome oculomucocutané grave dont les signes comportent une conjonctivite sèche et un érythème pseudo-psoriasique, une otite et une sérosite sclérosante a été rapporté à l'usage au long cours d'un agent bêta-bloquant. Ce syndrome n'a jamais été observé avec INDÉRAL, cependant, les médecins doivent être au fait de la possibilité qu'il se produise et, le cas échéant, ils doivent interrompre le traitement.
En présence de thyrotoxicose
Les effets pouvant survenir suite à l'administration au long cours d'INDÉRAL n'ont pas encore été évalués à fond. On doit considérer particulièrement le risque qu'INDÉRAL déclenche une insuffisance cardiaque. De plus, INDÉRAL-LA peut masquer les signes cliniques d'une hyperthyroïdie naissante ou en évolution ou les complications qui en résultent et donner une fausse impression d'amélioration. En conséquence, l'interruption brusque d'INDÉRAL-LA peut entraîner l'exacerbation des symptômes d'hyperthyroïdie, y compris une crise aiguë thyroïdienne. Ce peut être là un autre cas où INDÉRAL-LA doit être interrompu lentement par la diminution des prises. INDÉRAL ne fausse pas les résultats des épreuves de la fonction thyroïdienne.
Chez les sujets porteurs du syndrome de Wolff-Parkinson-White
On doit administrer INDÉRAL-LA avec circonspection puisque dans plusieurs cas, une bradycardie grave exigeant l'usage d'un entraîneur électrosystolique a fait suite à la tachycardie. Chez un malade, ce phénomène s'est produit après une dose d'attaque de 5 mg d'INDÉRAL.
Chirurgie urgente ou non
Le cas des angineux traités avec des bêta-bloquants et qui subissent une chirurgie urgente ou non porte à la controverse puisque le blocage des récepteurs adrénergiques bêta gêne la faculté du cœur de répondre à la stimulation réflexe transmise par voie adrénergique; mais d'autre part, l'arrêt brusque du traitement par INDÉRAL peut entraîner de graves complications (voir MISE EN GARDE). Un certain nombre de malades, traités par les agents bloqueurs des récepteurs adrénergiques bêta, ont fait une hypotension grave et prolongée en cours d'anesthésie. On a aussi éprouvé parfois de la difficulté à faire rétablir et à conserver les contractions du coeur.
Pour ces raisons, chez les angineux qui subissent une intervention chirurgicale non urgente, on doit interrompre graduellement le traitement avec INDÉRAL-LA selon les recommandations du paragraphe "Arrêt brusque du traitement" (voir MISE EN GARDE). Il existe un bonne documentation concernant les effets cliniques et physiologiques du bêta-blocage, qui montre que ceux-ci ont disparu dans les 48 heures qui suivent le retrait du médicament.
En cas d'urgence chirurgicale, INDÉRAL-LA étant un inhibiteur compétitif des récepteurs agonistes bêta adrénergiques, ses effets sont susceptibles d'être renversés, si nécessaire, par des doses suffisantes de substances agonistes telles que l'isoprotérénol ou le lévartérénol.
L'anesthésie avec des agents qui maintiennent la contractilité cardiaque par libération des catécholamines, (comme l'éther) doit être évitée chez les sujets traités avec INDÉRAL-LA.
Chez les personnes sujettes aux bronchospasmes d'origine non allergique (la bronchite chronique, l'emphysème, la bronchiectasie par exemple)
On doit administrer INDÉRAL-LA avec circonspection puisqu'il risque d'empêcher la dilatation bronchique produite par la stimulation des récepteurs bêta-adrénergiques et par les catécholamines endogènes et exogènes.
Dans le diabète et l'hypoglycémie
INDÉRAL-LA, vu son activité bêta-bloquante, peut masquer les signes prémonitoires et les symptômes de l'hypoglycémie aiguë (changement de fréquence du pouls et de la tension artérielle). Il est particulièrement important de tenir compte de cet effet en présence de diabète instable. Les crises d'hypoglycémie peuvent s'accompagner d'une élévation subite de tension artérielle.
Grossesse
La sécurité d'INDÉRAL-LA chez la femme enceinte n'a pas été établie. Dans l'administration de quelque médicament que ce soit pendant la grossesse ou chez les femmes fécondes, on doit peser les risques possibles pour la mère et le fœtus et les avantages thérapeutiques qu'on attend du traitement. Certaines complications, telles que le retard de croissance intra-utérine ou le défaut de croissance du placenta ont été rapportées chez quelques femmes enceintes traitées avec INDÉRAL. Par ailleurs, quelques nourrissons de femmes traitées faisaient de l'hypoglycémie ou de la bradycardie à la naissance.
Chez les enfants
Les expériences chez les enfants de moins de 12 ans sont limitées, mais les indications à l'usage d'INDÉRAL-LA surviennent rarement chez les enfants; d'autre part, bien qu'il n'existe pas de preuve que les enfants réagissent différemment des adultes, on ne recommande pas moins aux médecins de procéder avec circonspection dans le traitement des enfants.

Précautions
Le ralentissement du cœur par suite de l'activité vagale non opposée est relativement fréquent chez les sujets traités avec INDÉRAL-LA; cependant, à l'occasion, une bradycardie grave se produit et elle peut causer des vertiges, des lipothymies ou de l'hypotension orthostatique. Les malades dont la réserve cardiaque est limitée doivent être surveillés pour dépister les manifestations de bradycardie excessive. S'ils deviennent symptomatiques, la dose d'INDÉRAL doit être diminuée ou, au besoin, le traitement doit être interrompu. S'il devient impératif de corriger la bradycardie, on doit recourir à l'atropine ou à l'isoprotérénol intraveineux.
L'association d'INDÉRAL et d'un diurétique thiazidique et d'un vasodilatateur périphérique produit une baisse plus marquée de la tension artérielle qu'une ou l'autre des substances isolément. Ce phénomène survient fréquemment quelle que soit la séquence choisie pour l'administration des trois agents. Le même taux de tension artérielle peut être obtenu en administrant chaque médicament en prises plus faibles que celles qui sont ordinairement recommandées. Il faut donc, lorsqu'on utilise l'association de médicaments, surveiller le malade de près jusqu'à stabilisation de sa tension.
Si le malade reçoit de la réserpine ou de la guanéthidine qui épuisent ses catécholamines, on doit le garder en observation si on administre INDÉRAL-LA simultanément. Le blocage additionnel de celles-ci peut produire une réduction excessive du tonus sympathique au repos.
Chez les sujets en traitement au long cours avec INDÉRAL-LA, on doit procéder à intervalles réguliers aux déterminations d'usage en laboratoire. Le médicament doit être administré avec circonspection en présence de lésion de la fonction hépatique ou rénale.

Effets indésirables
Les plus sérieux effets indésirables causés par INDÉRAL sont l'insuffisance cardiaque et le bronchospasme. Certains troubles gastro-intestinaux tels qu'anorexie, nausées, vomissements, diarrhée, coliques sont les réactions indésirables les plus fréquentes. On a aussi rapporté, mais plus rarement (selon l'ordre de leur fréquence), la froideur des extrémités et l'exacerbation de la maladie de Raynaud; l'insuffisance cardiaque, les troubles du sommeil, notamment les cauchemars, les étourdissements, la fatigue et les bronchospasmes. (Pour renseignements complets concernant les effets indésirables, consulter la monographie délivrée sur demande).

Symptômes et traitement de l'intoxication
La littérature médicale fait état de plusieurs cas de tentative de suicide avec INDÉRAL. Dans la plupart d'entre eux, d'autres agents, dont l'alcool, étaient aussi en cause. Il y eut un décès, celui d'un sujet qui aurait ingéré 3600 mg d'INDÉRAL.
D'autre part, on a rapporté la survie de plusieurs personnes qui ont ingéré des doses uniques plus élevées encore.
Les symptômes de surdosage sont la bradycardie, l'hypotension, le bronchospasme et l'insuffisance cardiaque aiguë. En cas d'intoxication, on doit interrompre l'administration d'INDÉRAL et suivre le malade de près. On suggère de plus d'adopter les mesures thérapeutiques suivantes:
Bradycardie: Administrer de l'atropine en paliers de 0.6 mg. En l'absence de réponse au blocage vagal, donner de l'isoprotérénol en procédant avec circonspection.
Insuffisance cardiaque: Administrer de la digitale et des diurétiques.
Hypotension: Donner des vasopresseurs, par exemple, du lévartérénol ou de l'épinéphrine. (Il semblerait que l'épinéphrine soit le traitement de choix).
Bronchospasme: Traiter avec l'isoprotérénol et l'aminophylline.

Posologie et mode d'administration
INDÉRAL-LA (chlorhydrate de propranolol) est destiné au traitement d'entretien chez les malades dont l'état requiert 160 ou 320 mg par jour. On doit toujours utiliser les comprimés ordinaires en début de traitement et dans l'établissement de la posologie individuelle. INDÉRAL-LA peut être préféré en traitement d'entretien à cause de la commodité de l'administration une fois par jour. Les angineux et les hypertendus qui prennent 160 ou 320 mg par jour répartis au cours de la journée peuvent passer à une ou deux gélules d'INDÉRAL-LA une fois par jour, le matin ou le soir.
Lorsque le malade est déjà traité avec un agent antihypertensif et que le médecin y associe INDÉRAL, le traitement doit être instauré avec les comprimés ordinaires et selon la posologie recommandée. Lorsque la tension artérielle est suffisamment abaissée, on peut administrer les gélules INDÉRAL-LA en traitement d'entretien à condition qu'elles conviennent aux exigences de la posologie indiquée.
Dans le traitement de l'hypertension, une réduction supplémentaire de la tension artérielle peut être obtenue, au besoin, en ajoutant un diurétique ou un vasodilatateur périphérique au traitement. Cependant, l'addition d'un autre agent antihypertensif doit être graduel; on commence par 50% de la dose usuelle recommandée afin de prévenir une baisse excessive de la tension artérielle.

Présentation
N° 3472 — Chaque carton contient 2 plaquettes monoalvéolées de 14 gélules chacune. La gélule renferme 160 mg de chlorhydrate de propranolol.
Une monographie du produit est délivrée sur demande.

Il n'y a pas de substitut pour la qualité

Ayerst

LABORATOIRES AYERST
Division de Ayerst, McKenna & Harrison Inc.
Montréal, Canada

Fabrication canadienne selon accord avec
IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED
*marque déposée

CCPP
MEMBRE
ACIM

2635

Approche physiopathologique à quelques problèmes courants en néphrologie

1. l'indice d'insuffisance rénale

Daniel Bichet[1]

Résumé

Après avoir fait une brève revue de la physiologie rénale, l'auteur souligne les problèmes rencontrés dans le diagnostic différentiel des insuffisances rénales. Il insiste sur la valeur de l'indice d'insuffisance rénale pour distinguer une insuffisance prérénale d'une nécrose tubulaire aiguë. Il présente quelques simplications de cet indice.

La concentration de la créatinine dans le sérum (S_{Cr}) et dans les urines (U_{Cr}), la concentration du sodium dans les urines (U_{Na}) ainsi que la tonicité ou mieux l'osmolalité urinaire (Tableau I) apportent des renseignements indispensables pour établir le diagnostic différentiel des oligo-anuries ou insuffisances rénales aiguës.

En présence d'un patient présentant une insuffisance rénale aiguë oligurique (excrétion de moins de 300 ml d'urines par 24 heures et augmentation des concentrations plasmatiques d'urée (BUN > 40 mg/dl) et de créatinine (> 2 mg/dl), il importe, après avoir éliminé formellement une obstruction urinaire (Tableau II) de déterminer si l'on est en présence d'une insuffisance prérénale (Tableau III) ou d'une atteinte rénale parenchymateuse intrinsèque (Tableau IV). La cause la plus fréquente d'atteinte rénale parenchymateuse intrinsèque est la nécrose tubulaire aiguë.

L'insuffisance prérénale est habituellement secondaire à une hypovolémie (hémorragie, pertes digestives, "3ième espace"). L'injection intraveineuse de solutions saline ou colloïde conduit alors dans ce cas à une amélioration rapide de la fonction rénale. L'insuffisance prérénale peut être également secondaire à une insuffisance cardiaque (Tableau III). Dans ce cas, le volume circulant "efficace" est diminué et la pompe myocardique est incapable de perfuser adéquatement les reins. Une amélioration de la fonction cardiaque par un traitement digitalo-diurétique conduira à une amélioration rapide de la fonction rénale. Il est habituellement facile cliniquement de distinguer ces deux entités (hypovolémie vs insuffisance cardiaque).

Le véritable problème est de faire la différence entre une insuffisance prérénale (qui s'améliorera à la suite de la restauration d'un volume circulant adéquat) et une nécrose tubulaire aiguë (NTA), où la fonction rénale restera insuffisante malgré un volume circulant adéquat. En effet, le test diagnostique que constitue l'infusion de solutions saline ou colloïde peut être

Tableau I

Tonicité et osmolalité urinaire.

Tonicité urinaire	Osmolalité urinaire (mosm/kg H_20)
1.010	300
1.020	700
1.030	1100

Tableau II

Étiologies des obstructions urinaires.

Sténoses uréthrales, valves, calculs.
Obstruction vésicale par hypertrophie prostatique ou cancer, cancer vésical, vessie neurogène ou drogues.
Obstruction urétérale :
calculs, caillots, nécrose papillaire, compression extrinsèque par tumeur, fibrose ou ligature.

1) M.D., Department of Medicine, University of Colorado, Health Sciences Center, Denver, Colorado 80262 et service de Néphrologie, département de Médecine, hôpital du Sacré-Coeur, Université de Montréal.

Tirés à part :
Daniel Bichet, M.D., Med/Renal Box C 281, University of Colorado Health Sciences Center, 4200 East Ninth Avenue, Denver, Colorado 80262.

L'auteur, M. Sc.,F.R.C.P. (c), C.S.P.Q. (néphrologie et médecine interne) est boursier du Conseil de la Recherche en Santé du Québec.

Abréviations

IIR = indice d'insuffisance rénale
NTA = nécrose tubulaire aiguë
U_{Na} = concentration urinaire du sodium en mEq/l
U_{Cr} = concentration urinaire de la créatinine en mg/dl
U_{osm} = osmolalité urinaire en mosm/kg d'eau
P_{Cr} ou S_{Cr} = concentration plasmatique ou sérique de la créatinine en mg/dl.

Tableau III

Étiologies des azotémies prérénales.

Hypovolémie :
— Hémorragie, perte digestive, "3ième espace", diurétiques.
Insuffisance cardiaque :
— Diminution du débit cardiaque par cardiomyopathie, maladie cardiaque hypertensive, infarctus du myocarde, maladie valvulaire, tamponade par maladie péricadique, hypertension artérielle pulmonaire sévère.
Vasodilatation périphérique :
— Endotoxines — médicaments — Neuropathie autonome
Vasoconstriction rénale :
— Syndrome hépato-rénal
Obstruction vasculaire rénale :
— Embols, dissection, thrombose.

Tableau IV

Étiologies des insuffisances rénales intrinsèques.

Nécrose tubulaire aiguë
Maladies glomérulaires :
— Glomérulonéphrites malignes, post-infectieuses ; syndrome de Goodpasture ; vasculite.
Maladies tubulo-interstitielles :
— Infectieuses, immunologiques, secondaires à la déposition de cristaux (acide urique, oxalate méthotrexate).
Maladies vasculaires :
— Embolisation des artères rénales. — Thrombose des veines rénales.

dangereux dans le cas d'une NTA et résulter en un oedème pulmonaire. Le problème est d'autant plus difficile cliniquement qu'une insuffisance prérénale, si elle est suffisamment prolongée, conduira à une NTA. Ces deux entités font en effet partie d'un même continuum physiopathologique[1]. Les symptômes et les signes cliniques sont donc incapables de différencier l'insuffisance prérénale de la NTA. Des résultats simples de laboratoire viennent alors aider le diagnostic différentiel rapide de ces deux entités.

D'un point de vue physiopathologique, l'insuffisance rénale prérénale consiste en une chute de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la perfusion rénale elle-même induite par une diminution du volume circulant. Le rein est pauvrement perfusé mais réagit de façon normale en réabsorbant au maximum le sel et l'eau et en concentrant les urines. La fonction tubulaire normale des reins se réflète alors dans une concentration sodée urinaire basse ($U_{Na} < ^{20}$ mEq/1) et une tonicité ou une osmolalité urinaire élevée ($U_{osm} > 500$ mosm/kg H_2o). Comme la créatinine n'est ni réabsorbée ni sécrétée, cette viabilité des tubules se traduira par une concentration urinaire de créatinine élevée (U_{Cr}) avec un rapport U/P Créatinine (rapport entre la concentration urinaire et la concentration plasmatique de créatinine en mg/dl) > 40. Le rapport U_{Na}/ U/P Cr, représente un autre moyen d'exprimer cette fonction tubulaire conservée. On réalisera facilement que si le numérateur est inférieur à 20 et le dénominateur supérieur à 40, cette fraction ou indice d'insuffisance rénale sera inférieure à 1 dans le cas d'une insuffisance rénale prérénale.

Par opposition, dans la nécrose tubulaire aiguë, la filtration glomérulaire et la fonction tubulaire sont sévèrement altérées. Les tubules sont alors incapables de réabsorber le sodium et l'eau et de concentrer les urines. La concentration urinaire du sodium sera alors > 40 mEq/1 et le rapport U/P Créatinine < 20. L'osmolalité urinaire ou sa tonicité seront alors proches du plasma. L'indice d'insuffisance rénale (IIR) (U_{Na}/ U/P Cr) sera alors > 2.

L'utilisation de cet indice est le résultat d'une étude prospective réalisée à l'Université du Colorado par Miller et collaborateurs[2]. Trente patients en insuffisance prérénale et 24 patients avec une NTA furent étudiés. Aucun des patients présentant une NTA n'avait un index < 1.0 (Tableau V).

Il convient de noter que l'intérêt de cet indice avait déjà été publié par Handa et collaborateurs[3]. De plus, l'utilisation de l'indice d'insuffisance rénale se compare à celle de l'excrétion fractionnelle du sodium (FE_{Na})[4].

Une lecture attentive du Tableau III révèle que le syndrome hépato-rénal a été classé dans les insuffisances rénales prérénales. Il s'agit en effet d'une insuffisance rénale fonctionnelle où le taux de filtration glomérulaire est très diminué mais où la fonction tubulaire est partiellement conservée comme en témoignent une concentration urinaire sodée extrêmement basse et un rapport U/P Créatinine $>$ 40. A la différence des insuffisances prérénales classiques, l'osmolalité urinaire est voisine de celle du plasma (Tableau VI).

Tableau V

Diagnostic différentiel de l'insuffisance rénale aiguë oligurique.

	Uosm	U/P Cr	U_{Na}	IIR
Azotémie prérénale	> 500	> 40	< 20	< 1
Nécrose tubulaire aiguë	< 400	< 20	> 40	> 2

(modifié d'après référence 2)
Les abréviations utilisées sont expliquées dans le texte.

Observation 1

Un homme de 67 ans subit une résection d'anévrysme de l'aorte abdominale sans complication opératoire notable. Deux jours plus tard, on remarque la présence d'une azotémie. Les résultats d'une collection urinaire se lisent comme suit: débit urinaire = 50 ml/4 heures; U_{Cr} = 192 mg/dl (concen-

Tableau VI

Indices d'insuffisance rénale dans le syndrome hépato-rénal.

Comparaison avec les autres formes d'insuffisance rénale aiguë oligurique.

	Azotémie prérénale n = 30	Syndrome hépato-rénal n = 15	Nécrose tubulaire aiguë oligurique n = 24
U_{Na} (mEq/l)	18 ± 3	14 ± 3	50 ± 5
U/P Créatinine	45 ± 6	59 ± 12	17 ± 2
U_{osm} (mosm/kg H_2O)	518 ± 35	456 ± 55	369 ± 20
U/P ^{Urea} Nitrogen	18 ± 7	19 ± 7	3 ± .5
BUN mg/dl	73 ± 6	49 ± 6	58 ± 6
S_{Cr} mg/dl	3.0 ± .3	3.2 ± .5	3.8 ± .2

Les valeurs données expriment la moyenne ± l'écart type de la moyenne, "n" indique le nombre de patients étudiés

(modifié d'après référence 5)
(avec autorisation de l'éditeur)

tration urinaire de créatinine); U_{UN} = 2800 mg/dl (concentration de l'urée urinaire); U_{Na} = 11 mEq/l (concentration urinaire du sodium). La créatinine sérique (S_{Cr}) est de 4.0 mg/dl, le BUN 200 mg/dl et le sodium 133 mEq/l.

Les indices diagnostiques d'insuffisance rénale tels que décrits au Tabeau VII donnent les résultats suivants:

U/P = 192/4 = 48

U_{Na} / U/P Cr = 11/48 = 0.22

Ce patient présente donc une insuffisance rénale aiguë oligurique. Il s'agit d'une insuffisance rénale prérénale comme en témoignent: 1) un sodium urinaire bas inférieur à 20 mEq/1; 2) un rapport U/P Créatinine supérieur à 40; 3) un indice d'insuffisance rénale inférieur à 1. L'administration de soluté salin ou de plasma permettra de restaurer un volume circulant adéquat et de corriger l'insuffisance rénale. Faire le diagnostic d'azotémie prérénale chez ce patient est d'autant plus important que, tel qu'exposé précédemment, une azotémie prérénale qui se prolonge peut conduire à une nécrose tubulaire aiguë et que le pronostic d'une NTA post-chirurgicale est malheureusement grevé d'une mortalité de 50 à 70% dans le cas d'un patient âgé.

Observation 2

Une patiente de 85 ans est hospitalisée pour correction de prolapsus utérin grade IV. La fonction rénale est normale en pré-opératoire. La période post-opératoire se complique d'un infarctus myocardique antérieur étendu, d'une réaction transfusionnelle et d'un épisode septicémique traité par hydrocortisone, nafcilline, clindamycine et gentamicine. Dans les 10 jours qui suivent, le débit urinaire diminue et la créatinine plasmatique augmente progressivement. Dix jours après l'intervention, la pression artérielle est de 170/80, l'examen révèle des râles sous crépitants au niveau des deux bases pulmonaires. Aucune masse abdominale ou pelvienne n'est mise en évidence. Le débit urinaire est de 320 ml/24 heures. Les résultats de laboratoire se lisent comme suit:

a) dans le sérum: créatinine 12 mg/dl, BUN 132 mg/dl;

b) dans les urines: créatinine 100 mg/dl, sodium 50 mEq/l, osmolalité 310 mosm/kg H_2o.

L'utilisation des indices diagnostiques d'insuffisance rénale (Tableau V) donne les résultats suivants:

U / P Cr = 100/12 = 8.3

U_{Na} / U/P Cr = 50/8.3 = 6.0

Ces valeurs sont en faveur d'une NTA. Les facteurs responsables sont multiples: 1) l'infarctus du myocarde post-opératoire a diminué la pression de perfusion rénale; 2) la transfusion de sang non compatible a également altéré le débit sanguin rénal et l'hémoglobinémie et l'hémoglobinurie ont pu agir comme facteurs aggravants; 3) l'association nafcilline-gentamicine est reconnue comme néphrotoxique. L'épuration extrarénale de cette patiente permettra de diminuer la surcharge du volume circulant et éliminera les composants toxiques accumulés (urée, potassium, acides).

Observation 3

Il s'agit de la première admission d'une patiente de 47 ans pour cirrhose alcoolique décompensée. La patiente n'a pas présenté de fièvre, de méléna, d'hématémèse et n'a pas absorbé de médicaments avant son admission. L'examen révèle un ictère prononcé. La pression artérielle est de 110/60 mmHg et le pouls de 110/min., sans changement orthostatique notable. L'abdomen est distendu par de l'ascite. Une hépatomégalie, une splénomégalie et des oedèmes déclives sont notés. Les résultats de laboratoire se lisent comme suit: Sérum - sodium 128 mEq/l, potassium 5 mEq/l, BUN 9 mg/d1,créatinine 2.5 mg/d1, bilirubine totale 8.7 mg/d1; Urine - quelques rares cylindres granuleux à l'examen microscopique, Na = 7 mEq/l, créatinine = 334 mg/d1, osmolalité = 376 mosm/kg H_2o. Une échographie abdominale a éliminé une obstruction urinaire. Au cours des deux jours qui suivent son admission, la patiente reçoit 4 unités de plasma ainsi que des solutés salins, mais la patiente demeure oligurique (500 à 600 ml d'urines par 24 heures et prend du poids (2kg). La fonction rénale continue à se détériorer progressivement et 9 jours après son admission la créatinine sérique est de 7.1 mg/d1, le sodium urinaire à 15 mEq/1 et la créatinine urinaire à 257 mg/dl. La patiente décède 15 jours après son admission dans un tableau d'encéphalopathie hépatique et d'insuffisance rénale. Une autopsie n'a révélé aucune pathologie rénale particulière. Cette patiente illustre l'insuffisance rénale prérénale ou fonctionnelle caractéristique du syndrome hépatorénal. Le calcul de l'IIR donne les résultats suivants: 1) à l'admission 7/334/2.5 = 0.05; 2) à neuf jours d'hospitalisation 15/257/7.1 = 0.4. L'indice d'insuffisance rénale est donc resté "prérénal" malgré une expansion de volume jugée adéquate. Ces valeurs, associées à l'histoire clinique sont caractéristiques du syndrome hépatorénal[5].

En conclusion, le calcul de l'indice d'insuffisance rénale : U_{Na} / U/P Cr permet une approche physiopathologique simple dans le diagnostic différentiel de l'insuffisance rénale aiguë. L'insuffisance prérénale peut donc être rapidement distinguée de la NTA et un traitement approprié peut être alors appliqué sans délai.

summary

The renal failure index (RFI) : RFI = U_{Na} / U/P Cr (U_{Na} = urinary sodium concentration in mEq/l, U_{Cr} = urinary creatinine concentration in mg/dl, P_{Cr} = plasma creatinine in mg/dl) separates rapidly prerenal failure (RFI < 1) from acute tubular necrosis (RFI > 3). Restauration of an effective intravascular volume will normalize renal function in prerenal azotemia. The hepatorenal syndrome is a particular form of prerenal azotemia (RFI < 1) in which expansion of extracellular fluid volume will not prevent the deterioration of renal function.

bibliographie

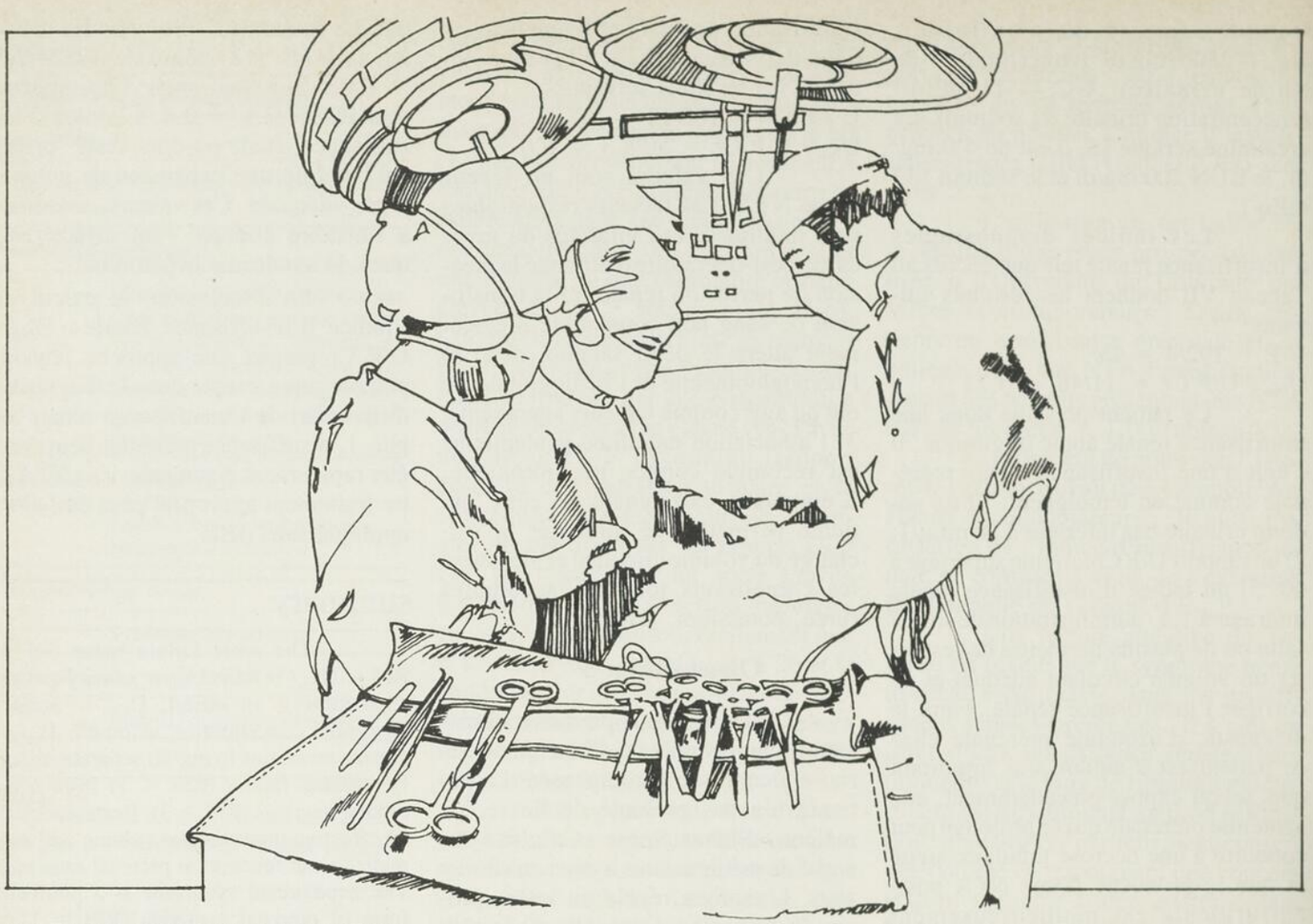
1.Bichet D.G., Burke T.J., Schrier R.W. : Prevention and Pathogenesis of Acute Renal Failure. Clin. Exper. Dialysis Apheresis, 1981 ; 5(1-2) : 127-141.

2.Miller T.R., Anderson R.J., Linas J.L., Henrich W.L., Berns A.S., Gabow P.A., Schrier R.W. : Urinary Diagnostic Indices in Acute Renal Failure. A Prospective Study. Ann. Intern. Med., 1978 ; 89 : 47-50.

3.Handa S.P., Morrin P.A.F. : Diagnostic Indices in Acute Renal Failure. Can. Med. Ass. J., 1967 ; 96 : 78-82.

4.Espinel C.H., Gregory A.W. : Differential Diagnosis of Acute Renal Failure. Clin. Nephro., 1980 ; 13(2) : 73-77.

5.Gordon J.A., Anderson R.J. : Hepatorenal Syndrome. Seminas in Nephrology, 1981 ; 1(1) : 37-42.



Les Forces canadiennes vous offrent l'occasion d'amorcer ou de poursuivre une carrière enrichissante dans le cadre de son Service médical. En tant que médecin, vous bénéficiez du statut d'officier et profitez d'avantages marqués tels que:

- pratique établie
- équipement moderne
- personnel auxiliaire qualifié
- revenus immédiats
- avantages sociaux

Si vous êtes médecin, cette offre vous intéresse.

Si vous décidez de faire carrière dans les Forces canadiennes, vous serez en mesure de bénéficier de plusieurs autres avantages, incluant la possibilité de poursuivre des études post universitaires.

Pour plus de renseignements, visitez le centre de recrutement le plus proche de chez vous, ou téléphonez à frais virés. Vous nous trouverez dans les pages jaunes, sous la rubrique Recrutement ou postez ce coupon.

IMBATTABLE...
la vie dans les Forces

LES FORCES ARMEES CANADIENNES

AU: Directeur du Recrutement et de la Sélection, Quartier général de la Défense nationale, Ottawa, Ontario K1A 0K2

Une carrière dans les Forces armées canadiennes m'intéresse, j'aimerais recevoir plus de renseignements à ce sujet.

Nom

Adresse

Téléphone

Université Faculté

Spécialité

PT-UM0382

L'hypertension réfractaire : causes et traitement

Tewfik Nawar[1]

Résumé

Cet article passe en revue la conduite à tenir devant un cas d'hypertension réfractaire au traitement usuel. Il faut d'abord s'assurer d'une bonne compliance du patient, éliminer les causes d'hypertension secondaire et les interactions médicamenteuses possibles. Différents modes de thérapie médicamenteux ou non médicamenteux peuvent être alors envisagés et sont revus dans cet article. Ces cas doivent être évalués individuellement tenant compte des diverses possibilités étiologiques et manoeuvres thérapeutiques possibles.

L'objectif général du traitement d'un hypertendu est de normaliser la tension artérielle (c'est-à-dire d'obtenir une T.A. diastolique inférieure à 90 mm/Hg) avec un minimum d'effets secondaires dus au traitement. Cet objectif est facile à atteindre chez un bon nombre de patients. Dans d'autres cas, il est plus difficile à atteindre et nécessite plus d'attention, de persévérance et de manipulations pharmacologiques. Dans quelques cas, cet objectif ne peut être atteint[1,2].

Les patients généralement classés comme porteur d'hypertension "réfractaire" sont des hypertendus chez lesquels on ne peut obtenir de contrôle satisfaisant de la tension artérielle avec les antihypertenseurs usuels.

Un contrôle "satisfaisant" peut être défini arbitrairement comme une tension artérielle égale ou inférieure à 150/100 mm/Hg[2]. La médication antihypertensive "usuelle", telle que définie ici, implique que le médecin traitant s'est rendu jusqu'à l'étape 3 du traitement par étapes (step care) de l'hypertension, tel que préconisé actuellement dans le traitement de cette condition[3,4,5], c'est-à-dire que le patient reçoit une triple thérapie comprenant un diurétique, un sympathicolytique et un vasodilatateur (excepté le minoxidil). On englobe également dans la catégorie d'hypertension réfractaire les hypertendus chez lesquels un contrôle adéquat de la tension artérielle n'est obtenu qu'au prix d'effets secondaires intolérables.

La définition de l'hypertension réfractaire est variable et il est donc difficile d'évaluer la fréquence de ces cas. Si nous en voyons plusieurs dans les centres de soins tertiaires, ils demeurent cependant peu fréquents en pratique.

Est-il nécessaire d'obtenir un contrôle adéquat de la tension artérielle ?

Nous nous interrogeons parfois sur la nécessité d'obtenir un contrôle adéquat de la tension artérielle et les patients eux-mêmes se posent certainement les mêmes questions. Il n'est point nécessaire ici de rappeler les nombreuses évidences témoignant de l'effet bénéfique du traitement de l'hypertension artérielle[6]. Signalons cependant, car ceci est parfois oublié, que cet effet bénéfique a été démontré même chez les patients âgés[7] et dans les cas d'hypertension "légère" (tension artérielle diastolique 90 à 104 mm/Hg)[8] et que, depuis quelques années, nous assistons à une baisse du taux de mortalité par maladies cardio-vasculaires, en Amérique du Nord[9]. Cette baisse semble liée principalement à un meilleur contrôle de l'hypertension artérielle. Un

1) M.D., F.R.C.P. (C), Service de néphrologie, Département de médecine, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, J1H 5N4.

contrôle adéquat de la tension artérielle est encore plus important chez les patients porteurs d'hypertension réfractaire (donc au départ d'une hypertension artérielle plus sévère).

Les complications de l'hypertension artérielle sont bien connues. Par contre, nous observons, à l'occasion, des patients porteurs d'une hypertension sévère mal controlée pendant de nombreuses années, sans trop de conséquences. Malheureusement, nous ne connaissons pas encore tous les éléments permettant de déterminer le pronostic chez ces patients. Certains facteurs de risque sont bien identifiés : histoire familiale, hyperlipidémie, obésité, tabagisme, diabète, vie sédentaire, etc...[10]. D'autres facteurs sont certainement impliqués et il serait utile et intéressant de pouvoir prévoir quels hypertendus évolueront sans complication et ne requièrent donc pas de traitement agressif. En attendant, les données épidémiologiques et l'expérience clinique nous indiquent clairement qu'il est nécessaire de traiter adéquatement toutes les hypertensions artérielles surtout s'il y existe déjà des évidences d'un retentissement viscéral de cette hypertension.

On sait également, depuis quelques années, qu'il n'est pas nécessaire d'avoir un contrôle parfait de la T. A. pour obtenir un effet bénéfique du traitement. Une baisse de la T. A. diminue l'incidence de complications même si la T. A. n'est pas ramenée à des valeurs "normales"[11].

Causes de l'hypertension réfractaire

Il convient, avant d'aller plus loin, de rappeler quelques notions bien connues :

1- Le but généralement visé de 140/190 mm/Hg ne s'applique pas pour tous les patients et peut même être dangereux chez certains patients âgés chez lesquels il est préférable de maintenir des chiffres de tension plus élevés[12].

2- Certaines précautions concernant la technique de mesure de tension artérielle ne doivent pas être oubliées : confort du patient, dimension du brassard du sphygmomanomètre, vérification du manomètre, etc...[13].

3- Certains hypertendus réagissent plus que d'autres à des situations de stress et les chiffres de tension artérielle, à la clinique externe ou au bureau du médecin, peuvent être plus élevés qu'ils ne le sont en réalité ("office hypertension"). Il est utile, à l'occasion, de faire prendre la tension artérielle du patient à domicile (dans un environnement différent et dans des conditions différentes de la clinique ou du bureau) et dans certains cas, il est préférable de se fier plutôt au chiffre de T.A. à domicile pour évaluer l'efficacité du traitement[13]. Ceci a également pour avantage une plus grande implication du patient et une meilleure compliance.

S'agit-il réellement d'une hypertension réfractaire ?

1. Compliance

La compliance doit être vue ici dans le sens large du terme impliquant, non seulement, la prise des médicaments prescrits, mais aussi la mise en pratique des autres prescriptions telles que la diète, l'exercice physique, la cessation de fumer, etc.[14]. La non-compliance joue un rôle important et souvent négligé dans un bon nombre de cas d'hypertension "réfractaire"[15]. Il a été estimé, par exemple, dans une étude récente qu'après 6 mois de traitement seulement 50% des patients prenaient la médication qui leur était prescrite[15].

Plusieurs facteurs contribuent à ce taux élevé de non-compliance :

- l'hypertension est souvent asymptomatique
- les patients associent souvent céphalées et hypertension et ajustent ou cessent leur médication en conséquence
- les conséquences, à long terme, d'une hypertension non traitée (même asymptomatique) ne sont pas bien expliquées au patient
- le traitement antihypertenseur est un traitement à long terme dont la durée décourage certains patients
- les bénéfices d'un tel traitement ne sont pas bien expliqués au patient
- la prise de médicaments différents, à posologie différente, constitue une difficulté supplémentaire
- les effets secondaires engendrés par des médicaments prescrits pour une maladie qui est elle-même souvent asymptomatique rendent difficile l'acceptation d'une telle médication à long terme. Il est bon de se souvenir, ici, des effets secondaires sur les fonctions sexuelles[16] lesquels ne sont pas toujours mentionnés spontanément par les patients.
- le coût de la médication peut être aussi une cause de non-compliance.

La compliance est améliorée par :

- une bonne relation patient-médecin
- une plus grande sensibilisation aux divers facteurs énumérés ci-dessus,[14,17]. Des programmes d'information et d'éducation destinés aux hypertendus améliorent significativement la compliance et le contrôle de la T. A.[18,19]
- une simplification du régime thérapeutique autant que possible, ex. : choix d'hypotenseurs nécessitant une dose unique par jour ou choix judicieux de certaines préparations "combinées"
- participation plus active de la part du patient au traitement (prise de tension artérielle à domicile, inscription des chiffres de tension artérielle et de la médication, etc...)

La compliance est souvent difficile à déterminer. Une non-compliance peut parfois être soupçonnée à partir du questionnaire du patient. Rarement, on pourra recourir à des dosages sanguins des hypotenseurs.

2. Recherche d'une cause d'hypotension secondaire

La plupart des écoles ne recommandent pas actuellement une investigation étiologique détaillée de tous les hypertendus étant donné le faible rendement d'une telle investigation (moins de 3% de causes chirurgicalement curables)[20,21]. L'hypertension réfractaire cependant doit nous faire rechercher une cause secondaire d'hypertension. Si le patient hypertendu n'a eu comme épreuves diagnostiques que l'exploration "minimale" recommandée actuellement (examens biochimiques de base, électrolytes, cholestérol, triglycérides, formule sanguine, analyse d'urine, ECG et radiographie pulmonaire), il devient alors indiqué de procéder à une investigation plus détaillée laquelle peut être faite dans un milieu spécialisé et pourrait inclure d'autres épreuves biochimiques et hormonales, ainsi que les épreuves radiologiques appropriées.

Rappelons ici quelques manifestations qui devraient nous faire penser à certaines étiologies particulières, et orienter en conséquence les investigations (tableau I).

Rappelons aussi qu'il faut toujours éliminer la prise d'anovulants avant de se lancer dans une série d'épreuves onéreuses et qui comportent parfois des risques non négligeables. Des complications sérieuses peuvent survenir non seulement à la suite d'épreuves "invasives", telles que l'artériographie[22], mais même après des épreuves plus simples et considérées inoffensives, telles que l'urographie intraveineuse[23,24].

3. Recherche des intéractions médicamenteuses

Il importe de se souvenir d'interactions médicamenteuses qui peuvent expliquer une résistance au traitement antihypertenseur[25].

Tableau I

Hypertension artérielle secondaire

Quelques éléments pouvant orienter le diagnostic vers certains types d'hypertension secondaire :

1. hypertension rénovasculaire :

— apparition d'HTA avant l'âge de 30 ans ou après l'âge de 55 ans
— HTA sévère ou aggravation récente d'HTA
— histoire de douleurs aux flancs, hématurie ou traumatisme rénal
— souffle abdominal
— anomalies à l'urographie I.V.

2. hyperaldostéronisme primaire :

— polyurie, polydipsie, nycturie
— épisodes de faiblesse musculaire
— paresthésie, tétanie
— hypokaliémie sans prise de diurétique
— hypokaliémie sévère induite par diurétiques

3. maladie rénale parenchymateuse : (N.B. il est parfois difficile d'établir ici si la maladie rénale est la cause ou la conséquence de l'hypertension)

— anomalies au sédiment urinaire
— histoire d'oedème
— ↑ urée ou créatinine plasmatique

4. phéochromocytome :

— HTA paroxystique ou HTA très variable
— céphalées, palpitations, tremblements, diaphorèse
— HTA sévère
— perte de poids et anomalies du métabolisme des glucides
— réponse paradoxale à une médication antihypertensive
— élévation de la T.A. durant une anesthésie générale
— hypotension orthostatique

5. coarctation de l'aorte :

— hypertension chez les jeunes adultes
— claudication intermittente
— retard du pouls fémoral
— image caractéristique à la radiographie pulmonaire

6. Syndrome de Cushing :

— altération de la fonction sexuelle (aménorrhée, impuissance)
— faiblesse musculaire
— apparence caractéristique du tronc et de la face
— ecchymoses, vergetures
— polycythémie, hyperglycémie, glucosurie, ostéoporose

Quelques exemples :

- les antidépresseurs tricycliques inhibent l'effet hypotenseur de la guanéthidine et bêthanidine et occasionnellement de l'alpha méthyl dopa
- l'indométhacine inhibe l'effet natriurétique du furosémide. Cet agent ainsi que les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens provoquent une rétention hydrosodée et contrecarrent ainsi l'action des diurétiques. Ils peuvent aussi inhiber l'effet hypotenseur des β-bloqueurs[26]
- les sympathicomimétiques peuvent rendre plus difficile le contrôle de la tension artérielle et devraient être évités chez les hypertendus, ex. : l'éphédrine, la phénylpropanolamine et la phényléphrine. Rappelons qu'on retrouve ces produits dans plusieurs décongestifs et anorexiques.

Que faire pour une hypertension réellement réfractaire ?

Ayant éliminé les différentes causes discutées ci-dessus, il reste un certain nombre d'hypertendus chez lesquels un contrôle de la tension artérielle reste difficile. Plusieurs mesures peuvent alors être adoptées :

1- Corriger les facteurs aggravants associés

L'importance de ces facteurs, tels l'obésité, les facteurs émotifs, etc.... ne doit pas être sous-estimée[27] et leur correction peut éviter au patient des investigations et traitements parfois inutiles. Il est intéressant dans ce contexte de lire la description d'un cas de ce genre conté de façon humoristique par un médecin hypertendu qui en fut la victime[28].

2- Contrôle de l'apport sodique

Une description détaillée de la relation entre l'apport sodique et l'hypertension dépasse le cadre de cet article. Il est utile de rappeler cependant que cette relation a été établie par de nombreuses études épidémiologiques et observations expérimentales[29]. Sur le plan thérapeutique, on peut contrôler l'hypertension artérielle même dans ces formes sévères avec une diète très pauvre en sodium comme, par exemple, la diète de Kempner à base de riz. L'avènement des diurétiques au début des années 50 a amené un abandon de cette diète qui est très stricte et ne sera que très rarement suivie par les patients. Si la restriction sévère en sodium a été abandonnée, l'importance d'une restriction modérée en sodium est une notion souvent négligée. Une telle restriction est en effet très utile et nécessaire pour obtenir un bon contrôle de la tension artérielle.

L'apport en sodium dans la diète nord-américaine est très élevé et dépasse souvent les 200 mEq par jour. Pour beaucoup d'hypertendus, une diète "sans sel" signifie simplement d'éviter l'usage de la salière à table et plusieurs ne réalisent pas qu'ils ingèrent, sans s'en douter, des quantités énormes de sodium.

L'apport sodique du patient peut être estimé à partir de la mesure de l'excrétion sodique dans une collecte urinaire de 24 heures effectuée en externe (sous diète habituelle du patient). Dans une condition d'équilibre ("steady state"), l'excrétion sodique reflète assez fidèlement l'apport en sodium à condition que les collectes urinaires soient complètes. Il est fréquent d'observer des excrétions sodiques élevées chez des patients hypertendus qui étaient absolument convaincus de suivre une diète "sans sel". Mentionnons quelques exemples de sources de sodium négligées : les aliments en conserve, le lait et les fromages, le beurre salé, les marinades et certaines épices. Une évaluation diététique est nécessaire chez ces patients et permettra de corriger l'apport en sodium. Il faut aussi tenir compte des sources d'apport sodique autres que la diète, tels les antacides qui généralement en contiennent de 20 à 40 mg par once (le Riopan en contient moins), le bicarbonate de sodium ou les produits du genre Alka Seltzer qui en contiennent beaucoup.

Une diète modérément restreinte en sodium est recommandée, c'est-à-dire contenant 5 à 6 grammes de sel par jour[20,30]. Une telle diète améliore de beaucoup la réponse aux hypotenseurs et peut faire la différence entre une hypertension réfractaire et une hypertension bien contrôlée. Parmi les nombreuses études sur le sujet, mentionnons à titre d'exemple les observations de Hunt[30] portant sur 300 patients porteurs d'une hypertension essentielle (tableau II) et qui illustrent de façon remarquable l'influence de l'apport sodique. On ne saurait trop insister sur cet aspect du traitement de l'hypertension spécialement dans les cas dits "réfractaires". Cette notion est souvent négligée et il est rare en pratique de trouver un hypertendu sous diète dite "sans sel" ingérant moins de 100 mEq de sodium par 24 heures. Une enquête récente a montré que 5% seulement des médecins limitaient l'apport sodique chez leurs patients hypertendus[20]. Un des grands spécialistes dans ce domaine, le Dr Dahl affirmait, il y a quelques années, n'avoir jamais vu parmi tous les patients hypertendus qui lui avaient été référés en 25 ans de pratique, un seul patient qui suivait une diète vraiment restreinte en sodium[29].

Tableau II

Influence de l'apport sodique sur le contrôle de la T.A.
(Patients porteurs d'HTA modérée*)

% de patients bien controlés**

	Diète restreinte en sodium (excrétion de Na < 75 mEq/jour)	Diète "normale" (excrétion de Na égale ou > 150 mEq/jour)
Aucune médication	64%	3%
Diurétiques	91%	11%
Diurétiques + β-bloqueurs	96%	48%
Diurétiques + vasodilatateurs	98%	51%
Diurétiques + sympathicolytiques	100%	69%

* diastolique 105-114 mm/Hg avant traitement
** diastolique < 90 mm/Hg
Observations illustrant l'influence de l'apport sodique. Pour un même régime thérapeutique, le pourcentage d'hypertendus bien contrôlés augmente nettement si les patients diminuent leur ingestion en sodium (adapté d'après les données de Hunt (30)).

Tableau III

Hypertension réfractaire

S'agit-il d'une hypertension réfractaire ?

— compliance ?
— doses adéquates d'hypotenseurs ?
— hypertension plus marquée au bureau ?
— interactions médicamenteuses ?

Hypertension réfractaire :

— éliminer l'hypertension secondaire
— contrôle de l'apport sodique
— corriger l'obésité et d'autres facteurs aggravants
— réévaluer les aspects pharmacologiques
— ajouter un quatrième agent
— minoxidil
— captopil
— autres

Une certaine confusion provient du fait que les diètes sont souvent prescrites en grammes de sel (ou parfois de sodium), alors que le sodium urinaire est mesuré en milliéquivalents. Rappelons ici la conversion de grammes en mEq : 1 gramme de sel (NaC1) contient 17 mEq de sodium, 1 gramme de sodium (Na+) contient 43 mEq de sodium.

3- Réévaluer les aspects pharmacologiques du traitement

a- Doses :
certains cas considérés "résistants" ne reçoivent pas de doses adéquates d'hypotenseurs. Ceci est fréquent dans le cas des β-bloqueurs.

b- Rétention hydrosodée :
les vasodilatateurs et la plupart des sympathicolytiques induisent une rétention hydrosodée qui si elle n'est pas corrigée par les diurétiques va provoquer une "résistance" au traitement.

c- Propriétés pharmacologiques :
celles-ci peuvent parfois expliquer une résistance au traitement, exemples :

- la clonidine à haute dose peut stimuler les récepteurs α adrénergiques périphériques expliquant ainsi une "résistance" à l'effet hypotenseur[31]
- les β-bloqueurs possédant une activité agoniste peuvent occasionnellement perdre une partie de leur effet hypotenseur à haute dose ou même plus rarement avoir un effet hypertenseur paradoxal[32]. Cet effet a été observé aussi avec d'autres β-bloqueurs dépourvus d'activité agoniste et pourrait être secondaire à une stimulation α adrénergique ou à une rétention hydrosodée[33].

d- Réponse physiologique :
la réponse physiologique aux effets pharmacologiques doit être reconnue et bloquée si nécessaire, exemple :

- la rétention hydrosodée associée aux vasodilatateurs et sympathicolytiques tel que mentionné ci-dessus
- la stimulation sympathique réflexe et la libération de rénine provoquées par les vasodilatateurs diminuent leur effet hypotenseur. Celui-ci est potentialisé par l'administration concomitante de β-bloqueurs[34].
- l'augmentation de la résistance périphérique secondaire à la baisse du débit cardiaque explique la résistance à l'effet hypotenseur des β-bloqueurs chez certains patients[35].

e- Fonction rénale :
les patients en insuffisance rénale (C Cr < 25 ml/min) ne répondent pas aux thiazides et il faut utiliser alors le furosémide, l'acide éthacrynique ou le metolazone

f- Pharmacocinétique :
certaines propriétés doivent être prises en considération ; par exemple, la biodisponibilité des β-bloqueurs peut être extrêmement variable. La réponse thérapeutique survient donc à des doses très variables d'un patient à l'autre[36].

g- Effets secondaires :
ceux-ci nous empêchent parfois d'atteindre des doses efficaces. Dans certains cas, une compréhension des mécanismes impliqués et un choix rationnel d'associations médicamenteuses minimisent ces inconvénients et permettent d'atteindre des doses adéquates (exemple : l'association vasodilatateurs et β-bloqueurs).

4- Ajouter une quatrième médication

L'étape 4 du traitement par palier comprend la guanéthidine (Ismélin). Ce médicament doit être utilisé avec précaution et peut réussir à contrôler certains cas. La bêthanidine et la débrisoquine ont un mode d'action semblable à celui de la guanéthidine.

On peut aussi envisager, dans ces cas-là, l'utilisation d'un diurétique puissant comme le furosémide[37] ou l'addition d'un deuxième hypotenseur du groupe 2, tout en tenant compte des modes d'action et interactions médicamenteuses. L'association de plusieurs médicaments agissant à des sites différents finit par contrôler la majorité des cas d'hypertension artérielle.

5- Utilisation du minoxidil

Le minoxidil est un vasodilatateur puissant agissant par effet direct sur le muscle lisse artériolaire et utilisé depuis plusieurs années dans le cas d'hypertension réfractaire[38]. Ce médicament est maintenant disponible et commercialisé sous le nom de Loniten. Il est cependant réservé aux cas d'hypertension sévère, difficile à contrôler avec d'autres médications. Le minoxidil induit (comme l'hydralazine) une tachycardie réflexe et une rétention hydrosodée qui peut être très rebelle au traitement. Les patients doivent donc recevoir concomitamment un β-bloqueur et un diurétique puissant. Parmi les autres effets secondaires, le plus constant est un hirsutisme qui limite l'utilisation du médicament chez la femme. Nous avons eu l'occasion d'utiliser ce médicament chez plusieurs patients porteurs d'hypertension sévère, réfractaire aux autres hypotenseurs, et avons pu en constater l'efficacité[39]. Deux avantages du minoxidil méritent d'être soulignés : premièrement, son effet hypotenseur puissant (nous n'avons pas vu de cas résistant au minoxidil quoique de tels cas aient été rapportés) et deuxièmement, l'efficacité remarquable du minoxidil chez les hypertendus insuffisants rénaux, car elle ne s'accompagne pas de détérioration de la fonction rénale (qui, au contraire, peut même s'améliorer). Le minoxidil est particulièrement indiqué chez les patients dialysés présentant une hypertension réfractaire chez lesquels le seul traitement, avant l'avènement du minoxidil, consistait en une néphrectomie bilatérale[40].

6- Utilisation du captopril

Utilisation d'autres médicaments : plusieurs autres médicaments

▶ page 221



Innovation
dans le traitement
de l'hypertension

CAPOTEN®
(captopril)

le premier inhibiteur
de l'enzyme de conversion
de l'angiotensine (E.C.A.)

UNE SOLUTION DE RECHANGE À LA POLYTHÉRAPIE MÉDICAMENTEUSE

Lorsque le traitement
ne donne pas les résultats
escomptés

Lorsque les effets
secondaires sont
inacceptables

SQUIBB

INNOVATEURS EN MÉDECINE CARDIOVASCULAIRE

MODE D'ACTION DE CAPOTEN

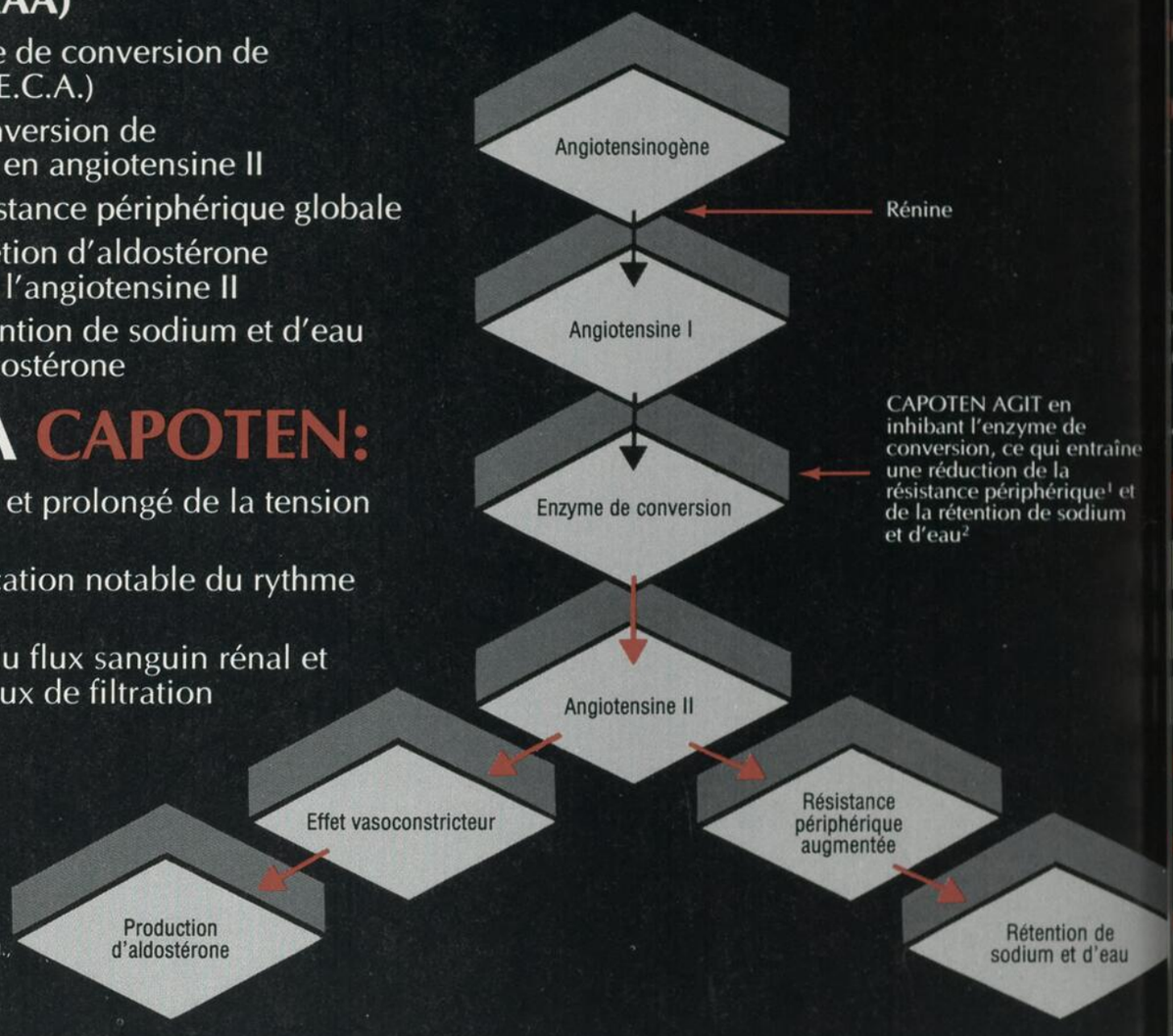
CAPOTEN
(captopril)

Site d'action spécifique dans le système rénine-angiotensine-aldostérone (RAA)

- Inhibe l'enzyme de conversion de l'angiotensine (E.C.A.)
- Empêche la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II
- Diminue la résistance périphérique globale
- Abaisse la sécrétion d'aldostérone déclenchée par l'angiotensine II
- Diminue la rétention de sodium et d'eau causée par l'aldostérone

GRÂCE À CAPOTEN:

- Contrôle rapide et prolongé de la tension artérielle
- Aucune modification notable du rythme cardiaque
- Augmentation du flux sanguin rénal et constance du taux de filtration glomérulaire



1. Cody, R.J., Jr., Tarazi, R.C., Bravo, E.L., Fouad, F.M.: Haemodynamics of orally active converting enzyme inhibitor (SQ 14225) in hypertensive patients. *Clin. Sci. Mol. Med.* 55:453-459, 1978
2. Case, D.B., Atlas, S.A., Laragh, J.H., *et coll.*: Clinical experience with blockage of the renin-angiotensin-aldosterone system by an oral converting enzyme inhibitor (SQ 14225, captopril) in hypertensive patients. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 21:195-206, 1978

NOM DU MÉDICAMENT

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, principalement par la suppression du système rénine-angiotensine-aldostérone, toutefois il est antihypertenseur, même en cas d'hypertension à faible concentration de rénine. La rénine, une 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 (E.C.A.) 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'E.C.A. est identique à la "bradykininase" et CAPOTEN peut également intervenir dans la dégradation d'un peptide vasodépresseur, la bradykinine. Toutefois, l'efficacité du captopril aux doses thérapeutiques semble sans rapport avec la potentiation des effets de la bradykinine.

L'inhibition de l'E.C.A. 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 rétroaction 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 des sécrétions d'aldostérone et, par conséquent, de légères augmentations du taux de potassium sérique.

Les effets antihypertensifs persistent pendant une période plus longue que la période démontrable d'inhibition de l'E.C.A. en circulation. On ignore si l'E.C.A. présente dans l'endothélium vasculaire est inhibée plus longtemps que l'E.C.A. 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 flux 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 réduction de la tension artérielle peut être progressive. Ainsi, pour obtenir le maximum d'effets thérapeutiques, il peut être nécessaire de poursuivre le traitement plusieurs semaines. La diminution de la tension artérielle produite par le captopril et les effets des diurétiques du type thiazide 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 tension artérielle.

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

Pharmacocinétique:
Après l'administration orale de doses thérapeutiques de CAPOTEN, il se produit une absorption rapide, les plus fortes concentrations dans le sang étant atteintes 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; 40 à 50 p. cent de ce pourcentage sont excrétés inchangés. La majeure partie de ce qui reste est un composé disulfide de captopril et un composé 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 de diurétiques, d'agents qui agissent sur le système nerveux sympathique (tels que les bêta-bloquants) et de vasodilatateurs.

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

CONTRE-INDICATIONS

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

CAPOTEN: EFFICACITÉ SUPÉRIEURE POUR PLUSIEURS TYPES D'HYPERTENSION

- Rendement supérieur en association avec un diurétique
- Efficacité chez les hypertendus quel que soit leur taux de rénine plasmatique

Semaine	Diagnostic	Nombre de sujets	Nombre de sujets améliorés*
12	Hypertension essentielle	69	55 (80%)
	Hypertension rénovasculaire	30	25 (83%)
	Insuffisance rénale chronique	10	10 (100%)
	TOTAL	109	90 (83%)

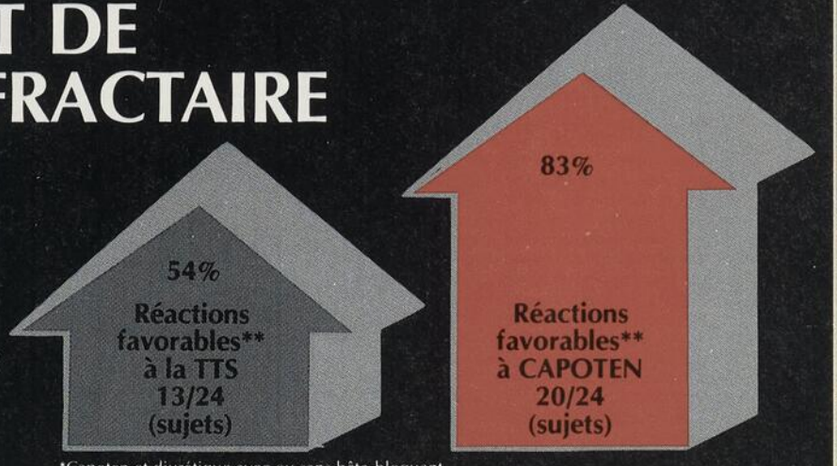
*Malades dont la pression diastolique en position couchée se normalisait ou diminuait de 10% ou plus

ésultats d'une étude[3] de douze semaines mettant en vidence la réaction de l'hypertendu à CAPOTEN seul u à CAPOTEN avec un diurétique

Documentation des services médicaux de Squibb, NDS nº HN-8025

CAPOTEN: EFFICACITÉ SUPÉRIEURE À CELLE D'UNE POLYTHÉRAPIE MÉDICAMENTEUSE DANS LE TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION RÉFRACTAIRE

- Réaction excellente dans les cas d'hypertension rebelle
- Avantages thérapeutiques sur la triple thérapie standard
- Tolérance en présence de troubles cardiovasculaires et métaboliques fréquents



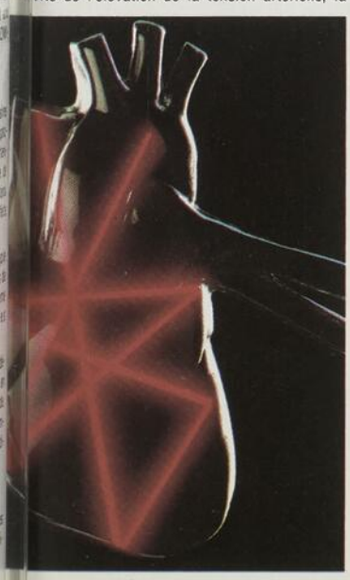
tude croisée[3] regroupant 24 malades qui recevaient la TS et à laquelle a été substitué un traitement au APOTEN*

*Capoten et diurétique avec ou sans bêta-bloquant
**Pression diastolique en position couchée réduite de plus de 10 mm de Hg
TTS: diurétique + bêta-bloquant + vasodilatateur

OSOLOGIE ET ADMINISTRATION

POTEN (captopril) doit être administré une re avant les repas. Les doses doivent être ajus- s selon les individus.

nt de commencer le traitement, il faut prendre considération les traitements à l'aide de médi- ments antihypertensifs récemment effectués, la vité de l'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 captopril 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, la dose peut être augmentée 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. Une dose maximale quotidienne de 450 mg de CAPOTEN ne doit pas être dépassée.

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 l'aide 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 PRÉCAUTIONS [Interactions médicamenteuses]), mais les effets des deux médicaments sont moindres que les effets additifs des deux produits. Si on ajoute un bêta-bloquant, il faut réduire la dose de CAPOTEN à la dose minimale qui assure des effets antihypertensifs satisfaisants.

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 d'altération rénale. Chez ceux-ci, l'état stable du captopril se produira plus tard et atteindra des concentrations plus élevées, pour une certaine dose quotidienne, que chez les malades dont la fonction rénale est normale. Par conséquent, ces malades peuvent présenter les résultats escomptés 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 puissant (par exemple le furosémide), plutôt qu'un diurétique du type thiazide, sera préférable chez les malades souffrant de troubles rénaux graves.

Le tableau suivant, 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 m^2)	*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 peut être retiré par hémodialyse.

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:

Garder à la température ambiante, à l'abri de l'humidité.

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 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 est à de faibles niveaux, des déterminations quantitatives, pendant une période de 24 heures, permettent d'obtenir une plus grande précision. 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 ($< 300/mm^3$), 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 altération rénale fonctionnelle. Environ la moitié de ces malades 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 sont exposés à 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 malades qui sont moins gravement atteints, ou qui reçoivent de plus faibles doses, semble moins important. Il est donc suffisant chez ces malades 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 $< 4\ 000/mm^3$, 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 $< 1\ 000/mm^3$) le médecin doit cesser l'administration du captopril et surveiller étroitement l'état du malade.

Hypotension

Une réduction brusque de la tension artérielle peut occasionnellement se produire, dans les trois heures qui suivent l'administration de la dose initiale de CAPOTEN, chez les malades qui prennent des diurétiques, qui suivent un régime hyposodé ou qui sont soumis à une dialyse. Un effet hypotensif exagéré peut aussi se manifester lors de l'administration d'une ou de deux doses subséquentes. Après administration de la dose initiale, il faut assurer une surveillance médicale étroite pendant au moins une heure. Cette réaction d'hypotension est temporaire et n'est pas une contre-indication à l'administration des doses suivantes, qui seront administrées sans difficulté lorsque la tension artérielle aura augmenté à la suite de l'expansion du volume.

PRÉCAUTIONS

Insuffisance rénale:

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 réduction 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. (voir EFFETS, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, EFFETS NOCIFS [Résultats anormaux des épreuves de laboratoire]).

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 de rénine compensatrice. Si l'on pense que l'hypotension est entraînée par ce mécanisme, elle peut être corrigée par une expansion de volume.

Interactions médicamenteuses:

Hypotension – 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.

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 une heure après l'administration de la dose initiale. Si l'hypotension survient, le malade doit être placé en supination et, au besoin, 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 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.

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 qui retiennent le potassium, ou les suppléments de potassium, peuvent être administrés seulement en cas d'hypokaliémie certaine, et avec prudence car ils peuvent engendrer une augmentation significative du taux de potassium sérique.

Si le malade a pris de la spironolactone à n'importe quel moment, et même plusieurs mois avant le captopril, le taux de potassium sérique devrait être déterminé fréquemment, car l'effet de la spironolactone persiste.

Interactions des épreuves de laboratoire avec le médicament:

Le captopril peut entraîner de faux résultats positifs au test d'urine pour l'acétone.

Grossesse:

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

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

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

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 l'enfant allaité n'a pas été déterminé. Il faut administrer le captopril avec prudence aux femmes qui allaitent et, en général, l'allaitement devrait être interrompu.

Utilisation chez l'enfant:

L'innocuité et l'efficacité du produit chez les enfants n'a pas été établie. Toutefois, on possède une expérience limitée de 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 utilisée chez l'adulte. CAPOTEN ne devrait être utilisé chez les enfants que si toutes les 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 doivent être avisés de consulter le médecin.

Il faut avertir les malades de ne pas interrompre la médication antihypertensive sans l'avis du médecin.

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

Les effets nocifs signalés proviennent d'épreuves cliniques effectuées sur environ 4 000 malades.

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 étaient probablement reliées à l'administration du médicament et 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 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 sur 1 000 malades.

Effets cardiovasculaires:

L'hypotension est survenue chez environ 2 malades sur 100. Voir PRÉCAUTIONS (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.

Dysgueusie:

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 ou 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, diarrhées, 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. Un seul cas de lésion hépatocellulaire, accompagnée de cholestase secondaire, a été signalé en association avec l'administration du 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 et causer également une augmentation momentanée des taux de créatinine sérique et d'azote uréique sanguin.

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

CAPOTEN®
(captopril)

SQUIBB

INNOVATEURS
EN MÉDECINE
CARDIOVASCULAIRE

CAP-IA-182-F

SQUIBB CANADA INC., 2365, CÔTE-DE-LIESSE, MONTRÉAL (QUÉBEC) H4N 2M7

sont actuellement à l'étude et sont parfois disponibles pour fin d'investigation dans les cas d'hypertension rebelle : mentionnons uniquement ici le captopril, un inhibiteur de l'enzyme de conversion, efficace par voie orale et qui doit être bientôt disponible sur le marché. Cet hypotenseur inhibe la transformation d'angiotensine I en angiotensine II. Son effet sur la T. A. implique probablement d'autres mécanismes également[41]. Le captopril a été utilisé avec succès dans des cas d'hypertension réfractaire aux autres hypotenseurs[42].

7- Autres possibilités thérapeutiques :

On peut, dans certains cas, recourir à d'autres possibilités thérapeutiques :

a) correction d'une hypervolémie :

l'hypervolémie peut jouer un rôle important dans l'hypertension, notamment chez les insuffisants rénaux. Elle peut, à l'occasion, nécessiter des doses élevées de furosémide[37], mais dans les cas d'insuffisance rénale avancée, la dialyse peut être nécessaire. Une hypertension "réfractaire" peut alors redevenir contrôlable ;

b) utilisation de médication parentérale :

il est nécessaire, à l'occasion, d'hospitaliser les patients pour un traitement par voie parentérale pour quelques jours, soit par du nitroprussiate de sodium ou des bolus répétés de diazoxide,[43]. Certains cas d'hypertension rebelle redeviennent par la suite sensibles aux hypotenseurs usuels,[44];

c) néphrectomie bilatérale :

quelques patients sous hémodialyse présentent une hypertension réfractaire qui ne se corrigera qu'après une binéphrectomie,[45]. Cette mesure drastique n'est que très rarement indiquée depuis que le minoxidil est disponible.

Conclusion

L'hypertension réfractaire est rare. Chaque cas doit être évalué individuellement tenant compte des divers mécanismes impliqués et des possibilités thérapeutiques discutées plus haut. Dans certains cas, un compromis sera nécessaire : un certain nombre d'effets secondaires devra être toléré et il faudra accepter une tension artérielle qui n'est pas parfaitement contrôlée, car une baisse de la T.A, même si elle n'atteint pas les valeurs normales, améliore quand même le pronostic.

Les progrès accomplis ces dernières années sont énormes, mais il reste encore beaucoup à faire pour pouvoir mieux comprendre l'hypertension afin de la traiter de façon plus rationnelle et plus efficace. On verra alors diminuer et éventuellement disparaître les cas d'hypertension réfractaire.

summary

The management of patients with a resistant or refractory hypertension is reviewed. One should first be sure of the patient's compliance and exclude secondary hypertension and drug interactions. The physician can then consider a variety of pharmacological and non pharmacological measures. These are reviewed. The use of two new drugs, Minoxidil and Captopril, is also discussed.

remerciements

Mes remerciements à Mme Louise Larochelle pour son excellent travail de secrétariat.

bibliographie

1.Gifford R.W. Jr et Tarazi R.C. :
Resistant Hypertension : Diagnosis and Management. Ann. Int. Med., 1978 ; 88 : 661.

2.Raftos J. :
The Difficult Hypertensive. Drugs, 1976 ; 11 : 55.

3.The 1981 Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. Arch. Int. Med., 1980 ; 140 : 1280.

4.Kuchel O., Mahon W.A., McKenzie J.K. et Ogilvie R.I. :
Approach to Drug Therapy for Hypertension. Can. Med. Ass. J., 1979 ; 120 : 565.

5.Larochelle P. :
Traitement par étapes de l'hypertension artérielle. Union Méd. Canada, 1981 ; 110 : 397.

6.Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of Treatment on Morbidity in Hypertension. Results in Patients with Diastolic Blood Pressures. J.A.M.A., 1967 ; 202 ; 1028.

7.Ostfeld A.M. :
Elderly Hypertensive Patient. Epidemiologic Review. N. Y. State J. Med., 1978 ; 78 : 1125.

8.Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of Treatment of Morbidity in Hypertension. Results in Patients with Diastolic Blood Pressure Averaging 90 through 114 mm/Hg. J.A.M.A., 1970 ; 213 ; 1143.

9.Thom T.J. et Kannel W.B. :
Downward Trend in Cardiovascular Mortality. Ann. Rev. Med., 1981 ; 32 : 427.

10.Hamet P. :
Hypertension : facteurs pathogénétiques, évaluation et facteurs de risque. Union Méd. Canada, 1981 ; 110 : 388.

11.Freis E.D. :
How Far Should Blood Pressure Be Lowered in Treating Hypertension. J.A.M.A., 1975 ; 232 : 1017.

12.Jackson G., Pierscianowski T.A., Mahon W. et Condon J. :
Inappropriate Antihypertensive Therapy in the Elderly. Lancet, 1976 ; II : 1077.

13.Page I.H. :
Egregious Errors in the Management of Hypertension. J.A.M.A., 1976 ; 236 : 2621.

14.Hypertension :
Physiopathology and Treatment. Hypertension in the Real World : Public Reaction, Physician Response and Patient Compliance. Sackett, D.L. : Ed. Genest, J. Koiw, E. et Kuchel, O. McGraw Hill Co., ch. 32.1, p. 1142, 1977.

15.Moser M. :
Long-term Management of Hypertension Problem of Physician-patient adherence. N.Y. State J. Med., 1977 ; 77 : 76.

16.Papadopoulos C. :
Cardiovascular Drugs and Sexuality. Arch. Int. Med., 1980 ; 140 : 1341.

17.Haynes R.B., Sackett D.L., Gibson E.S., Hackett B.C., Taylor D.W., Roberts R.S. et Johnson A.L. :
Improvement of Medication Compliance in Uncontrolled Hypertension. Lancet, 1976 : 1 : 1265.

18.Sackett D.L., Haynes R.B., Gibson E.S., Hackett B., Taylor D.W., Roberts R.S. et Johnson A.L. :
Randomized Clinical Trials of Strategies for Improving Medication Compliance in Primary Hypertension. Lancet, 1975 ; II : 1205.

19.Levine D.M., Green L.W., Deeds S.G., Chwalow J., Russell R.P. et Finlay J. :
Health Education for Hypertensive Patients. J.A.M.A., 1979 ; 241 : 1700.

20.Clinical Hypertension :
Kaplan, N. — William & Wilkins, Baltimore, 1978, 2e édition.

21.Weiss Y.A., Safar M.-E., Aboras N., Simon A.Ch. et Melliez P. :
L'hypertension artérielle essentielle. Problèmes de conduite pratique. Nouv. Presse Méd. 1977 ; 6 : 1833.

22.Nawar T. et Genest J. :
Complications de l'artériographie rénale. Union Méd. Canada, 1970 ; 99 ; 269.

23.Vanzee B.E., Hoy W.E., Talley T.E. et Jaenike J.R. :
Renal Injury Associated with Intravenous Pyelography in Non-Diabetic and Diabetic Patients. Ann. Int. Med., 1978 ; 89 : 51.

24.Byrd L. et Sherman R.L. :
Radiocontrast-Induced Acute Renal Failure. Medicine, 1979 ; 58 : 270.

25.Crook J.E. et Nies A.S. :
Drug Interactions with Antihypertensive Drugs. Drugs, 1978 ; 15 : 72.

26.Durao V., Prata M.M. et Goncalves L.M.P. :
Modification of Antihypertensive Effect of Beta Adrenoceptor Blocking Agents by Inhibition of Endogenous Prostaglandin Synthesis. Lancet, 1977 ; II : 1005.

27.McEnery P.T. et Davis C.A. :
Non-Pharmacologic Intervention in Hypertension. Ped. Clin. N. Amer., 1978 ; 25 : 127.

Halcion

Hypnotique (triazolam)

Renseignements thérapeutiques

Mode d'action: Halcion (triazolam) est une benzodiazépine à action hypnogène de courte durée.

Lors des études (de 1 à 21 jours) effectuées chez l'homme, dans les laboratoires du sommeil, le triazolam a réduit la latence du sommeil, prolongé la durée du sommeil et diminué le nombre de réveils nocturnes. D'après certaines de ces études, une insomnie de rebond peut survenir lors de la cessation du traitement.

Aucun effet respiratoire significatif ni aucune dépression cardio-vasculaire importante ne furent observés au cours des études de tolérance effectuées avec des doses thérapeutiques de triazolam.

Chez l'homme, les doses orales de triazolam sont bien absorbées. La demi-vie du produit est courte, soit d'environ trois heures, et après des doses multiples il n'y avait, dans le sang, aucune accumulation de triazolam ni de ses métabolites. La principale voie d'excrétion des doses orales est l'urine; l'excrétion fécale est d'environ 8%.

Dans deux études distinctes, des doses de 0.5 mg de triazolam n'ont pas affecté le temps de prothrombine ni les taux plasmatiques de warfarine chez des volontaires mâles ayant reçu de la warfarine sodique per os.

Indication et usage clinique: Halcion (triazolam) est un agent hypnotique utile pour le traitement de courte durée de l'insomnie. Il ne doit pas être utilisé pendant plus de 21 jours consécutifs.

Contre-indications: Halcion (triazolam) est contre-indiqué chez les sujets hypersensibles à ce composé ainsi que chez les personnes souffrant de myasthénie grave et celles avec antécédents de glaucome. L'innocuité et l'efficacité de ce produit n'ont pas été établies pour les sujets de moins de dix-huit ans.

Au cours des études expérimentales, le triazolam et ses métabolites furent sécrétés dans le lait des rates. Ces études n'ayant pas été effectuées chez l'humain, il s'ensuit que ce médicament ne doit pas être pris durant la période de lactation.

Mise en garde: Il importe d'avertir les personnes prenant le Halcion (triazolam) que l'emploi simultané d'alcool et de neurodépresseurs risque de produire un effet additif. L'association alcool/doses thérapeutiques de triazolam a causé une sévère dépression du système nerveux central.

Des cas d'amnésie antérograde, de sévérité variable, ont été signalés suivant l'emploi de doses thérapeutiques d'Halcion. D'autres benzodiazépines ayant également causé cet effet, des études sont actuellement en cours pour en déterminer la signification clinique.

On n'a pas pu démontrer de dépendance physique ni psychique chez des patients ayant reçu 0.5 mg/jour de triazolam pendant 90 jours, ni chez des volontaires normaux ayant pris des doses de 1 mg par jour pendant 42 jours. Il importe toutefois de surveiller de près les personnes ayant une tendance à abuser de médicaments.

Chez les patients âgés ou débiles, et chez ceux avec troubles cérébraux de nature organique, on recommande d'amorcer le traitement au Halcion avec la plus petite dose possible, pour l'augmenter graduellement, si besoin est, afin d'éviter le risque de sédation excessive, d'étourdissement et de troubles de la coordination.

Emploi durant la grossesse: L'innocuité du Halcion n'a pas été établie chez la femme enceinte. Ce composé n'est donc pas recommandé au cours de la grossesse ni durant la période de lactation. Des études ont révélé que l'emploi de benzodiazépines (chlordiazépoxide et diazépam) et de méprobamate, au cours du premier trimestre de la grossesse, risque de causer des malformations congénitales. Le triazolam étant un dérivé de la benzodiazépine, son usage est donc rarement justifié chez la femme en âge de concevoir. S'il est prescrit, il importe d'avertir la patiente de voir son médecin, si elle pense être enceinte ou voudrait le devenir, en vue de terminer le traitement.

Pour l'insomniaque
une meilleure nuit de sommeil...
minimum d'effet sur l'activité du lendemain

Précautions: Faire preuve de prudence en présence de symptômes de dépression ou de signes de dépression latente, particulièrement une tendance au suicide, nécessitant des mesures de protection.

Avertir le patient de ne pas s'engager dans des activités exigeant une parfaite acuité mentale comme le maniement de machines ou la conduite d'une automobile, peu de temps après la prise du médicament.

Se montrer vigilant face à un dysfonctionnement rénal ou hépatique.

Réactions défavorables: La fréquence et la sévérité des réactions défavorables du Halcion (triazolam) sont reliées à la dose. Les réactions les plus fréquentes sont: somnolence matinale, abrutissement, vertiges, étourdissement, troubles de la coordination, céphalée et nausées. Une somnolence grave et des troubles de la coordination signalent une intolérance au médicament ou le surdosage. Les réactions moins fréquentes sont: agitation, altérations gustatives, dépression, vue trouble, irritabilité, amnésie antérograde (voir MISE EN GARDE), constipation, éruption cutanée, diarrhée, malaises épigastriques, nervosité, faiblesse, confusion, yeux brûlants, sécheresse de la bouche, tinnitus, palpitations, fatigue, hoquet, hallucinations, troubles visuels, élévation des taux des SGOT, bilirubine totale et directe et phosphatase alcaline. Des réactions paradoxales (stimulation, excitation, hyperactivité ou autre réaction adverse du comportement) ont été rapportées. Leur fréquence est plus grande s'il y a des antécédents de troubles émotionnels et/ou de maladie mentale.

Symptômes et traitement du surdosage: Le surdosage d'Halcion (triazolam) se manifeste par une extension de l'activité pharmacologique, soit les effets de somnolence et d'hypnose. Il importe de surveiller la respiration, le pouls et la pression sanguine, et de prendre les mesures qui s'imposent. Effectuer immédiatement un lavage gastrique. Administrer des liquides i.v. et maintenir les voies aériennes libres.

Les études expérimentales sur les animaux indiquent que de massives doses intraveineuses de triazolam peuvent causer un collapsus cardio-pulmonaire et que ce processus peut être inversé par la respiration mécanique positive et la perfusion i.v. de lévartérénol. De plus, l'hémodialyse et la diurèse forcée ne semblent pas être fort utiles. Comme pour tout surdosage intentionnel, le médecin doit considérer la possibilité que le sujet ait également avalé d'autres médicaments.

Posologie et mode d'administration: Il importe d'individualiser la posologie pour obtenir l'effet hypnotique recherché et pour éviter une hypersédation et d'autres effets indésirables.

Posologie adulte: La dose initiale recommandée est de 0.25 mg, à ajuster selon la réaction du patient, avec un maximum de 0.5 mg.

Posologie gériatrique: Vu la sensibilité accrue des personnes âgées, la dose initiale doit être de 0.125 mg. Elle peut, au besoin, être portée au maximum de 0.5 mg.

Présentation: Halcion (triazolam) est présenté sous forme de comprimés sécables: 0.125 mg (mauve), 0.25 mg (bleu clair) et 0.5 mg (blanc) en flacons de 100 et de 500.

Monographie envoyée sur demande.

UN PRODUIT DE LA RECHERCHE
Upjohn
SUR LE SNC

7811 MARQUE DÉPOSÉE: HALCION CF 1037.2B

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

PAAB CCPP

MEMBRE ACIM

28. Trials and Tribulations of a Symptom Free Hypertensive Physician Receiving the Best of Care. Lancet, 1977 ; II ; 291.

29. Hypertension : Physiopathology and Treatment :
Salt Intake and Hypertension. Dahl, L.K. McGraw-Hill Book Company — New York 1977, ch. 12.2, p. 548. Ed. J. Genest, E. Koiw et O. Kuchel.

30. Hypertension : Physiopathology and Treatment :
Management and Treatment of Essential Hypertension. Hunt, J.C. McGraw-Hill Book Company — New York 1977, ch. 31.4, p. 1068, Ed. J. Genest, E. Koiw et O. Kuchel.

31. Wing L.M.H., Reid J.L., Davies D.S., Dargie H.J. et Dollery C.T. :
Apparent Resistance to Hypotensive Effect of Clonidine. Brit. Med. J., 1977 ; 1 : 136.

32. Clinical Pharmacology of the Beta-Adrenoceptor Blocking Drugs. Ed. W. H. Frishman. Appleton-Century-Crafts, New York, 1980, Ch. 3, p. 35.

33. Prichard B.N.C. et Boakes A.J. :
The Use of Beta-Adrenoceptor Blocking Drugs in Hypertension : a Review Curr. Med. Res. Opinion, 4 : 1977 ; suppl. 5 ; 51.

34. Pettinger W.A. et Keeton K. :
Altered Renin Release and Propranolol Potentiation of Vasodilatory Drug Hypotension. J. Clin. Invest., 1975 ; 55 : 236.

35. Hannsson L. :
Effects of Beta-Adrenoceptor Blocking Agents on Haemodynamic Paremeters. Acta Med. Scand., 1977 ; suppl. 606 : 49.

36. Hypertension :
Physiopathology and Treatment. Management and Mechanisms of Drug Treatment of Hypertension. Prichard, B.N.C. et Tuckman, J. McGraw-Hill Book Company — New York, 1977, ch. 31.5, p. 1085 Ed. J. Genest, E. Koiw et O. Kuchel.

37. Mroczek W.J., Davidoff M. et Finety F.K. Jr. :
Large Dose Furosemide Therapy for Hypertension. Amer. J. Cadiol., 1974 ; 33 : 546.

38. Nawar T. et Larochelle P. :
Le Minoxidil : utilisation dans le traitement des hypertensions artérielles réfractaires. Union Méd. Canada, 1978 ; 107 : 681.

39. Nawar T., Nolin L., Plante G.E., Caron C. et Montambault P. :
Long-Term Treatment of Severe Hypertension with Minoxidil. Can. Med. Ass. J., 1977 ; 117 : 1178.

40. Pettinger W.A. et Mitchell H.C. :
Minoxidil — an Alternative to Nephrectomy for Refractory Hypertension. N. Engl. J.Med., 1973 ; 289 : 167.

41. Rubin B., Antonaccio M.J. et Horivitz Z.P. :
Captopril (SQ 14, 225) (D-3-mercapto-2 methylpropanoy1-L-proline) : a Novel Orally Active Inhibitor of Angiotensin-Converting Enzyme and Antihypertensive Agent. Progr. Cardiovasc. Dis., 1978 ; 21 : 183.

Suite de la bibliographie page 245

Nouveaux aspects du métabolisme de l'oxygène *II. Fonctions des radicaux libres*

Philippe Solal-Celigny[1] **et Michel Laviolette**[2]

Résumé

La deuxième partie de cette revue présente quelques exemples des fonctions jouées par les dérivés réactifs de l'oxygène. La toxicité pulmonaire de l'hyperoxie résulte de l'hyperproduction de ces dérivés dans les cellules alvéolaires. La production de H_2O_2 et d'ions superoxides par les phagocytes est responsable de la fonction bactéricide de ces cellules, ainsi que de la destruction de diverses autres cibles (larves d'helminthes, cellules tumorales...). Enfin la production de dérivés de l'oxygène par certaines drogues, notamment les anthracyclines, est responsable de leurs mécanismes d'action et de leurs effets secondaires.

Les conséquences pathologiques de l'hyperoxie sont liées à une hyperproduction de dérivés réactifs de l'oxygène. Elles apparaissent lorsque les moyens de neutralisation sont dépassés. La description histologique des lésions pulmonaires provoquées par l'hyperoxie et les conséquences pratiques de cette toxicité sont le sujet de plusieurs revues récentes[1,2] et nous n'envisagerons que le rôle joué par les dérivés de l'oxygène.

Les preuves de l'hyperproduction de H_2O_2, de radicaux $OH^{\cdot}$ et O_2^{-}, de $^1O_2$ sous l'influence de l'hyperoxie ne sont qu'indirectes. L'exposition à l'oxygène de bactéries aérobie-facultatives entraîne une augmentation des concentrations intra-cellulaires de SOD et parallèlement une amélioration de la tolérance à l'oxygène. Des deux isoenzymes de la SOD, seule augmente la concentration de la MnSOD chargée de la lutte contre les ions O_2^{-} d'origine endogène[3]. La toxicité des ions O_2^{-} pour les cellules pulmonaires (pneumocytes type I et type II) a été démontrée en culture in vitro[4]. Sur des poumons isolés perfusés, la SOD prévient certains troubles métaboliques provoqués par l'hyperoxie, indiquant un rôle toxique des ions O_2^{-}[5]. Les lésions des poumons humains dues à l'hyperoxie sont semblables à celles provoquées par des toxiques augmentant la production de radicaux libres (paraquat)[6].

Chez certains animaux, l'oxygène exerce un effet inducteur sur la synthèse des enzymes de défense. En culture, l'hyperoxie augmente les concentrations de SOD dans les macrophages alvéolaires de souris, tandis que l'hypoxie les diminue[7]. Chez le rat, une hyperoxie relativement modérée (80%) d'oxygène) administrée pendant quelques jours améliore la tolérance à une hyperoxie ultérieure plus sévère (100% d'oxygène). Cette meilleure tolérance s'accompagne d'une augmentation des concentrations d'enzymes de défense (SOD, GPX, Catalase, GSH réductase)[8].

L'un des espoirs de prévention des conséquences pulmonaires de l'hyperoxie, l'apport de SOD par voie parentérale ou par inhalation, n'a pas donné de résultats encourageants[9]. C'est dans la cellule que sont produits les dérivés toxiques et la SOD exogène a un poids moléculaire trop élevé pour y pénétrer.

Diverses substances chimiques interfèrent avec la production et la dégradation des dérivés de l'oxygène et influencent ainsi la tolérance à l'oxygène. Le paraquat potentialise les effets de l'hyperoxie, en inhibant la réduction tétravalente de l'oxygène par la chaîne respiratoire mitochondriale, favorisant

1) M.D., résident en pneumologie - Centre de pneumologie de l'hôpital Laval.
2) M.D., F.R.C.P. (c), C.S.P.Q. - Centre de pneumologie de l'hôpital Laval.

Tirés à part

Michel Laviolette, m.d.
Centre de pneumologie de l'hôpital Laval,
2725, Chemin Ste-Foy,
Québec P.Q.G1V 4G5

les réductions univalente et divalente productrices d'ions O_2^-. et de peroxyde[6]. Le diéthyldithiocarbamate, métabolite formé in vivo par dépolymérisation du disulfiram, à forte dose (supérieure à 250 mg kg^{-1} chez le rat) est un chélateur des ions Cu^{++} qui inhibe la SOD cytoplasmique et potentialise les effets de l'O_2. A faible dose (inférieure à 200 mg Kg^{-1}), il améliore la tolérance à l'oxygène en induisant les enzymes du cycle redox du glutathion[10]. L'alpha-naphtylthio-urée améliore la tolérance à l'oxygène chez le rat en induisant les enzymes du cycle redox du glutathion et plus particulièrement la glucose/6 phosphate deshydrogénase (G6PD). L'endotoxine des bacilles Gram négatif diminue, chez le rat, les lésions pulmonaires aiguës et chroniques de l'hyperoxie en augmentant les concentrations intracellulaires de SOD, catalase et GPX. Cette action s'exerce avec de faibles doses : 100 à 500 µg Kg^{-1}, soit entre 1/40 et 1/200 de la DL 50[11]. Les antioxydants diminuent la toxicité des dérivés réactifs de l'oxygène en déviant leur action des cibles endocellulaires. Le déficit en vitamine E aggrave effectivement la toxicité pulmonaire de l'hyperoxie. Par contre, l'apport de vitamine E ne la réduit pas[12].

Dérivés de l'oxygène et fonctions des phagocytes

L'une des plus spectaculaires fonctions des dérivés réactifs de l'oxygène est l'utilisation qu'en font les cellules phagocytaires et, en premier lieu, les polynucléaires neutrophiles (PNN) pour tuer les microorganismes ingérés[13].

Au repos, le PNN produit la majorité de son énergie par la glycolyse anaérobie, moins de 5% du glucose consommé étant oxydé en totalité par le cycle de Krebs mitochondrial. La consommation d'oxygène au repos et la production de radicaux libres sont faibles, la concentration intracellulaire de SOD est peu élevée. Sous l'action de certains stimuli, dont le plus fréquent est l'ingestion d'un microorganisme, se produit une "explosion respiratoire" (respiratory burst) caractérisée par une augmentation de l'incorporation du glucose dans la voie dite des hexoses monophosphates. L'augmentation de la consommation d'oxygène est utilisée pour sa quasi-totalité à la production d'ions O_2^- et de H_2O_2. Les ions O_2^- sont formés grâce à une enzyme catalysant la réduction univalente et l'oxygène.

Cette enzyme appelée "oxydase" ou "superoxyde synthétase" (E-NADPH) n'a pu être isolée et caractérisée. Elle serait localisée à la face extracellulaire de la membrane plasmique et agirait lors de l'invagination endocellulaire formée par la vacuole de phagocytose[14]. La majorité des travaux expérimentaux a montré que le donneur d'électrons est le NADPH selon la réaction[15].

$$E\text{-}NADPH + 2O_2 \blacktriangleright 2O_2^- + H^+ + E\text{-}NADP^+ \quad \text{(Eq. 11)}.$$

L'augmentation des concentrations intracellulaires de NADP + stimule la voie des hexoses monophosphate par l'intermédiaire de la G6PD. Les ions O_2^- formés par l'oxydase peuvent réduire un colorant, le nitrobleu de tétrazolium, utilisé pour étudier chez l'homme le métabolisme oxydatif post-phagocytaire.

Les ions O_2^- ont un faible pouvoir bactéricide sauf aux concentrations très élevées observées au voisinage des phagosomes. En fait, au moins 80% des ions O_2^- sont transformés en H_2O_2 par dismutation. Cette dismutation est, d'une part, catalysée par la SOD intraleucocytaire, d'autre part spontanée, favorisée par le pH acide du phagosome (pH = 4.5 à 5).

L'activité du peroxyde d'hydrogène s'exerce grâce à l'action associée de la myéloperoxydase (MPO), contenue dans les granulations primaires des PNN, et des halides. La MPO catalyse l'oxydation des halides (X-) et la formation d'ions hypohalite (XO-) :

$$X^- + H_2O_2 \blacktriangleright XO^- + H_2O \quad \text{(Eq. 12)}$$

Le principal ion utilisé par le PNN est l'ion Cl^-, l'ion I^- jouant un rôle secondaire. Les mécanismes par lesquels les ions hypohalite formés provoquent la mort du microorganisme demeurent mal connus. Deux réactions ont été élucidées : halogénation de la paroi bactérienne aboutissant à une perte d'intégrité et à une décarboxylation des acides aminés de la paroi bactérienne. Un autre mécanisme permettant au système MPO - halide - H_2O_2 d'être bactéricide est la génération de singulet d'oxygène. Divers déficits peuvent perturber ce système et les fonctions bactéricides du PNN :

1) Dans la granulomatose chronique familiale, l'explosion respiratoire provoquée par l'ingestion d'un microorganisme ne se produit pas. L'enxyme défectueuse est vraisemblablement la NAPDH - oxydase, génératrice des ions O_2^- et du peroxyde d'hydrogène[16]. La bactéricidie est déficiente vis-à-vis de la majorité des microorganismes sauf certains (streptocoques) dont le métabolisme produit du H_2O_2, suppléant ainsi au déficit.

2) Lors d'un déficit en MPO, l'explosion respiratoire provoquée par l'ingestion d'un microorganisme est normale. L'absence de MPO ne permet pas un fonctionnement correct du système MPO-halide-H_2O_2. Toutefois l'existence de mécanismes de bactéricidie dépendants de l'oxygène, mais indépendants de la MPO explique la discrétion des complications infectieuses observées[17].

Chez le sujet normal, les bactéricidies MPO-dépendante et MPO-indépendante agissent de concert. Le mécanisme indépendant de la MPO fait intervenir les radicaux OH· et les singulets d'oxygène.

Plusieurs voies concourent à la production de radicaux OH· par les PNN[18].

— la réaction de Haber-Weiss entre ions O_2^- et H_2O_2 (Eq. 5).

— la réaction entre des ions O_2^- et un peroxyde lipidique :

$$O_2^- + ROOH \blacktriangleright OH\cdot + O_2 + RO^- \quad \text{(Eq. 13)}.$$

Plusieurs arguments expérimentaux ont confirmé la production de $^1O_2$ par les PNN au cours de la bactéricidie. Le premier a été la découverte d'une chemoluminescence post-phagocytaire, qui évoquait la lumière émise au cours du retour du $^1O_2$ à l'état basal. En fait plusieurs substrats oxydés par les radicaux libres peuvent émettre une lumière et le caractère multiphasique de la lumière post-phagocytaire est un argument pour estimer que le $^1O_2$ n'est pas seul en cause. Krinsky[19] a montré qu'une souche apigmentée de Sarcina lutea était plus rapidement tuée qu'une souche pigmentée, car les pigments carothénoïdes ont la capacité de neutraliser le $^1O_2$. Plusieurs mécanismes de génération de $^1O_2$ sont évoqués :

- la dismutation spontanée des ions O_2^- (Eq. 3)
- la réaction de Haber-Weiss (Eq. 5)
- la réaction entre les ions hypochlorite formés par le système de la MPO et le peroxyde d'hydrogène :

$$Cl\,O^- + H_2O_2 \blacktriangleright {}^1O_2 + CO^- + H_2O \quad \text{(Eq. 14)}.$$

Les radicaux OH· et le $^1O_2$ tuent les microorganismes ingérés par les mêmes réactions chimiques précédemment décrites : peroxydation des

lipides membranaires, lésions des acides nucléiques.

Les cellules du système monocytaire possèdent aussi la capacité de tuer les microorganismes phagocytés grâce à leur métabolisme oxydatif[20]. Cependant ils diffèrent en plusieurs points des PNN. Les macrophages au repos ont une capacité de bactéricidie inférieure à celle des PNN par moindre génération d'ions O_2^- et de H_2O_2. Sous l'influence de stimuli chimiques ou immunologiques (lymphokines) les macrophages peuvent être activés. Cette activation s'accompagne d'une importante augmentation de la capacité de production d'ions O_2^- et de H_2O_2[21]. Certains microorganismes (Mycobacterium tuberculosis, Toxoplasma gondii, Trypanosoma cruzii, Listeria monocytogenes) peuvent demeurer vivants à l'intérieur de macrophages au repos. La destruction de ces microorganismes intracellulaires par les macrophages activés est directement reliée à l'augmentation de production d'ions O_2^- et de H_2O_2[22]. La peroxydase des polynucléaires éosinophiles (EoPO) est différente biochimiquement et génétiquement de la MPO des PNN et des macrophages. Elle peut en association avec un halide et du H_2O_2 exercer un effet bactéricide, inférieur cependant à celui des PNN. Le polynucléaire éosinophile peut, sous l'influence de certains stimuli immunologiques, libérer dans le milieu extracellulaire le complexe Eo-PO-H_2O_2-halide qui se fixe sur les granulations mastocytaires et augmente son pouvoir cytotoxique[23].

La toxicité du métabolisme oxydatif des cellules phagocytaires ne s'exerce pas seulement sur les microorganismes ingérés.

Il existe un risque potentiel d'autotoxicité, les ions O_2^- et le H_2O_2 diffusent dans le milieu extracellulaire, pénètrent dans les cellules environnantes notamment les leucocytes, où ils sont potentiellement cytotoxiques. Cette toxicité n'est patente que lorsqu'il existe un déficit génétique en enzymes leucocytaires[24] (catalase, GPS, glutathion réductase) ou une immaturation comme chez le nouveau-né[25]. Cette autotoxicité pourrait jouer in vivo un rôle de régulation de la réponse inflammatoire en limitant l'extension et la durée d'infiltration leucocytaire[26]. Le H_2O_2 agit in vitro sur les lymphocytes en inhibant leur transformation blastique et en diminuant la lymphotoxicité anticorps-dépendante et anticorps-indépendante[27]. Cette action n'a pas été démontrée in vivo.

In vitro, les agents oxydants secrétés par les PNN et les macrophages activés (et plus particulièrement les radicaux OH· formés à partir du H_2O_2 et des ions O_2^- inhibent par oxydation l'action de la principale antiprotéase, l'alpha 1 antitrypsine. L'effet des protéases libérées dans le même temps par les PNN lors de la réaction inflammatoire est ainsi potentialisé[28]. Ainsi les dérivés de l'oxygène, conjointement avec les protéases, participent à la constitution des lésions de fibrose pulmonire succédant à certaines alvéolites. Chez le fumeur asymptomatique la quantité d'ions O_2^- libérés spontanément et après activation par les macrophages alvéolaires est supérieure à celle des sujets non-fumeurs[29]. Ces ions O_2^- qui neutralisent l'alpha 1 antitrypsine pourraient participer au développement des lésions d'emphysème.

Au cours de l'hémodialyse ou de certaines septicémies à bacilles Gram négatif, survient une agrégation des leucocytes dans les capillaires pulmonaires, par activation de la voie alterne du complément. Les granulocytes agrégés adhèrent aux cellules endothéliales, y provoquent des lésions responsables d'un oedème pulmonaire. Ces lésions des cellules endothéliales sont dues à la libération dans le milieu extracellulaire d'ions O_2^- et de H_2O_2[30].

La participation des ions O_2^- et du H_2O_2 aux conséquences néfastes des réactions inflammatoires a suscité l'utilisation d'inhibiteurs comme médicaments anti-inflammatoires. La SOD, commercialisée sous le nom Orgotéine, a été essayée dans plusieurs maladies inflammatoires expérimentales de l'animal, notamment articulaires, avec des résultats variables tantôt bénéfiques, tantôt inapparents[31].

Grâce à leurs récepteurs pour le fragment Fc des immunoglobulines, les polynucléaires neutrophiles et éosinophiles peuvent se fixer in vitro sur des cellules tumorales recouvertes d'anticorps spécifiques et libérer dans le milieu extracellulaire du H_2O_2 et des ionsO_2^- qui entraînent une lyse des cellules tumorales. Comme les deux types de bactéricidie, il existe deux types de tumoricidie, l'une dépendante du système peroxydase-H_2O_2-halide, l'autre indépendante[32]. La participation in vivo des phagocytes à la destruction des premières cellules tumorales et les mécanismes permettant à certaines tumeurs "d'échapper" au pouvoir des cellules phagocytaires sont inconnus.

La fixation des granulocytes neutrophiles et éosinophiles sur des larves d'helminthes (Trichinella spiralis ou Schistosoma mansoni), recouvertes d'anticorps spécifiques, provoque une "explosion respiratoire" intraleucocytaire, la production de H_2O_2 et d'ions O_2^- dans le milieu extracellulaire à la jonction entre larve et granulocytes et la destruction de la larve[33].

Fonctions pharmacologiques des dérivés de l'oxygène

La toxicité des dérivés de l'oxygène est de plus en plus souvent impliquée dans les mécanismes d'action et d'effets secondaires de médicaments et de toxiques. Une meilleure connaissance de la formation de ces dérivés d'oxygène par les médicaments permettra de la moduler, la limitant quand elle est la cause d'effets secondaires (cardiotoxicité des anthracyclines par exemple), l'augmentant quand elle contribue aux actions thérapeutiques recherchées (tumoricidie, par exemple). Les radicaux de l'oxygène deviennent un domaine privilégié de la recherche pharmacologique. Nous en donnerons quelques exemples.

Le paraquat est un herbicide qui agit comme transporteur intermédiaire d'électrons entre certains constituants des cellules végétales (chlorophylle, flavoprotéines) et l'oxygène, formant des ions superoxyde toxiques. Chez l'homme, l'ingestion volontaire ou accidentelle de cet herbicide est responsable de nombreux cas de pneumopathies aiguës, le plus souvent mortelles. Dans les cellules du parenchyme pulmonaire, le paraquat augmente la production d'ions O_2^- aux dépens de la respiration mitochondriale et provoque des lésions très proches de celles de l'hyperoxie. La synergie de ces deux toxiques explique que l'oxygénothérapie aggrave potentiellement les lésions pulmonaires du paraquat. Après injection intrapéritonéale de paraquat, la mortalité de souris maintenues en hypoxie est inférieure à celle de souris en normoxie. Par contre, l'effet thérapeutique de l'apport exogène de SOD pour traiter les lésions pulmonaires du paraquat est variable selon le protocole expérimental.

La structure de certains médicaments antitumoraux comporte des groupements quinones ; les anthracyclines (adriamycine, daunorubicine, rubidomycine principalement) et les N-hétéroanthraquinones (streptonigrine, mitomycine C, toxoflavine). Dans les microsomes, les groupements quinones stimulent un transfert d'électrons depuis le NADPH jusqu'à l'oxygène en servant de transporteurs intermédiaires. Ce transfert d'électrons produit des ions O_2^- et du H_2O_2[34]. Cette production participe à l'action antitumorale en provoquant des lésions aux acides nucléiques. Une production analogue d'ions O_2^- et de H_2O_2 par les mitochondries des cellules myocardiques participe à la cardiotoxicité des anthracyclines[35]. Plusieurs mécanismes expliquent la localisation cardiaque de cette cytotoxicité[36] :

1) Les cellules myocardiques sont pauvres en catalase et SOD. C'est le cycle de la glutathion peroxydase qui assure la majeure partie de la "détoxification" des radicaux libres de l'oxygène et des peroxydes lipidiques. Or la GPX est inhibée par l'adriamycine.

2) Dans les érythrocytes, l'adriamycine favorise la production d'ions O_2^- par auto-oxydation de l'hémoglobine. Une contribution analogue que la myoglobine des cellules myocardiques est possible.

3) Les cellules myocardiques ont une faible capacité de se multiplier ce qui expliquerait la toxicité cumulée. Chez le rat, la souris et le lapin, la vitamine E diminue la cardiotoxicité de l'adriamycine sans neutraliser l'action antitumorale[37]. Inversement, chez la souris, un régime déficient en selenium, en diminuant l'action de la GPX, potentialise la cardiotoxicité de l'adriamycine.

In vitro, en présence d'oxygène, le cycle redox intramicrosomial de la nitrofurantoïne produit du H_2O_2 et des ions O_2^- qui pourraient participer aux effets secondaires pulmonaires et hépatiques de cet antibiotique[38]. L'hépatotoxicité de l'alpha-méthyldopa aurait un mécanisme analogue[39].

L'alloxane est un toxique diabétogène par destruction des cellules B des Ilots de Langerhans du pancréas. En culture de cellules, cette toxicité s'exerce par l'intermédiaire d'une réduction de l'alloxane en acide dialurique dont l'autooxydation produit du H_2O_2, des ions O_2^- et des radicaux OH· qui lèsent les cellules B.

La pyocyanine (cyanomycine) est un antibiotique secrété par Pseudomonas aeruginosa en multiplication. Cet antibiotique augmente la respiration extramitochondriale productrice de radicaux libres. C'est par ce mécanisme que le bacille pyocyanique inhibe la croissance d'autres bactéries et provoque des lésions tissulaires.

L'oxydation intra-érythrocytaire de la phenylhydrazine produit des ions O_2^- et du H_2O_2, notamment sous l'influence de l'oxyhémoglobine, et risque de provoquer une hémolyse lorsqu'un déficit enzymatique, en G6PD par exemple, diminue les capacités de défense.

Les actions thérapeutiques et les effets secondaires d'autres drogues (bléomycine, desferrioxamine...) pourraient être liés à la production de radicaux libres et sont en cours d'investigation.

Conclusion

La toxicité pulmonaire de l'oxygène, la cytotoxicité des phagocytes, la pharmacologie de diverses drogues sont des exemples des rôles des dérivés réactifs de l'oxygène. Leur éventuelle participation à d'autres processus physiologiques ou pathologiques aussi différents que l'hémolyse physiologique, l'hépatotoxicité de l'alcool éthylique, l'hémochromatose idiopathique ou secondaire, le vieillissement et la cancérogénèse spontanée, l'effet potentialisateur de l'oxygène sur la radiotoxicité...sont en cours d'investigation. Il s'agit là d'un domaine à un stade d'étude préliminaire voué à des développements prometteurs.

summary

The second part of this review presents examples of oxygen reactive by-products functions. Lung toxicity of hyperoxia results from the hyperproduction of these by-products in the alveolar cells. The production of hydrogen peroxide and superoxide anions by phagocytes is responsible for the bactericidal functions of these cells and for the destruction of other targets (helminthic larvae, tumor cells,...). The production of oxygen by-products by some drugs, specially anthracyclines, accounts for their effects.

bibliographie

1.Deneke S.M., Fanburg B.L. :
Normobaric oxygen toxicity of the lung. New Engl. J. Med., 1980 ; 303 : 76.

2.Frank L., Massaro D. :
Osygen toxicity. Amer. J. med., 1980 ; 69 : 117.

3.Hanssan H.M., Fridovich I. :
Physiological function of superoxide dismutase in glucose limited chemostat cultures of E. Coli. J. Bacteriol., 1977 ; 130 : 805.

4.Boat T.E. :
Studies of oxygen toxicity in cultured human neonatal respiratory epithelium. J. Pediat., 95. 916.

5.Block E.R., Fisher A.B. :
Prevention of hyperoxicinduced depression of pulmonary serotonin clearance by pretreatment with superoxide dismutase. Amer. Rev. Resp. Dis. 1977 ; 116 : 441.

6.Raffin T.R., Simon L.M., Douglas W.H.J. et coll. :
The effects of variable O_2 tension and of exogenous SOD on type II pneumocytes exposed to paraquat. Lab. Invest., 1980 ; 42 : 205.

7.Simon L.M., Liu J., Theodore J. et coll. :
Effects of hyperoxia, hypoxia and maturation on superoxide dismutase activity in insolated macrophages. Amer. Rev. Resp. Dis., 1977 ; 115 : 279.

8.Crapo J.D., Tierney D.F. :
Superoxide dismutase and pulmonary oxygen toxicity. Amer. J. Physiol., 1974 ; 226 : 1401.

9.McLennan G., Autor A.P. :
Effects of continous intra-peritoneal infusion of superoxide dismutase on pulmonary oxygen toxicity in the rat. Amer. Rev. Resp. Dis., 1978 ; 117 : 371.

10.Deneke S.M., Fanburg B.L. :
Involvement of glutathion enzymes in O_2 tolerance development by diethyldithiocarbomate. Biochem. Pharmacol., 1980 ; 29 : 1367.

11.Frank L., Roberts R.J. :
Endotoxin protection against oxygen induced acute and chronic lung injury. J. Appl. Physiol., 1979 ; 47 : 577.

12.Schatte C., Swansinger A. :
Effect of dietary "anti-oxidant" supplementation on the susceptibility to oxygen toxicity in mice. Aviat. space. Environ Med., 1976 ; 47 : 147.

13.Cheson B.D., Curnutte J.T., Barbior B.M. :
The oxidative killing mechanisms of the neutrophil. Prog. Clin. Immunol., 1977 ; 3 : 1.

14.Cohen H.J., Chovaniec M.E., Davies W.A. :
Activation of the guinea-pig granulocyte NAD (P) H dependent superoxide particle and kinetics of activation. Blood, 1980 ; 55 : 355.

15.Suzuki Y. Lehrer R.I. :
NAD (P) H oxidase activity in human neutrophils stimulated by phorbal myristate acetate. J. Clin. Invest., 1980 ; 66 : 1409.

16.Hohn D.C., Lehrer R.I. :
NADPH oxidase deficiency in X-linked chronic granulomatous disease. J. Clin. Invest., 1975 ; 55 : 707.

17.Salmon S.E., Cline M.J., Schulz J. et coll. :
Myeloperoxidase deficiency. Immunological study of a genetic leukocyte defect. New Engl. J. Med., 1970 ; 282 : 250.

18.Weiss S.J., Rustagi P.K., Lo Buglio A.F. :
Human granulocyte generation of hydroxyl radical. J. Exp. Med., 1978 ; 147 : 316.


Amoxil... le gagnant et toujours champion pour la sixième année consécutive
Amoxil*
(AMOXICILLINE)
L'antibiotique le plus souvent prescrit
Une monographie du produit est délivrée sur demande
Fabrication canadienne selon accord avec BEECHAM, INC.
*Marque deposée 2769
†Usager inscrit
LABORATOIRES AYERST†
division de Ayerst, McKenna & Harrison, inc.
Montréal, Canada
Il n'y a pas de substitut pour la qualité
Ayerst

19.Krinsky N.I. :
Singlet excited oxygen as a mediator of the antibacterial action of leukocytes. Science, 1974 ; 186 : 363.

20.Johnston R.B. Jr. :
Oxygen metabolism and the microbicidal activity of macrophages. Fed. Proc., 1978 ; 37 : 2759.

21.Johnston R.B. Jr., Godzik C.A., Cohn Z.A. :
Increased superoxide anion production by immunologically activated and chemically elicited macrophages. J. Exp. Med., 1978 ; 148 : 115.

22.Wilson C.M., Tsai V., Remington J.S. :
Failure to trigger the oxidative metabolic burst by normal macrophages. Possible mechanism for survival of intracellular microorganisms, J. Exp. Med., 1980 : 151 : 328.

23.Henderson W.R., Jong E.C., Klebanoff S.J. :
Binding of oesinophil peroxidase to mast cell granules with retention of peroxidatic activity. J. Immunol., 1980 ; 124 : 1383.

24.Roos D., Weening R.S., Wyss S.R. et coll. :
Protection of human neutrophils by endogenous catalase. Studies with cells from catalase deficient individuals. J. Clin. Invest., 1980 ; 65 : 1515.

25.Strauss R.G., Snyder E.L., Wallage P.D. et coll. :
Oxygen detoxyfiing enzymes in neutrophils of infants and their mothers. J. Lab. Clin. Med., 1980 ; 95 : 897.

26.Clark R.A., Klebanoff S.J. :
Myeloperoxidase-H_2O_2-halide system : cytotoxic effect on human blood leukocytes. Blood, 1977 ; 50 : 65.

27.Grever M.R., Thompson V.M., Balcerzak S.P. et coll. :
The effect of oxidant stress on human lymphocytes cytotoxicity, Blood, 1980 ; 56 : 284.

28.Carp H., Janoof, A. :
In vitro suppression of serum elastase inhibitory capacity by reactive oxygen species generated by phagocytosing polymorphonuclear leukocytes. J. Clin. Invest., 1979 ; 63 : 793.

29.Hoidal J.R., Fox R.B., Lemarbre P.A. et coll. :
Oxidative metabolism of alveolar macrophages from young asymtomatic cigarette smokers. Chest, 1980 ; 77 (2 supp.) : 270.

30.Sacks T., Moldow C.F., Craddock P.R. et coll. :
Oxygen radicals mediate endothelial cell-damage mediated by complement stimulated granulocytes. J. Clin. Invest., 1978 ; 61 : 116.

31.Beckman R., Flohe L. :
The pathogenic role of super oxide dismutase in inflammation : efficacy of exogenous superoxide dismutase. Clin. Resp. Physiol., 1981 ; 175 : 272.

32.Nathan C.F., Cohn Z.A. :
Role of oxygen-dependent mechanism in antibody induced lysis of tumor cells by activated macrophages. J. Exp. Med., 1980 ; 152 : 198.

33.Kazuka J.W., Fanning P.M., Blummer J.L. et coll. :
Role of cell-generated hydrogen peroxide in granulocyte-mediated killing of schistosomula of Schistosoma mansoni. J. Clin. Invest., 1981 ; 67 : 93.

34.Bachur N.R., Gordon S.L., Gee M.V. :
A general mechanism for microsomal activation of quinone anti-cancer agents to free radicals. Cancer Res., 1978 ; 38 : 1745.

35.Myers C.E., McGuire W.P., Liss R.H. et coll. :
Adriamycin : the role of lipid peroxidation in cardiac toxicity and tumor response. Science, 1977 ; 197 : 165.

36. Doroshow J.H., Locker G.Y., Myers C.E. :
Enzymatic defenses of the mouse heart against reactive oxygen metabolites-Alterations produced by doxorubicin. J. Clin. Invest., 1980 ; 65 : 129.

37.Son Neveld P. :
Effect of alphatocopherol on the cardiotoxicity of adriamycin in the rat. Cancer treat. Rep., 1980 ; 62 : 1033.

38.Sasame H.A., Boyd M.R. :
Superoxide and hydrogen peroxide production and NADPH oxidation stimulated by nitrofurantoïn in lung microsomes : possible complications for toxicity. Life Sci., 1979 ; 24 : 1091.

39.Dybing E., Nelson S.D., Mitchell J.R. et coll. :
Oxidation of alphamethyldopa and other catechols by cytochrome P450 generates O_2^- : possible mechanism of methyldopa hepatitis. Mol. Pharmacol. 1976 ; 12 : 911.

LE COLLÈGE ROYAL DES MÉDECINS ET CHIRURGIENS DU CANADA

EXAMENS

Les examens du Collège Royal ont lieu en septembre, chaque année. Les candidats qui désirent se présenter aux examens doivent prendre note des points suivants:

1. Tout candidat doit soumettre une demande d'évaluation préliminaire de sa formation.
2. Les candidats qui poursuivent leur formation au Canada doivent soumettre cette demande un an à l'avance de la tenue des examens auxquels ils désirent se présenter, c'est-à-dire avant le 2 septembre de l'année précédente.
   Les candidats qui ont poursuivi toute ou une partie de leur formation hors du Canada doivent soumettre leur demande initiale d'évaluation au moins 18 mois à l'avance de la tenue des examens auxquels ils désirent se présenter, c'est-à-dire avant le 2 mars de l'année précédente.
   Seuls les candidats dont l'évaluation des titres et qualités a été complétée seront acceptés à l'examen.
3. Les candidats dont la formation a été évaluée tel que décrit ci-dessus et qui désirent se présenter aux examens devront en informer le Collège, par écrit, avant le 1er février de l'année de l'examen. Sur réception de cet avis, l'évaluation de la performance du candidat en cours de formation sera ajoutée à l'évaluation des titres et qualités déjà complétée. Chaque candidat recevra par la suite un avis sur l'égibilité de sa demande et il recevra aussi une formule d'inscription si la réponse est favorable.
4. Les documents suivants sont disponibles au bureau du Collège:
   a) les formules de demande d'évaluation de la formation;
   b) le livret "Renseignements généraux et règlements concernant les normes de formation et les examens";
   c) les feuillets décrivant les règlements et normes de formation relatifs aux examens pour chaque spécialité. Les candidats doivent mentionner la ou les spécialités qui les intéressent;
   d) le livret "Programmes de formation spécialisée agréés par le Collège Royal".
5. Toute demande doit être addressée comme suit:

Bureau de la formation et de l'évaluation
LE COLLÈGE ROYAL DES MÉDECINS ET CHIRURGIENS DU CANADA
74, avenue Stanley
Ottawa, Ontario. K1M 1P4
TEL: (613) 746-8177

Le traitement de l'intoxication aiguë et des réactions de sevrage à l'alcool

Marc Chassé [1] **et**
Julie Bruneau [1]

Résumé

Le traitement de l'intoxication aiguë à l'alcool présente peu de problèmes en général. Un diagnostic différentiel complet, cependant, doit être fait afin d'éliminer d'autres causes possibles de coma. Un traitement de support suffira dans la majorité des cas. Les réactions de sevrage à l'alcool sont le plus souvent mineures et peuvent être traitées à l'aide d'un minimum de médicaments. Le facteur le plus important semble être la présence d'un environnement rassurant et calme. Dans le cas de complications, cependant, on pourra utiliser certains médicaments, tels que la phénytoïne, les phénothiazines ou le propranolol.

Les problèmes reliés à l'intoxication aiguë et aux réactions de sevrage à l'alcool sont de plus en plus communs. Les centres de désintoxication sont relativement rares au Québec et une bonne partie des alcooliques doivent être traités à l'urgence. D'autre part, dans le cadre de la loi 48, les urgences des hôpitaux doivent maintenant obligatoirement traiter ce type de patient. Il est donc important que les médecins soient bien au fait de l'évaluation et du traitement de ces problèmes. Nous tenterons donc dans cet article d'en résumer l'évolution et les différentes approches thérapeutiques.

L'intoxication aiguë

On sait que l'alcool est un dépresseur du système nerveux. À faibles doses, il peut avoir une action euphorisante et désinhibitrice et ressemble davantage à un stimulant. Cependant, à dose plus élevée, on voit rapidement apparaître les effets dépresseurs, tels que: diminution générale de la vigilance, de l'activité intellectuelle, du jugement et du pouvoir d'association. À dose plus importante, on note l'apparition de somnolence, d'ataxie et de dysarthrie, puis de coma et de dépression respiratoire. Les manifestations cliniques dépendent de l'alcoolémie et de la rapidité avec laquelle ce taux est atteint. La mort survient chez 50% des patients qui ont une concentration sanguine de 0.5 mg/100ml.

Le traitement est principalement axé sur le support du patient. L'évacuation de l'estomac n'est pas utile en général, l'alcool étant absorbé très rapidement. D'autre part, la possibilité d'une condition médicale associée ne doit pas être écartée. Parmi celles-ci, les principales sont: l'intoxication à d'autres substances, l'hématome intracranien, l'hypoglycémie, le syndrome de Wernicke Korsakoff, le coma diabétique et l'encéphalopathie hépatique. Toutes ces conditions peuvent se retrouver chez une personne qui a bu et l'odeur d'alcool n'est pas comme telle suffisante pour poser un diagnostic d'intoxication à l'alcool.

Le traitement de ces conditions n'est pas dans l'optique de cet article. Mentionnons seulement que l'administration de glucose 50% sans thiamine dans le cas d'un coma éthylique peut précipiter un syndrome de Wernicke.

Il existe très peu de méthodes efficaces pour augmenter le métabolisme de l'alcool et il est peu probable qu'on trouve un antagoniste spécifique, l'alcool agissant au niveau des membranes cellulaires sans récepteur spécifique. Le fructose peut augmenter jus-

1) Médecins au Service de désintoxication de l'Hôpital St-Luc à Montréal.
Tiré à part:
Dr Marc Chassé
Hôpital St-Luc
1058 St-Denis
Montréal, Québec

qu'à 25% la vitesse de métabolisme hépatique de l'alcool ; cependant les effets secondaires rendent son utilisation hasardeuse: acidose lactique, diurèse osmotique, hyperuricémie,problèmes gastro-intestinaux[3]. Les analeptiques, dont le plus utilisé est le café, ont peu de valeur dans le traitement et donnent plus une fausse impression de sécurité qu'une véritable diminution de l'effet dépresseur. La dialyse est indiquée dans les cas d'alcoolémie de 0.6g/100ml et plus et dans les cas d'intoxication au méthanol.

Le sevrage d'alcool

La dépendance physique à l'alcool chez les buveurs chroniques se manifeste par des réactions de sevrage qui peuvent survenir lorsqu'il y a cessation ou diminution relative de la consommation d'alcool.

On distingue de façon générale 5 types de réactions de sevrage:

1) Syndrome de sevrage mineur
2) Hallucinose alcoolique
3) Convulsions
4) Délirium tremens
5) États atypiques

Réactions mineures

Ces réactions sont les plus communes. Elles apparaissent en général après 7 à 14 heures d'abstinence. Le patient se plaint alors de tremblements, d'anxiété, d'insomnie et de symptômes reflétant un état d'hyperactivité gastro-intestinale: anorexie, nausées, vomissements et diarrhée. Les signes cliniques décelables à l'examen physique sont nombreux mais souvent frustes:

- Tremblements d'intensité rapide, fluctuants, augmentés par les mouvements volontaires et le stress.
- Hyperhémie conjonctivale
- Facies pléthorique
- Hyperthermie 38.2°C
- Diaphorèse
- Tachycardie
- Réflexes ostéo-tendineux vifs et symétriques

On assiste à une augmentation des signes et symptômes jusqu'à un maximum de 24 à 36 heures, puis une disparition au bout de quelques jours (en général 2 à 3). Cependant, il peut persister encore, pendant plusieurs semaines, voire plusieurs mois, une instabilité chez le patient, manifestée par de l'anxiété, de l'insomnie et un goût intense pour l'alcool.

Tout en examinant le patient, on doit rechercher les signes cliniques des complications aiguës ou chroniques dues à l'alcool.

Hallucinose alcoolique

L'hallucinose alcoolique se rencontre souvent chez les buveurs qui ont diminué la quantité d'alcool ingérée sans cesser complètement. Cette diminution relative est souvent rencontrée chez les alcooliques périodiques, qui boivent des quantités très importantes pendant des périodes plus ou moins longues et qui développent des complications telles que gastrites, pneumonie et ulcères.

Les hallucinations surviennent souvent la nuit et dans des circonstances où il y a diminution des apports sensoriels. Elles peuvent être visuelles, auditives, tactiles ou olfactives. Les hallucinations auditives sont les plus fréquentes et reproduisent souvent des bruits plutôt que des voix. Elles sont souvent le résultat d'un stimulus amplifié. Presque toujours, le patient perçoit ces hallucinations comme menaçantes et désagréables. En général, elles ne durent que quelques jours, mais parfois elles peuvent accéder à la chronicité. Ces hallucinations persistantes sont le plus souvent auditives et reproduisent des sons plus complexes, voire des voix qui peuvent parfois conduire le patient au suicide[5].

Convulsions de sevrage

Une convulsion peut être la première manifestation d'un sevrage; le plus souvent, cependant, elle est précédée de réactions mineures. La très grande majorité des convulsions (90%) survient entre 7 et 48 heures après la dernière consommation. On retrouve une incidence de 14% chez les patients qui ont des antécédents de convulsions et de moins de 1% chez les autres[8].

Elles sont presque toujours de type "grand mal", c'est-à-dire tonico-cloniques généralisées, et durent en général moins de 2 minutes. Cependant, elles peuvent être multifocales, particulièrement si le patient prend une médication anticonvulsivante. Une convulsion de l'hémicorps suggère une lésion focale, habituellement traumatique. L'E.E.G. reflète les changements induits par l'alcool lui-même et se normalise quelques jours après la convulsion.

Les convulsions ne présentent pas de danger en soi, le danger tient plutôt aux traumatismes possibles; elles ne prédisposent pas à l'épilepsie sauf, bien sûr, indirectement en raison des traumatismes crâniens possibles lors des crises.

Délirium tremens

C'est la réaction de sevrage la plus grave. Son étiologie a été reliée à la déshydratation, la déficience en vitamines, une sous-alimentation durant de longues périodes d'abus d'alcool, l'oedème cérébral et au métabolisme du magnésium. De cette liste non exhaustive, cependant, il en ressort surtout que la ou les causes sont très mal connues.

Le délirium tremens apparaît en général après 3 à 4 jours d'abstinence et il est rare, constituant moins de 5% de tous les syndromes de sevrage. Le délirium tremens est en général d'apparition subite et il est souvent précédé de réactions de sevrage mineures et d'une ou plusieurs convulsions.

Les signes et les symptômes peuvent être classifiés en deux catégories:

Système nerveux central:

- confusion, désorientation
- illusions, hallucinations complexes
- insomnie
- agitation

Hyperactivité du système nerveux autonome:

- dilatation pupillaire
- tremblements
- tachycardie
- hypertension artérielle
- diaphorèse
- hyperthermie

Pour poser le diagnostic de délirium tremens le patient doit présenter ces trois aspects: confusion désorientation, hallucinations et hyperactivité du système nerveux autonome. La plupart du temps le syndrome a une évolution relativement bénigne et de courte durée, de 72 heures dans 80% des cas. Il se termine généralement de façon aussi abrupte qu'il a commencé, le patient sombre alors dans un profond sommeil d'où il se réveille lucide, calme, sans souvenir de la période du délirium tremens. Plus rarement, le délirium tremens peut se prolonger plusieurs semaines, période souvent entrecoupée de moments de lucidité.

La mortalité des délirium tremens non traités se situe autour de 15%. Les causes en sont multiples: infections, traumatisme, hyperthermie,

le seul bêta-bloquant à large spectre

inderal

tremblement essentiel | sténose de la chambre de chasse du ventricule gauche | hypertension | angor | arythmie cardiaque | phéochromocytomes | migraine

Possède plus d'indications que tout autre bêta-bloquant.

indéral*

(propranolol)

le bêta-bloquant le plus éprouvé et le plus fiable.

CCPP MEMBRE ACIM

Une monographie du produit est délivrée sur demande.

*marque déposée 2932

Fabrication canadienne selon accord avec IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED

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

Il n'y a pas de substitut pour la qualité

Ayerst

dérangements électrolytiques, hypoglycémie, choc. Dans la plupart des cas, cependant, la mort est subite et de nature inexpliquée.

États atypiques

Cette catégorie est d'autant plus importante que fréquente et mal connue. D'après notre expérience, ces états sont plus fréquemment rencontrés que le délirium tremens.

De fait, certains relient ces états au délirium tremens, lequel se présenterait alors sans l'hyperactivité du système nerveux autonome. Cependant, à l'encontre du délirium tremens, ces réactions sont limitées dans le temps, non récidivantes, rarement précédées de convulsions et ne se terminent pratiquement jamais par le décès du patient. En d'autres termes, on pourrait qualifier ces états de "formes bénignes" de délirium tremens, quoique l'analogie soit imparfaite, en raison des différences importantes dans la symptomatologie et la conduite à tenir.

Les états atypiques peuvent apparaître après 3 à 4 jours d'abstinence. Les patients peuvent présenter des délires, des hallucinations visuelles, de la confusion, de l'agitation et de l'insomnie. Ils ne sont pas agressifs, en général, mais ils peuvent parfois devenir violents.

Le traitement

De façon habituelle, dans les milieux médicaux, les réactions de sevrage à l'alcool sont traitées avec des doses plus ou moins importantes de médicaments psychotropes, en particulier le chlordiazépoxide. Il est important de réaliser cependant que dans la majorité des cas les réactions sont mineures et qu'elles peuvent être traitées avec un minimum de médicaments pourvu qu'il y ait un certain environnement favorable.

Le sevrage devrait se faire dans un endroit calme, bien éclairé et avec une présence rassurante. Des activités simples, ainsi qu'une ambiance chaleureuse et sympathique diminuent également les réactions de sevrage. Dans une étude publiée en 1978 par Withfield et coll., 1024 alcooliques ont été sevrés sans médicament psychotrope dans un milieu non médical, en utilisant ces méthodes simples: calme, rassurance et maintien du contact avec la réalité. La durée des effets secondaires était aussi réduite, les patients n'ayant pas à subir les effets sédatifs des médicaments. La durée de sevrage était souvent écourtée et la fréquence des complications très faible (0.1% de délirium tremens, 1% de convulsions).

L'ambiance et l'environnement favorable sont encore plus importants chez les patients qui hallucinent. Chez ces patients, il est important de restaurer un environnement connu et d'augmenter les apports sensoriels (radio, télévision, lumière, présence rassurante...). Les hallucinations disparaissent alors ou perdent leur caractère menaçant. Les réactions de sevrage mineures doivent être traitées avec un minimum de médicaments. Dans la majorité des cas, les sevrages peuvent être traités en externe, si l'entourage est adéquat. Le patient devrait être admis ou surveillé à l'urgence, cependant, s'il est confus, s'il a des réactions de sevrage majeures, s'il y a des complications médicales ou si le support de l'extérieur n'est pas adéquat.

Liquides et électrolytes

Les patients présentant des manifestations de sevrage mineures sont en général surhydratés. Dans la majorité des cas, ces patients n'ont besoin ni d'un soluté ni d'être forcés à boire. Les patients qui ont besoin de réhydratation se présentent avec nausées et vomissements, diarrhée, fièvre, diaphorèse importante ou un délirium tremens. Ces derniers peuvent perdre jusqu'à 6 litres de liquide par jour.

Recherche de complications

Les alcooliques sont davantage sujets à des complications médicales. Il est important, entre autres, d'éliminer la présence d'infection, de désordres électrolytiques, d'hypoglycémie, d'arythmie cardiaque et de traumatismes.

Les médicaments

Les vitamines

La thiamine et probablement la vitamine B6 devraient être administrées à tous les patients dès le début du traitement.

Les benzodiazépines

Le chlordiazépoxyde (Librium) est celui qui a été le plus utilisé pour les sevrages d'alcool. Il a l'avantage de présenter une longue durée d'action. Le sevrage se fait ainsi plus graduellement. Cet avantage peut également devenir un inconvénient si le médicament est administré en dose continue, car il peut se produire une accumulation du médicament et de ses métabolites, pouvant amener des effets toxiques, tels que somnolence, diplopie, ataxie, léthargie et convulsions. Afin d'éviter cette toxicité, on peut administrer le chlordiazépoxyde en doses décroissantes (diminution de 25% par jour) ou, au besoin, lorsque le patient est sous surveillance médicale. Le chloridazépoxyde peut se donner p.o. ou i.v. Il ne devrait pas être administré par la voie intra-musculaire, étant donné une absorption erratique. Chez le patient très agité le chlordiazépoxyde peut être administré à des doses de 50 à 100 mg i.v. aux heures, si nécessaire. Si les voies intraveineuses ou p.o. sont difficiles, à cause de l'agitation du patient, on peut administrer 100 à 200 mg de phénobarbital intra-musculaire.

Le propranolol

Les patients en sevrage sont en général dans un état hyperadrénergique. Le propranolol peut être utilisé dans certains cas, si le patient présente beaucoup de tremblements, de sudation ou de tachycardie[14]. On doit cependant éviter l'utilisation de ce médicament chez les pulmonaires chroniques, les asthmatiques, les insuffisances cardiaques et les diabétiques insulinodépendants.

Les phénothiazines

Les phénothiazines diminuent le seuil des convulsions ; on doit ainsi éviter, autant que possible, leur utilisation dans les premières 48 heures de sevrage. La chlorpromazine cependant peut être utile en particulier chez les patients présentant des psychoses de sevrage ou des hallucinations qui ne répondent pas aux traitements habituels. On devra cependant surveiller l'hypotension orthostatique chez ces patients.

Le traitement des convulsions de sevrage

L'incidence des convulsions de sevrage est très faible chez les patients n'ayant pas d'antécédents de convulsions. Il serait donc superflu d'administrer une prophylaxie à tous les patients en sevrage. Lorsqu'une prophylaxie est jugée nécessaire, cependant, les benzodiazépines et la phénytoïne peuvent être utilisés. La phénytoïne semble pouvoir prévenir les convulsions de sevrage à des taux san-

guins relativement bas (3 mg/ml). La dose d'attaque pourra donc être relativement faible.[8]

Plusieurs situations peuvent se présenter :

I) Patient présentant une histoire antérieure d'épilepsie ou de convulsions de sevrage :

a) Continuer la phénytoïne si celui-ci en prend à la maison.
b) Pas de phénytoïne depuis 5 jours ; administrer une dose d'attaque de phénytoïne de 300 mg et une dose d'entretien de 100 mg p.o. t.i.d. Si le patient n'est pas épileptique la phénytoïne pourra être cessée après 5 jours.

II) Patient sans antécédents convulsifs présentant une convulsion de sevrage :

L'administration de chlordiazépoxyde p.o. est suffisante dans la majorité des cas pour prévenir une deuxième convulsion. Dans tous les cas, on doit faire un examen physique sommaire et, si indiqué, un dextrostix, une radiographie du crâne ou d'autres examens complémentaires de laboratoire.

III) Lorsqu'une convulsion est focale, on se doit de faire une investigation complète, incluant E.E.G. et une cartographie cérébrale.

IV) Patient avec plusieurs convulsions répétées :

a) Diazepam 10 mg i.v.
b) Phénytoïne, dose d'attaque 10 mg/kg i.v. lentement (50 mg, 1 min.), ensuite 100 mg t.i.d. pendant 5 jours.

summary

The treatment of acute alcohol intoxication is generally supportive. A complete differential diagnosis, however, must be established to exclude other possible causes of coma.

The alcohol withdrawal syndrome is generally mild and may be treated with a minimum of psychoactive drugs. The most important factor seems to be the presence of an appropriate calming and reassuring environment. With certain types of problems or when complications arise, other medications may be used such as : phenytoine, phenothiazine and propranolol in selected patients.

bibliographie

1.Selles E.M., Kallant H. :
Alcohol intoxication and withdrawal. New Engl. J. Med., 1976 ; 294 : 757-762.

2.Robertson C.C., Sellers E.M. :
Alcohol intoxication and the Alcohol withdrawal syndrome. Postgraduate Med., 1978 ; 64 : no 6, (déc.).

3.Brown S.S., Forrest J.A.H. :
A controlled trial of fructose in the treatment of acute alcoholic intoxication. Lancet, 1972 ; 898-899.

4.Victor M., Adams R. :
Alcohol. Harrison's principles of internal medicine. p. 707-716, Mc Graw-Hill, 1977.

5.Surawicz F.G. :
Alcoholic hallucinosis : a missed diagnosis Can J. Psychiat. 1980 ; 25 : 57-63.

6.Begbje R.G. :
Recognition and management of alcohol withdrawal syndrome. Hospit. Practice, (nov.) 1976.

7.Jacob M. Sellers E.M. :
Emergency management of alcohol withdrawal. Drug therapie 28-34, (avril) 1977.

8.Sampliner R., Iber F.L. :
Diphenyhydatoin control of alcoholic withdrawal seizures. JAMA, 1974 ; 230.

9.Moore R. :
Dependance on alcohol. Drug abuse, pages 211 à 234. Édité par Pradhan et Dutta. Mosby, 1977.

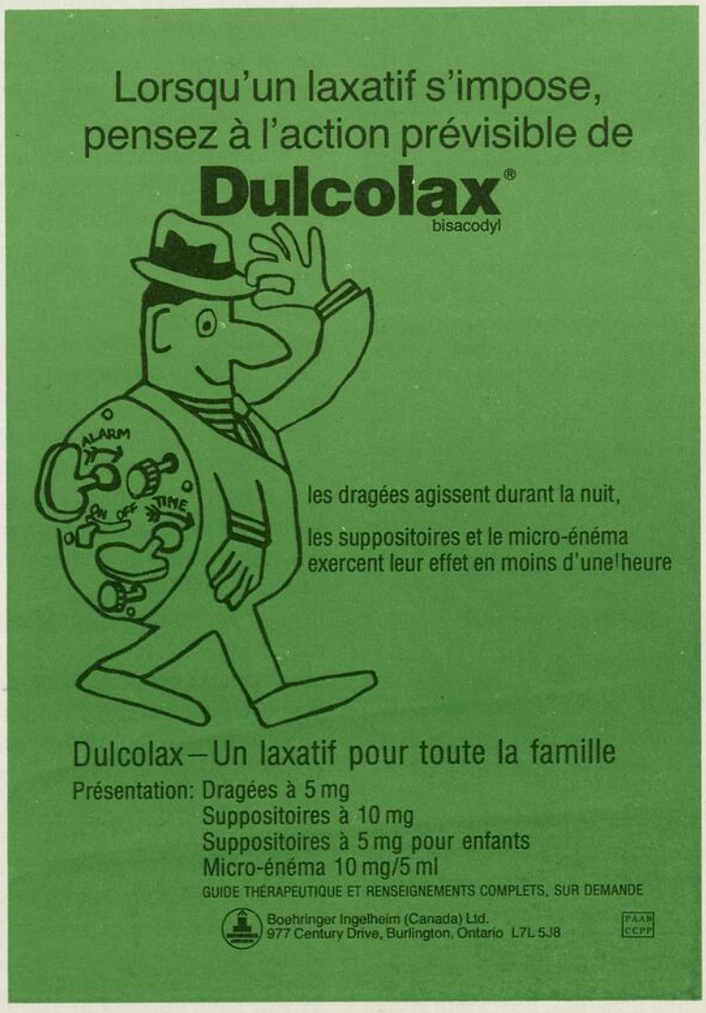
10.Withfield C.L., Thompson G., Lambo A. et coll. :
Detoxification of 10254 alcohol patients without psychoactive drugs. JAMA, 1974 ; 239 : 1409-1410.

11.Simpson R.K., Fitz E., Scott B et coll. :
Delirium tremens : A preventable iatrogenic and environmental phenomenon. J. Osteopat. Ass. 1968 ; 68 : 75-82.

12.Bead J.D., Knott D. :
Fluid and electrolyte balance during acute withdrawal in chronic alcoholics. JAMA, 1978 ; 204 : 135-137.

13.Greenblatt D.J., Greenblatt, M. :
Which drug for alcohol withdrawal ? Clin. Pharmacol., 1972 ; 12 : 429-431.

14.Silm D., Sellers E.M., Macleod S., Deganin :
Propranolol effect on remor in alcoholic withdrawal. Ann. Int. Med., 1975 ; 83 : no 2.



Caractéristiques physiques des sutures employées en chirurgie vasculaire

R. Guidoin[1], A. Cardou[2], D. Marceau[2], Y. Thériault[2], C. Gosselin[1] et P. Blais[3]

Résumé

Nous avons examiné dix modèles de sutures disponibles pour la chirurgie vasculaire, soit 3 monobrins et de 7 multifilaments de taille 5-0. Compte tenu des exigences multiples des chirurgiens, aucune suture ne s'impose sans discussion. Le présent travail apporte des éléments factuels quant à l'étude morphologique et aux propriétés physiques susceptibles de guider l'utilisateur dans son choix.

Le chirurgien vasculaire exige de nombreuses qualités d'une suture[1] : a) elle doit être facile à manipuler ; b) elle doit conserver sa résistance après l'implantation, car le substitut artériel ne s'incorpore jamais parfaitement à l'artère hôte et la suture demeure un élément essentiel de l'anastomose ; c) elle doit être élastique ; d) son noeud doit avoir une bonne sécurité ; e) elle doit présenter une hémocompatiblité satisfaisante ; f) le recouvrement éventuel doit adhérer parfaitement ; g) la réaction inflammatoire causée doit être faible ; h) elle ne doit pas faciliter ou aggraver les infections.

Nous rapportons ici l'analyse morphologique de 10 modèles de sutures de taille 5-0, ainsi que les résultats de différentes mesures effectuées sur le fil : charge de rupture, élongation préalable à la rupture et fluage sous charge constante pendant une heure. La stabilité dimensionnelle après l'implantation et la préservation des propriétés mécaniques des sutures sont certainement les considérations dominantes pour les anastomoses liant les vaisseaux naturels et les matériaux synthétiques[2,3]. A l'exception du nylon et de la soie, qui se dégradent après l'implantation, toutes les sutures commerciales semblent acceptables, même si plusieurs perdent un certain pourcentage de leur charge de rupture après l'implantation ou acquièrent un certain degré de cristallinité susceptible de les rendre cassantes. Présentement, les sutures disponibles se présentent sous forme de monofilaments et de polyfilaments, avec ou sans recouvrement. Les premiers pénètrent facilement dans les tissus et n'ont pas le caractère abrasif des anciens polyfilaments. Les produits récents sont plus faciles à manipuler.

1. Matériel et méthode

1.1 Sélection des sutures

Nous avons limité la présente étude aux sutures 5-0, taille qui est souvent acceptée pour les anastomoses de vaisseaux, ayant des diamètres allant de 6 à 8 millimètres. Les détails sont indiqués au tableau I.

Nous avons choisi 10 modèles différents :

- trois monofilaments: 1) nylon, 2) Prolène[R] (polypropylène), 3) Surgilène[R] (polypropylène) ;
- sept multifilaments : 1) Soie, 2) Mersilène[R] (polyester sans recouvrement), 3) Ticron[R] (polyester recouvert de silicone), 4) Ethibond[R] (polyester recouvert de silicone), 4) Ethibond[R] (polyester recouvert de polybutylate), 5) Ethiflex[R] (polyester recouvert de teflon), 6) Polydek[R] (polyester recouvert de teflon), 7) Tevdek[R] (polyester recouvert de teflon).

1) Département de chirurgie, Université Laval et Hôpital St-François d'Assise, Québec.
2) Département de génie mécanique, Université Laval, Québec.
3) . Santé et bien-être social Canada, Ottawa.

Tirés à part :
Dr Robert Guidoin, Laboratoire de chirurgie expérimentale, Pavillon Agriculture-Services, local 0712, Université Laval, Québec, G1K 7P4.

Tableau I :

Les sutures sélectionnées (taille 5-0)

Suture	Structure	Composition du fil	Recouvrement	Code	Fabricant
Nylon	monofilament	polyamide aliphatique	aucun	5-432	Deknatel
Prolène	monofilament	polypropylène	aucun	8717	Ethicon
Surgilène	monofilament	polypropylène	aucun	3515-21	Davis and Geck
Soie	multifilament	soie	aucun	K870	Ethicon
Mersilène	multifilament	polyester	aucun	R550	Ethicon
Ticron	multifilament	polyester	silicone	3143-21	Davis and Geck
Ethibond	multifilament	polyester	adipate de polytetramenthylène	B934	Ethicon
Ethiflex	multifilament	polyester	teflon	G870	Ethicon
Polydek	multifilament	polyester	teflon	Gg741	Deknatel
Tevdek	multifilament	polyester	teflon	7-767	Deknatel

1.2 Étude morphologique des sutures

Nous avons fixé, d'une part les deux aiguilles serties avec le fil et d'autre part, un minimum de trois échantillons du fil mesurant 0.5 cm chacun, sur des porte-spécimens. Après recouvrement à l'or-palladium (150 nm), les sutures ont été observées en microscopie électronique à balayage.

1.3 Montage pour l'étude des propriétés physiques

Il est illustré à la figure I. Il s'agit d'une balance. L'éprouvette à tester est fixée à l'extrémité du bras gauche, la charge est appliquée de l'autre côté.

1.3.1 Application de la charge

Elle est obtenue par un débit de poudre de verre sur le plateau de droite. Diverses valeurs de ce débit permettent d'effectuer des essais à plusieurs vitesses de chargement. Quatre vitesses sont sélectionnées :
dP/dt = 1 livre/mn, 2 livres/mn, 3 livres/mn, 4 livres/mn.

1.3.2. Fixation de l'éprouvette

Elle est effectuée à l'aide de deux mâchoires pivotantes munies de revêtement en caoutchouc, afin d'éviter l'avarie du fil. Deux longueurs d'éprouvette sont utilisées : un et trois pouces.

1.3.3 Mesure de la force appliquée P

Le plateau supportant la charge est relié au fléau de la balance par un petit anneau dynamométrique constitué de jauges à résistance variable. L'alimentation et la mesure du signal se font à l'aide d'un "Bridge Amplifier Meter" (BAM). Il suffit de régler le gain de l'amplificateur pour qu'un pouce corresponde à un livre sur une table enregistreuse xy.

1.3.4 Mesure de l'extension du fil

Le déplacement du fléau est mesuré à l'aide d'un extensomètre INSTRON placé près du support vertical. L'alimentation et la mesure du signal se font à l'aide d'un BAM. L'extension correspondante du fil est obtenue en faisant le rapport des bras du levier (ici 11/3).

1.3.5. Essais de fluage

L'éprouvette de chaque type de suture est soumise à une charge constante (P = une livre ou une livre et demie) ; l'allongement en fonction du temps est enregistré pendant une heure (vitesse de mise sous charge 3 livres/mn).

1.3.6 Essais préliminaires

Pour nous assurer de la bonne reproductibilité des essais ainsi que de l'efficacité des mâchoires et du système de chargement et de mesure, nous effectuons une série de 25 essais sur un fil de soie 5-0 provenant de la même bobine.

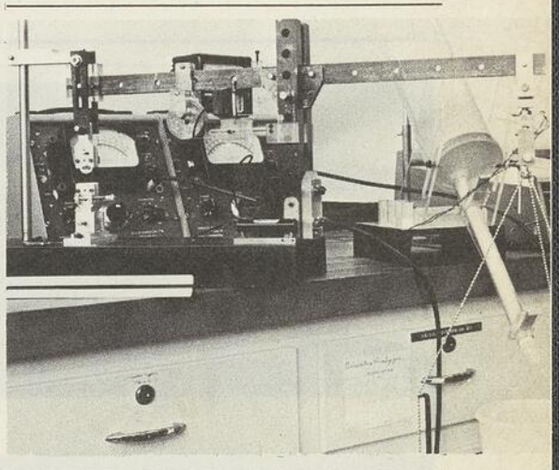


Figure 1: balance pour l'étude des propriétés physiques. L'éprouvette à tester est fixée à l'extrémité du bras gauche, la charge est appliquée à la droite.

2. Résultats

2.1 Études morphologiques

L'examen des différentes sutures par microscopie électronique à balayage permet d'illustrer plusieurs points (tableau II) :

- il existe deux types de sertissage : le premier, adopté par Deknatel et Ethicon, consiste à insérer le fil dans l'évasement de la partie distale du corps de l'aiguille dont les deux bords sont alors resserrés ; le second, employé par Davis and Geck, consiste à insérer le fil dans la partie tunnelisée de l'aiguille et à la comprimer ;

Tableau II :

Examen des sutures en microscopie électronique à balayage.

Suture	Caractéristique	Taille de l'aiguille (microns) (diamètre maximum)	Taille du fil df (microns)	Rapport du/df	Recouvrement
Nylon	monofilament	385 ± 10	145 ± 10	2.7	—
Prolène	monofilament	365	140	2.6	—
Surgilène	monofilament	313	140	2.2	—
Soie	polyfilament	400	190	2.1	—
Mersilène	polyfilament	375	190	2.0	—
Ticron	polyfilament	390	190	2.0	manque d'homogénéité de recouvrement
Ethibond	polyfilament	330	150	2.2	recouvrement satisfaisant
Ethiflex	polyfilament	420	180	2.3	recouvrement irrégulier
Polydek	polyfilament	410	200	2.0	recouvrement irrégulier
Tevdek	polyfilament	395	190	2.1	recouvrement irrégulier et peu adhésif

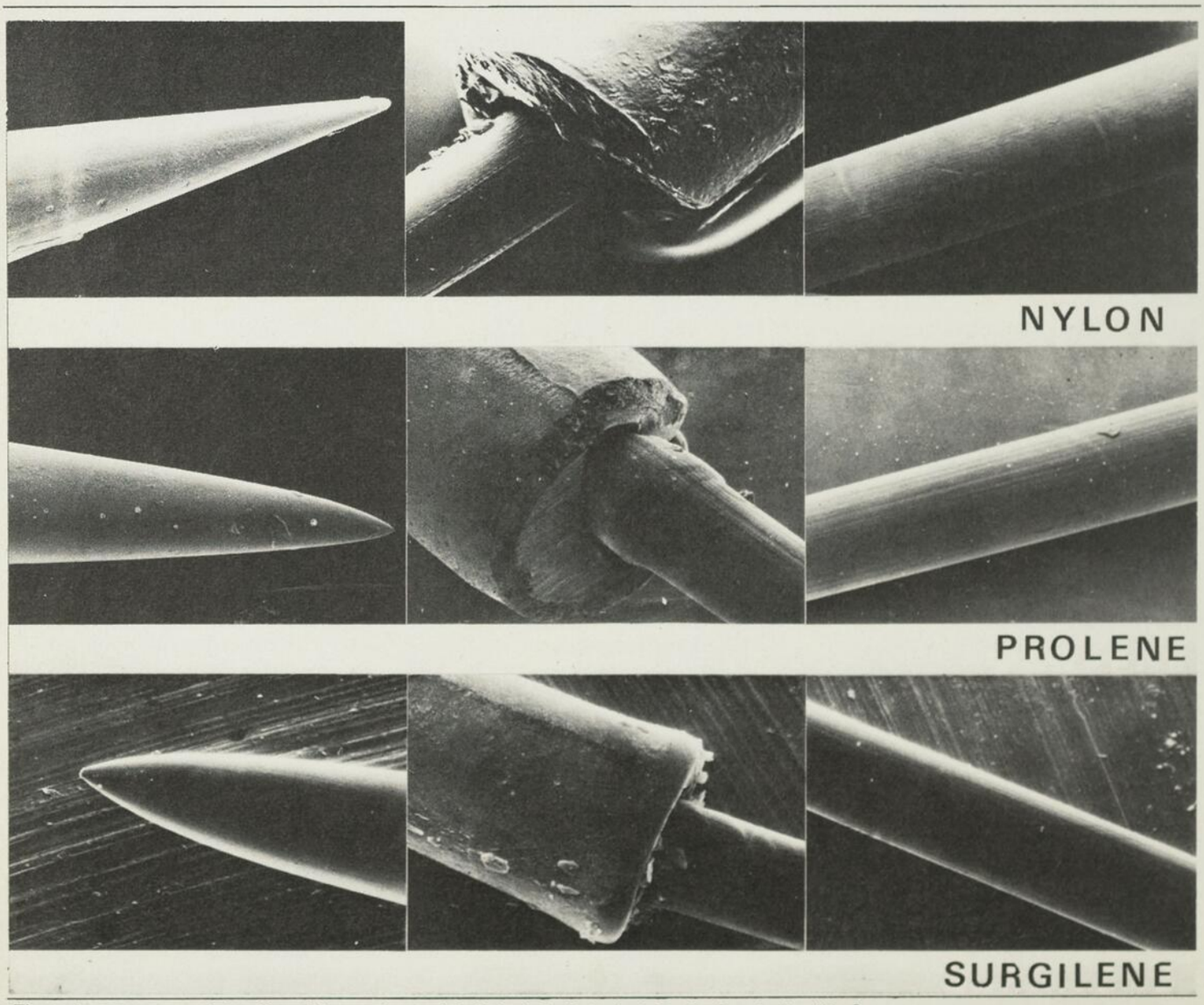


Figure 2 : sutures monobrins disponibles sur le marché, il s'agit du Nylon[R], du Prolène[R] et du Surgilène[R].

▶ page 241

Pour vos patients qui ont survécu à la phase aiguë d'un infarctus du myocarde et dont l'état s'est stabilisé...

... il se peut que les chances de survie aient augmenté de façon spectaculaire

---

une réduction de
39,4%
du taux global
de mortalité

une réduction de
44,6%
du taux de mort subite

Grâce à une étude de marque de longue durée

La toute dernière indication de BLOCADREN*

BLOCADREN*, un bêta-bloquant découvert au Canada, qui exerce un effet antihypertensif et antiangineux, s'est révélé efficace chez les patients qui ont survécu à la phase aiguë d'un infarctus du myocarde et dont l'état s'est stabilisé, pour réduire la mortalité d'origine cardio-vasculaire et les risques de récidives d'infarctus. Le traitement au moyen de BLOCADREN* a été amorcé entre le 7e et le 28e jour suivant la phase aiguë d'un infarctus du myocarde. Aucune donnée ne permet d'avancer que le traitement pourrait être bénéfique s'il était amorcé plus tard.

Plus de 11 000 patients ont été examinés en vue de leur participation à l'étude multicentrique de Norvège sur le timolol

L'étude d'une durée de 33 mois, à laquelle ont participé 1 884 patients victimes de crises cardiaques, a montré une réduction du taux cumulé de mortalité approchant les 40% dans le groupe prenant BLOCADREN* (TIMOLOL) comparativement au groupe témoin prenant le placebo (le traitement a été amorcé entre la 1re et la 4e semaine suivant la phase aiguë d'un infarctus du myocarde).

Les résultats ont été plus impressionnants encore dans le groupe présentant les risques élevés, groupe par ailleurs le plus important sur le plan numérique (1 090 patients).

Dans ce groupe, le taux cumulé de mortalité a été presque réduit de moitié chez les sujets prenant le timolol par rapport aux sujets prenant le placebo.

Les chercheurs ont déclaré que les résultats de l'étude pouvaient s'appliquer à toute la population de patients qui survivent à un infarctus aigu du myocarde étant donné que l'échantillon était typiquement représentatif de cette population.

L'étude de Norvège sur le timolol est l'une des mieux planifiées du genre

L'efficacité de BLOCADREN* a été évaluée en fonction du taux global de mortalité, du taux de mort subite et du taux de récidives d'infarctus.

Des sujets des deux sexes, âgés de 20 à 75 ans, ont été divisés en trois groupes de risque: risques élevés, risques faibles et récidives (deuxième infarctus ou plus).

Le traitement au timolol a réduit le taux global de mort subite d'origine cardiaque de 44,6% et de 56% dans le groupe présentant des risques élevés

Le taux cumulé de mortalité (toutes causes) a baissé de 39,4% chez les patients traités avec BLOCADREN*. Toutefois, la réduction du taux cumulé de mort subite (mort survenant sans symptôme prémonitoire ou dans les 24 heures suivant l'apparition de nouveaux symptômes cardiaques) a été encore plus importante dans le groupe traité avec BLOCADREN*, soit 44,6%.

Comme dans le cas de la mortalité globale, la réduction de la mort subite a été encore plus impressionnante dans le groupe présentant des risques élevés, soit 56%.

Et pour tous les groupes de risque réunis, le taux de récidives d'infarctus a baissé de 28,4%.

Frosst

*Marque déposée

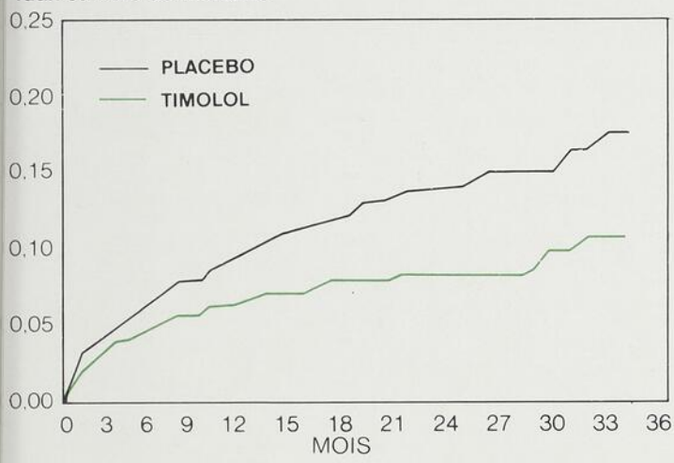
"Les praticiens doivent, par conséquent, se demander s'ils peuvent se permettre de priver leurs patients des bienfaits possibles de Blocadren* pendant que se poursuit l'analyse des résultats de l'étude sur le timolol."

Mitchell, J.R.A., "Timolol after myocardial infarction: an answer or a new set of questions?", *Brit. Med. Jour., 282*, le 16 mai 1981, pp. 1565-1568 (citation traduite).

Réduction du taux de mortalité et de récidives d'infarctus timolol/placebo-1 884 patients groupes de risque réunis: risques élevés-risques faibles-récidives d'infarctus[1]

TAUX DE MORTALITÉ GLOBALE

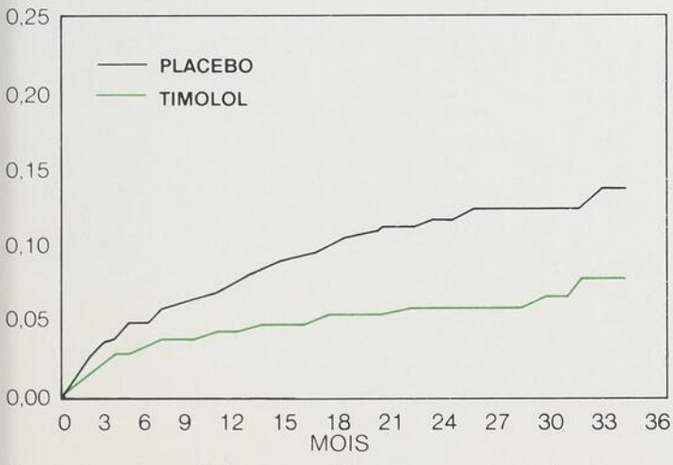
Taux cumulé de mortalité



Courbe du taux cumulé de mortalité totale. Ces décès survenaient pendant le traitement ou dans les 28 jours suivant son arrêt.

TAUX DE MORT SUBITE

Taux cumulé de mort subite

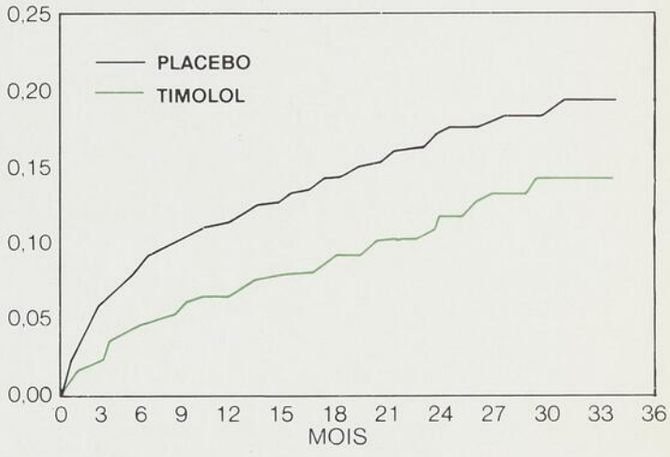


Courbe du taux cumulé des morts subites survenant pendant le traitement ou dans les 28 jours suivant son arrêt.

1. Le groupe d'étude multicentrique de Norvège, *New Engl. Jour. Med., 304 (14)*, le 2 avril 1981, pp. 801-807.

TAUX DE RÉCIDIVES D'INFARCTUS

Taux cumulé de récidives d'infarctus



Courbe du taux cumulé des récidives d'infarctus survenant pendant le traitement ou dans les 28 jours suivant son arrêt.

BLOCADREN*

- pour le traitement de l'hypertension
- pour le traitement de l'angine de poitrine

ET MAINTENANT

- pour le traitement des patients qui ont survécu à la phase aiguë d'un infarctus du myocarde et dont l'état s'est stabilisé.

Faites confiance à

BLOCADREN*

(MALÉATE DE TIMOLOL)

Un produit qui a fait ses preuves...
...c'est ça qui compte

BLOCADREN*

(maléate de timolol)

Comme dans le cas de tous les inhibiteurs des récepteurs bêta-adrénergiques, d'importantes contre-indications régissent l'emploi de BLOCADREN* soit l'insuffisance cardiaque, le bronchospasme, l'asthme et la rhinite allergique. Avant de prescrire ce produit, veuillez consulter la monographie pour obtenir de plus amples renseignements sur les contre-indications, la mise en garde, les précautions et les effets secondaires.

ANTIHYPERTENSEUR ET ANTIANGINEUX

INDICATIONS

BLOCADREN* est indiqué dans l'angine de poitrine attribuable à une cardiopathie ischémique. Il est aussi indiqué pour le traitement de l'hypertension légère ou modérée; on peut l'administrer avec d'autres antihypertenseurs, notamment avec des diurétiques thiazidiques, ou seul.

Il est indiqué également chez les patients qui ont survécu à la phase aiguë d'un infarctus du myocarde et dont l'état s'est stabilisé, pour réduire la mortalité d'origine cardio-vasculaire et les risques de récidives d'infarctus. Dans l'étude qui a démontré ces effets bénéfiques du médicament, le traitement au moyen de BLOCADREN* a été amorcé entre le 7e et le 28e jour suivant la phase aiguë d'un infarctus du myocarde. Aucune donnée ne permet d'avancer que le traitement pourrait être bénéfique s'il était amorcé plus tard.

RÉSUMÉ POSOLOGIQUE

Angine de poitrine: La dose d'attaque est de 5 mg, 2 ou 3 f.p.j. On peut l'augmenter à intervalles d'au moins trois jours, selon le résultat obtenu. La première augmentation ne devrait pas dépasser 10 mg par jc et les augmentations subséquentes doivent se limiter à 15 mg par jour en doses fractionnées. La posologie quotidienne maximale est de 45 mg. Après la période d'ajustement, le traitement d'entretien chez certains malades peut se faire au moyen de deux prises par jour.

Hypertension: La posologie doit être adaptée en fonction des besoins de chaque patient. Chez les patients qui prennent déjà d'autres antihypertenseurs, la dose d'attaque doit être de 5 à 10 mg, deux fois par jour. On peut augmenter la dose de 5 mg deux fois par jour à intervalles de deux semaines. La dose quotidienne maximale ne doit pas excéder 60 mg. Lorsqu'on administre BLOCADREN* seul, la dose initiale est de 10 mg, deux fois par jour et on peut augmenter la posologie, si nécessaire, suivant le régime posologique décrit plus haut.

Chez les patients dont la tension est suffisamment abaissée avec des doses quotidiennes de 20 mg ou moins, on peut essayer d'administrer la dose totale en une seule fois le matin. En effet, des études ont montré que la réponse thérapeutique à cette posologie était bonne.

USAGE PROPHYLACTIQUE DE BLOCADREN* DANS LES CAS DE CARDIOPATHIE ISCHÉMIQUE

À titre de mesure prophylactique à long terme chez les sujets qui ont survécu à la phase aiguë d'un infarctus du myocarde, le traitement d'entretien est de 10 mg, 2 f.p.j. Le traitement d'attaque, par contre, est de 5 mg, 2 f.p.j., et le patient doit être observé attentivement. Si aucune réaction défavorable ne survient après deux jours, augmenter la posologie à 10 mg, 2 f.p.j. Dans les études portant sur l'efficacité de BLOCADREN* après un infarctus du myocarde, le traitement a été amorcé entre le 7e et le 28e jour suivant la phase aiguë de l'infarctus.

CONTRE-INDICATIONS

Insuffisance cardiaque (voir MISE EN GARDE); insuffisance ventriculaire droite attribuable à une hypertension pulmonaire; cardiomégalie importante; bradycardie sinusale; bloc auriculoventriculaire du 2e et du 3e degré; choc cardiogène; rhinite allergique; bronchospasme (y compris asthme bronchique) ou affection pulmonaire grave et chronique de nature obstructive (voir PRÉCAUTIONS); utilisation d'agents anesthésiques, tels que l'éther, produisant une action dépressive sur le myocarde; hypersensibilité au maléate de timolol.

MISE EN GARDE

Insuffisance cardiaque: Il est nécessaire de porter une attention particulière aux malades ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque, car l'action du bêta-bloquant risque de causer une dépression subséquente sur la contractilité du myocarde et de provoquer une insuffisance cardiaque. Même dans le cas de certains malades n'ayant pas de tels antécédents, une dépression continue au niveau du myocarde peut provoquer une insuffisance cardiaque. C'est pourquoi il faut surveiller les malades afin de déceler une insuffisance imminente et au premier signe, les digitaliser ou leur administrer un diurétique ou encore combiner les deux. BLOCADREN* n'inhibe pas l'effet des dérivés digitaliques, toutefois, l'effet inotrope négatif du maléate de timolol peut réduire l'effet inotrope positif des dérivés digitaliques. Les effets dépressifs de BLOCADREN* et des dérivés digitaliques sur la conduction auriculoventriculaire sont additifs. Si l'insuffisance persiste, cesser l'administration de BLOCADREN* (voir ci-après).

Arrêt brusque du traitement avec BLOCADREN*: Les sujets atteints de cardiopathie ischémique ou chez qui l'on craint la présence d'une cardiopathie ischémique asymptomatique doivent être prévenus de ne pas interrompre brusquement leur traitement avec BLOCADREN*. On a en effet rapporté des cas d'infarctus du myocarde, d'arythmies ventriculaires et de mort subite après l'interruption brusque d'un traitement au moyen de bêta-bloquants sans qu'il y ait eu nécessairement une exacerbation prodromique de la douleur angineuse. Aussi, dans les cas d'angine de poitrine ou après un infarctus du myocarde, faut-il réduire graduellement la posologie de BLOCADREN* sur une période d'environ deux semaines (en maintenant le même nombre de prises quotidiennes) et observer le malade avec attention. En présence d'angine de poitrine, si la douleur angineuse s'intensifie indûment ou qu'une insuffisance coronarienne aiguë survient, reprendre l'administration de BLOCADREN*, du moins temporairement.

On a rapporté diverses éruptions cutanées et xéroses conjonctivales; un grave syndrome (syndrome oculo-muco-cutané), comprenant des conjonctivites sèches et des éruptions cutanées psoriasiformes ainsi que des otites et des sérites sclérosantes, s'est manifesté avec l'administration prolongée d'un seul bêta-bloquant, mais pas avec BLOCADREN*. Les médecins doivent être conscients que de telles réactions peuvent se manifester, et le cas échéant, qu'il faut cesser le traitement. Si une bradycardie sinusale grave se manifeste, administrer de l'atropine par voie intraveineuse et s'il n'y a aucune amélioration, de l'isoprotérénol par voie intraveineuse. Chez les malades souffrant de thyréotoxicose, le timolol peut diminuer les manifestations périphériques d'hyperthyroïdie sans améliorer la fonction thyroïdienne; accorder une attention particulière aux malades souffrant en plus d'insuffisance cardiaque. Lorsqu'une thyréotoxicose risque de se développer, éviter l'interruption brusque de la prise du médicament afin de ne pas déclencher une crise thyroïdienne.

PRÉCAUTIONS

Administrer BLOCADREN* avec circonspection aux malades prédisposés au bronchospasme d'origine non allergique; aux malades qui peuvent développer une hypoglycémie spontanée, ainsi qu'aux diabétiques qui reçoivent de l'insuline ou des hypoglycémiants oraux. Lorsqu'on administre BLOCADREN* avec d'autres antihypertenseurs, il faut en régler la posologie selon les besoins de chaque patient (voir POSOLOGIE). Suivre de près les malades qui reçoivent aussi des médicaments provoquant une déplétion des catécholamines comme la réserpine ou la guanéthidine. Effectuer des examens de laboratoire pertinents et se montrer prudent pendant le traitement en présence de malades qui souffrent d'insuffisance de la fonction rénale ou hépatique. Il faudra probablement réduire la posologie chez les malades atteints d'insuffisance rénale. À la suite de l'administration par voie orale d'une dose de 20 mg de BLOCADREN*, on a observé de l'hypotension marquée chez des malades atteints d'insuffisance rénale grave lors d'une hémodialyse.

Malades devant subir une intervention chirurgicale: Chez les angineux que l'on projette d'opérer, cesser graduellement l'administration de BLOCADREN* (voir MISE EN GARDE). Pour les interventions chirurgicales urgentes, les effets de BLOCADREN* peuvent être inversés, si nécessaire, en administrant de l'isoprotérénol ou du lévartérénol à des doses suffisantes. **Emploi durant la grossesse:** BLOCADREN* ne devrait pas être administré à des femmes enceintes, faute d'expérience clinique durant la grossesse. Si on l'administre en cas de grossesse éventuelle, il faut soupeser les avantages espérés du médicament en regard des risques possibles. **Allaitement:** Si ce médicament est jugé essentiel à la malade, elle doit cesser d'allaiter. **Administration chez l'enfant:** L'innocuité et l'efficacité de ce médicament chez l'enfant n'ont pas encore été établies.

RÉACTIONS DÉFAVORABLES

Réactions cardio-vasculaires: insuffisance cardiaque (voir MISE EN GARDE); effets secondaires attribuables à une diminution du débit cardiaque, comprenant: syncope, vertiges, faiblesse, hypotension orthostatique, réduction de l'irrigation rénale; bradycardie grave. Réactions moins fréquentes: allongement de l'intervalle P-R, bloc auriculo-ventriculaire du 2e et du 3e degré, arrêt sinusal (si une atteinte du noeud sino-auriculaire a été décelée antérieurement), extrémités froides, phénomène de Raynaud, claudication ou paresthésie, hypotension. **Réactions respiratoires:** dyspnée, bronchospasme; rarement, laryngospasme. **Réactions du système nerveux central:** fréquemment: céphalées; moins fréquemment: faiblesse, somnolence, anxiété, vertiges, tinnitus, étourdissements, asthénie, insomnie, torpeur, dépression mentale; rarement, rêves mémorisés. **Réactions allergiques et dermatologiques:** éruptions cutanées, y compris un cas d'éruption cutanée psoriasiforme, et prurit; rarement, dermatite exfoliative. **Réactions gastro-intestinales:** vomissements, diarrhée, constipation, épigastralgie, nausée. **Réactions oculaires:** sécheresse des yeux. **Examens en laboratoire:** élévation de l'azote uréique du sang ou de la SGPT (transaminase glutamopyruvique sérique).

MONOGRAPHIE SUR DEMANDE

PRÉSENTATION

8911—Le comprimé blanc, plat, au rebord biseauté, sécable et estampillé Frosst, contient 5 mg de maléate de timolol. Flacons de 100.

8866—Le comprimé bleu pâle, plat, au rebord biseauté, sécable et estampillé Frosst, contient 10 mg de maléate de timolol. Flacons de 100 et de 500.

8945—Le comprimé bleu pâle en forme de gélule, sécable et estampillé Frosst, contient 20 mg de maléate de timolol. Flacons de 100.

2-197a -F

ACIM

CCPP

Frosst

C.P. 1005, POINTE-CLAIRE
DORVAL, QUÉBEC H9R 4P8

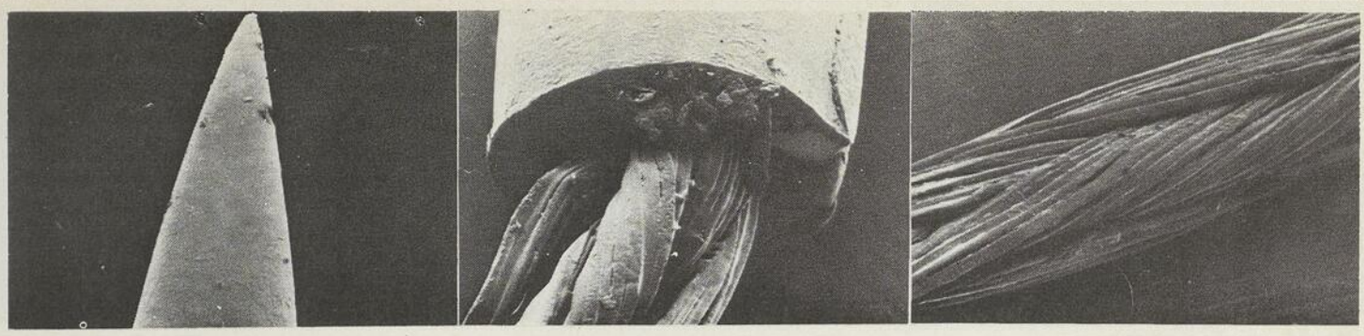




Figure 3 : sutures polyfilaments sans recouvrement, il s'agit de la soie et du Mersilène[R] (polyester).

- le diamètre maximum de l'aiguille est 2 à 2.7 fois celui de la suture ;
- les monofilaments (figure 2) se présentent sous forme cylindrique parfaitement homogène dont la surface est lisse à l'exception de la zone adjacente à l'aiguille ;
- les polyfilaments sont également très régulièrement tressés, qu'ils soient sans recouvrement (figure 3) ou avec recouvrement (figures 4 et 5). Les recouvrements sont dans l'ensemble irréguliers et peu cohérents à la suture, à l'exception de l'Ethibond.

2.2 Propriétés physiques du fil (tableau III)

2.2.1 Essais préliminaires

La mesure de la charge de rupture pour 25 essais sur fil de soie 5-0 donne la valeur de P = 1.56 livre, avec un écart type $\sigma p = 0.03$ livre. Tous les essais ont été effectués à température et humidité ambiantes. Les variations de ces dernières entraînent une dispersion des résultats. L'analyse statistique des corrélations montre que l'influence vient essentiellement de l'humidité (relation linéaire). La rupture se produit en général à un pouce de l'une ou l'autre des mâchoires, ce qui confirme que le type de fixation choisi n'affaiblit pas les éprouvettes. Aucun glissement n'est noté au niveau des mâchoires et de leur revêtement de caoutchouc. L'allongement mesuré est donc bien celui d'une éprouvette de 3 pouces ou d'un pouce.

Tableau III :

Propriétés mécaniques des sutures vierges.

Type du fil	Charge de rupture		Élongation à la rupture		Fluage	
de suture	valeur numérique grammes	rang	valeur numérique lf/li*	rang	valeur numérique lf/li*	rang
Nylon	1001	6	3.50	2	1.41	3
Prolène	655	9	5.10	1	2.63	1
Surgilène	978	7	1.23	8	1.80	2
Soie	616	10	1.10	10	1.30	4
Mersilène	1130	5	1.40	6	1.20	6
Ticron	1173	4	1.90	4	1.10	9
Ethibond	965	8	1.20	9	1.00	10
Ethiflex	1180	3	2.60	3	1.15	7
Polydek	1202	2	1.80	5	1.15	7
Tevdek	1581	1	1.40	6	1.30	4

* rapport de la longueur finale lf à la longueur initiale li.

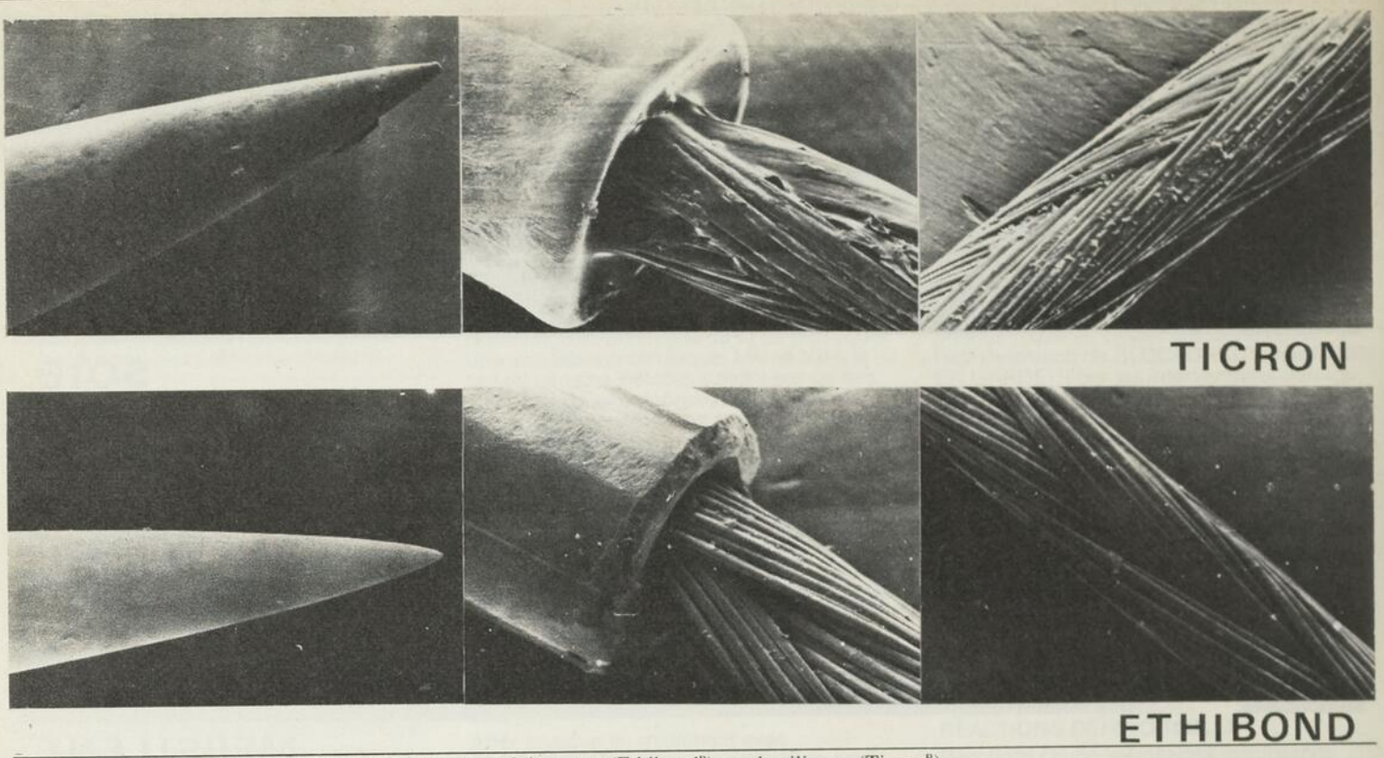


Figure 4 : polyfilaments en polyester recouverts de polybutyrate (Ethibond[R]) ou de silicone (Ticron[R]).

2.2.2 Essais de traction à vitesse de chargement constante

Quatre essais sont effectués pour chacun des 10 modèles de suture évalués à quatre vitesses différentes : 1 livre/mn, 2 livres/mn, 3 livres/mn, 4 livres/mn, ce qui fait 16 essais pour chaque fil. Pour chaque essai, on effectue l'enregistrement de la charge en fonction du déplacement (P vs σ). Il est ainsi possible d'obtenir l'allongement par unité de longueur. Précisons que la déformation à la rupture est une facteur aussi important que la charge de rupture. En effet, ce qui est imposé au fil dans une anastomose, c'est une déformation plus qu'une force. Les vitesses de chargement utilisées n'influencent guère la charge de rupture. Par contre, la déformation augmente lorsque la vitesse est plus faible, c'est-à-dire lorsque les essais sont prolongés.

2.2.3 Essais de fluage

Des spécimens de chaque type de fil ont été soumis à une charge constante (P = 1 livre ou 1.5 livre) et l'allongement a été mesuré en fonction du temps pendant une heure à une vitesse de mise sous charge de 3 livres/mn. Alors que la plupart des polyfilaments présentent peu ou pas de fluage, les monofilaments et la soie en présentent un qui est important.

3. Discussion

La chirurgie vasculaire requiert des sutures faciles à manipuler, solides et stables après la mise en place. Elles doivent aussi permettre une bonne cicatrisation. Plusieurs modèles semblent satisfaire à ces exigences puisque les opérations se multiplient à travers le monde et la suture n'est qu'exceptionnellement évoquée en cas d'échec. Le choix d'une suture dépend moins de l'empirisme que par le passé, suite aux nombreuses études systématiques accumulées dans la littérature[4]. Ces dernières aident les manufacturiers dans la fabrication et le développement et facilitent le choix du chirurgien[5,6]. Les points qui doivent être soulignés sont les suivants :

- La soie et le nylon doivent être abandonnés pour ces anastomoses puisqu'ils sont partiellement biodégradables et peuvent ainsi conduire à la formation de faux anévrysmes[7,8]. La cicatrisation de l'anastomose ne confère pas à celle-ci une solidité suffisante : le substitut artériel n'est jamais parfaitement incorporé à l'artère-hôte.[9]
- Les sutures biodégradables ne sont donc pas acceptables pour cette chirurgie puisque leur charge de rupture diminue très rapidement lorsqu'elles sont en contact avec les tissus vivants ou les liquides biologiques[10,11] même si cette possibilité a déjà été envisagée[12,13].
- L'utilisation des sutures non absorbables et biocompatibles est essentielle. Celles-ci ne doivent susciter qu'une réaction inflammatoire modérée. Les résultats publiés s'accordent sur la faible réactivité des monofilaments de polypropylène ; le comportement des polyfilaments est variable et serait partiellement associé au matériau[14,15,16,17].
- La nature physique de la suture importe beaucoup dans le processus d'infection, car les leucocytes ne peuvent guère pénétrer entre les éléments qui constituent les polyfilaments ; à ce point de vue, les monofilaments semblent préférables[18,19].
- Les sutures synthétiques non dégradables sont donc à employer sans discussion ; de nombreux polyfilaments ont été introduits sur le marché[20] et concurrencent le polypropylène monobrin[21,22]. Celui-ci présente une faible thrombogénicité[23,24] et n'entraîne que des pertes sanguines réduites lors de l'implantation mais des problèmes de fissuration ont été rapportés[26,27].

Toutefois, nous pensons que les avaries subies par les sutures durant la mise en place de la greffe, dues au porte-aiguille ou aux pinces, peuvent être plus importantes que le processus de dégradation[28]. Une restérilisation par rayonnement peut être extrêmement dangereuse, car elle endommage la structure moléculaire du polypropylène[29].

- Les noeuds des sutures biodégradables et des sutures à multifila-

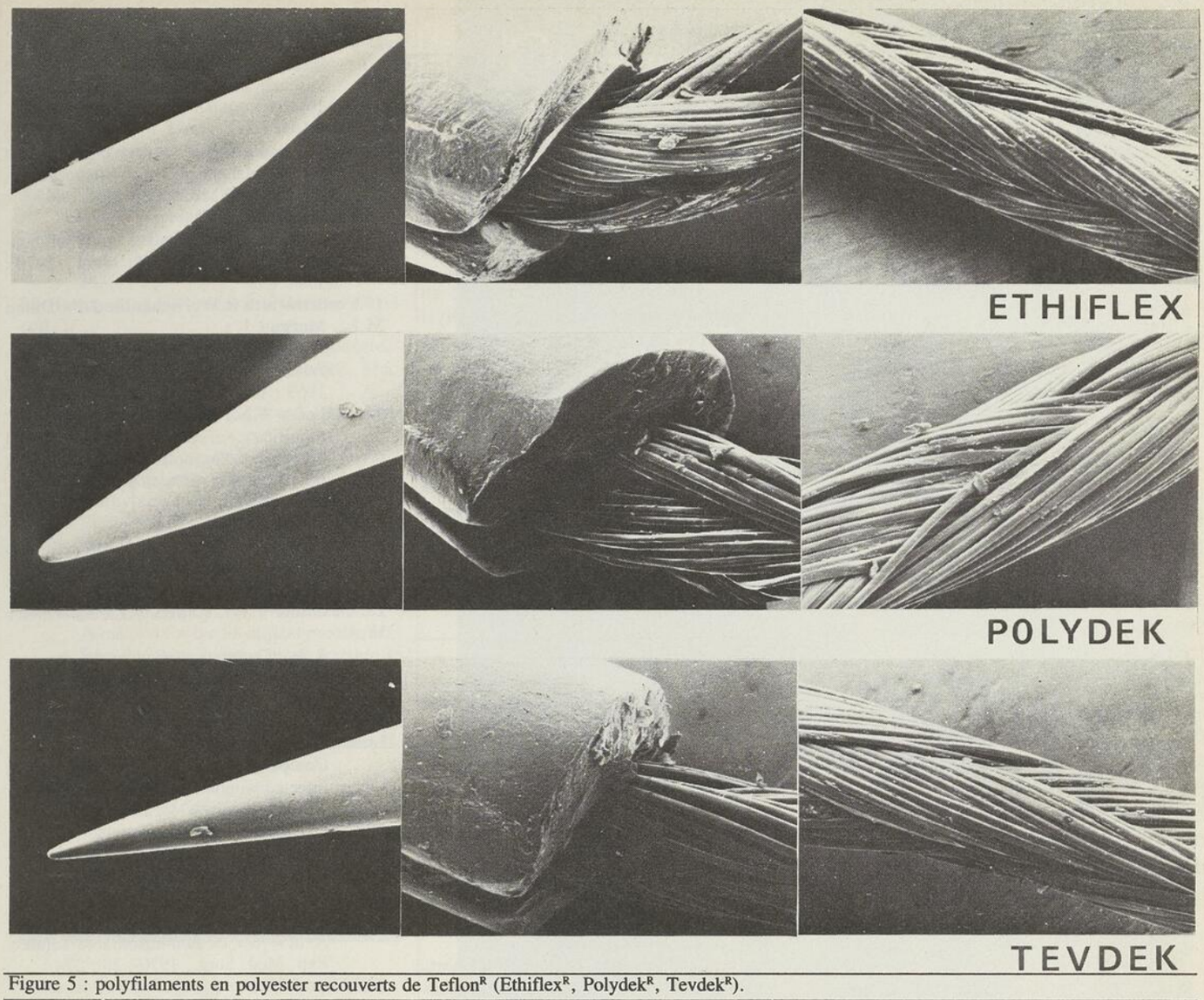


Figure 5 : polyfilaments en polyester recouverts de Teflon^{R} (Ethiflex^{R}, Polydek^{R}, Tevdek^{R}).

ments sont les plus stables à l'implantation[30].

- Une élongation trop importante d'un matériau peut réduire sa charge de rupture[31]. Ceci prend de l'importance en chirurgie vasculaire où le débit sanguin est pulsé et la tension à laquelle les sutures sont soumises est alternée d'une façon cyclique.

Tout doit donc être mis en oeuvre pour identifier la suture idéale, c'est-à-dire celle :

- qui ne se dégrade pas,
- qui supporte le traumatisme chirurgical,
- qui présente la plus faible thrombogénicité,
- qui est la plus maniable,
- qui conduit à une réaction inflammatoire modérée et ne favorise pas l'infection,
- qui donne des noeuds stables,
- dont les caractéristiques physiques et chimiques n'évoluent pas après l'implantation.

Les nombreuses qualités ainsi exigées par rapport à la multiplicité des sutures disponibles sur le marché, démontrent qu'aucun produit courant ne répond à toutes ces exigences. Par ailleurs, les normes de la pharmacopée sont plutôt modestes puisqu'elles se limitent aux forces d'attachement de la suture à l'aiguille. Il est pourtant urgent de mieux identifier les sutures, de déceler les points forts et les faiblesses, car celles qui sont utilisées en chirurgie vasculaire doivent avoir une durabilité supérieure à la vie résiduelle du porteur. Non seulement devons-nous étudier l'influence du type de suture quant à la cicatrisation des prothèses vasculaires[32], mais il faut aller plus loin dans l'établissement des caractéristiques physiques des fils. Les résultats que nous rapportons dans ce travail ne constituent que des indications de base au développement d'un projet plus vaste. Les fils de certains matériaux apparaissent très sensibles à l'humidité et à la température. Les mesures ont été effectuées dans l'air ambiant, donc à l'humidité et température ambiantes, et les sutures sont implantées chez l'humain où la température est maintenue à 37°C. Nous devrons également mesurer avec grande attention la déformation à la rupture et peut-être lui attacher plus d'importance qu'à la charge de rupture. En effet, ce qui est imposé au fil dans une suture, c'est une déformation plus qu'une force et un fil extensible de charge de rupture plus faible peut mieux résister qu'un fil de grande rigidité dont la charge de rupture est plus élevée. En fait, pour évaluer leur importance relative, il conviendrait de connaître d'une façon plus précise les propriétés mécaniques des tissus maintenus par le fil.

Ainsi, compte tenu des travaux publiés dans la littérature et de l'expérience acquise, le choix rationnel d'une suture appelée à jouer un rôle stratégique n'est pas simple. Conséquemment, il est essentiel :

1) de donner aux chirurgiens des cartes d'identité normalisées des sutures disponibles pour toutes les tailles et tous les matériaux comportant les informations suivantes :

- nom, fabricant,
- monofilament, polyfilament,
- recouvrement, revêtement, lubrifiant, adhésion,
- diamètre de l'aiguille, diamètre de la suture, rapport,
- charge de rupture, élongation à la rupture, fluage après des périodes prédéterminées ;

2) d'étudier la susceptibilité des diverses sutures à l'abrasion ainsi que l'influence des noeuds différents sur la résistance à long terme ;

3) examiner le vieillissement des sutures soumises à une tension alternée semblable à celle des anastomoses en milieu physiologique simulé[33] ;

4) effectuer des contrôles de qualité en comparant les parties restantes des sutures utilisées pour les opérations avec les parties récupérées chez les patients[34,35,36] ;

5) examiner les sutures retirées des malades lors de réopérations ou d'autopsies afin de mettre en évidence tout processus de détérioration[37,38].

Conclusion

La multiplicité des sutures disponibles sur le marché canadien indique qu'aucune d'entre elles n'est en mesure de satisfaire toutes les exigences des chirurgiens. Néanmoins, ces derniers disposent d'une grande quantité de produits assortis dont les performances physiques sont peu et mal connues. Dans ce contexte, il serait souhaitable que les organismes chargés de préciser des standards exigent des fabricants la présentation d'une fiche d'identité normalisée et compréhensible pour chaque suture.

remerciements

Ces travaux ont été supportés par la Fondation du Québec des maladies du coeur et le Ministère de la Santé et du bien-être social du Canada. L'aide et les encouragements de H. Gérardin, C. Rouleau, J.F. Girard, J.G. Martel et G.V. Tordion ont été très appréciés. Nous tenons à exprime notre plus vive gratitude à nos collaborateurs. S. Bourassa, A. Dion, D. Gagnon e J.P. Gourdeau. Les sutures nous ont été fournies gratuitement par les sociétés Ethicon, Davis and Geck et Deknatel. Les illustrations ont été préparées par le Service de l'audio-visuel de l'Université Laval.

remarque

Les opinions exprimées dans ce manuscrit sont celles des auteurs et ne reflètent pas nécessairement le point de vue des organismes subventionnants ou celui de ceux auxquels les auteurs sont affiliés. La mention du nom des produits et des fabricants est faite dans un but d'information seulement.

summary

Ten commercially available sutures were evaluated with respect to physical properties and structural characteristics. Three were monofilaments and seven were multifilaments in the 5-0 size and were products claimed to be useful in vascular surgery. Considering the demands placed on such sutures by the surgeon and by the stringent needs of the application, it is not possible to clearly establish the superiority of any specific product. Selection criteria, taking into account practical and theoretical aspects of suture characteristics, are presented to assist users in making a rational choice.

bibliographie

1.Hoffman A.M., Herrmann J.B., Lesneski D.V., O'Connor J. :
The handling characteristics of surgical sutures. Proc. 5th New England Bioeng. Conf., édité par M. Canon. Pergamon Press 1977, p. 21.

2.Sauvage L.R., Wesolowski S.A. :
The influence of suture method upon the the incidence of thrombosis in artery-artery, vein-vein, and artery-vein anastomoses. Surgery, 1954 ; 36 : 227.

3.Bary C.L., Stark J., Aberdeen E. :
Histopathological changes after aortic anastomosis : their effects on the assessment of suture materials. J. Path., 1970 ; 102 : 213.

4.Calafiore AM., Bex J.P. :
Les ligatures en chirurgie cardiaque. Rev. Europ. Biotech. Med., 1981 ; 3 : 117.

5.Van Winkle JR. W., Hastings J.C. :
Considerations in the choice of suture material for various tissues. Surg. Gynec. Obstet., 1972 ; 135 : 113.

6.Van Winkle JR.W., Salthouse T.N. :
Biological response to sutures and principles of suture selection. Scientific Exhibit. Royal Coll. Phys. Surg. of Canada, 45th annual meeting, 22-24 January 1976, Québec City.

7.Moore W.S., Hall A.D. :
Late suture failure in the pathogenesis of anastomotic false aneurysms. Ann. Surg., 1970 ; 172 : 1064.

8.Komoto Y., Uchida H., Teramoto S. :
Anastomotic rupture of aortic grafts. Angiology, 1979 ; 30 : 75.

9.Moore W.S., Hall A.D., Allen R.E. :
Tensile strength of arterial prosthetic anastomoses. J. Surg. Res., 1972 ; 13 : 209.

10.Perey B., Watier A. :
Effect of human tissues on the breaking strength of catgut and polyglycolic acid sutures. Gastroent. Surg., 1975 ; 9 : 87.

11.Postlethwaith R.W. :
Rate of breaking strength loss of absorbable sutures in the stomach. Surgery, 1975 ; 78 : 531.

12.Alvarez-Cordero R., Iporre-Reyes E., Alcazar M.G., Hernandez-Jauregui P. :
Evaluation of polyglycolic acid sutures in vascular surgery. J. Surg.Res., 1973 ; 15 : 35.

13.Sasaki H. :
The important role of graft orgaization at the vascular prosthetic anastomosis. Tojoku J. Exp. Med, 1980 ; 132 : 405.

14.Postlethwaith R.W. :
Long term comparative study of non-absorbable sutures. Ann. Surg., 1970 ; 171 : 892.

15.Postlethwaith R.W., Schanble J.F., Dillan M.L., Morgan J. :
Wound healing II. An evaluation of surgical suture material. Surg. Gynec. Obstet., 1959 ; 108 : 555.

16.Salthouse T.N., Matlaga B.F. :
Significance of cellular enzyme activity at non-absorbable suture implant sites : silk polyester and polypropylene. J.Surg. Res., 1975 ; 19 : 127.

17.Postlethwaith R.W. :
Five year study of tissue reaction to synthetic sutures. Ann. Surg., 1929 ; 190 : 54.

18.Alexander J.W., Kaplan J.Z., Altermeier W.A. :
Role of suture materials in the development of wound infection. Ann. Surg., 1967 ; 165 : 192.

19.Varma S., Ferguson H.L., Green M., Lumb W.V. :
Comparaison of seven suture materials in infected wound. An experimental study. J. Surg. Res., 1974 ; 17 : 165.

20.Conn J. Jr., Beal J.M. :
A study of polybutilate lubricated polyester sutures. Surg. Gynec. Obstet., 1977 ; 144 : 707.

21.Miller J.M. :
A new era of non-absorbable sutures. Exp. Med. Surg., 1970 ; 28 : 274.

22.Miller J.M. :
Evaluation of a new surgical suture (Prolene). Amer. Surg., 30 : 31.

23.Lixfeld W., Mac Gregor D.C. :
In vivo evaluation of the thrombogenicity of suture materials. Surg. Forum, 1974 ; 25 : 427.

24.Dahlke M., Docin N., Thuran K. :
Thrombogenicity of different suture materials as revealed by scanning electron microscopy. J. Biomed. Mater Res., 1980 ; 14 : 251.

25.Dean R.M., Pinkerton J.A., Foster J.M. :
The use of monofilament suture in vascular surgery. Surgery, 1975 ; 28 : 165.

26.Lord M.G., Broughton, A.C., Williams, H.T.G. :
A morphologic study on the effect of suturing the submucosa of the large intestine. Surg. Gynec. Obstet., 1978 ; 146 : 211.

27.Starr D.S., Weatherford S.C., Laurie G.M., Morris Jr. G.C. :
Suture material as a factor in the occurence of anastomotic false aneurysms. An analysis of 26 cases. Arch. Surg., 1979 ; 114 : 412.

28.Guidoin R., Paré G., Gosselin C. et coll. :
Étude par microscopie électronique à balayage des sutures utilisées pour l'implantation d'une prothèse vasculaire synthétique. Vie Méd. Can. Fr., 1979 ; 8 : 543.

29.Iire P. :
Tenue aux rayonnements des matières plastiques soumises à une irradation. Rev. Europ. Biotech. Med., 1979 ; 1 : 251.

30.Tera M., Aberg C. :
The strength of suture knots after one week in vivo. Acta Chir. Scand., 1976 ; 142 : 301.

31.Marchant L.M., Knapp S., Apter J.T. :
Effect of elongation rate on tensile strength of surgical suture materials. Surg. Gynec. Obstet., 1974 ; 139 : 231.

32.Roy J., Guidoin R., Cardou A. et coll. :
Cardiovascular sutures as assessed by scanning electron microscpy. Scan. Elect. Microsc. (SEM Inc.), 1980 ; 3 : 203.

33.Homsy C.A., Hodge R., Gordon N. et coll. :
Biochemical engineering materials screening and monitoring. J. Biomed. Mat. Res., 1969 ; 3 :235.

34.Jakeways R., Smith T., Ward J.M., Wilding M.A. :
Reversible crystal deformation and conformational changes in polytetramethyleneterephthalate. Polymer Let. Ed., 1976 ; 14 : 41.

35.Howard J.B. :
Review of stress cracking in polyethylene. SPE Journal, 1959 ; p. 397, may.

36.Singian V.I., Teh J.W., White J.R. :
A method for the identification of crack-front location during fatigue fracture in polymers. J. Mat. Sciences, 1976 ; 11 : 703.

37.Williams D.F. :
Effects of the environment on materials. Biomed. Eng., p. 106, March.

38.Bruck S.D. :
Biomedical applications of polymeric materials and their interactions with blood components : a critical review of current developments. Polymer., 1975 ; 16 : 409.

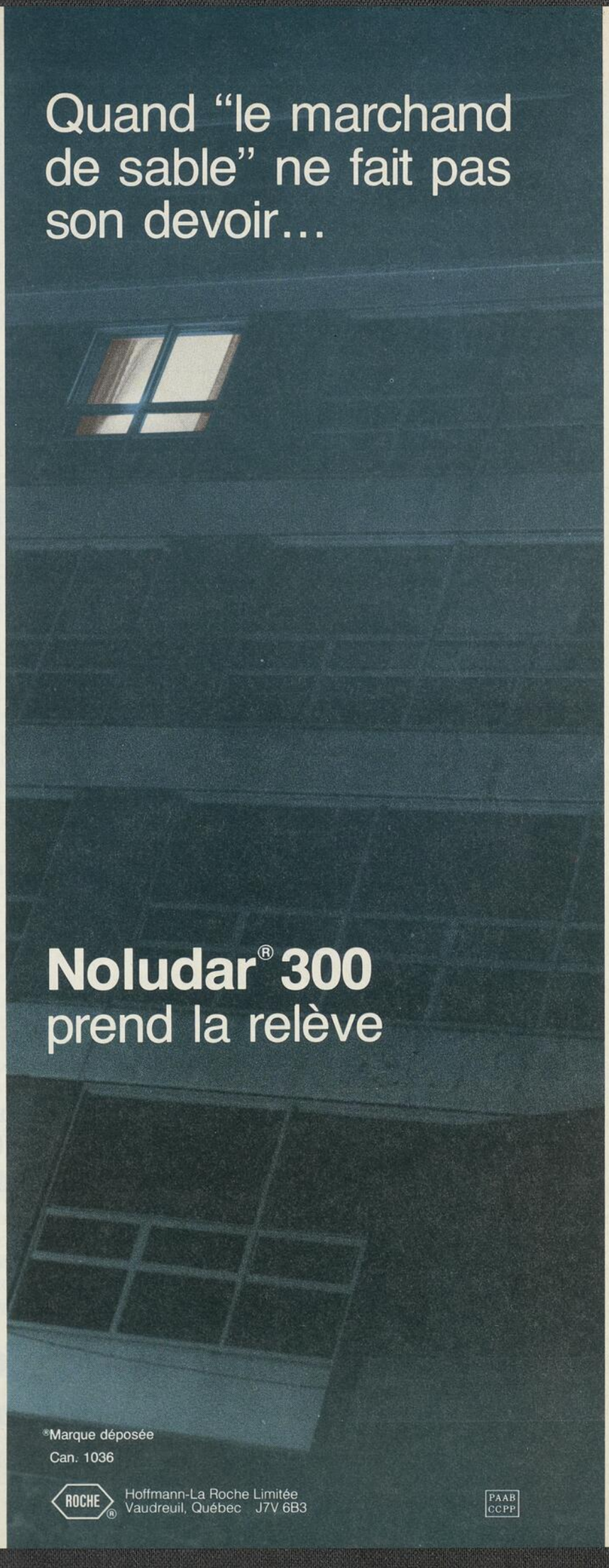
Suite de la bibliographie de la page 222.

42.Case D.B., Atlas S.A., Laragh J.H., Sealy J.E., Sullivan P.A. et McKinstry D.N. :
Clinical Experience with Blockade of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System by an Oral Converting-Enzyme Inhibitor (SQ 14,225 Captopril) in Hypertensive Patients. Progr. Cardiovasc. Dis., 1978 ; 21 : 195.

43.Diazoxide
A Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Use in Hypertensive Crises. Drugs, 1971 ; 2 : 78.

44.Finnerty F.A. Jr, Davidov M. et Kakaviatos N. :
Hypertensive Vascular Disease. The Long-Term Effect of Rapid Repeated Reductions of Arterial Pressure with Diazoxide. Amer. J. Cardiol., 1967 ; 19 : 377.

45.Hypertension : Physiopathology and Treatment :
Management and Treatment of Hypertension Secondary to Acute and Chronic Renal Disease. Onesti, G. McGraw-Hill Book Company — New York, 1977, c. 31.6 Ed. J. Genest, E. Koiw et O. Kuchel.



On croit encore que, pour consommer moins de calories, il faut sacrifier le bon goût du beurre.

CALORIES

On sait pourtant qu'à quantité égale, la margarine contient exactement le même nombre de calories que le beurre.



*Santé et Bien-être social Canada, Valeur nutritive de quelques aliments usuels, 1979.

Le beurre, consommé modérément, est un aliment adéquat même pour des patients suivant un régime amaigrissant.

En y regardant de plus près, on découvre la vraie valeur du beurre!

Service de la nutrition, Bureau laitier du Canada

Histiocytose X du poumon : revue clinique, radiologique et fonctionnelle

Marcel Julien[1] et Gilles Blanchette[2]

Résumé

À l'occasion d'une revue de 10 cas d'histiocytose "X" du poumon, les auteurs font le point sur cette entité.

Le terme de granulome éosinophile a été appliqué pour la première fois par Finzi[1] en 1929 pour décrire une entité pathologique se manifestant chez l'homme sous la forme de kystes osseux. En 1949, Parkinson[2] a démontré l'association occasionnelle d'une infiltration pulmonaire interstitielle avec le granulome éosinophile de l'os et, en 1951, Farinacci[3] rapporta deux cas de granulome éosinophile avec atteinte limitée au poumon comme seule manifestation de la maladie, sans kystes osseux associés. Quelques années plus tard, à cause de la similitude histopathologique entre la maladie de Hand Schüller Christian, de Letterer Siwe et le granulome éosinophile, Lichtenstein[4] regroupe ces trois entités sous le même vocable d'histiocytose "X". Depuis lors, les auteurs traitant de ce sujet[5,6] utilisent habituellement le terme d'histiocytose "X" du poumon quand la maladie intéresse principalement cet organe, quoique les synonymes de granulome éosinophile du poumon ou de réticulo-endothéliose pulmonaire se rencontrent parfois.

À cause de son mode de présentation radiologique, l'histiocytose "X" du poumon est habituellement classifiée parmi le groupe des infiltrations pulmonaires interstitielles diffuses d'étiologie indéterminée comme la sarcoïdose, la fibrose pulmonaire idiopathique, etc.

La présente étude revoit rétrospectivement dix cas d'histiocytose "X" du poumon diagnostiqués à l'hôpital du Sacré-Coeur de Montréal depuis 1975, en insistant particulièrement sur les modes de présentations cliniques, radiologiques et fonctionnels, de même que sur l'évolution de la maladie en regard des traitements institués. Deux cas cliniques sont décrits plus en détail.

Résultats

De 1975 à 1980, le diagnostic d'histiocytose "X" du poumon fut posé chez dix patients investigués dans le service de pneumologie de l'hôpital du Sacré-Coeur de Montréal. L'âge des patients variait de 17 à 53 ans avec une moyenne de 33 ans. Le groupe comprenait sept femmes et un homme. Les patients furent suivis pendant une période de temps allant de 3 mois à 5 ans, avec une moyenne de 34 mois par patient. La dyspnée d'effort était une forme de présentation constante à divers degrés : dans six cas, elle était apparue graduellement en 6 à 12 mois, dans deux cas elle s'était manifestée subitement à la suite de pneumothorax spontanés. Chez cinq de nos patients, cette dyspnée s'accompagnait d'une toux modérée, peu productive, parfois en quinte, sans hémoptysies associées. La moitié de nos patients présentaient des signes d'atteinte de l'état général sous forme d'asthénie, d'anorexie ou de perte de poids ; rarement certains patients notaient une pyrexie légère (<38° C) inconstante, surtout vespérale (deux cas). La douleur s'associait parfois au tableau clinique : elle pouvait être vive et subite dans le cas de pneumothorax spontanés ; elle pouvait aussi être lancinante et d'installation progressive dans le cas de kystes osseux retrouvés chez deux de nos malades.

Les signes physiques, tant par leur variabilité que par leur manque de spécificité ne permettaient pas de poser

1) Résident IV en pneumologie, Hôpital du Sacré-Coeur, Montréal.

2) Pneumologue, Hôpital du Sacré-Coeur, professeur adjoint de clinique, Université de Montréal.

Tirés à part :

Docteur Gilles Blanchette, Service de Pneumologie, Hôpital du Sacré-Coeur, 5,400 ouest, boul. Gouin, Montréal, Qué. H4J 1C5.

le diagnostic définitif. L'auscultation pulmonaire, le plus souvent normale, pouvait aussi révéler des râles crépitants aux bases ou même parfois des sibilances expiratoires (notées chez un de nos patients avec bronchiolite oblitérante) ; on rencontrait évidemment une abolition du murmure vésiculaire lorsqu'un pneumothorax compliquait la présentation clinique. Nous n'avons pas noté d'hypocratisme digital chez nos patients ; il n'y avait pas d'hypertrophie ganglionnaire significative, ni d'hépatosplénomégalie. Chez une de nos patientes, un diabète insipide est apparu en cours d'évolution ; deux patients présentaient des lésions osseuses kystiques en association avec l'infiltration pulmonaire interstitielle, tandis que deux autres cas voyaient leur tableau clinique se compliquer de pneumothorax spontanés à répétition.

Les analyses biochimiques ne contribuaient pas au diagnostic ; il n'y a en effet aucun test sérologique spécifique connu pour cette maladie actuellement. Il est toutefois intéressant de préciser que nous n'avons jamais noté d'éosinophilie sanguine et que la sédimentation était habituellement normale ou légèrement augmentée.

Les anomalies radiologiques pulmonaires consistaient le plus souvent en une infiltration réticulonodulaire diffuse bilatérale. L'image classique en nid d'abeilles n'a été rencontrée que trois fois. Nous avons observé chez certains patients des images atypiques dont un cas avec infiltrations des sommets qui suggéraient la possibilité d'une tuberculose pulmonaire et un autre cas avec opacités nodulaires mimant une néoplasie métastatique. L'ensemble de ces données, de même que l'évolution et la réponse au traitement sont résumés au tableau I.

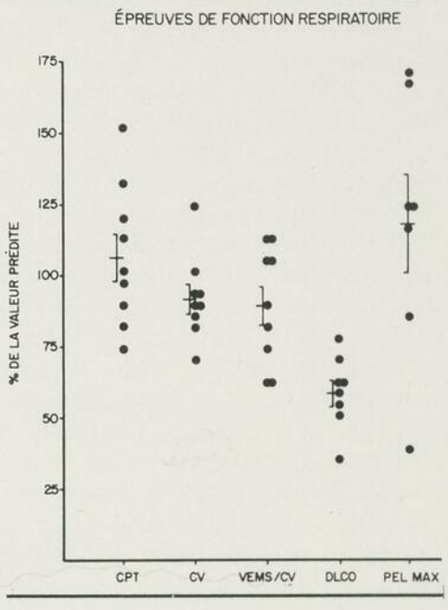
Au niveau des épreuves de fonctions respiratoires, ne furent retenus que les paramètres permettant d'identifier la prédominance des tableaux obstructifs ou restrictifs tels la capacité pulmonaire totale (CPT), la capacité vitale (CV), le rapport du volume expiratoire maximal seconde et de la capacité vitale (VEMS/CV), et ceux mesurant le degré d'atteinte alvéolaire ou interstitielle telles la diffusion au monoxyde de carbone (DLCO) et la pression élastique maximale (Pel max) : toutes ces valeurs sont exprimées en pourcentage de la valeur prédite et sont résumées dans le tableau II. Il en ressort clairement que, de tous les paramètres étudiés, la DLCO est celui le plus fréquemment atteint et ce de façon plus sévère. Quatre patients présentaient un tableau obstructif pur, deux n'avaient qu'une atteinte isolée de la diffusion au monoxyde de carbone, un seul présentait un tableau restrictif, un autre montrait des signes d'atteinte mixte à la fois obstructive et restrictive, tandis que le dernier ne présentait pas d'anomalie.

Dans tous les cas, le diagnostic fut obtenu par biopsie pulmonaire (sauf dans un cas par biopsie d'un kyste osseux), avec étude histologique de la pièce en microscopie optique. Les biopsies ont été faites par voie transbronchique et/ou par trépan pneumatique à haute vélocité ; deux fois seulement il a été nécessaire de procéder à une biopsie pulmonaire par thoracotomie, les deux méthodes précédentes s'étant avérées négatives.

Quatre patients reçurent un traitement stéroïdien à dose décroissante pour une durée moyenne de six mois chacun avec, chez l'un d'eux, l'association d'une chimioprophylaxie anti-tuberculeuse à l'isoniazide à cause d'un PPD positif. Six autres patients ne reçurent aucun traitement spécifique. Notre étude rétrospective ne nous a pas permis de découvrir de distinctions significatives entre le groupe traité et le groupe non traité, tant sur le plan clinique que radiologique ou fonctionnel ; aucune thérapie immunosuppressive autre que la prednisone ne fut utilisée.

Tableau II :

Épreuves de fonction respiratoire.



Cas cliniques

Observation 1

H.B. : il s'agit d'une patiente âgée de 45 ans, non fumeuse et sans antécédents médicaux. En 1974, au cours d'une investigation pour une in-

Tableau I :

Données cliniques et radiologiques, traitement et évolution.

	Age	Symptômes	Image radiologique	Traitement	Évolution
M.B. ♀	20	D,T,	Réticulo-nodulaire	Stéroïdes	Améliorée
M.L. ♀	29	D,T,E	Réticulo-nodulaire	Stéroïdes	Améliorée
I.L. ♀	53	d,E	Nodulaire	—	Améliorée
S.L. ♀	21	d,D*	Pneumothorax	—	Améliorée
H.B. ♀	45	d,D*	Pneumothorax réticulaire	Stéroïdes	Améliorée
S.L. ♀	23	D,T,E	Nid d'abeille	Stéroïdes	Améliorée
M.B. ♀	17	D,T,E	Réticulo-nodulaire	—	Améliorée
F.L. ♂	52	D,T	Nid d'abeille	Stéroïdes	Stable
A.M. ♀	18	T,E	Réticulo-nodulaire	—	Améliorée
R.V. ♂	51	D,T,E	Nid d'abeille	—	Détérioré

D : dyspnée, D* : dyspnée aiguë, d : douleur, T : toux, E : atteinte de l'état général.

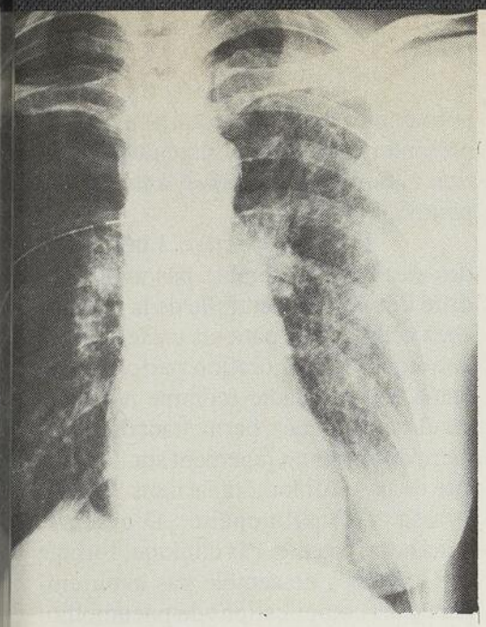


Figure 1 : Image réticulaire bilatérale et pneumothorax droit.

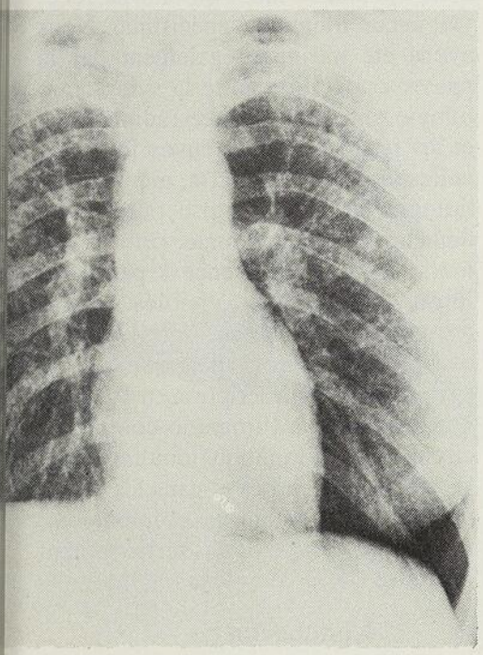


Figure 2 : Infiltration réticulo-nodulaire diffuse.

filtration pulmonaire diffuse découverte fortuitement à la suite d'une radiographie de dépistage, un diagnostic d'histiocytose "X" du poumon fut posé après une biopsie pulmonaire par thoracotomie. La patiente reçut à ce moment un traitement à base de stéroïdes à doses décroissantes pendant six mois.

En 1976, la patiente se présenta à l'urgence avec un pneumothorax spontané survenu au repos, ayant nécessité un drainage par tube intercostal ; la radiographie pulmonaire démontrait à ce moment une infiltration interstitielle diffuse bilatérale en plus du pneumothorax (figure 1). Après le traitement, la patiente a subi des épreuves de fonctions respiratoires qui mettaient en évidence un tableau de type mixte à prédominance restrictive avec une capacité de diffusion nettement abaissée ainsi qu'une hyperrigidité parenchymateuse. En 1977, la patiente fut à nouveau hospitalisée, cette fois-ci pour un diabète insipide apparu subitement. En novembre 1979, elle présenta un autre pneumothorax spontané du même côté que le précédent. En mars 1980, les images d'infiltrations interstitielles radiologiques ont régressé et de nouvelles épreuves fonctionnelles démontrent maintenant un syndrome obstructif léger ; le tableau restrictif et l'hyperrigidité parenchymateuse ne sont plus retrouvés.

Observation 2

M.B. : il s'agit d'une jeune patiente âgée de 17 ans sans aucun antécédent, référée à la clinique externe de pneumologie en 1976 pour une toux sèche, accompagnée d'une dyspnée modérée à l'effort, d'asthénie, d'anorexie et d'une perte pondérale de 10 kilogrammes en six mois, sans histoire de température. L'examen physique à ce moment ne démontre pas de clubbing, il n'y a pas d'adénopathies cliniquement décelables ni d'hépatosplénomégalie et l'auscultation pulmonaire est normale.

Radiologiquement, il existe une infiltration interstitielle bilatérale diffuse avec possiblement une hypertrophie ganglionnaire associée (figure 2). Les épreuves de fonctions respiratoires objectivent un syndrome restrictif modéré avec une chute de 50% de la DLCO. Une biopsie transbronchique et une médiastinoscopie n'ayant pas permis de préciser le diagnostic, la patiente subit une biopsie pulmonaire ou trépan pneumatique à haute vélocité qui confirma un diagnostic d'histiocytose "X" du poumon.

Sans aucun traitement spécifique, on assista sur une période de douze mois à la disparition complète de la symptomatologie, à la régression des anomalies radiologiques et à la correction complète des épreuves fonctionnelles respiratoires.

Discussion

L'histiocytose "X" du poumon est une entité pathologique d'étiologie encore indéterminée, qui se caractérise radiologiquement par une infiltration pulmonaire diffuse et prédominante aux sommets, survenant de manière soit isolée, soit occasionnellement associée avec des kystes osseux ou un diabète insipide. Elle se rencontre généralement chez l'adulte jeune avec une incidence quatre fois plus élevée chez l'homme que chez la femme (5-6) ; l'atteinte généralisée et multisystémique caractéristique du Hand Schüller Christian et du Letterer Siwe est rare et habituellement limitée au très jeune âge ou à l'adolescence.

Le mode de présentation est variable : il peut être insidieux avec, comme seul symptôme, une dyspnée d'effort d'installation graduelle ou encore se caractériser par une atteinte progressive de l'état général avec asthénie, anorexie et perte de poids ; il peut aussi être soudain dans le cas d'un pneumothorax spontané ; enfin, la maladie peut être découverte fortuitement lors d'une radiographie pulmonaire de routine. Les étiologies des infiltrations pulmonaires diffuses sont multiples ; cependant certaines caractéristiques cliniques ou radiologiques de l'histiocytose "X" du poumon peuvent contribuer à suggérer ce diagnostic lorsqu'elles sont regroupées ensemble. Ainsi, l'absence de clubbing à l'examen physique contraste avec le tableau habituel de la fibrose pulmonaire idiopathique ; d'autre part, l'absence d'adénopathies hilaires, qui sont exceptionnelles dans cette maladie[7], milite contre le diagnostic d'une sarcoïdose ; enfin, la présence de kystes osseux, d'un diabète insipide[8] ou encore d'un pneumothorax spontané[9] associés à l'infiltration pulmonaire orientent le diagnostic vers l'histiocytose "X" du poumon. Chez les patients plus âgés toutefois, le tableau clinique et radiologique peut revêtir l'aspect d'une néoplasie, d'une tuberculose pulmonaire ou encore d'une collagénose. Le profil physiologique de l'histiocytose "X" du poumon est habituellement de type restrictif[10], quoique certains cas puissent présenter des épreuves fonctionnelles strictement normales ou exceptionnellement un tableau franchement obstructif[11]. De façon surprenante, l'obstruction bronchique prédominait nettement au niveau des tests de fonctions respiratoires de quatre de nos malades. Un tel tableau ne doit donc pas être considéré comme l'apanage exclusif des pathologies obstructives dites "traditionnelles" comme la bronchite chronique, l'asthme et l'emphysème, ni faire rejeter d'emblée la possibilité d'une maladie interstitielle comme l'histiocytose "X" du poumon. L'abaissement de la DLCO au repos fut l'anomalie la plus couramment rencontrée parmi les paramètres physiologiques mesurés, se retrouvant chez huit

de nos patients. Ce test s'est révélé beaucoup plus sensible (quoique non spécifique), par rapport à la mesure des propriétés élastiques du poumon, pour confirmer l'atteinte parenchymateuse diffuse ; la dispersion des valeurs obtenues au niveau de la Pel max résulte probablement des divers degrés de fibrose pulmonaire en association avec l'atteinte granulomateuse. Les épreuves de fonctions respiratoires mesurées au cours de l'évolution chez sept de nos patients ont montré soit une stabilité, soit une amélioration des paramètres fonctionnels, sans détérioration significative chez aucun sujet.

Classiquement, le diagnostic était autrefois posé à partir de spécimens pathologiques obtenus par biopsie pulmonaire ouverte ; cependant, le développement au cours des dernières années de techniques d'investigation moins invasives et plus raffinées, comme la biopsie transbronchique et la biopsie pulmonaire au trépan pneumatique, rend maintenant le diagnostic de cette maladie plus facilement accessible.

L'aspect histologique est caractéristique en microscopie optique et on retrouve habituellement dans l'espace interstitiel et dans les septas alvéolaires des conglomérats d'éléments cellulaires sous forme de granulomes composés principalement d'histiocytes vacuolés entremêlés d'éosinophiles, de lymphocytes et de quelques cellules géantes[12].

Actuellement, il n'existe aucun critère permettant de prédire l'évolution de la maladie chez un patient donné et d'en établir le pronostic à long terme. Basset[6], dans sa série, rapporte une amélioration ou une stabilisation de la maladie dans 50% des cas et une détérioration vers l'insuffisance respiratoire progressive dans l'autre 50%. De notre côté, il est intéressant de constater qu'après une évolution de trois ans en moyenne, aucun de nos patients n'a vu son état se détériorer cliniquement, radiologiquement ou fonctionnellement. Cette observation pourrait s'exliquer, croyons-nous, de trois façons. D'abord, à l'inverse du ratio rapporté dans des études antérieures de 4 hommes pour 1 femme en ce qui concerne l'incidence de cette maladie, notre échantillon représente une proportion de 4 femmes pour 1 homme et l'évolution favorable de nos patients pourrait suggérer une expression plus bénigne de la maladie chez la femme. D'autre part, l'utilisation de méthodes d'investigation plus sophistiquées, tant sur le plan radiologique que sur le plan des épreuves fonctionnelles respiratoires et des approches biopsiques peu invasives, ont certainement permis un dépistage plus précoce et aussi peut-être plus fréquent de la maladie qui n'était autrefois reconnue que chez une population de malades plus gravement atteints, justifiant alors des mesures diagnostiques plus agressives. Aussi, dans les cas plus bénins, des diagnostics de sarcoïdose ou de fibrose pulmonaire non spécifique posés hypothétiquement sans substrat anatomopathologique pouvaient représenter dans certains cas des formes peu agressives d'histiocytose "X" pulmonaires non diagnostiquées. De plus il a été démontré que certains cas de fibrose pulmonaire non spécifique peuvent représenter une phase tardive de l'évolution naturelle de l'histiocytose "X" du poumon[10].

En rétrospective l'utilisation des stéroïdes ne semble pas avoir modifié l'évolution naturelle de la maladie chez ceux de nos patients traités qui les ont reçus, l'amélioration parfois spontanée de la maladie (comme notre second cas clinique), permettant difficilement de porter un jugement sur l'efficacité de la stéroïdothérapie dans l'histiocytose "X" pulmonaire. D'ailleurs, dans notre premier cas clinique, l'usage des stéroïdes ne semble pas avoir empêché les complications de pneumothorax spontané et de diabète insipide, la patiente ayant par la suite présenté une amélioration radiologique et fonctionnelle spontanée alors qu'elle ne recevait aucun traitement spécifique. Nous avons été intrigués également par la pauvre corrélation entre la symptomatologie clinique, l'image radiologique et les résultats des épreuves fonctionnelles respiratoires. Enfin, même si l'étiologie de l'histiocytose pulmonaire demeure encore inconnue, certains auteurs ont décrit la présence de particules intracytoplasmiques visibles en microscopie électronique, dont la nature exacte est imprécise mais qui seraient spécifiques. La description en 1979 par King et coll.[15] d'immuno-complexes circulants et d'immunoglobulines dans les parois alvéolaires et dans les parois de vaisseaux sanguins pulmonaires, permet de soupçonner sérieusement une étiologie à complexes immuns.

Conclusion

Parmi le grand nombre de possibilités diagnostiques évoquées par la découverte d'une infiltration pulmonaire diffuse, l'histiocytose "X" du poumon risque d'être reconnue de plus en plus fréquemment grâce à l'acuité croissante des méthodes radiologiques, à la sensibilité des épreuves respiratoires fonctionnelles et aux approches biopsiques multiples souvent peu invasives, couplées à un indice de suspicion clinique plus élevé qu'auparavant. Notre expérience actuelle suggère également que l'évolution de cette maladie est probablement plus bénigne qu'on le présumait autrefois.

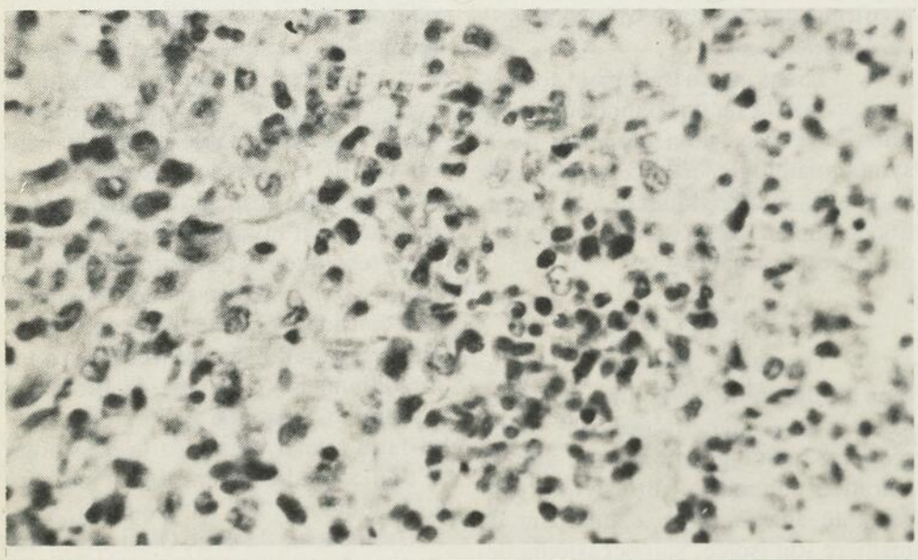


Figure 3 : (grossissement x 400) Population constituée d'histiocytes à noyaux souvent réniformes, auxquels se mêlent de nombreux éosinophiles.

Exclusif!



Bactrim™ Roche®

La seule suspension de triméthoprime-sulfaméthoxazole à saveur de cerise offerte au Canada. Efficacité prouvée contre les souches sensibles de H. influenzae et S. Pneumoniae, les deux bactéries le plus souvent responsables de l'otite moyenne.[1, 2]

ROCHE®

Voir page 252
pour information posologique abrégée.

Can. 1023

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 vert, 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.

Monographie disponible sur demande.

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

1 Goodman et Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 6e éd., Collier MacMillan Canada Ltd., Toronto 1980, 1116.

2 Sanford, J.P., Guide to Antimicrobial Therapy 1979, J.P. Sanford, M.D.

'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

remerciements

Les auteurs tiennent à remercier le docteur Richard R. Martin pour la révision du manuscrit et madame Jocelyne Normandin pour le travail de secrétariat.

summary

We studied retrospectively 10 cases of histiocytosis "X" of the lung diagnosed from July 1975 to January 1981, putting emphasis on clinical symptoms, functional evaluation, evolution and response to steroîd therapy. Mean age of our patients is 33 years old. In contrast to the known incidence of this disease, we found a male to female ratio of 1 to 4. Four patients had a predominantly obstructive pattern on lung function testing at first evaluation. No significant difference was observed between the steroîd-treated patients and the untreated ones. Eight patients showed clinical improvement, one remained stable and one deteriorated during the mean 34 months of follow-up. We think histiocytosis "X" of the lung may be more frequently recognize with new diagnostic procedures and may have a more benign course than previously thought, especially in female patients.

bibliograhie

1.Finzi O. :
Mieloma con prevalenza della cellule eosinofile, circoscritto all'osso frontale in un giovane di 15 anni. Minerva Med., 1929 ; 9 : 239-241.

2.Parkinson T. :
Eosinophilic Xanthomatous Granuloma with Honeycomb Lungs. Brit. Med. J., 1949 ; 1 : 1029.

3.Farinacci C.J., Jeffrey H.C. et Lackey R.W. :
Eosinophilic Granuloma of Lung : Report of 2 Cases. U.S. Armed Forces Med. J., 1951 ; 2 : 1085-1093.

4.Lichtenstein L. :
Histiocytosis X : Integration of Eosinophilic Granuloma of Bone, "Letterer-Siwe Disease", and "Schüller - Christian Disease" as related Manifestations of Single Nosologic Entity. Arch. Path., 1953 ; 56 : 84-102.

5.Nadeau P.J., Ellis F.H., Jr., Harrison E.G., Jr. et Fontana R.S. :
Primary Pulmonary Histiocytosis X. Dis. Chest, 1960 ; 37 : 325-339.

6.Basset F., Corrin B., Spencer H. et coll. :
Pulmonary Histiocytosis X. Amer. Rev. Respir. Dis., 1978 ; 118 : 811-819.

7.Masson R.G., Tedeschi L.G. :
Pulmonary Eosinophilic Granuloma with Hilar Adenopathy Simulating Sarcoïdosis. Chest, 1978 ; 73 : 682-683.

8.Pongor F. Viragh Z. :
Pulmonary Histiocytosis X with Diabetes Insipidus. Amer. Rev. Tuberc., 1959 ; 79 : 652.

9.Roland A.S. et coll. :
Recurrent Spontaneous Pneumothorax a Clue to the Diagnosis of Histiocytosis X. New Eng. J. Med., 1964 ; 270 : 73.

10.Hoffman L., Cohn J.E., Gaensler E.A. :
Respiratory Abnormalities in Eosinophilic Granuloma of the Lung. New Eng. J. Med., 1962 ; 267 : 577-589.

11.Sopko J.A., Bedell G.N. :
A Severe, Stable, Obstructive Defect in the Airways in Primary Pulmonary Histiocytosis X. Chest, 1979 ; 75 : 205.

12.Knudson R.J., Badger T.L. et Gaensler E.A. :
Eosinophilic Granuloma of the Lung. Med. Thorac., 1966 ; 23 : 248.

13.Turiaf M.J., Basset F. :
Histiocytose X pulmonaire : identification de particules de nature probablement virale dans un fragment pulmonaire prélevé pour biopsie. Bull. Acad. Nat. Med. (Paris), 1965 ; 149 : 674.

14.Gracey D.R., Matthew B.D., Brown A.L. :
Primary Pulmonary Histiocytosis X : Electron Microscopic Study in Eight Cases. Chest, 1971 ; 59 : 5-9.

15.King T.E., Schwarz M.I., Dreisin R.E. et coll. :
Circulating Immune Complexes in Pulmonary Eosinophilic Granuloma. Ann. Int. Med., 1979 ; 91 : 397-399.

111 ans! La force de L'Union

Textes choisis par Gabrielle Faucher

Les médecins anglais et français de Napoléon III

La mort de Napoléon III a donné naissance à un différent entre les médecins français et anglais. Comme on le sait, l'empereur, au lieu d'appeler auprès de lui ses médecins ordinaires, jugea à propos de s'adresser à des médecins anglais, entr'autres à Sir W. Gull et Sir H. Thompson. Ce fut ce dernier qui pratiqua les opérations de lithotritie jugées nécessaires. Après la mort aussi prompte qu'inattendue de l'illustre patient, on prétendit que le calcul qu'il portait aurait dû être diagnostiqué avant la guerre par les médecins français, ce qui eut augmenté les chances de l'opération. Ces derniers, mis en demeure de s'expliquer, répondent qu'ils n'ont rien ignoré de ce qui regardait la maladie de l'empereur, ayant diagnostiqué un calcul par la seule inspection des urines.

Ils prennent occasion de censurer les chirurgiens anglais, tant sur le choix de l'opération que sur la manière dont elle a été conduite. Nous citons un extrait d'une lettre de M. le Dr Brosseau sur ce sujet :

Voici le résumé de la critique que j'ai entendue faire, par les chirurgiens les plus compétents à juger ces questions. 1— Étant donné une vessie aussi malade que celle de l'empereur, des reins malades, une constitution plus ou moins délabrée, la taille devait être préférée à la lithotritie. 2— Un chirurgien ne doit pas faire de lithotritie sans préparation préalable de son malade, il ne doit pas non plus faire une nouvelle séance avant que le patient soit complètement rétabli de la précédente.

Il eut été heureux pour l'empereur que les chirurgiens anglais eussent reconnu les indications de faire la taille, plutôt que la lithotritie, aussi habilement que les chirurgiens français ont su diagnostiquer un calcul sans même examiner la vessie.

Je crois que Sir H. Thompson a rencontré son Sedan, comme celui qu'il a opéré. Le succès et les flatteries enhardissent souvent trop les hommes capables mais vaniteux.

Napoléon et ses conseillers ont eu un grand tort en n'appelant pas auprès de lui, les médecins qui l'ont soigné, depuis nombre d'années.

D'après le rapport de l'autopsie on voit que les chirurgiens cherchent à placer la cause de la mort dans l'affection chronique qu'ils ont trouvée aux reins ; ils prétendent de plus que cette affection ne pouvait être diagnostiquée pendant la vie. La chimie et le microscope permettent pourtant, aujourd'hui, de faire un diagnostic exact des lésions du rein. C'est pourquoi avant d'entreprendre une opération grave sur les organes génito-urinaires, il est indispensable de faire l'examen chimique et microscopique des urines.

Nouvelles médicales

Napoléon III - Comme on le sait, l'empereur est mort de la pierre. M. le docteur Barthe envoie à cette occasion au Rappel l'énumération des personnages célèbres qui ont eu la même maladie.

Ce sont : parmi les personnes de sang princier :

Frédéric III, électeur de Saxe ; le comte de Toulouse, fils de Louis XIV ; Elizabeth, princesse palatine ; le roi d'Espagne, Philippe IV ; don Pédro, empereur du Brésil, et Napoléon 1er.

Parmi les médecins : Harvey, Riolan, Barthez et le fameux Antoine Dubois qui, interrogé par Napoléon sur le genre de récompense qu'il désirait pour avoir accouché l'impératrice, fit cette réponse typique : "Sire, je désire des richesses et des honneurs".

Parmi les philosophes : Montaigne, Calvin, Leibnitz, Bacon, Dalambert, Fourrier.

Parmi les savants : Newton, Franklin, Buffon.

Parmi les littérateurs : Amyot, Erasme, Champfort, Sainte-Beuve.

Parmi les peintres : Michel Ange.

Parmi les membres du clergé : Bossuet et le cardinal Dubois.

Les fortunes des médecins

Le "Medical Times" dit qu'il est très rare de trouver un médecin qui s'est créé même une fortune très modeste par sa pratique. Il existe, il est vrai, un assez grand nombre de médecins riches, mais ils le sont devenus soit par héritage, par alliance ou par des occupations autres que leur profession. Un grand nombre vivent avec leur pratique, quelquefois dans l'aisance, mais dans le cas de maladie ou de mort, ils se trouvent à n'avoir rien mis de côté pour le support de leurs familles. Si l'on considère les dépenses encourues pour l'étude de la médecine, ainsi que celles nécessaires ensuite dans la pratique de cet art, et les revenus si modestes des premières années, il n'est pas étonnant que le médecin sorte à peine des premiers embarras de sa carrière, au moment où elle est à la veille de se terminer.

Suppression

Une dépêche télégraphique de Paris, en date du 8 février dernier, annonce que le gouvernement a ordonné de fermer l'école de médecine de Montpellier. Les raisons de cette mesure ne sont pas mentionnées.

Union Méd. Canada, 1873 ; 2 : 138.

Le match d'aujourd'hui est rendu possible grâce à

Sudafed*

(chlorhydrate de pseudoéphédrine)
décongestion sans somnolence



PAAB
CCPP

*Nom déposé
W-9008

DIVISION MÉDICALE WELLCOM
BURROUGHS WELLCOME INC.
LASALLE, QUÉ.

De la nécessité d'un comité d'éthique en milieu de recherche

Gilles Leduc[1]

Résumé

L'avancement de la médecine et, conséquemment, l'amélioration des soins offerts aux patients, ne peuvent se faire qu'au prix d'une inlassable recherche.

Toutefois, cette recherche et l'expérimentation sur des sujets humains qui en découle, ne sauraient être faites sans que le chercheur ne garde à l'esprit un souci constant de la valeur de la vie humaine.

En effet, on ne peut accepter que la seule préoccupation du chercheur soit de se fixer un objectif et de trouver les moyens de l'atteindre, l'efficacité étant l'unique critère retenu.

S'il est vrai que l'existence de certains risques ne doit pas être un obstacle insurmontabe à la réalisation d'une expérience dont les résultats pourraient constituer un bien pour la collectivité, il convient néanmoins d'établir certaines règles susceptibles de sensibiliser le chercheur.

Les rapports qui doivent exister entre une équipe de chercheurs et les sujets étudiés doivent être régis par un souci constant de lucidité, d'autonomie, de fidélité, de justice et d'humanité.

C'est pourquoi l'Institut de Recherches Cliniques de Montréal a formé son comité d'éthique, au mois de mai 1975. À ce moment, il s'agissait d'une innovation tant au Canada qu'aux États-Unis, car les premiers comités d'éthiques américains commencaient à peine à voir le jour.

D'un simple "comité-maison" qui existait déjà plusieurs années auparavant, on passa à un comité composé en partie de membres étrangers à l'Institut, et comprenant des personnes éminentes de la société de par l'exercice de leur profession, et hautement conscientes de la valeur de la vie humaine et de sa protection, ainsi que de l'importance de la recherche pour assurer le progrès des soins aux malades.

Conformément au grand principe d'une déontologie de la recherche, il importe en effet que l'expérimentation sur l'être humain ne soit pas laissée à l'entière discrétion du chercheur mais, au contraire, qu'elle se situe d'abord dans le respect de la vie et de la dignité de la personne humaine.

En effet, on ne peut accepter que le seul souci du chercheur soit de se fixer un objectif et de trouver les moyens de l'atteindre, l'efficacité étant l'unique critère retenu.

S'il est vrai que l'existence de certains risques ne doit pas être un obstacle insurmontable à la réalisation d'une expérience dont les résultats pourraient constituer un bien pour la collectivité, il convient néanmoins d'établir certaines règles susceptibles de sensibiliser le chercheur.

Les principes qui ont guidé les membres du comité d'éthique jusqu'à ce jour ont été les suivants :

1. aucune expérience ne peut être faite sur la personne humaine, si le but de la recherche vise autre chose que le progrès scientifique ;
2. aucune expérience ne peut être faite sur la personne humaine si elle fait courir au sujet des risques démesurés. On doit respecter la règle d'or qui veut que l'on ne doit jamais faire à

1) Cardiologue, membre de l'Institut de Recherches Cliniques de Montréal.

autrui, ce que l'on ne voudrait pas qu'on nous fasse ;

3. aucune expérience ne peut être faite sur la personne humaine sans que celle-ci ait donné un consentement libre et éclairé ;

4. le sujet de l'expérience doit faire l'objet d'un choix judicieux.

À la lumière de ces principes, tous les projets de recherches impliquant des sujets normaux ou des malades doivent être soumis pour étude aux membres du comité, au moins deux semaines à l'avance et, par la suite, le clinicien-chercheur devra répondre directement aux questions soulevées par les membres du comité.

Parfois certaines modificatiions sont suggérées et des renseignements périodiques peuvent être exigés pour certains projets en cours. Le comité d'éthique possède l'autorité nécessaire pour étudier tous les projets de recherches impliquant l'être humain. Il peut approuver ou refuser un projet, ainsi que le suspendre en attendant les modifications jugées nécessaires pour se conformer aux règles de l'éthique appliquées à la recherche impliquant l'humain.

En effet, les membres du comité désirent que la recherche clinique continue et même prenne de l'ampleur. Elle doit toutefois être faite sans porter atteinte d'aucune façon à la santé des patients étudiés, lesquels doivent être complètement informés des risques toujours possibles. Si ces risques sont trop grands, le comité annule de plein droit le projet en question, car ces risques annulent les avantages pouvant survenir de la recherche. Il est souvent trop facile de compromettre la santé d'un individu pour satisfaire la curiosité et certaines ambitions scientifiques.

Par contre, il faut être conscient que certains risques doivent être pris si la science doit progresser. Un des principaux soucis du comité est de s'assurer que les risques soient également partagés entre les chercheurs et les sujets étudiés. Ceci implique que tout sujet désirant participer à une étude est bien informé des buts et des risques inhérents au projet, et ceci, dans un langage qu'il peut comprendre. Son consentement doit être volontaire et sans contrainte, même subtile. Le recrutement des participants ne doit pas être obtenu à cause d'une accessibilité facile, mais plutôt par une sélection basée sur le milieu culturel et socio-économique, et suivant leurs désirs de faire progresser la recherche. La capacité d'un participant éventuel à comprendre et à accepter librement un projet de recherche devra être proportionnelle à la gravité des risques éventuels.

En effet, aucun médicament efficace tel qu'on les connaît aujourd'hui n'aurait pu être utilisé si certains risques n'avaient été pris au préalable. Ceci est vrai pour de nombreus médicaments, en particulier la pénicilline qui provoque une diarrhée fatale chez le cochon d'Inde et le hamster. Si les règlements actuels du "Food and Drug Administratin" des États-Unis avaient existé en 1942, la pénicilline n'aurait jamais dépassé le stage expérimental. Avec quelles conséquences!!

Les résultats obtenus chez les animaux, même si les doses sont parfois beaucoup trop fortes, ne doivent pas être pris à la légère, même s'il s'agit d'atteinte spécifique à l'espèce. Car comment le patient pourrait-il faire la part des choses après plusieurs années, s'il est atteint lui-même d'une tumeur qui était sensée être spécifique à une espèce animale particulière. Admettra-t-il, en effet, qu'il a été bien informé de la situation et des risques, ou feindra-t-il d'avoir tout oublié des explications qui lui ont été fournies ? Tous réalisent donc la lourde responsabilité pour l'avenir du chercheur et de l'institution où il travaille.

Le comité de bioéthique de l'Institut de Recherches est actuellement présidé par Me Lucien Tremblay, ancien juge en chef de la Cour d'appel du Québec. Sont aussi membres du comité : le docteur David Roy, directeur du centre de bioéthique de l'Institut de Recherches Cliniques de Montréal, le docteur Marcel Rheault, chirurgien à l'Hôtel-Dieu de Montréal, le docteur André Barbeau, directeur du laboratoire de neuro-biologie de l'Institut de Recherches Cliniques de Montréal, et le docteur Gilles Leduc, cardiologue et membre de l'Institut de Recherches Cliniques de Montréal.

Le dernier membre à se joindre au comité est madame Alphonsine Howlett, ancien directeur exécutif de l'Institut de Neurologie de Montréal. Avec les nominations précitées, le comité d'éthique de l'Institut de Recherches Cliniques de Montréal reconnaît les nécessités généralement établies aux fins d'une formation de comités de révision sur le continent nord-américain, dont les récents prérequis du Department of Health and Human Services, aux États-Unis.

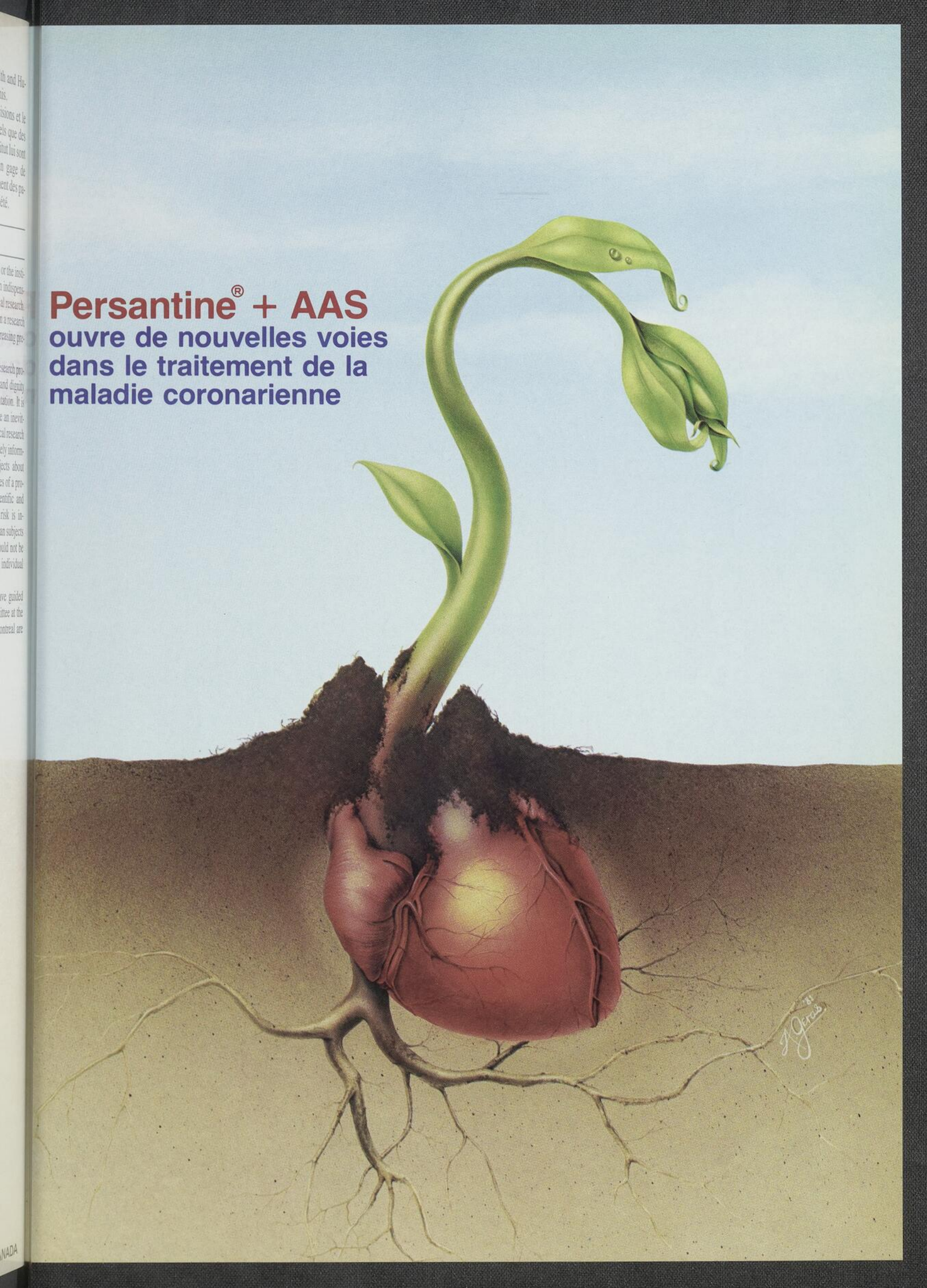
La sagesse des décisions et le prestige de ce comité sont tels que des problèmes extérieurs à l'Institut lui sont adressés et qu'il apporte un gage de sécurité vis-à-vis non seulement des patients, mais aussi de la société.

summary

The ethics committee or the institutional review board is now an indispensable institution within biomedical research. The role of this institution within a research center has been defined with increasing precision over the past few yars.

It is essential that all research projects respect the needs, rights, and dignity of human subjects in experimentation. It is well known that certain risks are an inevitable accompaniment of biomedical research and scientific progress. Adequately informing and educating human subjects about these risks and about the purposes of a project is an essential part of scientific and medical responsibility. Where risk is involved decisions about how human subjects are to be treated in a project should not be left entirely to the discretion of individual researchers.

The principles that have guided the members of the ethics committee at the Clinical Research Institute of Montreal are defined and explained.


Persantine® + AAS
ouvre de nouvelles voies
dans le traitement de la
maladie coronarienne

POUR PRÉVENIR UNE RECHUTE DE L'I.M.

Persantine® + AAS

BUT:

La P.A.R.I.S. a été une étude multicentre de grande envergure, sous un contrôle rigide indépendant par la méthode du double insu, destinée à évaluer les effets de l'association Persantine+acide acétylsalicylique (AAS) en comparaison de l'AAS seul et d'un placebo (PLBO) relativement à la mortalité et à la morbidité constatée auprès de 2026 patients ayant survécu antérieurement à un infarctus du myocarde.

RÉSULTATS:

L'ASSOCIATION PERSANTINE+AAS A RÉDUIT DE FAÇON SIGNIFICATIVE LA FRÉQUENCE DES RECIDIVES D'INFARCTUS DU MYOCARDE MORTELS ET NON MORTELS POUR UNE PÉRIODE ALLANT JUSQU'À DEUX ANNÉES CHEZ DES PATIENTS AYANT SURVÉCU À UN I.M.

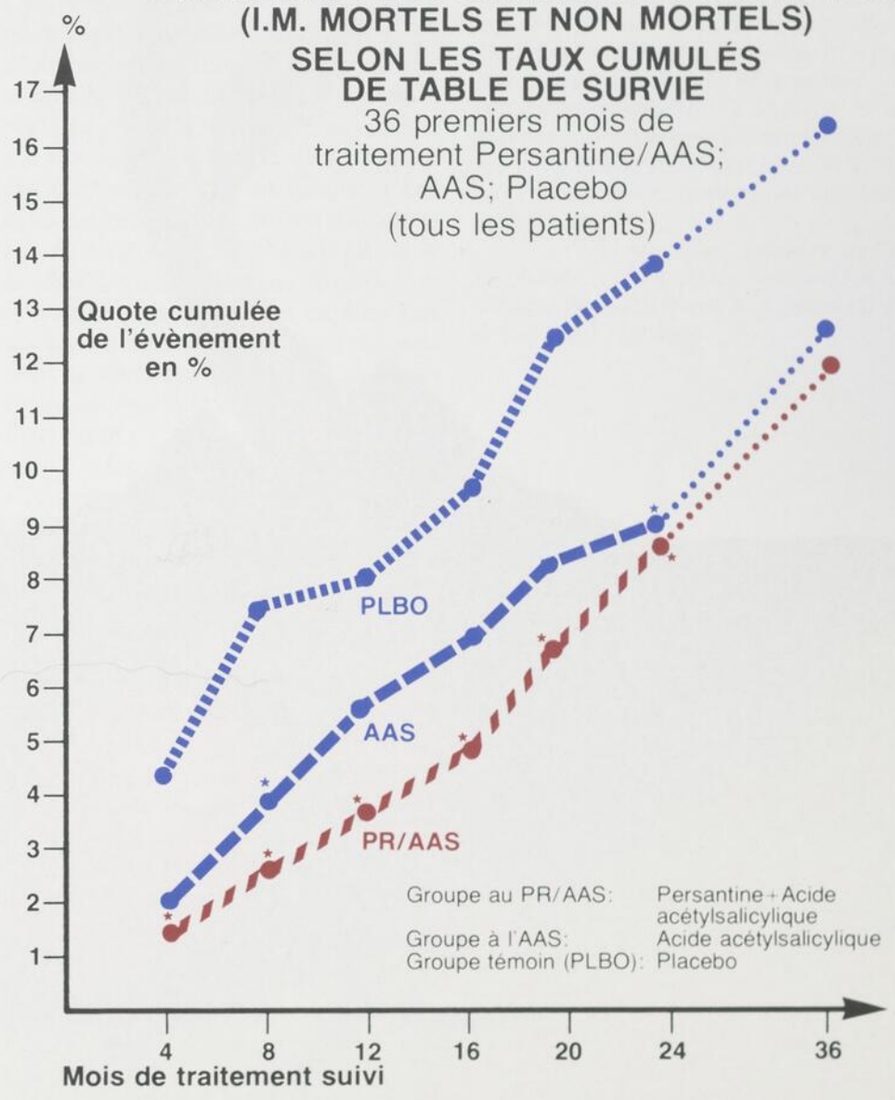
Après un traitement de 12 mois le groupe ayant reçu l'association Persantine+AAS montrait un résultat avantageux en comparaison au groupe de traitement à l'AAS seul. Des différences statistiquement significatives ont été atteintes entre le groupe Persantine+AAS et le groupe témoin, contrairement à la comparaison entre le groupe AAS seul et le PLBO.

Selon les taux de table de survie, la fréquence d'accidents coronariens dans le groupe Persantine+AAS a été inférieure de 37,0% à 66.7% en comparaison du groupe PLBO du 4e au 24e mois. Cette même fréquence a été inférieure de 29,1% à 52,4% durant cette période dans le groupe à l'AAS seul.

Les accidents coronariens ont été réduits de façon significative aux 4, 8, 12, 16, 20 et 24e mois de traitement suivi pour le groupe Persantine+AAS en comparaison du groupe témoin (PLBO). Par contre, la différence entre le groupe AAS et le groupe témoin (PLBO) a été statistiquement significative seulement au 8e et au 24e mois du traitement suivi.

FRÉQUENCE DES ACCIDENTS CORONARIENS (I.M. MORTELS ET NON MORTELS) SELON LES TAUX CUMULÉS DE TABLE DE SURVIE

36 premiers mois de traitement Persantine/AAS; AAS; Placebo (tous les patients)



* Différence statistiquement significative d'avec le groupe témoin (PLBO)

PARIS
Persantine® + AAS
dans la maladie coronarienne

POUR PRÉVENIR UNE RECHUTE DE L'I.M.

Persantine® + AAS

ACCIDENTS CORONARIENS: UN SOMMAIRE DE RÉSULTATS SIGNIFICATIFS

DÉCÈS D'ORIGINE CORONARIENNE

Une diminution statistiquement significative en comparaison avec le groupe témoin (PLBO) au 36e mois chez les patients dont le temps écoulé entre leur dernier I.M. et le début de participation à l'étude était ≤ 6 mois.

FRÉQUENCE RÉDUITE DE 63.6%*

FRÉQUENCE DES ACCIDENTS CORONARIENS

Des diminutions statistiquement significatives en comparaison avec le groupe témoin (PLBO) pendant les 24 premiers mois de traitement, pour tous les patients.

FRÉQUENCE RÉDUITE DE 66.7% À 37.0%*

I.M. NON MORTELS

Une diminution statistiquement significative en comparaison du groupe témoin (PLBO) dans la fréquence d'hospitalisation pour des durées supérieures à 2 semaines après 41 mois de traitement suivi, pour tous les patients

FRÉQUENCE RÉDUITE DE 47.7%*

*Toutes les comparaisons = % diminution pour le groupe Persantine + AAS vs groupe témoin (PLBO)

PARIS Persantine® + AAS dans la maladie coronarienne

Persantine® + AAS

PERSANTINE
à
75 mg
+
AAS
à
324 mg

T.I.D.

- **L'ASSOCIATION PERSANTINE® + AAS A RÉDUIT DE FACON SIGNIFICATIVE LA FRÉQUENCE DES RÉCIDIVES D'INFARCTUS DU MYOCARDE MORTELS ET NON MORTELS POUR UNE PÉRIODE ALLANT JUSQU'À DEUX ANNÉES CHEZ LES PATIENTS AYANT SURVÉCU À UN I.M.**
- **LA PLUS FORTE DIMINUTION DANS LE TAUX DES DÉCÈS DUS À UNE RECHUTE DE L'I.M. A ÉTÉ CONSTATÉE DANS LE SOUS-GROUPE TRAITÉ DANS LES 6 MOIS SUIVANT LEUR DERNIER INFARCTUS DU MYOCARDE.**
- **LE NOMBRE DE PATIENTS NÉCESSITANT UNE HOSPITALISATION D'UNE DURÉE SUPÉRIEURE À DEUX SEMAINES, POUR RECHUTE D'I.M. A ÉTÉ NOTABLEMENT MOINDRE DANS LE GROUPE TRAITÉ À L'ASSOCIATION PERSANTINE + AAS.**
- **L'OBSERVANCE MÉDICAMENTEUSE A ÉTÉ BONNE ET LES EFFETS SECONDAIRES ONT CAUSÉ PEU D'INTERRUPTION DU TRAITEMENT.**

Persantine®

inhibiteur de l'adhésion
et de l'agrégation plaquettaires

Persantine® dipyridamole **GUIDE THÉRAPEUTIQUE CONCIS**

CATÉGORIE THÉRAPEUTIQUE OU PHARMACOLOGIQUE

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

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Maladie coronarienne
La thérapie concomitante Persantine et AAS est indiquée pour les patients ayant survécu à un infarctus du myocarde. Le taux de rechute d'infarctus du myocarde est réduit d'une façon significative par une telle thérapie.

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

Angine de poitrine chronique
Persantine (dipyridamole) a été employé avec succès pour le traitement à long terme de divers états causés par une diminution du débit coronarien. Dans l'angine de poitrine chronique, la dipyridamole peut souvent éliminer ou espacer les attaques angineuses, augmenter la tolérance à l'effort et même permettre de réduire la consommation de nitroglycérine. La dipyridamole n'est pas indiquée pour arrêter une attaque aiguë d'angine.
Cependant, la dipyridamole peut être utile aux malades après la phase aiguë d'un infarctus du myocarde, en leur procurant les avantages des effets vasodilatateurs de ce médicament sur les coronaires et la possibilité d'améliorer la circulation collatérale dans le myocarde.
A des doses thérapeutiques, la dipyridamole ne provoque pas de chute de la tension artérielle ou d'accélération du rythme cardiaque. Cependant, au cours de la phase aiguë de l'infarctus du myocarde, la tension artérielle peut devenir assez instable; les risques possibles associés à l'administration de la dipyridamole dans ces circonstances n'ont pas encore été complètement déterminés. Dans le traitement de l'infarctus du myocarde, à la phase aiguë, l'administration de la dipyridamole n'est pas recommandée.

CONTRE-INDICATIONS

A ce jour, on ne connaît pas de contre-indication particulière.

PRÉCAUTIONS À PRENDRE

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

EFFETS SECONDAIRES

Aux doses généralement recommandées pour le traitement de l'angine de poitrine, les effets secondaires nuisibles sont faibles et transitoires. Au début du traitement on a parfois observé des éruptions cutanées et parmi les autres rares effets indésirables, des céphalées, des étourdissements, des nausées, des bouffées de chaleur, une syncope ou de la faiblesse. Des légers malaises gastriques peuvent survenir de temps à autre; on peut les éviter par la prise des comprimés avec un verre de lait. Une dose élevée du médicament peut parfois provoquer de l'irritation gastrique, des vomissements et des crampes abdominales. De rares cas de ce qui semblait être une aggravation de l'angine de poitrine ont été observés, habituellement au début du traitement. Même si ces réactions adverses surviennent rarement, l'arrêt de la médication entraîne rapidement la disparition des symptômes indésirables lorsque ceux-ci s'avèrent persistants ou intolérables pour le malade.
Lorsque Persantine est employé en association avec l'AAS pour prévenir une éventuelle rechute d'infarctus du myocarde, le seul effet secondaire nettement attribuable à Persantine est la céphalée. Cette réaction secondaire montre une augmentation de 5.5% dans le groupe de patients traités par l'association Persantine+AAS sur le groupe recevant l'AAS seul. Les autres réactions adverses se produisant au cours de la thérapie associée Persantine + AAS sont identiques à celles mentionnées précédemment, en plus des effets secondaires bien connus de la thérapie à l'AAS, en particulier des douleurs ou malaises gastriques et des hémorragies gastro-intestinales.
Aux doses plus élevées de Persantine, généralement recommandées pour le traitement des malades porteurs de prothèses valvulaires cardiaques, il peut se produire une augmentation dans la fréquence des réactions adverses.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Maladie coronarienne La dose orale recommandée aux patients ayant subi antérieurement un infarctus du myocarde est de 75 mg de Persantine administré conjointement à 324 mg d'acide acétylsalicylique, trois fois par jour.
Maladie thrombo-embolique La dose orale recommandée est de 100 mg q.i.d. une heure avant les repas. Une dose quotidienne moindre de 100 mg de Persantine administrée en même temps qu'une dose quotidienne de 1 g d'AAS prolonge de façon identique la survie plaquettaire.
Angine de poitrine chronique La dose orale recommandée est de 50 mg t.i.d., prise au moins une heure avant les repas. Dans certains cas, des doses plus élevées peuvent être nécessaires. La réaction clinique est progressive, atteignant son effet maximal dans les trois mois suivant un traitement ininterrompu.

PRÉSENTATION

1. Comprimé à 25 mg: un comprimé rond, dragéifié, de couleur orange et portant l'empreinte de la tour d'Ingelheim.
2. Comprimé à 50 mg: un comprimé rond, dragéifié, de couleur corail et portant l'empreinte de la tour d'Ingelheim.
3. Comprimé à 75 mg: un comprimé rond, dragéifié, de couleur rouge et portant l'empreinte de la tour d'Ingelheim.

Emballages: Persantine à 25 mg et à 50 mg est présentée en flacons de 100 et de 500 comprimés.
Persantine à 75 mg est présentée en flacons de 100 comprimés.

La monographie Persantine est disponible sur demande.

Source de référence: *Persantine and Aspirin in Coronary Heart Disease.* The Persantine-Aspirin Reinfarction Study Research Group. Circulation, Volume 62, No. 3, September 1980.

PAAB CCPP

B-601/F-81 IMPRIMÉ AU CANADA

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

Intérêt de la recherche de nitrite dans le diagnostic de l'infection urinaire chez l'enfant

Jean Labbé (1)

Résumé

Le bâtonnet au nitrite s'avère très spécifique (99%) dans la détection des infections urinaires chez l'enfant. Dans cette étude, sa sensibilité est de 88% pour le dépistage sur les premières urines du matin et de 56% en consultation externe en cours de journée. Sa grande spécificité rend ce test très utile, puisqu'un test positif est pratiquement toujours le témoin d'une infection urinaire.

Près de la moitié des enfants qui ont eu une infection urinaire auront au moins une récidive et elle sera souvent asymptomatique[1,2,3]. Chez plusieurs de ces enfants, les récidives seront multiples. Or, certains enfants avec des infections urinaires récidivantes développeront une atteinte rénale progressive conduisant à une diminution de fonction ou à de l'hypertension artérielle [4]. C'est pourquoi il est recommandé de faire des cultures d'urine périodiques chez tous les patients(es) qui ont présenté une infection urinaire, qu'ils soient symptomatiques ou non. Les principaux centres pédiatriques ont d'ailleurs mis sur pied des cliniques d'infection urinaire dans le but de systématiser le suivi de ces patients(es). Les cultures de contrôle à la suite d'une infection sont habituellement faites aux 6 à 12 semaines [5]. Dans le but de rendre plus efficace le suivi des patients(es) souffrant d'infections urinaires récidivantes, nous avons voulu évaluer l'utilisation d'une méthode simple de détection des infections urinaires à la maison. Nous avons choisi pour ce faire un bâtonnet sensible au nitrite, étant donné que plusieurs études antérieures avaient déjà démontré son efficacité et sa simplicité [5,6,7,8,9,10,11,12,13]. De plus, nous avons voulu évaluer ce test diagnostique en consultation externe. On sait qu'il est impossible d'utiliser le jugement clinique seul pour poser de façon certaine un diagnostic d'infection urinaire. On doit avoir recours à la culture d'urine [17]. Or, chez les enfants, le prélèvement d'urine est difficile à faire correctement, ce qui se traduit souvent par une contamination du spécimen, rendant difficile l'interprétation du résultat. C'est pourquoi plusieurs cultures d'urine sont recommandées pour s'assurer du diagnostic [14]. De plus, la culture exige une période d'incubation qui retarde la confirmation du diagnostic d'au moins 24 heures. Un diagnostic immédiat permettrait d'éliminer une investigation superflue et d'initier plus précocément un traitement.

Matériel et méthodes

1- Le test au nitrite

Le bâtonnet utilisé dans cette étude était le N-Uristix^R fabriqué par la compagnie Ames. Le principe de ce test est le suivant : plusieurs souches de bactéries peuvent réduire en nitrites les nitrates provenant des métabolites de l'alimentation qui se trouvent dans l'urine. Outre une zone pour la détection du glucose et une autre pour celle des protéines, le bâtonnet N-Uristix^R comprend une zone pour la détection des nitrites. Cette zone renferme de l'acide p-arsalinique qui réagit avec les nitrites et forme un composé diazoïque. Le contact de ce composé avec la N (1-naphtyl) éthylène diamine présente également sur le bâtonnet, donne une coloration rose à la zone qui normalement est de couleur beige. Le bâtonnet

1) M.D., FRCP (C), pédiatre et responsable de la clinique d'infection urinaire pédiatrique au Centre Hospitalier de l'Université de Laval, 2705 boul. Laurier, Québec, G1V 4G2.

est sensible à 0.075 mg/dl de nitrites dans une urine de faible densité et contenant moins de 5mg/dl d'acide ascorbique. Comme il n'y a pas de nitrites normalement dans l'urine, toute réaction positive indique une bactériurie significative (plus de 100,000 organismes/ml). Mais il s'agit d'un test qualitatif et l'intensité de la coloration rose n'est pas proportionnelle à la quantité de bactéries présentes dans l'urine. Toutefois, la réduction des nitrates par les pathogènes urinaires nécessite une période d'incubation d'au moins 4 heures dans la vessie habituellement. Le prélèvement d'urine n'exige aucune stérilité. Le test n'est en effet aucunement affecté par une contamination bactérienne au moment du prélèvement, les germes contaminants n'ayant pas le temps de transformer les nitrates en nitrites. Plusieurs facteurs peuvent cependant interférer avec cette épreuve. Certaines souches de pathogènes urinaires et, en particulier, les organismes Gram positifs comme le streptocoque faecalis et le staphylocoque, ne réduisent pas les nitrates. De fortes quantités d'acide ascorbique ou une urine très dense peuvent donner une réaction faussement négative. D'autre part, si la réduction d'azote se poursuit jusqu'à la production d'azote, on aura aussi un test faussement négatif. Finalement, des métabolites de composés azoïques comme le Pyridium[R] vont donner une réaction faussement positive.

2- Description de l'étude à la maison

Les parents des enfants suivis à la clinique d'infection urinaire pédiatrique du C.H.U.L. furent sollicités pour participer à l'étude. Les candidats(es) choisis(es) avaient présenté 2 infections urinaires ou plus dans les 12 derniers mois. Ont été éliminés(es) les patients(es) qui recevaient une prophylaxie antimicrobienne. L'étude s'est effectuée sur une période de 25 mois, soit d'avril 1979 à mai 1981. Les mères de tous les enfants furent rencontrées et on leur expliqua le principe du test. On leur démontra la façon de faire le test, de l'interpréter et des instructions écrites leur furent remises. On leur demanda de tester l'urine du matin le lundi et le jeudi de chaque semaine et au besoin si l'enfant devenait symptomatique. Les résultats des tests étaient inscrits sur une feuille remise à cet effet. Lorsqu'un test était positif, l'enfant était amené à la clinique pour une culture d'urine. Durant toute la durée de l'étude, les patients(es) continuaient leurs visites périodiques à la clinique, soit pour la plupart à tous les 3 mois. À chaque visite, on révisait la feuille sur laquelle étaient inscrits les résultats des tests à la maison. On procédait ensuite à l'interrogatoire, à l'examen physique et une culture d'urine était faite selon la méthode du mi-jet. La technique utilisée a été décrite ailleurs[15]. Une culture était considérée positive lorsqu'elle montrait la présence d'un seul germe à plus de 100,000 colonies/ml. Toute culture douteuse (entre 10,000 et 100,000 ou plus d'un germe) était répétée. Chaque infection était traitée pendant 10 jours avec un antibiotique choisi d'après l'antibiogramme.

3- Description de l'étude à la consultation externe

Nous avons testé avec le bâtonnet N-Uristix[R] tous les spécimens d'urine prélevés pour culture à la clinique d'infection urinaire pédiatrique du C.H.U.L. pendant une période de 13 mois, soit d'avril 1979 à mai 1980. À la clinique, les cultures ne sont jamais laissées à la discrétion des parents ou des patients(es), mais elles sont faites uniquement par 3 infirmières spécialement entraînées ou par le médecin responsable de la clinique. Les techniques utilisées ont été le mi-jet, le sac collecteur, le cathétérisme et la ponction susbpubienne[15]. Toute culture douteuse était répétée. La période d'incubation de l'urine dans la vessie était évaluée en s'informant de l'heure de la miction antérieure.

Résultats

1- Étude à la maison

Le groupe de patients(es) comprenait 1 garçon et 31 filles dont l'âge variait de 23 mois à 15 ans (âge moyen : 6 3/12 ans). La durée du dépistage par les parents à la maison a varié selon les enfants de 1 mois à 25 mois (moyenne : 12.6 mois). Sur les 32 familles impliquées, la conformité aux recommandations a été excellente chez 25, les tests étant faits 2 fois par semaine. Pour les 7 autres enfants, les tests n'ont été faits que de façon occasionnelle. Tous(tes) les patients(es), sauf 2, ont continué de fréquenter régulièrement la clinique d'infection urinaire pédiatrique du C.H.U.L. durant la durée de l'étude.

Au total, il y a eu 49 cultures d'urine positives durant l'étude. 36 de ces infections (73%) étaient asymptomatiques. Les agents étiologiques étaient l'Escherichia coli (39), le Klebsiella (4), le streptocoque faecalis (3) et le staphylocoque intermédiaire à coagulase négative (3). Dans les familles où la soumission aux recommandations pour le test était bonne, 37 sur 42 épisodes de bactériurie significative (88%) furent détectées à la maison avec le bâtonnet N-Uristix[R]. Quant aux 5 infections qui n'ont pas été détectées, 3 étaient causées par des germes Gram positifs (streptocoque faecalis et staphylocoque). Dans un des 2 autres cas causés par l'Eschericia coli, le résultat du test avait été mal interprété par la mère et le test au nitrite fait à l'hôpital sur le prélèvement pour culture était bel et bien positif. Par ailleurs, 6 infections ont été manquées chez des enfants dont les tests n'avaient pas été faits dans les jours précédant la visite de contrôle à la clinique. Trois de ces infections auraient probablement été manquées de toute façon parce qu'elles étaient causées par des bactéries Gram positifs.

Quant aux tests négatifs, et il y en a eu plus de 3000 lors de la période de l'étude, 94 ont été vérifiés par des cultures lors de visites à la cliniques. Quatre-vingt neuf cultures furent négatives et 5 furent positives. Il n'y a eu aucun faux positif. L'emploi du N Uristix[R] à la maison a donc donné une sensibilité de 88% et une spécificité de 100% (Tableau 1).

2- Étude à la consultation externe

Durant la période d'étude, d'une durée de 13 mois, 1023 cultures d'urine ont été faites à la clinique. Cent-une furent positives, 12 ont été douteuses et 910 se sont révélées négatives. Les tests au N-Uristix[R] sur les 101 prélèvements d'urine positifs à la culture ont été positifs dans 57 cas (56%) et négatifs dans 44 cas (43%). Dans 86 cas où le temps d'incubation dans la vessie était connu et où l'infection était causée par un germe Gram négatif, on a noté une nette corrélation entre la longueur de la période d'incubation et le pourcentage de faux négatifs (Tableau II). Il n'y a eu qu'un seul faux positif chez un patient qui avait pris du Pyridium[R]. On a donc obtenu avec l'utilisation du bâtonnet N-Uristix[R] à la consultation externe une sensibilité de 56% et une spécificité de 99% (Tableau II).

LOPRESOR
(Tartrate de métoprolol)

INDICATIONS
a) *Hypertension*
Le LOPRESOR est indiqué chez les malades atteints d'hypertension bénigne ou modérée. Il est 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, de l'avis du médecin, 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 tartrate de métoprolol seul. Une expérience limitée d'association avec d'autres agents antihypertenseurs n'a pas fait apparaître d'incompatibilité entre ces agents et le LOPRESOR.
Le LOPRESOR n'est pas recommandé pour le traitement d'urgence des crises hypertensives.
b) *Angine de poitrine*
Le LOPRESOR est indiqué chez les malades atteints d'angine de poitrine due à une cardiopathie ischémique.

CONTRE-INDICATIONS
Le LOPRESOR ne doit pas être utilisé dans les circonstances cliniques suivantes:
1. bradycardie sinusale
2. blocs auriculo-ventriculaires des deuxième et troisième degrés
3. insuffisance ventriculaire droite due à l'hypertension pulmonaire
4. insuffisance cardiaque congestive
5. choc cardiogénique
6. anesthésie au moyen d'agents dépresseurs du myocarde, par ex. l'éther et le chloroforme.

MISE EN GARDE
a) DEFAILLANCE CARDIAQUE: faire preuve de grande circonspection lors de l'administration du LOPRESOR à des malades ayant des antécédents de défaillance cardiaque. La stimulation sympathique joue un rôle vital dans le maintien de la fonction circulatoire dans la défaillance cardiaque congestive et son inhibition par blocage des récepteurs adrénergiques bêta comporte toujours le risque de réduire davantage la contractilité du myocarde et de précipiter la défaillance cardiaque. Le LOPRESOR agit de façon sélective sans abolir 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 tartrate de métoprolol quand les deux médicaments sont administrés concurremment. Pour ce qui est de la conduction AV, les effets dépresseurs des bêta-bloquants et de la digitale s'additionnent. Chez les malades sans antécédents de défaillance cardiaque, la dépression continue du myocarde pendant un certain temps, peut dans certains cas, aboutir à la défaillance cardiaque. Il faut donc, au premier signe ou symptôme de menace de défaillance cardiaque, digitaliser complètement les malades et/ou leur administrer un diurétique et surveiller leur réponse étroitement. Si la défaillance cardiaque se poursuit, malgré une digitalisation adéquate et un traitement par diurétique, interrompre immédiatement le traitement au LOPRESOR.
b) *Interruption d'emblée du traitement au LOPRESOR*
Il faut prévenir les malades atteints d'angine de ne pas cesser abruptement le traitement au LOPRESOR (tartrate de métoprolol). Il y a eu des rapports d'aggravation importante de l'angor et d'infarctus du myocarde ou d'arythmies ventriculaires se produisant chez les malades angineux à la suite de l'interruption brutale 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 en 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 lors de l'administration de bêta-bloquants y compris le tartrate de métoprolol. Un syndrome grave (syndrome oculo-muco-cutané) dont les signes comprennent une conjonctivite sèche et des éruptions psoriasiformes, des otites et des sténtes sclérosantes sont apparues 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. Cependant, les médecins doivent garder présente à l'esprit la possibilité de voir apparaître ces réactions et doivent discontinuer le traitement si elles se manifestent.
d) Lors de l'utilisation du LOPRESOR, une bradycardie sinusale grave peut se manifester; elle est due à un reste d'activité vagale non-entravée par blocage des récepteurs bêta$_1$ adrénergiques: dans ces cas réduire la posologie.
e) On n'a pas encore évalué adéquatement les effets délétères éventuels d'un traitement au long cours au LOPRESOR chez les malades atteints de thyréotoxicose. Le blocage bêta peut masquer les signes cliniques de l'hyperthyroïdie continue ou de ses complications et donner ainsi une impression fausse d'amélioration. L'interruption d'emblée du traitement par tartrate de métoprolol peut donc être suivie par une exacerbation des symptômes d'hyperthyroïdie, y compris la crise thyrotoxique.

PRECAUTIONS
a) Étant donné qu'il agit surtout au niveau des récepteurs adrénergiques bêta$_1$, on peut administrer le LOPRESOR à des malades présentant des atteintes associées au bronchospasme et dont l'état requiert un traitement aux bêta-bloquants. Cependant, il est impératif de surveiller étroitement ces malades et de leur administrer concurremment un bronchodilatateur. Si le médecin veut commencer le traitement par l'administration d'un bronchodilatateur, il devrait considérer un bronchodilatateur sympathicomimétique. Chez les patients déjà traités aux bronchodilatateurs, augmenter au besoin la dose de ces médicaments. Malgré ces précautions, il est possible que la situation respiratoire de quelques malades présentant des atteintes liées au bronchospasme empire et, dans ces cas, il faut arrêter le traitement au LOPRESOR.
b) Administrer le LOPRESOR 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 par voie orale. Les inhibiteurs bêta-adrénergiques peuvent masquer les signes et les symptômes avant-coureurs de l'hypoglycémie aiguë.
c) La posologie du LOPRESOR doit être ajustée individuellement quand ce médicament est utilisé en même temps que d'autres agents antihypertenseurs. (Voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.)
d) Surveiller de près les malades qui reçoivent des médicaments réduisant le taux de catécholamines comme la réserpine ou la guanéthidine puisque l'effet inhibiteur des récepteurs bêta-adrénergiques s'ajoutant à celui des autres médicaments pourrait provoquer une réduction excessive de l'activité sympathique.
Ne pas combiner le LOPRESOR aux autres bêta-bloquants.
e) Les épreuves de laboratoire appropriées doivent être effectuées à intervalles réguliers pendant le traitement au long cours.
f) Patients soignés aux bêta-bloquants et devant subir une intervention chirurgicale d'urgence ou prévisible: Le traitement des patients soignés par bêta-bloquants et devant subir une intervention chirurgicale d'urgence ou prévisible est discuté. Bien que le blocage des récepteurs bêta-adrénergiques entrave la capacité du cœur de réagir aux stimuli réflexes d'origine bêta-adrénergique, l'arrêt abrupt du traitement au LOPRESOR peut être suivi de complications graves (voir MISE EN GARDE).
Quelques malades prenant des inhibiteurs bêta-adrénergiques ont été sujets à une hypotension grave au cours de l'anesthésie. Des difficultés pour réamorcer le cœur et maintenir les pulsations ont également été rapportées.
Pour ces raisons, les patients souffrant d'angine de poitrine et devant subir une intervention chirurgicale prévisible doivent interrompre graduellement leur traitement selon les recommandations données à la rubrique Interruption d'emblée du traitement (voir MISE EN GARDE). Selon les données disponibles, tous les effets cliniques et physiologiques du blocage des récepteurs bêta-adrénergiques ne sont plus présents 48 heures après l'arrêt du médicament.
Dans le cas d'une intervention chirurgicale d'urgence, le LOPRESOR étant un inhibiteur compétitif des agonistes des récepteurs bêta-adrénergiques, ses effets peuvent être au besoin renversés par des doses suffisantes d'agonistes comme l'isoproterenol ou le lévartérénol.
g) *Utilisation au cours de la grossesse*: le LOPRESOR n'ayant pas été étudié au cours de la grossesse, il ne faut pas prescrire ce médicament à des femmes enceintes. Avant d'administrer tout médicament aux femmes en période d'activité génitale le médecin doit peser les avantages prévus et les risques éventuels.
Utilisation chez les enfants: le LOPRESOR n'a pas été étudié chez les enfants.

REACTIONS INDESIRABLES
–Système cardiovasculaire
insuffisance cardiaque congestive (voir MISE 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
céphalées; étourdissements; insomnie; dépression mentale; légère euphorie; anxiété; acouphène; faiblesse; sédation; rêves vivides; vertiges; paresthésie.
–Appareil digestif
diarrhée; constipation; flatulence; brûlures épigastriques; nausées et vomissements; douleurs abdominales; xérostomie.
–Appareil respiratoire
dyspnée; respiration sifflante; bronchospasme; état de mal asthmatique.
–Réactions allergiques et dermatologiques (voir MISE EN GARDE); exanthème; diaphorèse; prurit; éruption psoriasiforme.
–Sphère O.R.L.
vision trouble; prurit oculaire.
–Divers
fatigue; gain pondéral; diminution de la libido (très rarement)
–Analyses de laboratoire
Les paramètres de laboratoire suivants ont été rarement élevés: transaminases, azote uréique, phosphatase alcaline et bilirubine.
La thrombocytopénie et la leucopénie ont été rarement rapportées.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION
a) *Hypertension*
Administrer le LOPRESOR à raison de deux doses quotidiennes égales à prendre matin et soir.
Le LOPRESOR est habituellement utilisé en association avec d'autres antihypertenseurs, particulièrement avec un diurétique de type thiazide, mais il peut être administré seul (voir INDICATIONS).
Il faut toujours ajuster la dose aux besoins individuels du malade conformément aux directives qui suivent.
Commencer le traitement au LOPRESOR par des doses de 50 mg b.i.d. Un petit nombre de malades peuvent répondre de façon satisfaisante à cette posologie. Cependant, 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 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. La posologie d'entretien habituelle est de l'ordre de 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 d'une ou deux semaines, la posologie quotidienne peut être augmentée, au besoin, 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*
L'écart posologique recommandé dans l'angine de poitrine est de 100 à 400 mg par jour en plusieurs prises. Commencer le traitement à raison de 50 mg deux fois par jour au cours de la première semaine.
Si la réponse n'est pas satisfaisante, augmenter la posologie quotidienne de 100 mg pendant la deuxième semaine. La posologie d'entretien habituelle est de 200 mg par jour.
Exercer une surveillance étroite (contrôles hebdomadaires) quand des augmentations additionnelles sont requises; dans ces cas, augmenter la posologie de 100 mg à la fois jusqu'à ce qu'une dose quotidienne de 400 mg soit atteinte, dose qu'il faut répartir en deux ou trois prises.
Ne pas administrer plus de 400 mg de LOPRESOR par jour.

PRÉSENTATION
Comprimés à 50 mg à enrobage pelliculaire, en forme de gélule, rouge pâle portant une rainure et le numéro d'identité 51 sur une face et le monogramme Geigy sur l'autre.
Comprimés à 100 mg à enrobage pelliculaire, en forme de gélule, bleu pâle, portant une rainure et le numéro d'identité 71 sur une face et le monogramme Geigy sur l'autre.
(Monographie fournie sur demande)

Geigy
Dorval, Qué.
H9S 1B1

PAAB
CCPP

G-9086

Tableau I

Comparaison statistique du test N-Uristix[R] utilisé à la maison et en consultation externe

	Définition	Maison	Consultation externe
Sensibilité	a/(a+c)	37/42 (88%)	57/101 (56%)
Spécificité	d/(b+d)	89/89 (100%)	922/923 (99%)
Faux positif	b/(a+b)	0/37 (0%)	1/58 (1.7%)
Faux négatif	c/(c+d)	5/94 (5%)	44/966 (4.5%)

a : test positif, culture positive
b : test positif, culture négative
c : test négatif, culture positive
d : test négatif, culture négative

Discussion

Le test au nitrite a été développé par Griess en 1897 pour tester la pureté des approvisionnements d'eau[6]. Ce n'est qu'un demi-siècle plus tard que l'on appliquait ce test aux infections urinaires, en se basant sur le principe que le nitrate de l'alimentation est réduit en nitrite dans la vessie en présence d'une concentration suffisante de bactéries et après un temps d'incubation suffisamment prolongé[16,17]. Quelques études ont rapporté des taux très élevés de faux négatifs, mais les prélèvements d'urine étaient faits à différents moments de la journée ou chez des patients(es) porteurs(euses) de sonde urinaire à demeure[18,19]. Par contre, les études faites sur des prélèvements de la première urine du matin ont permis de détecter 82 à 93% des infections urinaires[5,6,7]. Dans notre étude, le test effectué à la maison a permis de détecter 88% des infections. Ce pourcentage s'élève même à 90% si l'on inclut un test positif interprété comme négatif par erreur. Par ailleurs, la spécificité très élevée du test permet d'affirmer une infection lorsqu'il est positif. Pour ce qui est de l'utilisation du test au nitrite à la consultation externe, si sa spécificité demeure remarquable, sa sensibilité est fonction du temps d'incubation de l'urine dans la vessie.

Tableau II

Relation entre le temps d'incubation dans la vessie et les faux négatifs pour les prélèvements d'urine faits en consultation externe

Temps d'incubation de l'urine dans la vessie (en minutes)	0-59	60-119	120-179	180-239	240 et plus	Total
Nombre de tests négatifs (N-Uristix[R])	6	6	13	3	6	34
Nombre de cultures positives	8	12	29	9	28	86
Pourcentage de faux négatifs	75%	50%	44%	33%	21%	39%

L'utilité du bâtonnet à nitrite ne fait pas de doute pour le dépistage précoce des infections urinaires à la maison chez les patients(es) à risque. Entrent dans cette catégorie les enfants avec des infections urinaires récidivantes et ceux qui ont un reflux vésico-urétéral, mais qui ne sont pas sous une prophylaxie antimicrobienne[3]. Le prélèvement de la première urine du matin ne pose aucun problème à la maison et permet de s'assurer d'un temps d'incubation prolongé. Contrairement à d'autres méthodes proposées comme des microcultures sur lame[20], le bâtonnet au nitrite donne un résultat immédiat et il est surtout remarquable par sa simplicité. Aucune désinfection des organes génitaux n'est requise, aucun contenant stérile n'est nécessaire. On peut même faire uriner l'enfant directement sur le bâtonnet. Son faible coût (18 cents par test) est un autre avantage appréciable. Cependant, ce test ne permet malheureusement pas de supprimer les cultures d'urine périodiques, ni même de les espacer, en raison de sa faible sensibilité. Ces cultures demeurent essentielles pour détecter les épisodes de bactériurie qui échappent au bâtonnet, soit à cause des limitations du test, soit parce qu'il n'est pas utilisé régulièrement.

Une application possible de ce test dans un futur rapproché pourrait être de permettre une alternative dans le traitement des infections urinaires fréquemment récidivantes. Actuellement, le traitement recommandé pour ces patients consiste à utiliser une prophylaxie antimicrobienne quotidienne pour une période allant de quelques mois à plusieurs années [24,25]. Cette prophylaxie est efficace, mais comporte les risques d'une antibiothérapie à long terme, tant au point de vue des effets secondaires chez les patients(es) que des perturbations de la flore microbienne avec possibilité de résistance. Si le traitement unidose des cystites actuellement à l'étude devient un traitement acceptable chez les patients(es) sans anomalie des voies urinaires[3,22,23], l'usage du bâtonnet au nitrite pourrait permettre un traitement unidose intermittent plutôt qu'une prophylaxie. Cette façon de procéder simplifierait le traitement, en réduisant

le coût en plus de diminuer l'utilisation d'antibiotiques chez ces patients.

Notre étude nous a permis également d'entrevoir les avantages de l'utilisation d'un bâtonnet au nitrite en cabinet privé ou en consultation externe. Bien sûr, nous nous attendions à une sensibilité très faible du test fait sur des prélèvements d'urine en cours de journée, à cause de la courte période d'incubation vésicale. L'intérêt du test est que sa spécificité demeure à 100% si le patient ne prend aucun médicament du type Pyridium[R]. En d'autres termes, si un test négatif a peu de signification, par contre un test positif indique une infection urinaire à coup sûr. Dans le cas d'un enfant fébrile par exemple, un diagnostic immédiat d'infection urinaire permet de limiter l'investigation à une seule culture d'urine qui donnera par la suite l'identification du germe et l'antibiogramme. Inutile de faire plusieurs cultures pour s'assurer de l'infection. Cela permet chez un patient très symptomatique la mise en marche d'un traitement antibiotique dès que le prélèvement pour culture a été fait. Même une culture d'urine par sac collecteur devient valable lorsqu'on a un test au nitrite positif. On peut éviter à l'enfant le traumatisme d'une ponction sus-pubienne ou d'un cathétérisme qui autrement seraient nécessaires pour confirmer l'infection[25].

summary

The first part of the study focused on the screening of urinary tract infections in the home through the testing of first morning urine using nitrite test strips. The test made possible the detection of 88% of the urinary tract infections, and there were no false positives. The use is therefore recommended of nitrite tests in addition to periodic urine cultures to provide optimal follow-up for children with recurrent urinary tract infections. The second part of the study evaluated the utility of this same test is lower (56%) for urine specimens taken during the day, its high specificity (99%) makes it very useful : a positive test is practically always reliable evidence of urinary tract infection. The doctor can thus come to an immediate and certain diagnosis of urinary tract infection, although cultures remain essential for bacterial identification and antimicrobial susceptibility tests.

bibliographie

1.Cohen, M. :
Urinary tract infections in children. Females aged 2 through 14, first two infections. Pediatrics, 1972 ; 50 : 271-278.

2.Kunin, C.M. :
Epidemiology and natural history of urinary tract infection in school age children. Pediat. Clin. N. Amer, 18: 1971 ; 509-528.

3.Labbé, J. :
L'infection urinaire chez l'enfant: revue générale. Sera publié dans Vie Méd. Can. Fr. en décembre 1981.

4.Gruneberg, R.N. :
The bacteriology of urinary tract infection: does it matter. Proc. Roy. Soc. Med., 1972 ; 65: 514-516.

5.Scheifele, D.W., Smith, A.L. :
Home-testing for recurrent bacteriuria, using nitrite strips. Amer J. Dis. Child., 1978 ; 132: 46-48.

6.Kunin, C.M. et coll. :
Detection of urinary tract infections in 3 to 5 year old girls by mothers using a nitrite indicator strip. Pediatrics, 1976 ; 57 : 829-835.

7.Kunin, C.M., De Groot, J.E. :
Self-screening for significant bacteriuria : Evaluation of a dip-strip combination nitrite/culture test. J.A.M.A., 1975 ; 231 : 1349-1353.

8.Todd, J.K. :
Home follow up of urinary tract infection. Amer J.Dis. Child., 1977 ; 131 : 860-861.

9.Kunin, C.M., de Groot, J.E. :
Sensitivity of a nitrite indicator strip method in detecting bacteriuria in preschool girls. Pediatrics, 1977 ; 60 : 244-245.

10.Randolph, M.F., Morris, K. :
Instant screening for bacteriuria in children : Analysis of a dipstick. J. Pediat., 84 : 1974 ; 246-248.

11.Craig, W.A., Kunin, C.M., De Groot, J. :
Evaluation of new urinary tract infection screening devices. Appl. Microbiol., 1973 ; 26 : 196-201.

12.Andelman, M. et coll. :
A "stick test" for detection of asymptomatic bacteriuria. J. Urol., 1968 ; 100 : 190-194.

13.Lie, J.T. :
Evaluation of a nitrite test kit (Stat-test) for the detection of significant bacteriuria. J. Clin. Pathol., 1968 ; 21 : 443-444.

14.Kunin, C.M. :
Urinary tract infections in children. Hosp. Pract., 1976 ; 11 : 91-98.

15.Labbé, J. :
L'infection urinaire chez l'enfant de 1 mois à 2 ans. Vie Med. Can Fr., 1978 ; 7 : 155-159.

16.Schaus, R. :
Griess' nitrite test in diagnosis of urinary infection J.A.M.A., 1956 ; 161 : 528-529.

17.Kahler, R.L., Guze, L.B. :
Evaluation of the Griess nitrite test as a method for the recognition of urinary tract infection. J.Lab. Clin. Med., 1957 ; 49 : 934-937.

18.Czerwinski, A., Wilkerson, R.G., Mernil, J.A. et coll. :
Further evaluation of the Greiss test to detect significant bacteriuria. Amer J. Obstet. Gynecol., 1971 ; 110 : 677-681.

19.Alwall, N., Lohi, A. :
Factors affecting the reliability of screening tests for bacteriuria : I. Nitrite test (Urnitest), Uriglox and dip-slide (Inculator). Acta Med. Scand., 1973 ; 193 : 499-503.

20.Gillenwater, J.Y. et coll. :
Home urine culture by the dip-strip method : results in 289 cultures. Pediatrics, 1976 ; 58 : 508-512.

21.Lohr. J.A. :
Prevention of recurrent urinary tract infections in girls. Pediatrics, 1977 ; 59 : 562-565.

22.Stamey, T.A., Condy, M. et Mihara, G. :
Prophylactic efficacy of nitrofurantoin macrocrystals and trimetoprim-sulfamethoxazole in urinary infections. New Engl. J. Med., 1977 ; 296 : 780-783.

23.Bailey, R.R. et Abbot, G.D. :
Treatment of urinary tract infection with a single dose of trimetoprim-sulfamethoxazole. Can Med. Ass. J., 1978 ; 118 : 551-552.

24.Kallenius, G. et Winberg, J. :
Urinary tract infections treated with single dose of short-acting sulphonamide. Br., Med. J., 1979 ; 1 : 1175-1176.

25.Kunin, C.M. :
Detection, prevention and management of urinary tract infections, 3e édition, Philadelphia : Lea and Febiger, 1979.

Attitudes d'un groupe d'étudiants en médecine face à une demande d'aide psychologique

Ursula Streit-Forest[1]

Résumé

Puisque le taux de problèmes psychiatriques est relativement élevé chez les médecins et qu'une prévention primaire s'avère difficile, une meilleure compréhension des attitudes envers une demande d'aide semble importante. En étudiant la variation de ces attitudes en fonction de diverses caractéristiques (traits de personnalité, niveau de stress, type de spécialité, etc.), des groupes à risque plus élevé (en terme de réticence face à une demande d'aide) pourront éventuellement être déterminés et il sera peut-être possible de transformer ces attitudes chez les futurs médecins. Nous rapportons ici les résultats de notre investigation auprès d'un groupe d'étudiants en médecine de deuxième année.

Un nombre croissant d'études ont montré l'importance de la vulnérabilité du médecin ; comparé à la population générale, on trouve chez les médecins des taux relativement élevés de suicides, d'alcoolisme, d'abus de drogues, de problèmes maritaux et de maladies psychiatriques[1]. Pour expliquer cette vulnérabilité, les uns ont souligné l'importance du stress lié au rôle du médecin, les autres ont davantage mis l'accent sur les caractéristiques de personnalité prédominant chez les médecins qui les rendraient plus vulnérables. Selon Shortt[1] ces deux hypothèses ne sont aucunement mutuellement exclusives, bien au contraire, les stress spécifiques liés à la profession médicale provoqueraient l'apparition de problèmes psychiatriques chez ceux qui ont une certaine prédisposition. Bittker[2] a souligné que les caractéristiques telles que l'altruisme, l'orientation vers la performance et le déni des émotions permettent aux médecins un bon fonctionnement ; par contre lorsque ces caractéristiques sont exagérées, elles représentent un risque élevé pour la dépression.

Puisque l'étiologie des problèmes émotionnels observés chez les médecins est très complexe, la prévention primaire s'avère difficile ; la détection précoce de tels problèmes et une aide adéquate sont donc cruciales. Cependant beaucoup de médecins sont réticents à demander de l'aide.

En étudiant les attitudes face à une demande d'aide psychologique, il serait peut-être possible de trouver des formes d'aide plus adéquates et d'influencer ces attitudes, surtout auprès des futurs médecins. La première étude faite auprès d'étudiants en médecine[3] visait à déterminer l'impact de la formation médicale sur ces attitudes ; les résultats ont montré un changement positif significatif chez les hommes entre les années précliniques et cliniques ; chez les femmes, dès le début, ces attitudes étaient plus positives que chez les hommes et ne changeaient pas au cours de la formation. L'étude de l'évolution de ces attitudes permet de déterminer à quelle étape de la formation des informations supplémentaires seraient nécessaires, mais en vue d'une prévention secondaire il serait également important de mieux comprendre la variation de ces attitudes parmi les étudiants en médecine. Dans ce sens, l'étude de Klingfeld et coll.[3] a également révélé que les étudiants qui avaient déjà demandé de l'aide psychiatrique avaient des attitudes significativement plus positives ; par contre, ils n'ont trouvé

Un fonds de C.A.F.I.R. de l'Université de Montréal (1980) a permis d'entreprendre cette recherche.

(1) Professeur adjoint, Sciences du comportement, Département de psychiatrie, Université de Montréal, 3100 rue Ellendale, Montréal, P.Q. H3S 1W3.

qu'une corrélation faible entre des attitudes plus positives et la préférence pour des disciplines médicales où l'interaction avec les patients est particulièrement importance.

Le but de cet article est de décrire les attitudes d'un groupe d'étudiants en médecine face à une demande d'aide psychologique professionnelle et d'analyser la variation de ces attitudes. En nous basant sur les données mentionnées ci-dessus, nous avons émis les hypothèses suivantes : des attitudes plus positives devraient être corrélées positivement avec

1- l'expérience d'une aide professionnelle
2- une préférence pour des spécialités médicales où l'interaction avec le patient est particulièrement importante
3- un niveau élevé d'empathie (la capacité d'empathie exige l'accessibilité à ses propres émotions)
4- un niveau de dogmatisme faible
5- une ouverture face à l'importance de l'aspect relationnel et aux facteurs émotionnels dans la pratique médicale.

Dans l'analyse de la variation de ces attitudes, nous avons également tenu compte de certaines caractéristiques de personnalité, d'indices de stress psychologique et de malaises physiques, cependant aucune hypothèse n'a été formulée. De plus, certaines variables socio-démographiques ont été incluses dans le modèle d'analyse en tant que variables de contrôle.

Méthodes et procédures

Les données présentées ici font partie d'une recherche longitudinale auprès des étudiants en médecine d'une université francophone du Québec concernant l'évolution de certaines caractéristiques non-cognitives au cours de la formation.

Ce sont les résultats du premier suivi vers la fin de la deuxième année d'études médicales qui font l'objet de cet article, car c'est lors de ce premier follow-up que les attitudes face à une demande d'aide psychologique auprès d'un psychiatre ou psychologue ont été évaluées par une échelle développée par Fischer et coll.[4], dont la traduction en français a été validée par des "juges".

Afin de pouvoir étudier la variation de ces attitudes face à une demande d'aide, il a été nécessaire de regrouper les répondants de deux cohortes d'étudiants, car les taux de réponses lors de ce premier follow-up n'étaient que de 42.9% (N : 80) pour la cohorte des étudiants entrés en septembre 1978 et de 40.5% (N : 81) pour celle débutant en septembre 1979. Le regroupement n'a pas posé de problèmes (voir résultats).

C'est une analyse de variance multiple basée sur la régression multiple[5] qui a été utilisée pour tester les hypothèses mentionnées ci-dessus concernant la variation dans les attitudes face à une demande d'aide.

Notre modèle pour l'analyse de variance contient d'une part des variables qui ont été évaluées par un questionnaire auquel tous les étudiants devaient répondre lors de la rentrée à la faculté et qui n'ont pas été réévaluées lors du premier follow-up, car elles peuvent être considérées comme relativement stables. Ce sont les variables suivantes : âge, sexe, fratrie, rang de naissance, instruction de la mère, profession du père, niveau d'instruction, dogmatisme (évaluée par l'échelle de dogmatisme Forme E de Rockeach[6]) et les facteurs A, B, I et Q_4 du questionnaire de personnalité en 16 Facteurs de Cattell[7], version québécoise[8] (seulement ces quatre facteurs avaient une corrélation simple significative avec les attitudes étudiées). D'autre part les variables suivantes, qui ont été réévaluées lors du premier follow-up, ont été également incluses dans notre modèle d'analyse : préférence de spécialités, attitudes face à la relation patient-médecin (sous-échelle de l'échelle ATSIM de Parlow et Rothman[9], qui mesure les attitudes envers des facteurs psychosociaux en médecine), empathie (mesurée par l'échelle de Hogan[10]), anxiété (évaluée par l'échelle IPAT de Cattell, version québécoise[11]), un indice de dépression (basé sur l'échelle de Langer,[12], mesurant le stress psychophysiologique) et finalement un indice d'aide psychologique reçue.

Afin de déterminer des regroupements d'énoncés des items de l'échelle totale des attitudes face à une demande d'aide (Fischer et coll.[4]), une analyse factorielle a été effectuée. Bien que les auteurs de cette échelle aient publié l'analyse factorielle de celle-ci, il n'était pas possible de se baser sur les facteurs déterminés par eux car leurs échantillons étaient très différents du nôtre.

Les quatre premiers facteurs indiquant divers aspects des attitudes face à une demande d'aide, tels que la tolérance à la stigmatisation, préférence à résoudre ses problèmes soi-même, etc., ont également fait l'objet d'une analyse de variance afin de vérifier si les mêmes variables indépendantes que pour l'échelle totale manifesteraient leur importance.

Résultats

Vérifications préliminaires

Le regroupement des répondants de deux cohortes d'étudiants a été possible puisqu'il n'y a pas de différences significatives entre les deux cohortes pour les variables indépendantes contenues dans notre modèle d'analyse. Les étudiants qui ont participé au follow-up ne se distinguent pas de façon significative de ceux qui n'y ont pas répondu, sauf pour deux facteurs de personnalité (B et O) du 16 PF de Cattell, les répondants ayant des scores supérieurs, c'est-à-dire un niveau plus élevé "d'intelligence" et de pensée abstraite, de même que de confiance en soi. Ce groupe de répondants a quand même été considéré comme représentatif pour les deux cohortes, parce qu'une variation sur deux facteurs d'une seule des cinq échelles et sur chacun des autres critères ne peut être considérée comme très importante.

La cohérence interne de l'échelle mesurant les attitudes face à une demande d'aide ne semble pas avoir été changée par la traduction, car l'analyse de la corrélation de chacun des 29 énoncés avec le score total de l'échelle a donné des résultats très similaires à ceux de Fischer et coll.[4]

Attitudes face à une demande d'aide

Les résultats pour l'échelle mesurant ces attitudes sont presque identiques pour les deux groupes représentant les deux cohortes (87 est le score maximum possible, 0 le minimum) : $\bar{X}$: 48.2 (sd : 9,07) pour la cohorte de 1978 (N : 80) et $\bar{X}$: 48,06 (sd : 9,01) pour celle de 1979 (N : 81) ; leur regroupement pour la suite des analyses est donc justifié. Nos résultats n'indiquent pas non plus de différence significative selon le sexe : $\bar{X}$: 48,01 (sd : 8,71) pour les hommes (N : 83) et $\bar{X}$: 48,27 (sd : 9,38) pour les femmes (N : 78). Il n'a donc pas été nécessaire de faire une analyse séparée pour chaque sexe.

Variables importantes dans la variation des attitudes décrites par l'échelle totale

Nous ne mentionnerons que les résultats ajustés qui sont significatifs (p. $\leq 0,10$). Ces résultats indiqueront donc lesquelles des variables contenues dans le modèle d'analyse semblent directement liées à ces attitudes lorsque toutes les autres variables du modèle sont tenues constantes.

Les étudiants qui ont les caractéristiques suivantes semblent avoir des attitudes plus positives : sensible, doux (pôle positif du facteur I) ($p \leq 0,02$) ; appartenir au groupe d'âge le plus élevé (21 à 30 ans) ($p \leq 0,01$) ; détendu, calme (pôle positif du facteur Q_4 ($p \leq 0,03$) ; capacité d'empathie élevée ($p \leq 0,07$) ; expérience d'une aide psycologique ($p \geq 0,07$) ; intelligence supérieure, pensée abstraite (pôle positif du facteur B) ($p \leq 0,08$) et des attitudes soit très positives ou très négatives envers l'importance de la relation patient-médecin et de facteurs émotifs dans la pratique médicale (sous-échelle "relation patient-médecin" d'ATSIM) ($p \leq 0,09$). Notre modèle explique 34,3% de la variation totale.

Variables liées à certains facteurs

Comme déjà mentionné, nous ne considérons que les quatre premiers facteurs indiquant divers aspects des attitudes mesurées par l'échelle totale.

Le premier facteur, expliquant 17,9% de la variation, indique la valorisation d'une aide psychologique et plus particulièrement d'une psychothérapie. En utilisant le même modèle d'analyse que pour l'échelle totale, ce sont les caractéristiques suivantes qui semblent directement liées à une valorisation plus importante d'une aide psychologique : capacité d'empathie élevée ($p \leq 0,004$) ; autres études avant médecine ($p \leq 0,04$), détendu, calme (pôle négatif du facteur Q_4) ($p \leq 0,05$), expérience d'une aide psychologique ($p \leq 0,07$), intelligence supérieure, pensée abstraite (pôle positif du facteur B) ($p \leq 0,07$), niveau d'anxiété élevé ($p \leq 0,07$) et des attitudes soit très positives ou très négatives envers l'aspect relationnel de la pratique médicale (sous-échelle "relation patient-médecin" d'ATSIM) ($p \leq 0,08$). Notre modèle explique 34,5% de la variation totale.

Le deuxième facteur indique la confiance aux professionnels, surtout lorsqu'il s'agit d'un problème grave ; il contient 7,8% de l'information. Notre modèle explique 36% de la variation des attitudes décrites par ce facteur. C'est l'expérience d'une aide psychologique qui semble fortement liée à ces attitudes ($p \leq 0,004$) ; l'âge semble également jouer un rôle important, les étudiants les plus jeunes (de 18 et 19 ans) se distinguant des autres par des attitudes beaucoup plus négatives ($p \leq 0,02$). Les étudiants qui sont des premiers-nés semblent faire le plus confiance aux professionnels, contrairement surtout aux 2ème et 3ème nés ($p \leq 0,02$). Les quatre facteurs de personnalité considérés semblent directement liés à la confiance aux professionnels ; une confiance plus importante est associée aux caractéristiques suivantes : détendu, calme (pôle négatif du facteur Q_4) ($p \leq 0,03$) ; sensible, doux (pôle positif du facteur I) ($p \leq 0,03$) ; intelligence supérieure (pôle positif du facteur B) ($p \leq 0,03$) et ouvert, chaleureux (pôle positif du facteur A) ($p \leq 0,08$).

Le troisième facteur est caractérisé par le désaccord avec l'attitude selon laquelle on devrait pouvoir résoudre ses problèmes soi-même. Ce facteur contient 6% de l'information de l'échelle totale. Seulement trois variables de notre modèle qui explique 26% de la variation totale présentent une relation ajustée significative avec cette attitude. Le groupe d'étudiants le plus jeune (âgés de 18 et 19 ans) croit qu'on devrait pouvoir résoudre ses problèmes seul ($p \leq 0,02$). Par contre le fait d'être ni détendu, calme, ni tendu (groupe moyen du facteur Q_4) semble être lié au désaccord avec cette attitude ($p \leq 0,03$) du même que le fait d'être sensible, doux (pôle positif du facteur I) ($p \leq 0,04$).

Le quatrième facteur (représentant 5.4% de l'information de l'échelle totale) décrit la tolérance face à la stigmatisation. La variation concernant la tolérance face à la stigmatisation semble également être le mieux expliqué par l'âge ; plus les étudiants sont âgés, plus la tolérance à la stigmatisation est élevée ($p \leq 0,008$). L'instruction de la mère semble aussi jouer un certain rôle ; les étudiants dont la mère a un niveau d'instruction moyen semble avoir la plus grande tolérance face à la stigmatisation ($p \leq 0,01$).

La capacité d'empathie montre également une correlation positive avec la tolérance à la stigmatisation ($p \leq 0,02$). Notre modèle explique 29.6% de la variation totale.

Discussion et conclusion

Comparés à leurs collègues d'une université de Californie[3], les étudiants en médecine de notre échantillon semblent avoir des attitudes moins favorables face à une demande d'aide psychologique professionnelle ; la moyenne pour les premiers est de 54,6 (87 est le score maximum possible, 0 le minimum pour l'échelle utilisée) et 48,1 le score moyen pour notre échantillon. Cette différence pourrait être liée au contexte culturel et/ou à une différence d'appartenance religieuse. Selon les données de Fischer et coll.[13] ces attitudes varient selon la religion ; des étudiants juifs exprimant des attitudes plus positives que des étudiants protestants et catholiques. Dans notre échantillon, presque tous les étudiants sont de religion catholique. Les auteurs de l'étude californienne[3] n'ont malheureusement pas spécifié l'appartenance religieuse pour leur échantillon.

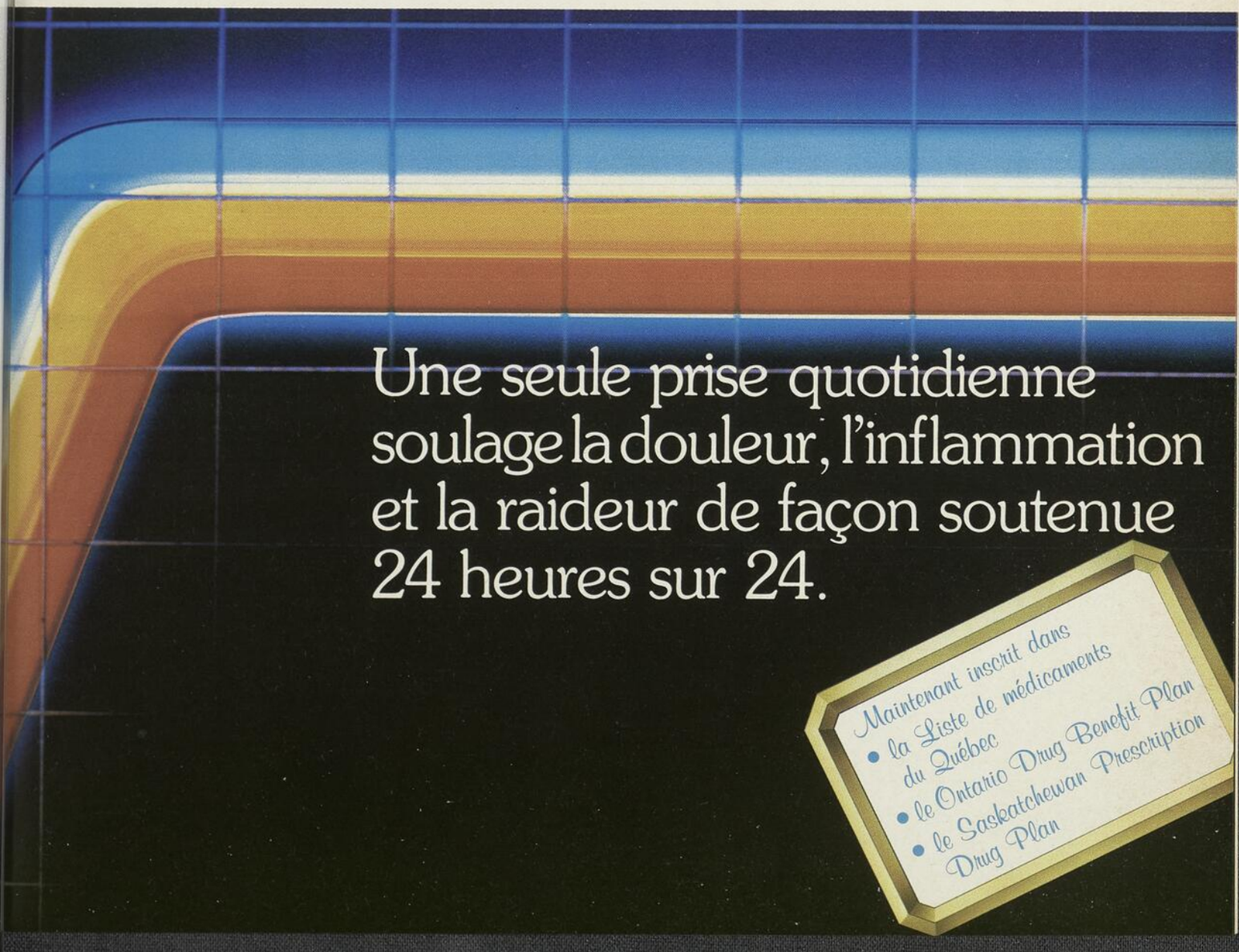
Le fait que nos étudiants n'indiquent pratiquement aucune différence dans les attitudes étudiées selon le sexe est surprenant, car, non seulement la recherche de Klingfeld et coll.mentionnée ci-dessus, mais également celle de Fischer et coll.[4] ont montré des attitudes beaucoup plus positives chez les femmes. Comme dans les deux cohortes représentées par notre échantillon, environ 45% des étudiants sont des femmes, on ne peut évoquer l'influence d'un effet de minorité pour expliquer ce résultat. Ne disposant pas de données permettant une comparaison des attitudes des étudiantes en médecine avec celles d'autres femme appartenant au même contexte culturel, il est difficile d'infirmer ou de confirmer l'hypothèse d'une différence culturelle pour expliquer ce résultat. Cependant, au Québec comme ailleurs, le taux de consultation pour des problèmes psychologiques étant plus élevé chez les femmes, cette hypothèse semble peu plausible. Selon la recherche de F.N Pitts et coll.[14], les femmes médecins ont un taux de suicide plus élevé que leurs collègues masculins, et ce taux est quatre fois plus élevé que celui des femmes américaines en général. Waring[15] suggère que le taux élevé de tentatives de suicide et d'abus de drogues chez les médecins

▶ page 273

Une fois pour toutes...

piroxicam/pfizer

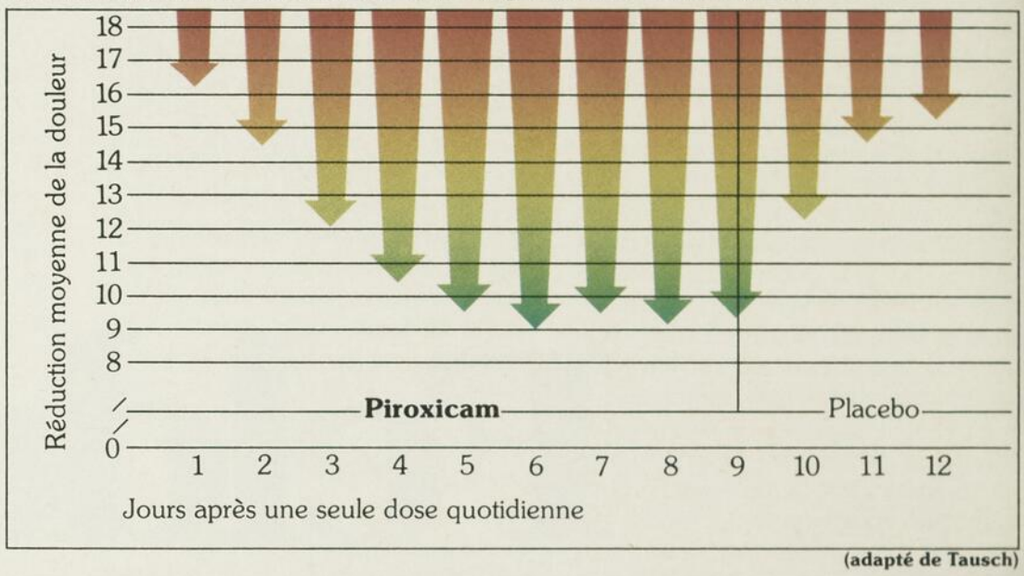
Feldene*



Feldene*, un antiarthritique

soulage la douleur rapidement

Réduit rapidement la douleur dans la polyarthrite rhumatoïde[1]



(adapté de Tausch)

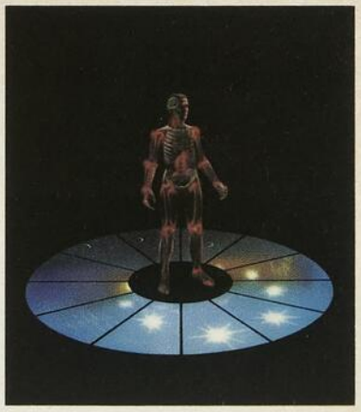
et offre en plus une excellente tolérance

Une étude portant sur plus de 1100 patients atteints d'arthrose a été effectuée dans huit pays européens par 156 omnipraticiens. Les évaluations globales des généralistes ont révélé une tolérance excellente ou bonne chez 92% des patients traités par le Feldene[2].

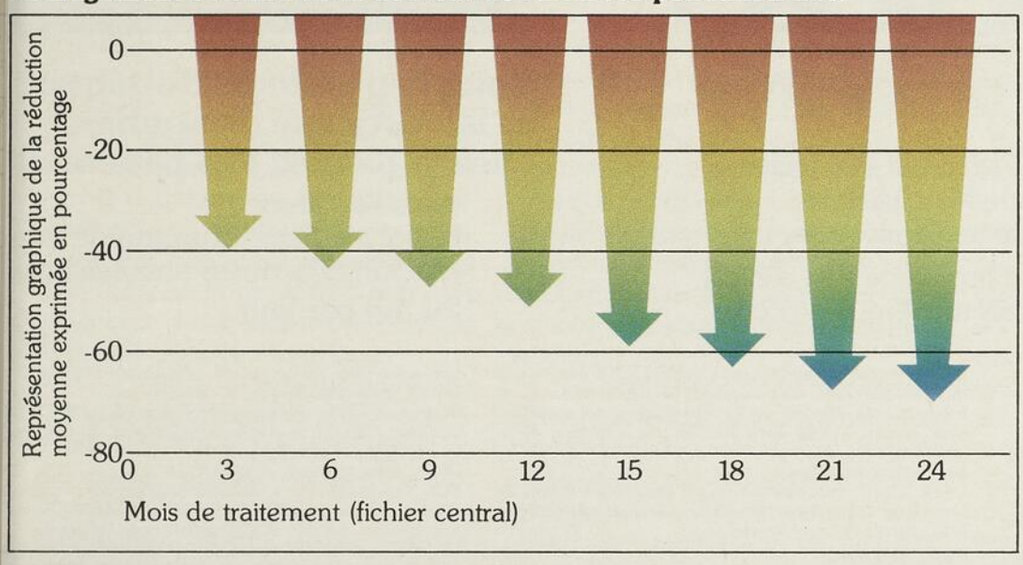
Maintenant inscrit dans
- *la Liste de médicaments du Québec*
- *le Ontario Drug Benefit Plan*
- *le Saskatchewan Prescription Drug Plan*

ettement différent,

et de façon soutenue,



Soulagement continu de la douleur de l'arthrose pendant 2 ans.



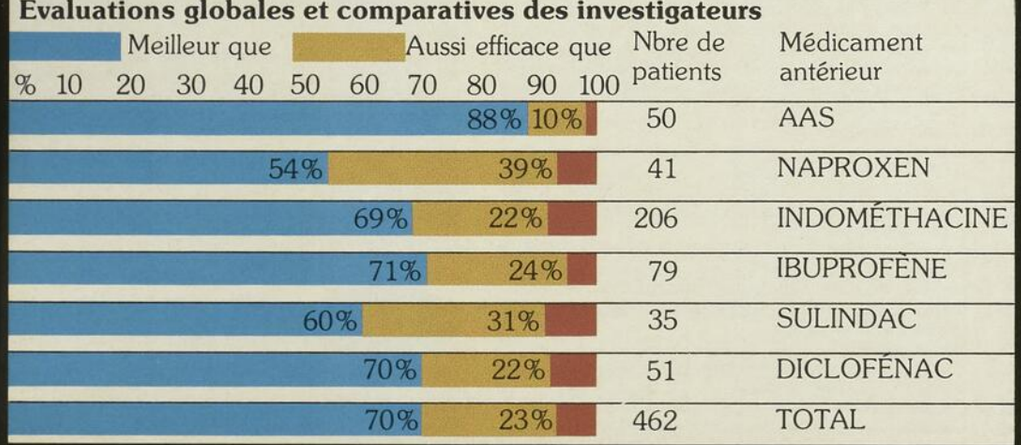
Le Feldene a produit une réduction marquée et continue de la douleur chez les patients atteints d'arthrose suivis pour une période allant jusqu'à deux ans.

Feldene*

unique en son genre

et une efficacité jugée supérieure à celle des agents utilisés auparavant[2].

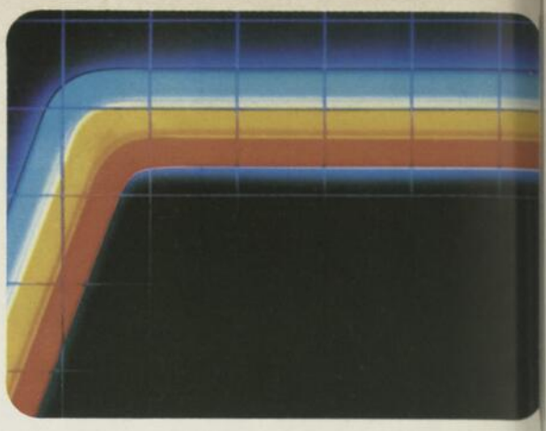
Évaluations globales et comparatives des investigateurs



Nbre de patients	Médicament antérieur
50	AAS
41	NAPROXEN
206	INDOMÉTHACINE
79	IBUPROFÈNE
35	SULINDAC
51	DICLOFÉNAC
462	TOTAL

À NOTER: au début de cette étude, on a substitué le Feldene à la médication antérieure. Au total, 462 sujets ont pu être évalués en ce qui a trait aux agents énumérés ci-contre. (Dessain et coll.)

Une fois pour toutes...



Feldene*

- ☐ possède un début d'action rapide et soulage la douleur continuellement;
- ☐ est hautement efficace dans le traitement tant initial qu'au long cours de l'arthrose, de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylarthrite ankylosante;
- ☐ offre une excellente tolérance et provoque peu d'effets secondaires, même lors d'un traitement au long cours.

Voici la posologie d'attaque et la posologie d'entretien chez la plupart des patients:

dans l'arthrose, la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite ankylosante, 20 mg par jour.

CLASSIFICATION PHARMACOLOGIQUE
Antiinflammatoire doté de propriétés analgésiques.

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE
Le FELDENE (piroxicam) est un antiinflammatoire non stéroïdien doté de propriétés analgésiques et antipyrétiques. Son mode d'action n'est pas entièrement connu. Le FELDENE (piroxicam) inhibe l'activité de la prostaglandine-synthétase. La réduction de la biosynthèse des prostaglandines qui en résulte peut expliquer en partie son action antiinflammatoire. Le FELDENE (piroxicam) n'agit pas par stimulation de l'axe hypophyso-surrénalien. Dans la polyarthrite rhumatoïde, l'efficacité de 20 mg de FELDENE (piroxicam) par jour s'est avérée semblable à celle de 4,5 g d'acide acétylsalicylique par jour. Le FELDENE (piroxicam) est bien résorbé après son administration orale. La rapidité et le taux de résorption ne sont pas influencés par l'administration de nourriture ni d'antiacides. L'administration d'une seule dose orale de 20 mg a produit des concentrations plasmatiques maximales en 4 heures environ. Chez l'homme, la demi-vie plasmatique est d'environ 45 heures. Lorsque le médicament est administré chaque jour, les concentrations plasmatiques augmentent pendant cinq à sept jours au cours desquels elles atteignent un état d'équilibre. Ces concentrations ne sont pas dépassées suite à l'ingestion quotidienne continue du médicament. Le FELDENE (piroxicam) est largement métabolisé. Moins de 5% de la dose quotidienne est excrété sous forme inchangée dans l'urine et les selles. L'hydroxylation du cycle pyridinique de la chaîne latérale avec glycuroconjugaison et élimination urinaire constitue le principal processus métabolique. Environ 5% de la dose est métabolisé et excrété sous forme de saccharine.
Au cours d'une période d'observation de quatre jours, vingt hommes en santé ont reçu 20 mg par jour de FELDENE (piroxicam) en une ou plusieurs prises; ils ont présenté beaucoup moins de pertes de sang dans les selles que dix témoins en santé qui recevaient 3,9 g d'acide acétylsalicylique par jour.

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

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

MISE EN GARDE
Usage durant la grossesse et la lactation
L'innocuité du FELDENE (piroxicam) n'a pas été établie durant la grossesse et l'allaitement; par conséquent, son usage n'est pas recommandé dans ces états. Nous ne savons pas si le FELDENE (piroxicam) traverse la barrière placentaire ni s'il est excrété dans le lait maternel.
Aucun effet tératogène n'a été observé au cours des études sur la reproduction chez les animaux. Chez les rates et les lapines qui ont reçu du FELDENE (piroxicam) durant la gestation, on a constaté une augmentation de la fréquence de dystocie, et la parturition a été retardée; chez la rate, il s'est aussi produit une inhibition de la lactation.
Usage chez les enfants
Le FELDENE (piroxicam) n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 16 ans parce que la posologie et les indications n'ont pas été établies.

PRÉCAUTIONS
On a signalé des cas d'ulcères gastro-duodénaux et des saignements gastro-intestinaux à la suite de l'administration de FELDENE (piroxicam). L'administration du médicament doit être surveillée attentivement chez les patients dont les antécédents révèlent une affection au niveau de la partie supérieure du tractus gastro-intestinal. Les effets secondaires gastro-intestinaux étant fonction de la dose, il ne faut pas administrer plus de 20 mg par jour. Il faut user de prudence lorsqu'on administre le FELDENE (piroxicam) aux patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique.
Comme les autres antiinflammatoires, le FELDENE (piroxicam) peut masquer les signes habituels d'une infection. Le FELDENE (piroxicam) diminue l'agrégation plaquettaire et prolonge le temps de saignement. Il faut tenir compte de ces effets chez les patients qui reçoivent des anticoagulants et tenir ces patients sous une stricte surveillance.
Interactions médicamenteuses
Les études chez l'homme ont révélé que l'administration concomitante de FELDENE (piroxicam) et d'acide acétylsalicylique n'a aucun effet d'importance clinique sur les concentrations plasmatiques de ces deux médicaments.
Le FELDENE (piroxicam) se lie fortement aux protéines; on peut donc s'attendre à ce qu'il déloge les autres médicaments qui se lient aux protéines. Le médecin doit suivre de près les besoins posologiques pour les anticoagulants coumariniques et les autres médicaments qui se lient fortement aux protéines lorsque ces médicaments sont administrés en même temps que le FELDENE (piroxicam).

EFFETS SECONDAIRES
Chez 1025 patients traités par le FELDENE (piroxicam), les effets secondaires gastro-intestinaux sont ceux qui ont été observés le plus souvent (17,3% des patients). Le traitement a dû être interrompu chez 3,9% des patients. Les effets secondaires les plus graves comprenaient les ulcères gastro-duodénaux (1,8%) et les saignements gastro-intestinaux (0,1%). Voici, en résumé, l'incidence des autres effets secondaires:
Gastro-intestinaux
Malaises abdominaux, 5,7%; flatulence, 5,2%; nausées, 4,8%; douleurs abdominales, 4,7%; malaises épigastriques, 4,1%; constipation, 3,8%; diarrhée, 3,2%; anorexie, 2,0%; vomissements, 1,0%; indigestion, 0,7%.
Système nerveux central
Étourdissements, 4,1%; céphalées, 4,1%; somnolence/sédation, 2,1%; autres (tous inférieurs à 1,0%): amnésie, anxiété, dépression, hallucinations, insomnie, nervosité, paresthésie, modification de la personnalité, tremblements et vertige.
Dermatologiques
Éruptions cutanées, 2,4%; prurit, 1,1%; autres (tous inférieurs à 1,0%): alopécie.
Génito-urinaires
Oedème, 2,7%; autres (tous inférieurs à 1,0%): dysurie, fréquence urinaire, hématurie, oligurie et ménorragie.
Oto-rhino-laryngologiques et ophtalmiques
Stomatite, 1,0%; autres (tous inférieurs à 1,0%): vision brouillée, irritation et gonflement des yeux, surdité, tinnitus, épistaxis et glossite.
Divers (tous inférieurs à 1,0%)
Difficultés respiratoires, douleurs thoraciques, hypertension, palpitations, tachycardie, hypoglycémie, sueurs, soif, frissons, rougeurs, augmentation de l'appétit.
Les modifications des paramètres de laboratoire observées au cours du traitement par le FELDENE (piroxicam) comprenaient une diminution de l'hémoglobine, de l'hématocrite, des plaquettes et de la numération des leucocytes; elles comprenaient aussi une élévation de l'azote uréique sanguin, de la créatinine, de l'acide urique et des enzymes hépatiques (LDH, ATGO, ATGP et phosphatase alcaline).

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

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

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

Monographie du produit fournie sur demande.

Bibliographie

1. Tausch, G. (1980), *Speed of onset and duration of action of piroxicam in patients with rheumatoid arthritis: a placebo-controlled study*, Dans *Piroxicam: A New Nonsteroidal Anti-inflammatory Agent*. Compte rendu d'un colloque tenu à Weisbaden, Allemagne le 4 septembre 1979. *Academy Professional Information Services, Inc.*, New York, pp. 22 à 27.
2. Dessain, P. et coll (1979), *Piroxicam in the treatment of osteoarthritis: a multicentre study in general practice involving 1218 patients*, *J. Int. Med. Res.*, 7, pp. 335 à 343.

Pfizer

Pfizer Canada Inc.
KIRKLAND (Québec)
H9J 2M5

*Préparé par Pfizer Canada Inc. (U.I.) F/JA/D1F
Pfizer Inc., propriétaire de la marque de commerce

soit lié à la réticence des médecins à demander de l'aide avant d'être désespérés. Les attitudes plutôt négatives des femmes dans notre échantillon face à une demande d'aide semblent donc d'autant plus inquiétantes. Il est à espérer que l'évolution positive de ces attitudes lors de la formation clinique chez les hommes, constatée par Klingfeld[3], s'effectuera également chez les femmes de notre échantillon.

Étant donné les attitudes peu favorables face à une demande d'aide psychologique observées dans notre échantillon, malgré une sensibilisation à la vulnérabilité des médecins par des cours théoriques en première année, il semble d'autant plus important de déterminer quelles caractéristiques pourraient être liées à ces attitudes. Ainsi des indices pour déterminer des groupes à risque plus élevé pourront éventuellement être trouvés.

Notre première hypothèse postulait une association positive d'une expérience d'aide psychologique avec des attitudes plus favorables envers une demande d'aide ; elle est confirmée par nos données. Fischer et coll.[4] considèrent cette association comme validation de leur échelle. D'autre part, l'accord ou le désaccord avec l'idée qu'on doit pouvoir résoudre ses problèmes seul (facteur 3) et la tolérance à la stigmatisation (facteur 4) ne semblent pas du tout liés à l'expérience d'une aide psychologique. Il semble donc qu'une expérience d'aide psychologique contribue essentiellement à reconnaître que des professionels peuvent apporter de l'aide, lorsqu'il s'agit d'un problème grave, et à valoriser une aide psychologique ; cependant, elle n'influence pas fondamentalement les attitudes face à tous les aspects impliqués dans une demande d'aide.

Nos résultats concernant la relation entre type de spécialité préférée et les attitudes étudiées ne confirment pas du tout ceux de Klingfeld et coll.[3] qui avaient trouvé une corrélation positive faible entre la préférence pour des spécialités où l'interaction avec le patient est particulièrement importante, regroupant médecine interne, obstétrique-gynécologie, pédiatrie, médecine familiale et psychiatrie et des attitudes plus positives. Notre deuxième hypothèse n'est donc pas confirmée. Cependant nos résultats ne peuvent pas être considérés comme concluants car, en deuxième année, la préférence pour une spécialité n'est pas du tout déterminée définitivement. Une enquête auprès des divers spécialistes serait nécessaire afin de confirmer ou d'infirmer ce résultat.

Tel que prévu (hypothèse 3), la capacité d'empathie est liée positivement à une plus grande ouverture face à une demande d'aide en général et également aux aspects décrits par les 1er et 4ème facteurs. La capacité de se mettre à la place de l'autre en comprenant ses émotions, tout en pouvant les distinguer de ses propres émotions, est associée à une plus grande valorisation d'une aide psychologique et à plus de tolérance face à la stigmatisation. Par ailleurs, la capacité d'empathie est considérée comme très importante pour une bonne relation patient-médecin et comme un facteur déerminant dans le processus thérapeutique[16]. Des cours spécifiques aidant à développer cette capacité sembleraient donc doublement valables.

Bien que le dogmatisme montre une correlation simple négative avec les attitudes mesurées par l'échelle totale, cette relation semble être indirecte puisque, contrairement à notre quatrième hypothèse, le résultat ajusté n'est plus significatif. Fischer et coll.[4] avaient trouvé une correlation entre l'autoritarisme, i.e. le fait d'être conventionnel, soumis aux supérieurs et rigide, et les attitudes face à une demande d'aide ; cependant ils n'ont déterminé que la correlation simple. D'autre part nos résultats indiquent que les étudiants plus dogmatiques, i.e. moins réceptifs à de nouvelles idées et ayant des attitudes plus autoritaires, semblent avoir une tendance à croire que l'on doit pouvoir résoudre ses problèmes seul (facteur 3). Un niveau de dogmatisme plus élevé pourrait donc augmenter le risque de ne pas demander de l'aide.

Des attitudes ouvertes envers les aspects relationnels et émotionnels dans la pratique médicale ne semblent pas non plus liées dans le sens prévu (cinquième hypothèse) aux attitudes face à une demande d'aide, car aussi bien les étudiants qui semblent accorder très peu d'importance à es aspects que ceux qui reconnaissent leur importance semblent avoir des attitudes plus favorables face à une demande d'aide. Cette relation curviligne entre les deux types d'attitude est très difficile à expliquer.

L'âge semble jouer un rôle important dans la variation des attitudes étudiées, les étudiants plus âgés ayant des attitudes plus positives. Ce sont surtout les étudiants âgés de 18 et 19 ans qui se distinguent par des attitudes beaucoup plus négatives des deux autres groupes (20 ans et 21 à 30 ans), ces derniers ayant des attitudes très semblables. Dans notre échantillon, l'âge est fortement corrélé avec le niveau d'instruction (r : 0,55) puisque les étudiants plus âgés ont une formation dans un autre domaine avant d'entrer en médecine. Seulement pour le facteur I (valorisation d'aide psychothérapeutique), le fait d'avoir eu une formation universitaire dans un autre domaine avant d'entrer en médecine, semble associé à des attitudes plus positives, l'âge ne jouant aucun rôle. Les résultats des prochains follow-up (vers la fin de la 3ème et 5ème année) devront nous permettre de mieux comprendre cette relation entre l'âge et les attitudes étudiées et l'importance relative du niveau d'instruction. Il semblerait que ce soit autour de l'âge de 20 ans que ces attitudes changent le plus puisque Fischer et coll.[13] et Klingfeld et coll.[3] n'ont pas trouvé de différence selon l'âge ; les échantillons des premiers auteurs ayant moins de 20 ans, celui des deuxièmes plus de 20 ans. Selon cette hypothèse, on ne pourrait donc pas s'attendre à ce que les attitudes étudiées évoluent d'une façon positive avec l'âge.

En ce qui concerne la relation entre des caractéristiques de personnalité et les attitudes étudiées, il est surprenant que le facteur B, indiquant le niveau d'intelligence, soit associé à ces attitudes. Comme on peut supposer que tous les étudiants en médecine ont de bonnes habiletés générales, la relation entre un score plus élevé pour ce facteur et des attitudes plus positives face à une demande d'aide psychologique est probablement davantage basée sur l'importance de la pensée abstraite versus une pensée plus concrète puisque ce facteur décrit également cette dimension. Ceci semble d'autant plus plausible que les caractéristiques sensible, doux, imaginatif dans sa vie intérieure, goût artistique (pôle positif du facteur I) montrent également une association positive avec des attitudes plus favorables envers une demande d'aide psychologique ; les attitudes plus négatives sont associées à un tempérament plus réaliste et pratique. La caractéristique de personnalité qui semble le mieux expliquer la variation dans les attitudes étudiées est décrite par le facteur Q_4, indiquant une opposition entre une forte et faible tension nerveuse ; une tension nerveuse plus importante étant associée à des attitudes plus négatives face à une

demande d'aide psychologique telle que décrite par l'échelle totale et également envers divers aspects d'une telle demande décrite ici par les quatre facteurs considérés. Bien que cette tension nerveuse implique aussi une certaine anxiété, l'anxiété en tant que telle (évaluée par une échelle spécifique) ne semble pas liée aux attitudes étudiées, sauf en ce qui concerne la valorisation d'une aide psychothérapeutique (facteur I), mais ce sont les étudiants les plus anxieux qui semblent valoriser le plus un aide psychothérapeutique. Un certain niveau d'anxiété favoriserait donc une plus grande ouverture pour une demande d'aide, tandis qu'un niveau d'excitation et de tension relativement élevé aurait plutôt un effet inverse et se manifesterait peut-être plutôt par une fuite dans le travail.

Par ailleurs, le niveau de stress aigu se traduisant par des malaises physiques et des symptômes de dépression (ces indices étant basés sur l'échelle de Langner) ne semble pas associé aux attitudes face à une demande d'aide psychologique. Ce résultat semble indiquer que le degré de stress, vécu à un moment donné, joue un rôle moins important pour ces attitudes que des traits de personnalité. Puisque ce résultat pourrait signifier que les attitudes face à une demande d'aide sont relativement stables, leur variation étant dépendante de traits de personnalité plutôt que de problèmes aigüs, il serait possible d'identifier plus facilement des groupes à risque élevé dans le sens d'une réticence à une demande d'aide ; il serait cependant important de vérifier ce résultat en utilisant une mesure plus sensible de problèmes aigüs.

Les attitudes face à une demande d'aide psychologique professionnelle dépendent d'un grand nombre de facteurs. Puisque plusieurs recherches[17,18] ont mis en évidence un lien étroit entre l'appartenance à une classe sociale donnée et la demande d'aide pour des problèmes psychologiques, les gens appartenant aux classes moins favorisées étant moins ouverts aux aspects psychologiques et consultant moins pour une aide psychothérapeutique, il semblait important de contrôler les variables d'origine sociale dans l'analyse de la variation de ces attitudes. Par contre, nos résultats semblent confirmer ceux de Fischer et coll.[13] qui indiquaient que le niveau d'instruction soit plus important que l'origine sociale.

Les variables considérées dans notre modèle d'analyse semblent pertinentes pour expliquer la variation de ces attitudes et nos résultats indiquent que ce sont des caractéristiques de personnalité, donc des variables relativement stables qui semblent corrélées avec les attitudes face à une demande d'aide psychologique ; notamment une tension nerveuse faible, le fait d'être sensible, une capacité d'empathie élevée et la tendance à avoir une pensée abstraite semblent liés à des attitudes plus positives. De plus, un âge plus élevé fortement correlé avec un niveau d'instruction plus élevé semble associé à des attitudes plus favorables.

Il serait cependant indispensable d'investiguer l'importance relative d'autres variables telles que le "foyer de contrôle" (échelle de Rotter) puisque Fischer et coll.[4] avaient trouvé une corrélation simple importante entre le fait de se sentir maître de sa vie (contrôle interne) et des attitudes plus favorables face à une demande d'aide. Nos résultats suggèrent néanmoins que la capacité d'empathie est associée positivement à une plus grande ouverture face à une demande d'aide psychologique ; cette capacité étant de plus considérée comme importante au niveau des relations patient-médecin[16], elle devrait d'autant plus ne pas être négligée lors de la sélection des candidats à l'entrée en médecine et être développée par des programmes spécifiques lors de formation médicale. Il pourrait en résulter un mieux-être des patients et des médecins eux-mêmes.

remerciements

L'auteur tient à remercier tous les étudiants qui ont particpé à cette recherche.

summary

Physician's rate of psychiatric problems being relatively high and given the difficulty of primary prevention, a better understanding of attitudes toward seeking professional psychological help seems important. By investigating the variation in these attitudes taking into account different characteristics (personality traits, level of stress, specialty, etc...) it might be possible to determine high risk groups in terms of reluctance to seek psychological help ; eventualy new ways could be found to influence these attitudes.

In our sample of 161 second year medical students, students of both sex seem to have only slightly positive attitudes toward seeking professional psychological help. The following characteristics seem to be linked to more negative attitudes : higher nervous tension, tendency to be practical, realistic minded, low capacity for empathy and less than 20 years of age.

bibliographie

1.Shortt S.E.D. :
Psychiatric illness in physicians. Can. Med Ass. J., 1979 ; 121 : 283-288.

2.Bittker T.E. :
Reaching out to the depressed physician. JAMA, 1976 ; 236 (15) : 1713-1716.

3.Klingfeld M. ; Hoffman, K.I. :
Medical student attitude toward seeking professional psychological help. J. Med Educ., 1979 ; 54 : 617-621.

4.Fischer E.J. Turner J.L. :
Orientations to seeking professional help : development and research utility of an attitude scale. J. Consult. Clin. Psychol., 1970 ; 35 (1) : 79-90.

5.Overall J.E., Klett L.J. :
Applied multivariate analysis. New York : McGraw-Hill, 1972.

6.Rokeach M. :
The open-closed mind. Basic Books, New York, 1960.

7.Cattell R.B., Eber H.W. :
Handbook for the Sixteen Personality Factor Questionnaire. Champaign III, Institute or Personality and Ability Testing, 1957.

8.Chevrier J.M. :
Questionnaire de personnalité en seize facteurs (IPAT Test 16 P.F.). Institut de Recherches Psychologiques Inc., Montréal 1962.

9.Parlow J., Rothman A. :
ATSIM : a scale to measure attitudes towards social issues in health care. J. Med. Educat. 1974 ; 49 (4) : 385-387.

10.Hogan R. :
Development of an empathy scale. J. Consult. Clin. Psychol., 1969 ; 33 : 307-316.

11.Chevrier J.M. :
Echelle d'anxiété IPAT. Institut de Recherches Psychologiques Inc., Montréal 1962.

12.Langner T.A. :
Twenty-two item screening Score of Psychiatric symptoms indicating impairment. J. Health Soc. Behavior, 1962 ; 3 : 269-276.

13.Fischer E.H., Cohen S.L. :
Demographic correlates of attitude toward seeking professional psychological help. J. Consult. Clin. Psychol. 1972 ; 39 (1) : 70-74.

14.Pitts F.N., Schuller A.B, Rich Ch.L., Pitts A.F. :
Suicide among U.S. Woman physicians 1967-1972. Amer J. Psychiatr. 1979 ; 136 (5) : 694-696.

15.Waring E.M. :
Medical Professionals with emotional illness : a controlled study of the hazards of being a "special patient". Psychiat. J. Univ. Ottawa, 1977 ; 11 (4) : 161-164.

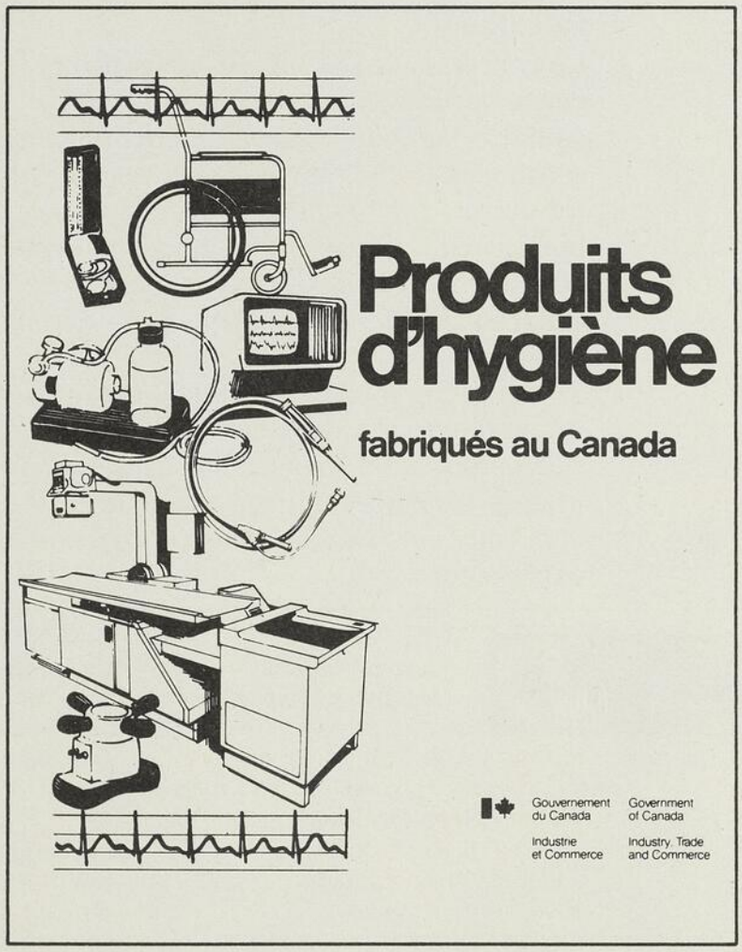
16.Poole A.D., Sanson-Fischer R.W. :
Understanding the patient : a neglected aspect of medical education. Soc. Sci. Med., 1979 ; 13A : 37-43.

17.Redlich F.C., Hollingshead A.B., Bellis E. :
Social class differences in attitudes towards psychiatry. Amer. J. Orthopsych., 1955 ; 25 : 60-70.

18.Brill N.O. ; Storrow H.A. :
Social class and psychiatric treatment. Arch. Gen. Psychiat., 1960 ; 3 : 340-344.

Le voici!

Un manuel de référence facile pour les produits de santé fabriqués au Canada.



Lorsque vous achetez des produits de santé, votre souci principal est naturellement leur haute fiabilité et qualité. Et, bien sûr, un prix concurrentiel.

De plus, toutes choses étant égales, vous préférez sans doute acheter des produits fabriqués au Canada.

Pour vous aider à identifier et à localiser les manufacturiers canadiens, le ministère de l'Industrie et du Commerce a publié un annuaire de produits de santé fabriqués au Canada.

Il s'agit d'un système de référence facile qui vous permettra de repérer les manufacturiers canadiens de quelques 1,500 produits. Vous y trouverez les noms, adresses, contacts, numéros de téléphone, et détails pertinents d'environ 300 compagnies.

Ces entreprises sont toutes dédiées à la fabrication de produits et d'équipements médicaux et hospitaliers de haute fiabilité et efficacité. Elles combinent à leur expertise l'excellence de leur service et de leur livraison. En fait, plusieurs de ces compagnies transigent au niveau international et sont prêtes à coter sur des commandes pour fin d'exportation.

Disponible dans les deux langues officielles, l'Annuaire est distribué gratuitement aux hôpitaux, maisons de santé, professionnels, associations, et autorités provinciales de santé à travers le Canada.

Cet Annuaire est indispensable à toute personne qui doit choisir et acheter des produits de santé pour son entreprise.

Pour en obtenir des copies, veuillez communiquer avec l'un des onze (11) bureaux régionaux du ministère de l'Industrie et du Commerce, ou avec l'un de ses quatre-vingt-onze (91) postes de commerce outre-mer. Ou écrivez à:

Division des Produits de Santé
Section Produits Chimiques (44)
235 rue Queen
Ministère de l'Industrie et du Commerce
Ottawa, Ontario, Canada K1A 0H5

Government of Canada / Gouvernement du Canada
Industry, Trade and Commerce / Industrie et Commerce

Canada

Les unités de soins palliatifs : une nouvelle approche chez les malades en phase terminale

S. Stachenko[1], Y. Whittaker[2] et W. Spitzer[3]

Résumé

Le concept sous-jacent aux soins palliatifs est bien mis en évidence par le dicton : "guérir quelquefois, soulager souvent, réconforter toujours". Dans un environnement approprié, doté d'une équipe multidiscplinaire, les soins palliatifs peuvent procurer un réconfort pour le malade terminal, ainsi qu'un support aux besoins de la famille. Des études récentes démontrent un impact positif sur les besoins psychologiques de ces malades, un meilleur contrôle de leur douleur, ainsi qu'une meilleure adaptation de la famille.

Toutefois, la plupart des études actuelles manquent de rigueur scientifique, afin de déterminer avec certitude s'il existe un bénéfice ou non pour les malades dans les unités de soins palliatifs. Malgré les études qui suggèrent un effet positif, il reste encore à confirmer ces résultats dans un contexte expérimental ou quasi expérimental.

Depuis quelques années, plusieurs unités de soins palliatifs ont vu le jour, tout particulièrement aux U.S.A. et en Angleterre. Au Québec, l'hôpital Royal Victoria et l'hôpital Notre-Dame ont lancé le mouvement avec l'instauration de leurs unités de soins palliatifs, en 1975 et 1979 respectivement.

Toutes ces unités ont la même philosophie de base, mais peuvent se différencier au niveau de leur organisation. Le terme "unité de soins palliatifs" suggère une unité rattachée à l'hôpital et au système de soins déjà existant alors que le terme "hospice" indique une institution séparée et autonome que l'on retrouve particulièrement en Angleterre. Les deux types de services ont la même approche face au malade. Tout d'abord, l'accent est mis sur le soulagement et la qualité de vie du malade en phase terminale. L'ancien dicton "le médecin doit guérir parfois, soulager souvent, réconforter toujours" est respecté. Une équipe multidisciplinaire subvient aux multiples besoins du malade et est disponible 24 heures par jour. En outre, les bénévoles assurent une présence indispensable qui vient s'ajouter aux efforts des professionnels. Le support de la famille du malade joue aussi un rôle important dans ces unités.

Le concept des soins palliatifs est relativement nouveau. Il a commencé en Angleterre avec la mise sur pied de ce type d'unité à l'hospice St. Christopher, en 1960, par Cicely Saunders. Au début, l'idée n'était pas comprise mais, depuis quelques années, plusieurs groupes ont su réaliser des projets dont l'idée principale était d'améliorer la qualité des derniers moments du malade. Dans les unités de soins palliatifs, on retrouve surtout des malades atteints d'un cancer en phase terminale. Toutefois, certains malades souffrant de maladie chronique à un stage avancé peuvent aussi y être admis.

Les principes ayant amené le développement des soins palliatifs sont de plus en plus acceptés. Dans la littérature, il y a quelques études que nous allons mentionner, qui ont porté sur l'effet psychologique et sur le contrôle de la douleur et des symptômes chez les

1) M.D., C.C.F.P., Fellow au Centre Kellogg, Hôpital Général de Montréal, Montréal.
2) R.M., M.H.Sc., DIP. M.E.D., PUB. HLTH. MSG. DIP., F.C.M.A Professeur en nursing communautaire, Lincoln University of Health Sciences, Melbourne, Australia.
3) M.D., M.H.A., M.P.H., C.C.F.P.(C), Professeur et Directeur, Centre Kellogg, Hôpital Général de Montréal, Université McGill, Montréal.

Tirés à part

Dr Sylvie Stachenko, Centre Kellogg d'études supérieures en soins de première ligne, Hôpital Général de Montréal, 1650, avenue Cedar, Montréal, P.Q., H3G 1A4.

malades en phase terminale dans ce type d'unité.

Impact psychologique

Le malade en phase terminale est presque toujours conscient que sa mort est imminente. Selon Kubler Ross[1], le patient souffrant d'une maladie terminale passe par une série d'ajustements psychologiques. Cela inclut la négation, la colère, le marchandage, la dépression et, finalement, l'acceptation de son sort. L'état de santé du patient se détériore et il doit s'ajuster au changement de son image corporelle, à une diminution de ses capacités physiques et mentales ainsi qu'à la perte de son travail et de son autonomie. Son insécurité et son incertitude deviennent des sources importantes d'anxiété. Il a peur d'être seul, de ne pas être écouté ou de manquer de support. Des questions d'ordre métaphysique, telles que la peur de l'inconnu et le sens véritable de la vie, demeurent importantes. Le patient a donc besoin d'un milieu réconfortant.

Un des objectifs majeurs de ces unités de soins palliatifs est d'alléger ce sentiment d'isolation que ressent le patient. La présence d'une équipe de professionnels et para-professionnels qui savent écouter, un environnement plaisant et la possiblité de divertissements sont autant de facteurs qui peuvent diminuer le stress du malade en phase terminale.

Buckingham[2], dans une étude où il jouait le rôle d'un patient atteint d'un cancer du pancréas, confirme que le malade en phase terminale ressent le besoin d'être considéré comme une personne à part entière. De plus, il observe que l'environnement des hôpitaux est tel que ce n'est plus la personne qui est traitée mais la maladie. Le patient est dépersonnalisé, il n'a qu'un rôle à jouer, celui du malade. La communication entre le personnel hospitalier et le patient reste impersonnelle et manque souvent de continuité.

Dans une autre étude, Buckingham[3] a évalué l'impact psychologique des unités de soins palliatifs sur le patient. Il conclut que les malades, dans ces unités, telle que l'hospice de New Haven au Connecticut, étaient moins anxieux et dépressifs que ceux qui étaient hospitalisés dans les unités traditionnelles. D'autres études faites par Parkes[4], Hinton[5], Mount[6] confirment ces résultats

Contrôle de la douleur

La souffrance physique et la douleur sont des problèmes majeurs chez les malades atteints d'un cancer en phase terminale. Lamerton[7] a démontré qu'en Angleterre 1/5 des patients hospitalisés pour un cancer terminal souffraient de douleur intense.

Par contre, une étude menée par Parker[8], à l'hospice St. Christopher en Angleterre, révèle que, sur 1500 patients admis souffrant de douleur intense, 99% d'entre eux ont pu être soulagés. Il considère donc que la douleur du malade en phase terminale est mieux contrôlée dans une unité de soins palliatifs que dans le milieu hospitalier.

D'autres études[9] démontrent que la perception de la douleur est influencée par divers facteurs psychologiques tels que les multiples soucis financiers et familiaux, l'appréhension de la mort et la peur du défigurement.

Saunders[10], évoquant la souffrance des malades en phase terminale, parle de "douleur totale" pour souligner son aspect multidimensionnel. Elle affirme que la douleur ne peut être contrôlée que dans un contexte où l'on s'attaque aux multiples facettes de la douleur, soit physique, sociale, psychologique ou spirituelle. Selon elle, il est primordial de reconnaître l'importance du soulagement de la douleur chez le malade en phase terminale. Si elle n'est pas contrôlée, la douleur peut créer un cercle vicieux. L'anticipation de la douleur provoque alors l'anxiété, la dépression et l'insomnie qui augmentent la douleur physique. Les patients ne voient donc pas la fin du cauchemar tant que la douleur persiste.

Ainsi, le traitement de la douleur devra être de l'anticiper et de la prévenir plutôt que de simplement la traiter. Mount, Ajemian et Scott[11] ont décrit le but du traitement pour la douleur comme suit : "Il faut déterminer la cause de la douleur, prévenir la douleur plutôt que de la traiter, effacer la mémoire de la douleur, restaurer un état de conscience adéquat, et faciliter l'administration du traitement".

Bien qu'il y ait une panoplie de traitements non pharmacologiques pour soulager la douleur, l'approche pharmacologique est la plus souvent utilisée dans les unités de soins palliatifs. L'efficacité du traitement analgésique est déterminée par son dosage précis et son administration régulière.

L'emploi des narcotiques a été un sujet très controversé dans le passé. Toutefois, le mélange de Brompton est utilisé en Angleterre depuis longtemps et a fait progressivement son apparition en Amérique à partir de 1973. Melzack, Ofiesh et Mount[12] ont démontré son efficacité chez les malades en phase terminale. A l'hôpital Royal Victoria, le mélange contient 10 mg de morphine, 10 mg de cocaïne, 2.5 cc de 95% à 98% d'alcool éthylique, 20 cc de chloroforme et 5 mg de phénothiazine (à cause de son effet anti-émétique).

Une étude récente de Melzack[13] suggère que ce mélange est plus efficace chez les malades en phase terminale dans les unités de soins palliatifs, qu'il ne l'est chez les patients hospitalisés dans les unités traditionnelles. Ceci confirme l'idée que la perception de la douleur n'a pas seulement une dimension sensorielle, mais est influencée par des facteurs de l'environnement. Les unités de soins palliatifs représenteraient une fois de plus un milieu plus approprié pour contrôler la douleur chez les malades en phase terminale.

Contrôle des symptômes

La majorité des malades en phase terminale souffrent de nausée, de dysfonction intestinale, d'insomnie, de fractures pathologiques et d'inappétence. Avant tout, les soins palliatifs veulent apporter un soulagement à ces symptômes et ce sont les soins médicaux et plus particulièrement les soins infirmiers qui sont essentiels à ce contrôle. Les symptômes peuvent varier et, à cet égard, les soins palliatifs diffèrent des soins chroniques où le patient se plaint toujours du même mal. Soulager la détresse du patient peut impliquer plusieurs activités allant d'une écoute attentive au massage, à l'application de la chaleur, à l'exercice, au changement de position et à l'usage de médicaments. Ainsi, l'équipe multidisciplinaire de soins palliatifs se composant d'un(e) physiothérapeute, d'une infirmière, d'un(e) psychologue, de volontaires, d'un(e) thérapeute musicale pourrait apporter un meilleur soulagement des symptômes du patient.

Impact sur la famille

Les unités de soins palliatifs offrent des services non seulement au patient mais à la famille entière. Dès l'admission du malade à l'unité, la famille est encouragée à participer à des réunions avec le personnel pour aider à

résoudre les problèmes d'adaptation face au décès possible du patient.

Le personnel reste constamment disponible pour des entrevues individuelles avec les membres de la famille. De plus, la famille peut s'impliquer dans les soins à donner au malade et aussi passer la nuit avec celui-ci. Après le décès du patient, le personnel reste en contact avec la famille pour lui offrir le support nécessaire.

Il est maintenant reconnu que la période de chagrin serait une période de vulnérabilité psychologique, physique et sociale et, par conséquent, la morbidité est souvent accrue dans la famille du patient décédé. En effet, certaines études[14,15] démontrent qu'il existe une association entre la période de chagrin et certaines maladies mentales et physiques. On a noté, en particulier, une augmentation du taux de mortalité chez les membres de la famille durant la première année suivant le décès du patient[16]. Ceci serait secondaire à une augmentation de l'incidence de thromboses coronariennes particulièrement chez les veuf(ve)s au-dessus de 55 ans[17]. Il y a aussi une détérioration de la santé générale chez les veuf(ve)s et une augmentation du nombre de consultations chez leur médecin durant les 18 mois suivant le décès[18]. De plus, la présence d'un support durant les premières semaines après le décès réduirait la morbidité[19] dans la famille du malade. Il semble donc fort probable que les unités de soins palliatifs pourraient aussi diminuer le taux de morbidité dans la famille du patient décédé.

Conclusion

A ce jour, l'évidence semble fortement suggérer que le concept sous-jacent aux soins palliatifs est un concept valable. Toutefois, plusieurs études sont sous forme d'anecdotes telle que celle de Buckingham[2]. D'autres études plus rigoureuses et élaborées, telle que celle de Mount[6], portent sur un trop petit échantillon de patients et de parents pour être valides. D'autres études, encore, souffrent de différence sociodémographique entre le groupe de patients et le groupe contrôle telle que l'étude de Buckingham[3]. Ainsi, il est fort difficile de généraliser quant à l'efficacité des unités de soins palliatifs à partir des études mentionnées plus haut.

Pourtant, ces unités gagnent beaucoup en popularité et d'innombrables unités de soins palliatifs continuent à voir le jour. Il est donc important d'évaluer soigneusement l'impact de ces unités sur les patients et sur la famille avant de proposer les unités de soins palliatifs comme meilleure alternative. A date, quelques études aux États-Unis sont actuellement en cours pour évaluer, dans un contexte expérimental, l'impact des unités de soins palliatifs sur le patient et sur sa famille.

De toute façon, si le mouvement des soins palliatifs doit se poursuivre dans le contexte actuel de notre système de santé, il faudrait un changement radical de nos attitudes paternalistes et traditionnelles. Notre système de soins est trop axé sur le besoin de guérir à tout prix et enlève souvent la possibilité au patient de mourir avec dignité. Il semble que, pour le bénéfice du patient, il y aurait un net avantage à relâcher notre arsenal thérapeutique. Malheureusement, subvenir aux besoins émotifs du patient en phase terminale est souvent difficile car cela réveille nos propres anxiétés.

summary

The concept underlying palliative care is, in fact, an old one as witnessed by the adage "to cure sometimes, to relieve often, to comfort always". In part, the emphasis in palliative care lies in providing overall comfort for the dying patient in an appropriate environment supported by a multidisciplinary team and supportive understanding of the needs of the patient's family. Recent studies suggest positive impact on psychological well-being of terminal patients as well as better pain and symptom control and positive impact on family adjustment.

All studies published to date, however, lack the scientific rigour that is required to declare unequivocal benefit to patients in palliative care units. Presents justified favourable impressions need to be confirmed by experiments preferably by randomized controlled trials or other rigourous evaluation.

bibliographie

1.Kubler-Ross E. :
On Death and Dying. New York, MacMillan, 1970.

2.Buckingham RW. III, Lack SA, Mount BM et coll. :
Living with the dying : use of the techniques of participant observation. Can. Med. Ass. J. 1976 ; 115 : 1211.

3.Buckingham RW., III :
Evaluation of the Hospice Home Care Program. Unpublished doctoral dissertation, 1977.

4.Parkes C.M. :
Terminal Care : Evaluation of inpatient service at St. Christopher's Hospice. Part 1 — views of surviving spouse on the effects of the service on the patient. Post Grad, Med. J., 1979 ; 55 : 517.

5.Hinton J. :
Comparison of places and policies for terminal care. Lancet, 1979 ; 29-32 (6 janvier).

6.Mount B.M. :
Report Pilot Project (January 75 - January 77). Palliative Care Services. Royal Victoria Hospital, Montreal, p. 319, January-June, 1976.

7.Lamerton R. :
Care of the Dying. Priority Press Limited, 1973.

8.Parker R. :
Hospice : Creating New Models of Care for the Terminally I11. New York Association Press. p. 89, 1977.

9.Jeans M.C. :
A Philosophy Toward the Approach to Pain Control in Patients with Cancer. Keynote Address : Symposium : Nursing Management of the Cancer Centre. New York, May 23, 1980.

10.Saunders C.M. :
The Management of Terminal Illness. London, Hospital Medicine Publications, 1967.

11.Mount B.M., Ajemian I, Scott J.F. :
Use of the Brompton mixture in treating the chronic pain of malignant disease. Can. Med. Ass. J., 1976 ; 115 : 122.

12.Melzack R., Ofiesh J.G., Mount B.M. :
The Brompton mixture : effects on pain in cancer patients. Can., Med. Ass. J., 1976 ; 115 : 125.

13.Mount B.M., Melzack R., MacKinnon K.J. :
The manageent of intractable pain in patients with advanced malignant disease. J. Urol., 1978 ; 120 : 720.

14.Parker C.M. :
Recent bereavement as a cause of mental illness. Brit. J. Psychol., 1964 ; 110 : 198.

15.Knapp P.M., Nemetz S.J. :
Acute bronchial asthma : 1. concomitant depression and excitement and vried antecedent pattern in 406 attacks. Psychom. med., 1960 ; 22 ; 42.

16.Rees W.D., Luthins S.G. :
Mortality of bereavement. Brit. Med. J., 1967 ; 4 : 13.

17.parker C.M., Benjamin B., Fitzgerald R.G. :
Broken heart : a statistical study of increased mortality among widows. Brit. Med., J., 1969 ; 1 : 740.

18.Parkes C.M. ;
Effects of bereavement on physical and mental health — a study of the medical records of widows. Brit. Med., J., 1964 ; 2 : 274.

19.Parkes C.M. :
Bereavement : Studies of Grief in Adult Life. London, Tavistock Publications, 1972.

Ⓟ Voltaren®

Guide Thérapeutique Concis
Ⓟ **VOLTAREN®**
(diclofénac sodique)

Effets
Le diclofénac sodique est un agent anti-inflammatoire non stéroïdien doué de propriétés analgésiques et antipyrétiques. Son mode d'action n'est pas entièrement élucidé, toutefois, il n'agit pas à travers l'axe hypophyso-surrénal. Le diclofénac sodique inhibe la synthèse des prostaglandines en interférant dans l'action de la prostaglandine-synthétase. Cet effet inhibiteur pourrait expliquer en partie ses actions.
Il existe une étroite corrélation entre certaines réactions fébriles et l'augmentation des taux de prostaglandines dans le cerveau. Le diclofénac (0,5 mcg/ml) diminue la formation des prostaglandines E_2 qui est en parallèle avec l'antipyrèse, mais il ne provoque pas d'hypothermie chez l'animal afébrile.
Du point de vue de son efficacité clinique, une dose de 75 mg de diclofénac produit un effet semblable à 3,6 g d'acide acétylsalicylique.
Chez l'homme, une dose orale de diclofénac sodique est rapidement et presque entièrement absorbée et distribuée dans le sang, le foie et les reins. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en moins de 1,5 heure après l'ingestion. Vu que la cinétique du diclofénac sodique n'est pas un type de réaction de premier ordre, il n'est pas possible de calculer sa demi-vie apparente. Le diclofénac sodique se lie fortement à l'albumine sérique. Toutefois, les taux plasmatiques du diclofénac seront réduits chez un patient qui prend simultanément des salicylates. Chez l'homme, le diclofénac est excrété principalement par les reins (40 à 60%), son principal métabolite étant un conjugué du dérivé hydroxylé.

Indications et usage clinique
Le VOLTAREN (diclofénac sodique) est indiqué pour le traitement symptomatique de l'arthrite rhumatoïde et de l'ostéo-arthrite sévère, y compris l'arthrose de la hanche.

Contre-indications
Le VOLTAREN (diclofénac sodique) est contre-indiqué chez les patients dont l'anamnèse révèle une affection inflammatoire active ou récente du tractus gastro-intestinal comme par exemple un ulcère gastro-duodénal, une gastrite, une entérite régionale ou une colite ulcéreuse.
Le VOLTAREN est contre-indiqué chez les patients qui ont manifesté une hypersensibilité au médicament. Puisqu'une sensibilité croisée a été démontrée, le VOLTAREN ne doit pas être administré aux patients chez qui l'acide acétylsalicylique ou les autres agents anti-inflammatoires non stéroïdiens ont provoqué de l'asthme, de la rhinite ou de l'urticaire.

Mise en garde
Usage durant la grossesse et l'allaitement
La sûreté du VOLTAREN (diclofénac sodique) n'a pas été établie durant la grossesse et l'allaitement et par conséquent son usage n'est pas recommandé dans ces états. Dans des études de la reproduction chez des rates, des lapines et des souris, on a constaté que l'administration du diclofénac sodique avant et après le début de l'accouchement avait prolongé la période de gestation et d'accouchement. Des résultats similaires ont été observés avec d'autres agents anti-inflammatoires non stéroïdiens. L'évidence suggère que cet effet pourrait être dû à une diminution de la contractilité utérine résultant de l'inhibition de la synthèse des prostaglandines.
Le diclofénac sodique traverse facilement la barrière placentaire. Chez une patiente qui suivait un traitement prolongé avec le VOLTAREN à une dose quotidienne de 150 mg, les taux mesurés dans le lait maternel étaient de 100 ng/ml. Par extrapolation, un enfant de 4 à 5 kg qui consomme un litre de lait maternel par jour absorberait moins de 0,03 mg/kg/jour de VOLTAREN.
Usage chez les enfants
Le VOLTAREN n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 16 ans puisque sa sécurité et son étendue posologique n'ont pas été établies dans ce groupe d'âges pédiatriques.

Système nerveux central
On a signalé les effets suivants à la suite d'un traitement avec le VOLTAREN: céphalées, étourdissements, sensations de tête légère et confusion mentale. Les patients qui éprouvent ces symptômes doivent être mis en garde contre la conduite d'une automobile ou de machines dangereuses.

Précautions
Vu qu'on a déjà observé des effets secondaires gastro-intestinaux avec le VOLTAREN (diclofénac sodique) on recommande la prudence lorsque administré à des patients ayant des antécédents d'ulcère gastro-duodénal, de mélèna ou d'affections gastro-intestinales. Il faut bien peser les avantages par rapport aux risques avant d'utiliser ce médicament chez ces patients. (Voir les sections CONTRE-INDICATIONS et RÉACTIONS INDÉSIRABLES.)
Les patients souffrant d'épilepsie, de la maladie de Parkinson ou de psychoses exigent une surveillance toute spéciale.
On doit faire des examens périodiques du système hématopoïétique chez les patients qui suivent un traitement prolongé avec le VOLTAREN, vu qu'il s'est déjà présenté des anomalies de la fonction médullaire (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES). On recommande de faire des examens périodiqus de l'hémoglobine car il peut se présenter de l'anémie secondaire à une toxicité des voies gastro-intestinales.
Il faut exercer la prudence lorsqu'on administre le VOLTAREN aux patients souffrant d'atteinte de la fonction hépatique ou rénale.
A cause de ses propriétés anti-inflammatoires, antipyrétiques et analgésiques, le VOLTAREN peut masquer les signes habituels d'une infection et le médecin doit être vigilant en vue de dépister toute infection chez les patients traités avec ce médicament.
On recommande de faire des examens ophtalmologiques périodiques chez les patients qui suivent un traitement prolongé avec des agents anti-inflammatoires non stéroïdiens.
Interactions médicamenteuses
Chez l'homme, l'acide acétylsalicylique diminue les concentrations sériques du VOLTAREN lorsque ces deux médicaments sont administrés conjointement.
Les études pharmacodynamiques n'ont pas révélé de potentialisation des effets des médicaments hypoglycémiants ou anticoagulants oraux par suite de l'administration conjointe du VOLTAREN. Il faut quand même user de prudence lorsqu'on administre des anticoagulants en même temps que le VOLTAREN.
Chez les animaux de laboratoire (rats et chiens) l'effet diurétique du chlorthalidone a été progressivement réduit par des doses croissantes de VOLTAREN.

Réactions indésirables
Les réactions gastro-intestinales et du système nerveux central sont celles que l'on a observées le plus souvent. Les plus graves comprenaient des ulcères gastriques et des saignements gastro-intestinaux.
La fréquence approximative des réactions indésirables est indiquée ci-après:
Gastro-intestinales: 15,2%
- Malaise épigastrique ou abdominal, pression, lourdeur ou gonflement: 6%
- Douleur épigastrique, gastrique ou abdominale: 5%
- Nausées: 2%
- Anorexie: 1%
- Diarrhée, vomissements, flatulence, constipation ou éructation: 1%
- Ulcération gastrique ou duodénale et saignements: 0,2%

Système nerveux central: 9%
- Étourdissement: 5%
- Céphalées: 3%
- Malaises, insomnie, somnolence, concentration perturbée, trouble de la vision, fatigue: 1%

Cardiovasculaires: 4,5%
- Palpitations: 2,5%
- Angine, arythmies: 2%

Dermatologiques: 4%
- Rash: 2%
- Prurit: 1,5%
- Éruption cutanée, eczéma, érythème urticarien: moins de 0,5%
- Un patient a présenté un syndrome de Stevens-Johnson.

Oedème et rétention d'eau: 2,5%
- Oedème facial: 2%
- Oedème généralisé: 0,5%

Hématologiques:
- Certains patients ont manifesté de l'anémie secondaire aux saignements gastro-intestinaux.

Respiratoires:
- Asthme chez les patients sensibles à l'AAS.

Il s'est présenté d'autres réactions indésirables, mais dans des circonstances où il était difficile d'en déterminer la cause. On a relevé les réactions suivantes:
Gastro-intestinales: hyperacidité, stomatite, langue saburrale.
Système nerveux: concentration perturbée, sudation.
Hématologiques: rarement leucopénie, thrombocytopénie, anémie aplastique.
Hépatiques: ictère.
Ophtalmologiques: vision brouillée.
Cardiovasculaires: exacerbation de l'insuffisance cardiaque.
Résultats des épreuves de laboratoire
Les anomalies suivantes ont été parfois observées: élévation des taux de transaminases, thrombocytopénie et leucopénie.

Symptômes et traitement du surdosage
On n'a pas rapporté de cas de surdosage avec le VOLTAREN (diclofénac sodique) jusqu'à maintenant. Il n'y a pas d'antidote spécifique pour le VOLTAREN. On recommande un traitement d'appoint et symptomatique comprenant l'induction des vomissements ou le lavage gastrique. On peut aussi considérer l'emploi de mesures visant à diminuer l'absorption (charbon activé) et à accélérer l'élimination (dialyse).

Posologie et administration
Dans l'arthrite rhumatoïde, instituer le traitement au VOLTAREN (diclofénac sodique) à une posologie de 25 ou 50 mg trois fois par jour, selon la sévérité de l'état. En traitement d'entretien, diminuer la posologie à la dose minimale qui procure un contrôle soutenu des symptômes, habituellement 25 mg trois fois par jour.
Dans l'ostéo-arthrite, la dose d'attaque et d'entretien est habituellement de 25 mg trois fois par jour. Ajuster individuellement à la dose minimale qui procure le contrôle des symptômes.
La dose maximale recommandée est de 150 mg par jour. Le VOLTAREN se prend avec de la nourriture et les comprimés sont à avaler entiers.

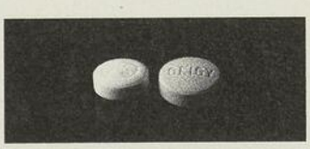
Présentation
VOLTAREN (diclofénac sodique) comprimé à 25 mg: jaune, rond, légèrement biconvexe, entéro-soluble, bords biseautés, avec les lettres "BZ" imprimées sur un côté et "GEIGY" sur l'autre.
VOLTAREN (diclofénac sodique) comprimé à 50 mg: brun pâle, rond, légèrement biconvexe, entéro-soluble, bords biseautés, avec les lettres "GT" imprimées sur un côté et "GEIGY" sur l'autre.
VOLTAREN est présenté en flacons de 100 et 500. Garder à la température ambiante et à l'abri de l'humidité. Monographie fournie sur demande.

Références

1. Rossi, F. A., Baroni, L., J.Int.Med.Res. (1975) 3, 267.
2. Bijlsma, A., Scand.J.Rheumatology (1978) Suppl. 22: 74-80.

PAAB
CCPP

Voltaren 25 mg



Voltaren 50 mg

grandeur normale

Geigy
Dorval, Qué.
H9S 1B1

SI L'ÉQUILIBRE POTASSIQUE EST UNE SOURCE D'INQUIÉTUDE L'ANTIKALIURIQUE DYAZIDE® EST LE CHOIX LOGIQUE.

POSOLOGIE ADULTE: Hypertension – la posologie d'attaque est d'un comprimé deux fois par jour, après les repas. La dose peut ensuite être augmentée ou réduite, selon les cas. Si deux comprimés par jour, ou plus, sont nécessaires, on les administrera en doses fractionnées. Oedème – la posologie d'attaque est d'un comprimé deux fois par jour, après les repas. Après retour au poids normal, on peut instituer une cure d'entretien d'un comprimé par jour. Ne pas dépasser quatre comprimés par jour.
INDICATIONS: Hypertension légère ou modérée chez les malades accusant de l'hypokaliémie et chez ceux pour qui la déplétion potassique est tout particulièrement dangereuse (digitalisés, par. ex.). Les médecins ne sont pas unanimes sur l'occurrence et/ou la signification clinique de l'hypokaliémie chez l'hypertendu traité aux diurétiques du type thiazide seuls, ni sur l'emploi des associations antikaliuriques comme traitement systématique de l'hypertension. Oedèmes liés à l'insuffisance cardiaque globale, à la cirrhose, au syndrome néphrotique; oedème produit par les stéroïdes et oedème idiopathique. 'Dyazide' est précieux chez les malades dont la réaction aux autres diurétiques est inadéquate.
CONTRE-INDICATIONS: Dysergie rénale ou évolutive (notamment augmentation de l'oligurie et de l'azotémie) ou accroissement de l'atteinte fonctionnelle hépatique. Hypersensibilité. Potassium sérique élevé. Allaitement.
MISE EN GARDE: Les suppléments potassiques ne doivent pas être employés avec 'Dyazide' car l'hyperkaliémie peut en résulter. On a signalé de l'hyperkaliémie (>5.4 mEq/l) chez divers malades: de 4% chez les moins de 60 ans à 12% chez les personnes de 60 ans et plus – l'occurrence totale étant inférieure à 8%. En de rares cas, on a observé conjointement des troubles cardiaques. Procéder à des dosages périodiques du potassium, surtout chez les personnes âgées, chez les diabétiques ou lorsqu'une insuffisance rénale est soupçonnée ou avérée. Si l'hyperkaliémie se manifeste, cesser l'administration de 'Dyazide' et le remplacer par une thiazide seule. L'occurrence d'hypokaliémie est plus faible avec 'Dyazide' qu'avec les thiazides seules; toutefois, si elle se manifeste, elle peut entraîner une intoxication digitalique.
PRÉCAUTIONS: Effectuer périodiquement des épreuves de laboratoire (azote uréique, électrolytes, par ex.) et un E.C.G., surtout chez les personnes âgées, chez les diabétiques, dans les cas d'insuffisance rénale et chez ceux qui ont accusé de l'hyperkaliémie au cours d'un précédent traitement à l'aide de 'Dyazide'. Il peut se produire un déséquilibre électrolytique, notamment chez les malades soumis à des régimes pauvres en sel ou à de fortes doses de 'Dyazide' pendant de longues périodes. Suivre de près les cirrhotiques aigus pour déceler rapidement tout signe de coma hépatique. On peut observer une rétention d'azote réversible. Les malades doivent être observés régulièrement par suite de l'occurrence possible de dyscrasies sanguines, d'atteinte hépatique ou d'autres réactions idiosyncrasiques. Effectuer les épreuves de laboratoire nécessaires. Des réactions de sensibilisation peuvent se produire chez les malades ayant des antécédents d'allergie ou d'asthme. Il est recommandé de pratiquer des analyses hématologiques périodiques chez les cirrhotiques avec splénomégalie. Ajuster la posologie des antihypertenseurs administrés conjointement. Les effets antihypertenseurs de 'Dyazide' peuvent être accrus chez le malade ayant subi une sympathectomie. L'hyperglycémie et la glycosurie peuvent se produire. Chez les diabétiques, les besoins en insuline peuvent se trouver modifiés. Il arrive qu'apparaissent l'hyperuricémie et la goutte. On a signalé que les thiazides provoquent parfois une exacerbation ou une activation du lupus érythémateux disséminé. On a constaté des altérations pathologiques des parathyroïdes chez des personnes soumises à un traitement prolongé par les thiazides. Le triamtérène peut provoquer une diminution de la réserve alcaline avec possibilité d'acidose métabolique. Il est possible que l'administration de 'Dyazide' provoque une élévation des transaminases. Les thiazides peuvent diminuer la réaction artérielle à la noradrénaline et accroître l'effet paralysant de la tubocurarine; par conséquent, on agira avec circonspection chez des malades sur le point de subir une intervention chirurgicale. Les thiazides traversent la barrière placentaire et se retrouvent dans le lait maternel. Il peut en résulter, chez le foetus ou le nouveau-né, une hyperbilirubinémie, une thrombocytopénie, une altération du métabolisme glucidique et autres réactions indésirables qui se sont produites chez l'adulte. Ne pas prescrire aux femmes enceintes à moins que le médicament ne soit considéré comme essentiel à la santé de la malade.
RÉACTIONS INDÉSIRABLES: Les effets secondaires suivants sont liés à l'emploi des thiazides ou du triamtérène:
Voies digestives: xérostomie, anorexie, irritation gastrique, nausées, vomissements, diarrhée, constipation, ictère cholestatique, pancréatite, inflammation des glandes salivaires. Les nausées peuvent généralement être évitées en administrant le médicament après les repas. Ne pas oublier que les nausées et les vomissements peuvent aussi indiquer un déséquilibre électrolytique (voir "Précautions"). Système nerveux central: étourdissements, vertiges, paresthésies, céphalées, xanthopsie.
Réactions dermatologiques par hypersensibilité: fièvre, purpura, anaphylaxie, photophobie, éruptions cutanées, urticaire, angéite nécrosante.
Réactions hématologiques: leucopénie, thrombocytopénie, agranulocytose, anémie aplastique.
Réactions cardiovasculaires: l'hypotension orthostatique peut se manifester et peut être aggravée par l'alcool, les barbituriques ou les narcotiques. Déséquilibre électrolytique (voir "Précautions").
Réactions diverses: hyperglycémie, glycosurie, hyperuricémie, spasmes musculaires, faiblesse, impatience motrice, troubles transitoires de l'accommodation.
PRÉSENTATION: Comprimés couleur pêche, sécables, monogrammés SKF E93, en flacons de 100, 500, 1,000 et 2,500. DIN 181528.

PAAB CCPP Renseignements généraux disponibles sur demande.
© Smith Kline & French Canada Ltd, 1981 DZ-M-181CF

Dyazide®
(25 mg d'hydrochlorothiazide, 50 mg de triamtérène)

SK&F
une société SmithKline

SMITH KLINE & FRENCH CANADA LTD
Mississauga, Ont. L5N 2V7

Index des annonceurs

Association des médecins de langue française du Canada 181

Ayerst, Laboratoires
(Inderal-LA) 206-207-208
(Amoxil) 227
(Inderal (R) 231

Boehringer Ingelheim
(Dulcolax) 233
(Persantine) .. 257-258-259-260

Bureau laitier du Canada
(Calories) 246

Burroughs Wellcome Inc.
(Septra I.V.) 188-202
(Sudafed) 254

Collège Royal des médecins et chirurgiens du Canada
(Examens) 228

Charles E. Frosst & Co.
(Blocadren)
185-237-238-239-240

Geigy
(Lopresor) 194-195-263
(Voltaren) 4e couv.-279

Gouvernement du Canada
(Défense Nationale) 212
(Ministère de l'Industrie) . 275

Hoffmann-La Roche Ltd.
(Noludar) 245
(Bactrim) 251-252
(Lectopam) 281-282

Pfizer Canada Inc.
(Feldene) 269-270-271-272

Smith Kline & French Canada Ltd.
(Dyazide) 3e couv.-280

Squibb Canada Inc.
(Kenacomb) 182
(Capoten) 217-218-219-220

Upjohn, Compagnie du Canada
(Halcion) 2e couv.-222
(Xanax) 197-198-199-200

Prescrit dans des cas bien précis,
Prescrit pour une durée précise...

Lectopam®

Un nouvel étalon anxiolytique

ROCHE®

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



Voir renseignements
posologiques au verso.

® Marque déposée

Lectopam®

Un nouvel étalon anxiolytique

Caractéristiques de base

- □ efficacité prouvée pour le traitement de la névrose d'angoisse
- □ rapport favorable entre l'effet anxiolytique et l'effet sédatif lorsque l'ajustement posologique est approprié
- □ gamme posologique étendue
- □ profil pharmacocinétique différent
  - demi-vie sérique moyenne de 12 heures
  - aucune accumulation imprévue après des doses multiples
  - équilibre dynamique habituellement atteint en 2 à 3 jours

Flexibilité posologique

Dose initiale standard	6 à 18 mg/jour	En doses fractionnées égales
Gamme posologique optimale	6 à 30 mg/jour	
Cas exceptionnels	jusqu'à 60 mg/jour	
Sujets âgés ou affaiblis	initialement 3 mg/jour au maximum	

Le tableau ci-dessus n'est qu'un exemple général. On conseille de commencer par une dose peu élevée (p. ex. 6 mg par jour en doses fractionnées) et de l'augmenter par la suite pour obtenir des résultats optimaux.

Présentation

3 mg – comprimés rainurés roses 6 mg – comprimés rainurés verts

---

Lectopam® (bromazépam)

Résumé posologique

Indications
Utile en traitement de brève durée pour le soulagement symptomatique des manifestations d'anxiété excessive chez les malades atteints de névrose d'angoisse.

Contre-indications
Hypersensibilité connue aux benzodiazépines ou myasthénie grave.

Mise en garde
Déconseillé dans les cas de troubles dépressifs ou de psychose. Aviser les malades d'éviter la prise d'alcool et d'autres médicaments dépresseurs du SNC.
Pédiatrie: L'expérience clinique étant insuffisante à ce jour, 'Lectopam' est déconseillé chez les sujets de moins de 18 ans.
Conduite d'un véhicule et activités dangereuses: Vu l'effet dépresseur de 'Lectopam' sur le SNC, inciter les malades à s'abstenir de conduire un véhicule, d'utiliser des machines dangereuses ou de s'engager dans des activités exigeant une parfaite acuité mentale et de la coordination physique. Avertir les malades de la possibilité de potentialisation des effets de l'alcool sur ces activités.
Grossesse: L'innocuité pendant la grossesse n'ayant pas été établie, 'Lectopam' est déconseillé chez la femme enceinte. Étant donné les risques de malformations congénitales associées à l'emploi de tranquillisants mineurs pendant les trois premiers mois de la grossesse, aviser la patiente susceptible de concevoir de consulter son médecin concernant l'interruption de la prise de 'Lectopam' si elle désire devenir enceinte ou croit l'être.
Allaitement: Puisqu'il est probable que 'Lectopam' et ses métabolites soient sécrétés dans le lait, on ne devrait pas l'administrer aux nourrices.

Précautions
Gériatrie: Les sujets âgés et affaiblis, ou présentant un syndrome cérébral organique, sont prédisposés à la dépression du SNC après l'administration de benzodiazépines. Amorcer le traitement avec la plus faible dose possible (3 mg de 'Lectopam' par jour ou moins) et l'augmenter graduellement afin d'éviter l'hypersédation ou une atteinte neurologique.
Risques de dépendance: Ne devrait pas être administré aux sujets enclins à l'abus des médicaments; la prudence s'impose chez les sujets prédisposés à la dépendance psychologique. Étant donné qu'après l'interruption brusque de la prise de 'Lectopam', on a observé des symptômes de privation semblables à ceux qui surviennent après le retrait d'autres benzodiazépines ou de l'alcool et à ceux pour lesquels le malade est traité, retirer 'Lectopam' graduellement s'il a été administré à fortes doses pendant une période prolongée ou si l'on soupçonne de la dépendance chez le malade.
Troubles mentaux et émotifs: Ne pas oublier la possibilité de tendances suicidaires chez les sujets souffrant de troubles émotifs; celles-ci doivent être traitées promptement et de façon appropriée. On ne doit pas administrer 'Lectopam' aux malades psychotiques sur pied, vu la possibilité de réactions paradoxales.
Les benzodiazépines ne doivent pas être administrées dans les cas d'anxiété physiologique ou de tensions normales de la vie quotidienne, mais uniquement en présence d'anxiété pathologique accompagnée de manifestations invalidantes. Elles ne sont pas efficaces pour les troubles du caractère ou de la personnalité ou la psychonévrose obsessionnelle.
Déconseillé pour le traitement des troubles dépressifs ou psychotiques.
Malades atteints de dysfonction hépatique ou rénale: Amorcer le traitement par une dose très faible et augmenter la posologie en tenant compte du degré d'atteinte de ces organes. Surveiller étroitement le malade et effectuer périodiquement des épreuves de laboratoire.
Épreuves de laboratoire: Si l'on doit répéter les cures de 'Lectopam', il est souhaitable d'effectuer périodiquement des numérations globulaires et des épreuves de la fonction hépatique.
Interactions médicamenteuses: En association avec d'autres médicaments d'action centrale, 'Lectopam' peut exercer des effets additifs ou synergiques. Prévenir les malades contre la prise simultanée d'autres médicaments dépresseurs du SNC ou d'alcool.

Réactions indésirables
Les plus fréquentes sont la somnolence, l'ataxie et des étourdissements. L'emploi des benzodiazépines peut donner lieu à des réactions paradoxales comme la manifestation d'hostilité, l'irritabilité et l'excitabilité. Parmi les autres réactions indésirables rapportées moins souvent, on retrouve: troubles visuels, céphalée, convulsions, troubles de l'élocution, confusion mentale, troubles de l'humeur, nervosité, troubles du sommeil, léthargie, stupeur, xérostomie, nausées, vomissements, troubles gastro-intestinaux non spécifiques, faiblesse ou spasmes musculaires, hypotension, tachycardie, prurit, rash, incontinence, modification de la libido, diminution de l'hématocrite, diminution ou augmentation du nombre de leucocytes, hausse de la phosphatase alcaline, de la bilirubine et des transaminases sériques (SGOT, SGPT) et augmentation ou diminution de la glycémie.

Symptômes et traitement du surdosage
Symptômes: Manifestations de dépression centrale. Le surdosage massif peut s'accompagner d'hypotension et de dépression respiratoire.
Traitement: Mesures thérapeutiques d'appoint avec surveillance des signes vitaux. Lavage gastrique le plus tôt possible. Provoquer des vomissements si le malade est tout à fait éveillé. La valeur de la dialyse n'a pas encore été établie. La probabilité de l'ingestion de plus d'un médicament doit être prise en considération.

Posologie et administration
Adapter la posologie à chaque cas pour prévenir la dépression excessive du SNC. La règle habituelle pour le soulagement symptomatique de l'anxiété excessive consiste en traitements intermittents de brève durée. La cure initiale ne doit pas dépasser une semaine sans une réévaluation de l'état du malade pour justifier une courte prolongation. Au besoin, on peut ajuster la posologie après une semaine. Au début, on ne devrait fournir au malade que la quantité de médicament requise pour une cure d'une semaine et l'on devrait interdire le renouvellement automatique de la prescription. Si le malade a besoin de prescriptions ultérieures, limiter celles-ci à des cures de brève durée.
Posologie habituelle pour adultes: Au début, 6 à 18 mg par jour en doses fractionnées égales, selon la gravité des symptômes et la réaction du malade. Amorcer le traitement par des doses faibles et ajuster la posologie par la suite, au besoin. La posologie optimale varie entre 6 et 30 mg par jour, en doses fractionnées. Dans des cas exceptionnels, on peut utiliser des doses allant jusqu'à 60 mg par jour.
Sujets âgés et affaiblis: La dose initiale ne devrait pas dépasser 3 mg par jour en doses fractionnées. Ajuster soigneusement cette posologie en fonction de la tolérance et de la réaction du malade.

Présentation
Comprimé rose, cylindrique et biplan, à bords biseautés, gravé LECTOPAM sur une face, 3 rainuré sur l'autre et gravé ROCHE dans l'hémicycle supérieur et C dans l'hémicycle inférieur, dosé à 3 mg de bromazépam.
Comprimé vert, cylindrique et biplan, à bords biseautés, gravé LECTOPAM sur une face, 6 rainuré sur l'autre et gravé ROCHE dans l'hémicycle supérieur et C dans l'hémicycle inférieur, dosé à 6 mg de bromazépam.
Flacons de 100.

Monographie envoyée sur demande.

® Marque déposée

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

PAAB CCPP

Can. 1084

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

Mars 1982
Vol. XVI, No 3

Rédaction:
Louise Desjardins
(514) 866-2053

A.M.L.F.C., 1440 rue Ste-Catherine ouest
suite 510, Montréal, P.Q. H3G 2P9

BULLETIN

Le Dr Marcel Cadotte, nouveau rédacteur en chef de l'UMC

Médecine hospitalière ou médecine d'urgence?

Invitation à la Baie James

Le coeur a ses raisons . . . que la médecine connaît de mieux en mieux

La maladie coronarienne est responsable de plus de 50% des décès dans les pays développés. Bien la connaître s'avère essentiel pour s'y attaquer efficacement. C'est l'objectif qu'a poursuivi le Dr Martial Bourassa en publiant "la maladie coronarienne" conjointement avec le Professeur J.P. Cachera et 63 collaborateurs québécois et français. Qualifié d'encyclopédie, cet ouvrage s'est vu remettre une médaille de l'AMLFC en novembre dernier. Dans une entrevue qu'il nous accordait récemment, le Dr Bourassa nous livre le pouls de la cardiologie québécoise.

BULL. : Vous vous êtes spécialisé en cardiologie au début des années 60. Qu'est-ce qui vous a incité à choisir cette carrière plutôt qu'une autre?

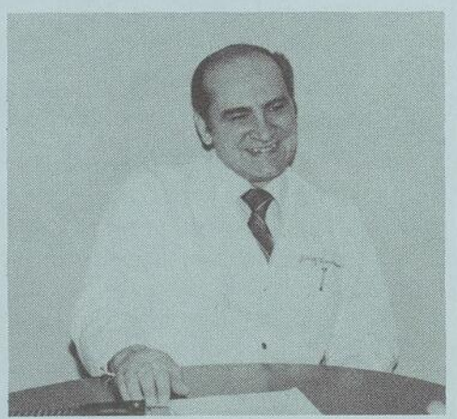
M.B. : L'évolution de la cardiologie était particulièrement encourageante à cette époque. En effet, le cathétérisme du coeur gauche, celui de la circulation principale, commençait. Ajoutée au cathétérisme du coeur droit qui était connu, cette nouvelle méthode d'investigation suscitait énormément d'intérêt. Elle ouvrait la porte au développement de nouvelles techniques chirurgicales capables d'intervenir pour des pathologies qui étaient découvertes grâce au cathétérisme cardiaque.

BULL. : L'investigation cardiovasculaire était-elle votre principal champ d'intérêt?

M.B. : Oui. Même si aujourd'hui je fais moins d'examens cliniques, pendant quinze ans j'ai établi des diagnostics et investigué des patients par des méthodes dites "invasives".

BULL. : Vous parlez de méthodes "invasives". Qu'en est-il des méthodes "non-invasives" dont on parle tant aujourd'hui?

M.B. : Alors qu'en 1960 on introduisait des sondes que l'on



poussait jusqu'au coeur, on tente de plus en plus, depuis 1975 en particulier, de développer des techniques qui permettent de diagnostiquer une pathologie sans utiliser des aiguilles, des sondes ou des guides qui pénètrent à l'intérieur de la circulation.

BULL. : Qu'est-ce qui a suscité ce changement dans l'approche diagnostique?

M.B. : Beaucoup de recherches. Une technique comme l'ultrasonographie, par exemple, a permis de traduire en signal, en courbe et même en image, ce qui se passe dans l'organisme. Il y a eu aussi tout le développement de la médecine nucléaire avec l'utilisation des isotopes. En fait, les techniques se raffinent continuellement et, avec l'arrivée de l'ordinateur, on établit aujourd'hui des diagnostics beaucoup plus précis qu'on ne pouvait le faire quand j'ai commencé en cardiologie.

La prévention secondaire

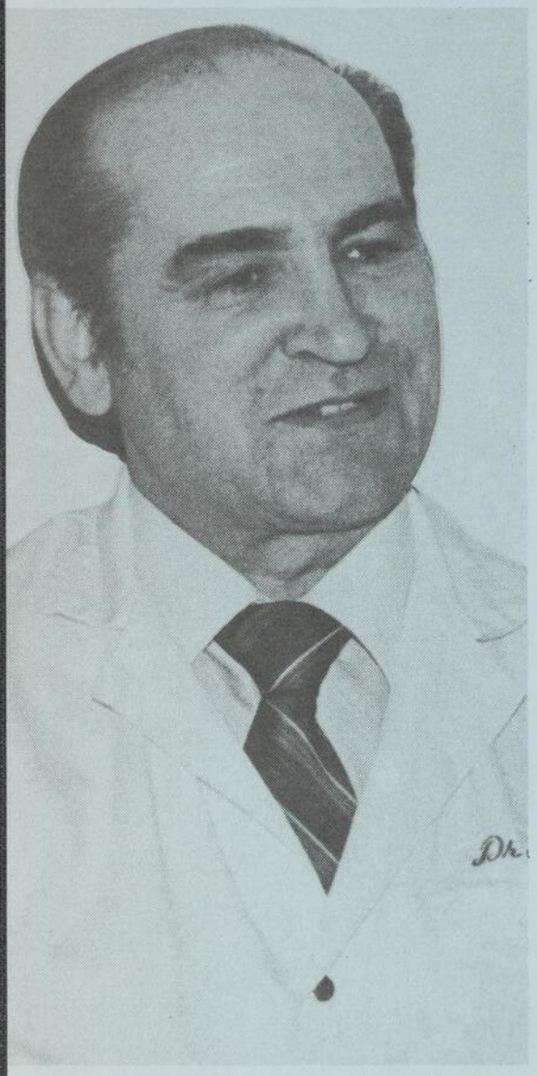
BULL. : Depuis vingt ans, y a-t-il une augmentation du taux de maladie coronarienne?

M.B. : Non, au contraire. On a plutôt noté une régression.

BULL. : A quoi attribuez-vous ce phénomène?

M.B. : La cause exacte n'est pas connue. Il serait d'ailleurs plus juste de dire qu'il s'agit d'une association de facteurs. Les

recherches entreprises pour déterminer les facteurs de risque ont réussi à rendre la population plus consciente du danger que peuvent représenter le tabac, les graisses alimentaires, l'hypertension, la sédentarité et le manque d'exercice par exemple. Ces changements de comportement ont porté leurs fruits.



Il y a eu aussi un développement formidable de la pharmacologie. Il existe actuellement plusieurs familles de médicaments très efficaces pour le traitement de l'angine. On croit même que les médicaments ont un rôle à jouer dans la prévention secondaire, c'est-à-dire après un infarctus ou pour éviter des complications après que la maladie ait été détectée.

BULL. : Quels sont les principaux projets de recherche sur lesquels vous travaillez actuellement à l'Institut de cardiologie de Montréal?

M.B. : Nous poursuivons de front une quarantaine de projets. Nous nous intéressons par exemple aux mécanismes, aux causes de la maladie coronarienne. On reconnaît maintenant que certains facteurs, comme les spasmes des artères, peuvent aggraver les symptômes et les complications. Les méthodes d'investigation diagnostique, invasives et non-invasives, ainsi que le traitement médicamenteux font l'objet de recherches. Nous suivons également de très près les résultats du traitement chirurgical. Les greffons aorto-coronariens ne tiennent pas toujours et ils peuvent développer certaines pathologies. Il arrive même qu'un nouveau processus d'arthérosclérose se déclenche.

De plus, nous nous intéressons beaucoup à des techniques non chirurgicales telles que la dilatation des artères coronaires qui présente plusieurs avantages par rapport au traitement chirurgical : il est ponctuel et ne requiert presque pas de convalescence pour le patient. Il y a beaucoup d'espoir de ce côté-là.

BULL. : Quelles sont les principales promesses d'avenir dans le traitement des maladies cardiovasculaires?

M.B. : Du point de vue des traitements non chirurgicaux, on a récemment pratiqué des infusions de médicaments (agents fibrinolitiques) pour dissoudre des caillots qui s'étaient logés dans des artères coronaires de patients qui ont fait un infarctus, en phase aiguë, à leur arrivée à l'hôpital.

Une autre avenue très intéressante est la prévention, par des médicaments, de la mort subite, de l'infarctus et d'autres troubles cardiovasculaires. Nous poursuivons des études dans ce sens en collaboration avec d'autres centres de recherche, notamment avec le gouvernement américain. Nous nous penchons ainsi sur l'action d'agents antiplaquettaires tels que l'anturan (sulfinpyrazone). Récemment, une étude vient de se terminer sur le propanolol, un agent bêta-bloquant. Deux autres études sont en cours sur un médicament anti-arythmique. Ces recherches démontrent qu'il est possible de réduire, de façon importante, la mortalité dans la première, et même dans la deuxième année qui suit un infarctus.

BULL. : Est-ce possible aujourd'hui de vivre, et de bien vivre, avec une maladie coronarienne?

M.B. : Notre objectif n'est pas nécessairement d'éliminer ou de diminuer la maladie coronarienne de façon radicale. Tous les efforts de prévention secondaire dont je viens de parler visent plutôt à redonner au malade la possibilité d'une vie normale dont la durée sera acceptable.

BULL. : Quel est le public-lecteur auquel se destine "La maladie coronarienne" que vous avez édité avec le Professeur Cachera et en collaboration avec 63 médecins québécois et français?

M.B. : Cet ouvrage est assez spécialisé. Il se destine surtout aux cardiologues et aux étudiants en cardiologie. Le tour d'horizon qu'il présente de la maladie coronarienne s'adresse à un public averti.

BULL. : Comment la cardiologie québécoise se situe-t-elle dans le contexte international?

M.B. : D'après moi, elle est très bien cotée. Nous avons l'avantage d'être au carrefour de l'Europe et des États-Unis. Nous participons à des études communes et nous sommes en contact avec des mentalités, des types d'approche différents. Cela nous permet aussi d'être connus dans les deux milieux. La cardiologie québecoise est véritablement au diapason de la cardiologie mondiale. ■

La Martinique en février 83

Les médecins de la Martinique invitent leurs collègues canadiens à participer aux séances de formation médicale continue qui se tiendront à Fort-de-France du 21 au 25 février 1983.

Les communications porteront sur des problèmes courants de médecine générale, de médecine de groupe et de l'intégration des para-médicaux à l'équipe de soins.

Le programme de ces assises sera publié dans notre prochaine édition.

Médecine hospitalière ou médecine d'urgence?

Raymond Robillard, m.d.

Le ministère des Affaires sociales poursuit, depuis 1974, une politique de réduction des lits de soins aigus, en affirmant qu'il s'agit d'un programme de rationalisation qui ne compromet en rien l'accès aux services hospitaliers ou leur qualité. Pour la première fois, un organisme gouvernemental, le Conseil régional du Montréal-Métropolitain, conteste ces déclarations rassurantes du ministère des Affaires sociales, en démontrant l'insuffisance du nombre de lits d'hôpitaux dans la région du grand Montréal.

Compte tenu que le nombre de lits de court séjour transformés en lits de soins prolongés ou d'hébergement dépasse largement les quotas fixés par le MAS; que les administrations hospitalières ferment un nombre croissant de lits pour des motifs budgétaires; que la mobilité réelle des patients des autres régions vers Montréal dépasse la mobilité prévue par le ministère, le CSSRMM estime que la population de Montréal-Métropolitain dispose de 1 460 à 1 842 lits de court séjour de moins que ne le prévoient les propres critères d'allocations du MAS, déjà très restrictifs.

Cette pénurie de lits s'accompagne nécessairement d'une diminution importante des admissions. En 1979, on comptait 11 000 admissions de moins qu'en 1977. Dès 1977, on comptait 1 005 jours d'hospitalisation de courte durée par mille habitants, alors que les normes du MAS en prévoyaient 1 155. En 1974, le taux d'admissions hospitalières au Québec par mille de population était inférieur de 32% à celui de l'Ontario, soit 18% de moins pour les cas chirurgicaux et 48% de moins pour les cas médicaux.

Depuis plusieurs années, les médecins de la région de Montréal savent qu'il est inutile de demander l'admission élective de cas médicaux: les cas les plus aigus sont admis via la salle d'urgence, dans les conditions qu'on connaît.

La politique gouvernementale de réduction de la fréquentation hospitalière repose sur le développement de ressources alternatives à l'hospitalisation: médecine préventive; CLSC; services à domicile; services ambulatoires; chirurgie d'un jour. Malheureusement ces ressources sont loin d'avoir atteint leur développement optimal, et ne solutionnent en rien les problèmes médicaux aigus qui relèvent de la médecine hospitalière.

En 1981, les administrations hospitalières ont formellement averti le gouvernement du Québec, qu'elles ne pourraient absorber les contraintes budgétaires additionnelles qu'on leur imposait, sans réduire les services offerts au public. Ce cap est maintenant franchi et la fermeture de lits de soins de courte durée dans la région de Montréal réduit l'accès de la population à des services essentiels. ■

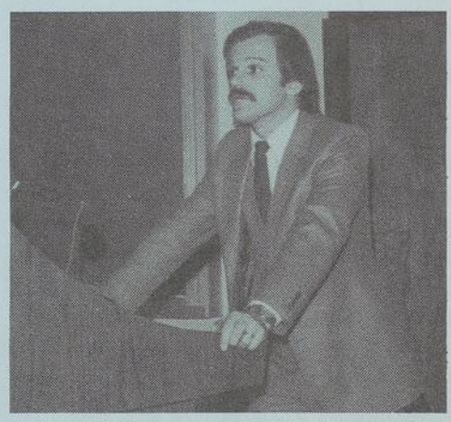
En droit médical, la prudence s'impose

Les futurs médecins auront-ils davantage à faire face à des poursuites judiciaires que leurs prédécesseurs? Si la tendance actuelle se poursuit, il est probable que oui répond Me André Prévost, venu prononcer une conférence devant les étudiants en médecine de l'Université de Sherbrooke, le 2 février dernier. Alors qu'en 1939, ajoute le juriste, le médecin était considéré comme nul autre que "le bras droit de Dieu", aujourd'hui le public a de plus en plus fréquemment recours à l'appareil judiciaire pour régler ses litiges d'ordre médical.

Le "consentement éclairé" est devenu une notion juridique qui exige du médecin qu'il informe ses patients des risques inhérents à une intervention chirurgicale. La situation a pris une telle ampleur aux États-Unis que certaines causes sont actuellement réglées pour plus d'un million de dollars. Au Québec, quoique moins prononcé, le mouvement suit la même courbe ascendante.

Même s'il est acquitté, ajoute Me Prévost, le médecin victime d'une action en justice doit presque se rebâtir une réputation. Aussi, là comme ailleurs, il importe de prévenir en établissant une bonne communication avec le patient, en montant un dossier médical bien étoffé et en évitant de critiquer ses confrères.

Aux étudiants qui s'inquiétaient des éventuelles implications juridiques de leurs gestes, Me Prévost a souligné que la bonne foi du praticien n'entre pas en considération. Tout "accident" non prévu dans un pourcentage de complications inhérentes à l'intervention, aussi mineure soit-elle, peut être passible de poursuites. En conséquence, Me Prévost a incité les étudiants à agir avec prudence dans ce domaine.



Sous l'égide de l'AMLFC, Me Prévost avait déjà prononcé, l'an dernier, une conférence sur le droit médical devant les étudiants en médecine de l'Université de Montréal. Cette année, Me Prévost était présenté par le Dr Daniel Myhal, membre du conseil d'administration de l'AMLFC et professeur au CHUS. ■

Le conseil général se réunit

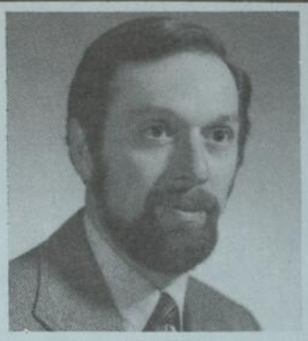
Le docteur Omer Gagnon, président du conseil général, invite tous les conseillers généraux à leur réunion semi-annuelle qui se tiendra

le samedi 15 mai 1982
à 10 h 30
à l'Auberge Ramada Inn
du centre-ville de Montréal.

Une assemblée extraordinaire suivra à 13 h 30 pour l'adoption des règlements de l'AMLFC.

L'Association compte sur votre participation active pour assurer à tous ses membres une présence dont ils peuvent être fiers et des services qui leur conviennent.

Pour de plus amples informations:
Mme Terry Roy-Gionet
(514) 866-2053



Le docteur Marcel Cadotte devient le nouveau rédacteur en chef de l'Union Médicale du Canada

Depuis le 1er février dernier, le docteur Marcel Cadotte est le nouveau rédacteur en chef de l'Union Médicale du Canada. Il succède au docteur André Arsenault et jusqu'à tout récemment, il était président du Conseil de rédaction. En fait, son intérêt et son attachement pour l'Union Médicale date déjà de plusieurs années. D'abord collaborateur en 1971, il a ensuite été secrétaire de la rédaction pendant un an. En 1974, il était nommé secrétaire du conseil d'administration de la Corporation de l'Union Médicale et rédacteur adjoint. De 1975 à 1980, il a occupé le poste d'assistant rédacteur en chef.

Pathologiste à l'Hôtel-Dieu de Montréal et professeur à l'Université de Montréal, le docteur Cadotte a, en outre, été président de la Société historique de Montréal de 1978 à 1980. On dit de lui qu'il est un homme à l'esprit ouvert qui sait être conciliant mais capable aussi de défendre ses idées avec vigueur.

Convaincu de la justesse de l'adage "un esprit sain dans un corps sain", le docteur Cadotte connaît bien les vertus de la persévérance puisqu'il a déjà complété deux marathons. Également passionné de littérature et d'histoire, il consacrera ses énergies au maintien et à la progression de la plus ancienne revue médicale au Canada. Respectueux d'une tradition longue de 110 ans, le docteur Cadotte entend poursuivre l'oeuvre déjà entreprise et apporter aux médecins francophones une revue scientifique de qualité qui reflétera le dynamisme de la médecine d'aujourd'hui.

Venez voir la Baie James

avant qu'il ne soit trop tard!



L'AMLFC offre *à ses membres et à leur famille* une visite du chantier de LG-4. Les docteurs Monique Boivin d'Hydro-Québec et Michel Larose de Québecair seront vos guides. Vous verrez comment se construit un aménagement hydroélectrique avec sa centrale, son barrage et son évacuateur de crues. Vous survolerez les sites de LG-2 et LG-3 qui sont déjà terminés. C'est une occasion à ne pas manquer,

le vendredi 28 mai 1982

Possibilités de départ de Montréal ou de Québec
225 $ par personne incluant :

le transport en avion (aller-retour)
les visites guidées
les repas (2)

Programme de la journée :

07 h 00	Départ
09 h 30	Arrivée à LG-4 Visionnement d'un film sur l'aménagement de la rivière La Grande
12 h 00	Déjeuner
13 h 30	Visite des installations et de l'hôpital
18 h 00	Dîner avec les travailleurs du chantier
19 h 30	Retour
22 h 00	Arrivée

Réservez tôt, le nombre de places est limité.

Date limite de réservations : le 15 avril 1982.
Pour informations: Mme Carole Mayer (514) 866-2053

FICHE D'INSCRIPTION

Nom _____
Adresse _____
Tél.: _____ No d'ass. soc. _____
Date de naissance _____ No de licence _____

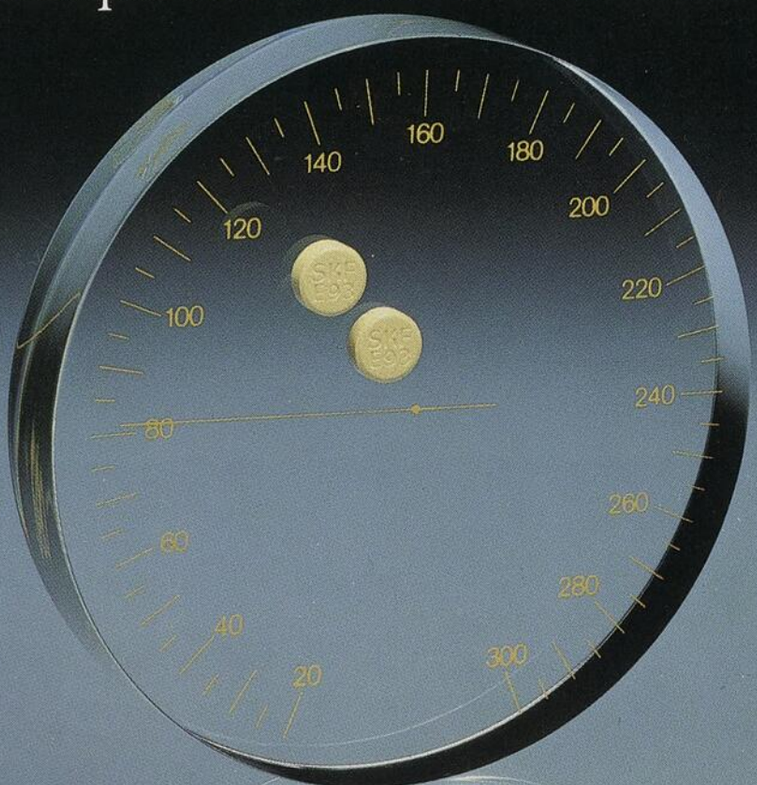
Inscription du conjoint et des enfants (12 ans et plus) :

Indiquer les noms, dates de naissance et numéros d'assurance-sociale (un numéro temporaire sera fourni sur demande) sur une feuille supplémentaire.

Ci-inclus un chèque de . . . . . $, fait à l'ordre de l'Association des médecins de langue française, couvrant les frais d'inscription de . . . . personnes pour un voyage à la Baie James (LG-4), le vendredi 28 mai 1982.

QUAND L'ÉQUILIBRE POTASSIQUE EST UNE SOURCE D'INQUIÉTUDE

La façon logique et simple de limiter la fuite potassique liée au traitement diurétique



Abaisse la tension artérielle—Conserve le potassium

Dyazide®

(25 mg d'hydrochlorothiazide, 50 mg de triamtérène)

SK&F
une société SmithKline

Renseignements thérapeutiques page 280

Voltaren®

Attendu par un bon nombre de vos patients.



Ostéo-arthrite

provoquée par le surmenage.

Voltaren parce que :

- son puissant effet contre la douleur et l'inflammation a été démontré à maintes reprises dans des études cliniques mondiales.

BIBLIOTHÈQUE NATIONALE DU QUÉBEC
REÇU LE
MAI 26 1982

Ostéo-arthrite

mauvaise tolérance au traitement antérieur.

Voltaren parce que:

- c'est une substance chimique nouvelle et différente qui pourtant a déjà fait ses preuves dans le monde entier.
- son effet sur la muqueuse gastrique et les pertes sanguines sont considérablement moindres comparativement à l'AAS.[1]
- le comprimé est petit et facile à avaler ce qui entraîne une meilleure observance du traitement.





Arthrite rhumatoïde

récidive

Voltaren parce que:

- il procure un soulagement de la douleur et un bon contrôle de l'inflammation ainsi qu'une tolérance désirable. Ces attributs sont essentiels à tout médicament anti-arthritique lorsqu'un traitement au long cours s'impose.

Dans l'ostéo-arthrite et l'arthrite rhumatoïde

Voltaren

(diclofénac sodique)

le médicament que nombre d'arthritiques attendaient.

Geigy
Dorval, Québec H9S 1B1

PAAB
CCPP

1. Uthgenannt, H:
Compte rendu d'un Symposium au cours du VIIIe Congrès européen de rhumatologie, Helsinki, 1975.

G-1005

Renseignements thérapeutiques page 279